

만성 C형 간염에 대한 α -interferon 치료 후 ALT치의 변화

영남대학교 의과대학 내과학교실

이헌주

서 론

1989년 non-A, non-B hepatitis(NANBH) 중에서 비경구적으로 감염되는 주요원인 agent의 genome을 cloning하여 핵산서열을 밝히고 이를 hepatitis C virus(HCV)라 부르게 되었다¹⁾. 곧이어 이를 이용하여 재조합한 바이러스 항원을 이용하여 HCV에 대한 항체(anti-HCV)검사²⁾와 중합효소 연쇄반응을 이용한 HCV RNA genome 확인검사로서 HCV의 감염여부와 C형 간염 진단 및 치료효과 관찰이 가능하게 되었다³⁻⁴⁾.

HCV에 의한 C형 간염은 쉽게 완치되지 않는 질환으로 만성간염, 간경변증 및 간세포암 발생과의 관련성도 인정되어⁵⁻¹⁰⁾, 그 치료는 임상적으로 주요한 과제의 하나라 할 수 있다. 최근 C형 간염의 진단이 가능하게 된 이후 만성 C형 간염의 치료목적으로 사용하는 interferon 제제는 HCV가 확인되기 이전 1986년부터 NANBH 환자들을 대상으로 사용하여 왔고 그 결과 부분적인 치료효과를 거두고 있다는 국외보고들이 계속 되고 있기에¹¹⁻¹⁷⁾, 저자는 만성 C형 간염환자에 대한 α -interfe-

ron 치료효과를 혈청 alanine aminotransferase (ALT)치 검사로써 경과관찰하여 다음의 성적을 얻어 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1991년 5월부터 1992년 9월 사이에 영남대학교 의과대학 부속병원 내과에서 anti-HCV 양성이며 임상적으로 초기간경변증 및 간조직검사상 만성 간염으로 진단된 C형 간염 환자 16명 대해 "a-interferon (alpha-2b: "Intron A" Schering Corp., Kenilworth NJ) 300만 단위를 주 3회로 1개월에서 9개월(평균 4.0개월)동안 피하주사하였고 치료 후 1개월에서 18개월 (평균 7개월)까지 관찰하였다. 간기능검사는 치료시작전 적어도 3개월 이상에 걸쳐 수주 간격으로 3회 이상 실시하였으며 'YO-YO' 형태의 급성 악화가 없는 간기능이 안정된 기간동안 조사한 혈청 ALT치를 평균하여 기준으로 치료를 시작하였고 그후 1주 내지 수주 간격으로 치료 중단시까지 말초혈액검사와 간기능검사를 시행하였다. 또 비치료군에서의 ALT치의 변화를 알기 위해서 8

명의 만성 C형 간염 환자를 대조군으로 하여 경과를 관찰하였다.

성 적

치료기간은 1개월에서 9개월까지 다양했으며 2명의 환자는 치료 1개월과 2개월째에 중단하였고 또 다른 2명에 있어서는 1개월 후와 3개월 후 각각 150만 단위로 감량 치료하였는데 중단의 이유는 심한 피로감, 경제적 어려움 및 ALT치의 조기정상화로 인한 치료의 무감의 상실이 주였고 감량의 이유는 심한

전신쇠약, 피로감, 체중감소 및 백혈구감소 등의 부작용때문이었다. α-interferon으로 치료받은 16명의 환자중 ALT치가 치료중 정상으로 감소된 환자는 11명(68.8%)이었으며 거의 모든 환자에서 치료전의 평소 ALT치보다 감소되는 경향을 보였으나 8번 환자의 경우 치료전 수치보다 일시 증가되기도 하였다 (Table 1). 반면에 α-interferon으로 치료받기전 환자들과 비치료군 8명에서는 3개월 이상의 관찰기간동안 ALT의 점차적, 지속적 감소를 현저히 보인 사람은 아무도 없었다.

Table 1. The Response To αInterferon Therapy By ALT Levels

Case No.	Agl/Sex	Liver biopsy	Duration of therapy	ALT(IU/L)*		FINAL ALT after treatment (mo)	Time to the normal or to the lowest ALT during therapy (mo)	Side effect that affected on treatment schedule	
				Before	3M 6M				
1	56/M	cirrhosis	3	128	43	50 (1)			
2	34/F	CPH	3	152	20	19 (1)	N(0.5)		
3	60/M	CAH	9**	192	70	39	51 (6)	N(5.0)	weakness, leukopenia
4	62/F	CH	6	210	19	25	19 (7)	N(1.5)	
5	66/M	CAH early cirrhosis	2**	193			79 (2)	117(0.75)	weakness, leukopenia, weight loss
6	43/M	CAH	4	214	25		33 (3)	N(1.5)	
7	55/M	CAH, early cirrhosis	3.5	114	29		40 (15)	N(0.75)	
8	54/F	CAH	4	203	115		24*** (14)	115(3.0)	
9	69/M	CAH early cirrhosis	3	294	40		25 (4)	N(2)	weakness weight loss
10	48/M	CAH	3	161	24		25 (18)	N(1.0)	
11	54/M	CAH early cirrhosis	7	205	88	129	122 (3)	70(2.5)	
12	21/M	CAH	1	224			94 (7)	N(1.0)	
13	24/F	CAH	3	175	72		209 (13)	52(1.0)	weakness, weight loss
14	49/F	CAH	6	133	28	15	20 (9)	N(0.5)	
15	36/M	CAH	3	285	35		(1)		
16	45/M	CAH	3	254	32		20 (12)	N(1.2)	

CAH : chronic active hepatitis, mo : month

* Serum ALT levels at pretreatment, 3rd and 6th mo of therapy. (normal : 40 IU/L)

** Half dose after 3 and 1 mo of therapy.

*** Under the treatment of dihenyl dimethyl dicarboxylate.

치료 후 ALT치가 정상화된 시기는 대부분 1개월 전후였고 3, 5, 8번 및 11번 환자와 같이 치료 1개월 전후에 정상화되지 않는 경우는 그 이후에도 정상화되기 어렵거나 정상인 된 이후에도 다시 ALT치의 왕복을 나타냈다. 치료 중단 6개월 이후에도 ALT치가 정상인 환자는 9명중 4명(44.4%)였다(Table 1).

고 찰

C형의 감염의 진단은 현재 대부분의 병원에서는 환자의 혈청중 HCV에 대한 항체 존재 검사로서 이루어지나 이 항체검사가 실제 진행중인 HCV 감염을 의미하는 것과 일치하지 않으며 단순한 과거감염 흔적으로서 위양성 또는 window period중의 위음성반응을 나타낼 수도 있다¹⁷⁻¹⁹⁾ 즉 현재 사용중인 anti-HCV 검사가 음성인 만성간질환 환자에서도 중합효소연쇄반응검사를 HCV RNA가 확인되어 C형 감염으로 진단되기도 하며¹⁶⁾, 더우기 HCV RNA에는 여러 형태의 strain이 보고되어 있으며¹⁹⁾ HCV 자체를 확인하여 진단할 수 있는 쉽고 간편하며 일관성있는 정확한 검사가 없는 실정이다. 최근 interferon 치료에 대한 C형 감염의 치료성적을 정확히 평가하는 검사로서 중합효소연쇄반응검사로 치료경과를 관찰한 보고가 있으나^{12, 15-17)}, 중합효소반응검사는 아직 보편화되어 있지 않고 임상에서 간편히 이용하지 못하는 실정이다. 만성 C형 감염에 대한 α -interferon 치료성적을 중합효소연쇄반응을 이용하여 치료효과를 조사한 보고^{13, 15-17)}에서 보면 치료중단 후 ALT치가 다시 오르기 전인 정상상태에서 HCV RNA가 먼저 양성으

로 나타난다고 보고했지만 적어도 간기능검사상 ALT치가 정상화되지 않고서는 HCV RNA의 소실도 기대할 수가 없으므로 일차적으로 간편한 ALT치의 검사 관찰만으로도 α -interferon 치료효과를 어느정도 평가할 수 있을 것으로 사료된다.

저자의 결과에서 1개월에서 9개월(평균 4.0개월)에 걸친 α -interferon 치료기간중 8번과 11번 환자를 제외한 14명(18.5%)에서 ALT치가 점차적으로 감소되었고 이중 11명(68.8%)에서는 정상화 되었으며 치료 후 1개월에서 18개월까지 관찰하였는데 이중 치료중단 6개월 이후의 환자 9명중 4명(44.4%)에서 지속적인 정상 ALT치를 보였다. Chayuma등¹³⁾에 의하면 1내지 2개월의 interferon 치료후 6개월 후까지 HCV RNA가 음성인면서 ALT치가 정상인 환자가 16명중 5명(31.3%)이었고 나머지에서 치료중 저하 또는 정상화되었던 ALT치가 다시 상승되었다 한다. Davis등¹²⁾에 의하면 6개월간의 치료 후 6개월 후의 ALT치가 46%에서 정상이었다고 하며 Shindo등¹⁵⁾에 의하면 12개월 이상의 치료 후 3내지 6년간의 장기관찰 후의 ALT가 10명중 6명에서 정상이었다고 하였다. Hoofnagle등¹¹⁾에 의하면 10명의 환자를 12개월까지 interferon으로 치료하여 관찰하던중 8명에서 ALT치가 급속히 감소하여 정상 또는 거의 정상치에 도달하였으나 4개월 후 치료를 중단한 2명에서 즉시 ALT치의 재상승이 있었고 계속 치료중인 환자에서는 지속적 ALT치의 개선이 있었다고 하였다.

이상의 여러 보고는 물론 동일한 조건하에서 α -interferon의 효과를 관찰한 것이 아닌데 즉 투여양, 투여기간 및 관찰기간이 일정치는

않았으며 저자의 경우도 대상환자들간의 치료기간이나 관찰기간이 일정치 않았으나 치료기간중의 ALT치의 감소, 치료중단 후의 ALT치의 정상유지율은 타보고들과¹¹⁻¹³⁾ 유사하였다. 또 저자의 결과로 보아 거의 대부분의 환자에서 치료시작 1개월 전후에서 ALT치가 정상화되었으며 이는 이미 밝혀진 바와 같다²⁰⁾. 그러나 12개월 이상 장기 치료한 보고¹⁵⁾에서 장기간 관찰 후에도 60%에서 ALT치의 정상 유지 및 HCV RNA 음성을 나타낸 것과 저자의 경우 여러 사정으로 단기간의 치료만 받은 환자에서 투약 중지 후 즉시 ALT치가 상승을 나타낸 여러 환자에 대한 경험으로 미루어 보아 어느정도 이상의 장기간의 투여가 지속적 ALT치의 정상화나 감소를 위해서 필요한 것으로 사료되며 1개월 전후로 정상화되지 않는 환자에서는 장기간의 치료로 점차 ALT치가 정상화 또는 정상 가까이 낮아질 수 있으나 치료 중지 후 재상승이 있을 가능성이 많을 것으로 사료된다. 따라서 이미 밝혀진 바²⁰⁾와 같이 더 나은 치료효과를 위해서는 치료시작부터 ALT치의 정상화까지의 기간이나 ALT치의 증가나 호전속도를 참고하여 투약기간이나 양을 변화시켜 보는 것이 도움이 될 것으로 사료된다.

요 약

HCV에 감염된 환자중 반이상은 만성간염 환자로 이행되며 이중 20% 정도에서는 간경변증 환자가 된다고 하며 그의 간세포암 발생과의 관련성도 높다고 한다. 혈청으로 인한 각종 감염병로를 차단하는 것이 현재로서는 가장 확실한 C형 간염의 관리방법이긴 하나

약 반수정도의 환자는 산발형의 감염으로 뚜렷한 원인을 찾지 못하고 있다. 따라서 만성 C형 간염의 치료는 주요한 과제의 하나이며 최근 interferon 제제로 치료하여 ALT치의 정상화, 혈청 HCV RNA의 소실 및 간조직검사상의 상태개선이 가능하다는 국외의 희망적 보고들이 계속되고 있음은 다행한 일이며 이 보고내용에는 간편한 ALT치 검사가 치료경과 관찰 및 판정의 지표로 사용될 수 있음을 시사하고 있다.

저자는 1991년 5월부터 1992년 9월 사이에 영남대학교 의과대학 부속병원 내과에 내원하여 혈청 anti-HCV가 양성이며 임상적으로 초기간경변증 및 간조직검사상 만성간염 진단된 환자 16명에 대해 α -interferon 300만 단위를 주 3회, 1-9(평균 4.0)개월동안 피하주사하고 그 후 1-18(평균 7.0)개월후까지의 ALT치를 조사하였다. 치료중 대부분의 환자에서 ALT치의 감소가 있었으나 2명에서는 치료중 다시 상승되었다. 치료중단 후 6개월 이후에도 계속적으로 정상 ALT치를 보인 경우는 9명중 4명(44.4%)였다. 대부분 환자에서 ALT치의 정상화는 치료시작후 1개월 전후에 관찰되었으며 치료중 ALT치의 파동이 있거나 늦게 정상화된 환자에서는 치료중단 후에도 ALT치의 파동이 있거나 정상 ALT치가 유지되지 않았다. 따라서 만성 C형간염 환자에서 α -interferon의 치료는 간기능 개선에 도움이 되나 더 나은 성적을 위해서는 투약양과 기간을 치료에 따른 환자의 검사결과에 따라 변화시켜 사용하는 것이 도움이 될 것으로 여겨지고 이 치료에 전혀 반응이 없는 환자들에 대한 연구도 병행되어야 할 것으로 생각되며 또한 우리나라에서도 치료 후 장기간의 경과관찰,

HCV RNA 검사 및 HCV genotype에 관한 연구로서 만성 C형 간염에 대한 α -interferon 치료효과를 더 정확히 평가해야 할 것으로 사료된다. 또한 최근에는 만성 C형간염의 α -interferon 치료 후의 장기효과에 영향을 미칠 수 있는 여러조건들²¹⁾ 즉 나이, 간경변의 유무, 치료전 NCV-RNA양 및 HCV와 genotype 등이 관심의 대상이 되기 시작하였으므로 향후 이점들에 대해서도 관찰이 시도되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: Isolation of a c DNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359-362, 1989.
2. Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, Gintnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 362-364, 1989.
3. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW, Bonino F, Saracco G, Lee C, Rosenblatt J, Choo Q-L, Houghton M: Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 335: 1-3, 1990.
4. Cristiano K, Baker B, Di Bisceglie A, Feinstone S: Detection of hepatitis C viral RNA the polymerase chain reaction. In Hollinger FB, Lemon S, Margolis HS: *Viral hepatitis and liver disease*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1991, pp 374-376.
5. Dienstag JL: Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology* 85: 439-462, 1983.
6. Bradley DW, Maynard JE: Etiology and natural history of post-transfusion non-A, non-B hepatitis. *Semin Liver Dis* 6: 56-66, 1986.
7. Resnick RN, Stone KS, Antonioli D: Primary hepatocellular carcinoma following non-A, non-B hepatitis. *Dig Dis Sci* 28: 908-911, 1983.
8. Gillian JH, Geisinger KR, Richter JE: Primary hepatocellular carcinoma after chronic non-A, non-B hepatitis. *Ann Intern Med* 101: 794-795, 1984.
9. Kiyosawa K, Akahama Y, Nagata A, Furuta S: Hepatocellular carcinoma after non-A, non-B hepatitis. *Am J gastroenterol* 78: 777-781, 1987.
10. Tremolada F, Benvegna L, Casarin C, Pontisso P, Tagger A, Albeti A: Antibody to hepatitis C virus in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1: 300-301, 1990.
11. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Bisceglie, AD, Peters M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA: Treat-

- ment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Engl J Med* 315 : 1575-1578, 1986.
12. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP, Garey W, Jacobson IM, Payne J, Dienstag JL, VanThiel DH, Tamburro C, Lefkowitz J, Albrecht J, Meschivitz C, Ortego TJ, Gibas A, Hepatitis Interventional Therapy Group: Treatment of chronic hepatitis with recombinant interferon alfa. *N Engl J Med* 321 : 1501-1506, 1989.
 13. Chayama K, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Matsumoto T, Sakai Y, Kobayashi M, Unakami M, Morinaga T, Kumada H: Effect of interferon administration on serum hepatitis C virus RNA in patient with chronic hepatitis C. *Hepatology* 13 : 1040-1043, 1991
 14. Saez-Royuela F, Porres JC, Moreno A, Castillo I, Martinez G, Galiana F, Carreno V: High doses of recombinant α -interferon or γ -interferon for chronic hepatitis C: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 13 : 327-331, 1991.
 15. Shindo M, DiBisceglie AM, Hoofnagle JH: Long-term follow-up patients with chronic C treated with α -interferon. *Hepatology* 15 : 1013-1016, 1992.
 16. Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Castillo I, Garcia-Novo MD, Santos M, Navas S, Carreno V: Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant interferon α : A pilot study. *Hepatology* 16 : 882-885, 1992.
 17. Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, Ueda K, Takehara T, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T: Detection of hepatitis C virus RNA in serum of patients with chronic hepatitis C treated with interferon- α . *Hepatology* 15 : 37-41, 1992.
 18. Nishiguchi S, Kuroki T, Ueda T, Fukuda K, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, Kobayashi K, Otani S, Hayashi N, Shikata TY: Detection of hepatitis C virus antibody in the absence of viral RNA in patients with autoimmune hepatitis. *Ann Int Med* 116 : 21-25, 1992.
 19. Kim BS: Hepatitis C virus in Korea. In Syllabus of the plenary lectures of the 8th biennial scientific meeting, Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Seoul, 1992, pp 109-131
 20. Sherlock S, Dooley J: Diseases of the liver and biliary system. 9th ed, Blackwell Scien. Publi, London, 1993, pp316-317.
 21. Colombo M: Predictive factors that response to interferon in hepatitis C. International symposium on viral hepatitis and liver disease the 8th triennial congress, Tokyo, 1993, p45

- Abstract -

Effect of α -Interferon Treatment on Serum ALT Levels in Patients with Chronic Hepatitis C

Heon Ju Lee

*Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

The prognosis of chronic hepatitis C is very variable. In some, the disease is progressive and cirrhosis can develop from chronic hepatitis C. Hepatitis C virus (HCV) may act as a trigger towards hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Interferon has been used for the treatment of chronic hepatitis C in abroad. 16 patients with chronic C liver disease were treated with α -interferon (alfa-2b; "Intron A" Schering Corp. Kenilworth, NJ).

All patients were given α -interferon in subcutaneous doses of 3 million units three times weekly for 1 to 9 months. During therapy, CBC and ALT levels were checked weakly to monthly. After therapy, patients were followed for 1 to 8 months. Among 16 patients treated with α -interferon, progressive decrease of ALT levels was observed in 14 (87.5%). In 11 patients (68.8%), ALT levels fell into the normal range during therapy, and in 9 of 11, within one month after therapy.

6 months after the completion of therapy in 4 of 9 patients (44.4%) whose ALT levels were in the normal range. α -interferon seems to have effect in controlling disease activity in patients with chronic hepatitis C. But the changes in the usage of α -interferon, dose and duration, long term follow up and more convenient and simple tests for HCV detection are recommended for the better effect and the exact evaluation on the effect of α -interferon therapy in patients with chronic hepatitis C.

Key Words : Chronic hepatitis C, α -Interferon, ALT