2017년 C형간염 치료 업데이트

서울대학교 의과대학 내과학교실

정 숙 향

C형간염바이러스(hepatitis C virus, HCV)는 1989년도에 수혈 후 간염의 주원인으로 발견되었다. 전세계 인구의 1.6%, 약 1억 1500만명이 HCV에 감염되어 있으며, HCV 감염은 만성간염, 간경변증 및 간세포암종의 주요 원인이다. 우리나라 간경변증 및 간암 환자의 약 10-15%는 HCV감염이 원인이다. 2009년 우리나라 성인 HCV 유병률은 0.78%로 약 29만명의 감염자가 있을 것으로 추산되었다. 최근 간학회에서 발표된 연구결과 2015년 우리나라 성인 HCV 항체유병률은 0.60%로 2009년에 비해 감소하는 추세를 보였다.

HCV 치료제는 1990년대 인터페론 단독요법으로 치료성공률이 불과 10%에 불과하였으나, 이후 약 20년동안 페그인터페론 알파와 리바비린의 병합요법으로 치료성공률은 약 50%로 향상하였다. 2014년부터 경구 항바이러스 치료제인 direct acting antiviral agents(DAA)의 성공적인 개발로 치료성공률이 90% 이상으로 향상하였다. 치료성공률은 항바이러스 치료 종료 후 12주 또는 24주에 검사한 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태(sustained virological response, SVR)로 정의하는데 이는 실제적 HCV의 박멸을 의미한다. 즉, 3-6개월의 경구 항바이러스 치료제로 치료하면 만성 C형감염을 완치시키게 되었다. 그러나 치료 전에 이미 간경변증으로 진행한 경우에는 HCV치료로 SVR에 도달하여도 간암 발생 위험이 잔존하므로 HCV 박멸이 간경변증의 완치를 의미하지는 않는다. 따라서 일부 환자들, 즉 치료 전에 간경변증이나 진행된 간섬유화가 있었던 환자들에서는 C형간염 치료 후 SVR에 도달하더라도 간암의 감시검진을 평생 지속해야 한다.

2004년 대한간학회 C형간염 치료 가이드라인이 처음 제정된 이후 2013년과 2015년 치료 가이드라인 개정되었으며, 2017년 11월에 약제부분에 대한 대한간학회 치료가이드라인 업데이트가 발표될 예정이다. 본 강의에서는 유전자형 1형 및 2형 만성간염 및 대상성 간경변증 환자에서 C형간염 경구치료제를 이용하는 치료법의 현황을 요약하고 향후 치료 전망을 다루고자 한다.

1. 국내 및 국외에서 처방되는 C형간염 경구치료제의 분류 및 치료원칙

HCV는 약 9600 kb 의 염기를 가진 RNA 바이러스로 간세포 내로 들어가면 세포질에서 약 3000개의 아미노산을 가진 단일 다단백으로 번역된다. 이 다단백은 숙주 및 HCV 단백분해효소에 의해 HCV 구조단백(Core, E1, E2) 및 비구조단백(p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B)으로 잘라진다. 이렇게 잘라진 비구조단백들이 세포질 내 소포체(endoplasmic reticulum)에서 모여 HCV RNA 증식에 주된 역할을 한다. HCV 증식에 관여하는 비구조단백 중에 NS3/4A(단백분해효소), NS5A 및 NS5B(뉴클레오시드 중합효소)가 현재 개발된 DAA의 주된 약물 표적이다. 즉, DAA는 NS3/4A 단백분해효소억제제(protease inhibitor, PI), NS5A 억제제 및 NS5B 중합효소억제제로 구분된다.(Fig. 1)

HCV는 매우 빨리 증식하고 오류발생률이 높은 중합효소(HCV RNA-dependent RNA polymerase) 에 의해 증식하면서 염기서열의 변이가 심하게 존재한다. HCV의 염기서열 변이에 따라 6개의 유전자형(genotype)으로 구분되는데(1~6형) 각 유전자형 간에는 약 30%의 염기서열에서 차이가 난다. 또 동일한 유전자형이라도 약 20%의 차이를 보이는 유전자아형(sub-genotype)으로 구분되는데 예를 들어 HCV 유전자아

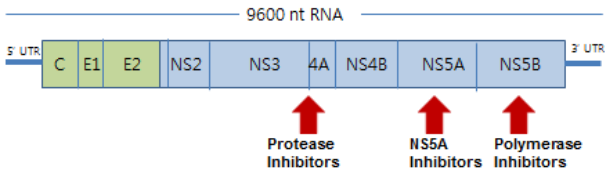

Figure 1. HCV 유전자 및 단백질 모식도 및 항바이러스약제 목표부위

Table 1. 2017년 10월 국내 승인 및 급여 인정되는 C형간염 경구 치료제

성분명	상품명	용법	비고(급여비용을 표시하였고, 환자부담금은 30%에 해당)
Sofosbuvir (400 mg 정제) (27656원/정)	SOVALDI	1정 1일 1회 식사와 상관없이 복용	GT* 2에서 리바비린과 병합요법 12주 비용은 2274만원
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg, 정제) (357142원/정)	HARVONI	1정 1일 1회 식사와 상관없이 복용	GT1a/1b 일부에서 12주 치료 12주 비용은 3000만원
Daclatasvir (60 mg 정제) (41114원/정)	DAKLINZA	1정 1일 1회 식사와 상관없이 복용	GT* 1b에서 내성검사 필수 Daclatasivr+asunaprevir 24주 비용은 864만원
Asunaprevir (100 mg 캡슐) (5154원/캡슐)	SUNVEPRA	1일 2회 식사와 상관없이 복용	GT* 1b에서 Daclatasvir와 병합요법 비대상성 간경변증은 금기
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OPr) (12.5 mg/75 mg/50 mg, 정제) (54333월/정)	VIEKIRAX	1일 2회 식사와 상관없이 복용	비대상성 간경변증은 금기
Dasabuvir (250 mg 정제) (5053원/정)	EXVIERA	1일 2회 식사와 함께 복용	GT* 1b 및 1a에서 OPr과 병합치료 12주비용 999만원
Elbasvir /grazoprevir (50 mg/100 mg 정제) (130,043원/정)	ZEPATIER	1일 1회 식사와 상관없이 복용	비대상성 간경변증은 금기 12주 치료비용 1092만원

*GT, genotype

형 1a형과 1b형은 DAA 치료 약제에 따라 반응에 차이가 난다. 따라서 만성 C형간염 환자를 치료하기 위해서는 혈중 HCV RNA 농도 측정과 HCV 유전자형 검사 및 유전자형 1형의 경우 유전자아형이 1a인지 1b인지를 확인해야 한다. 우리나라 환자에서 흔한 HCV 유전자형은 1b형(53%)과 2형(45%)이며, 유전자형 1a형은 약 3%, 유전자형 3, 4 및 6형이 각각 0.8%, 0.2% 및 1%로 보고되었고, 아직 유전자형 5형은 보고가 없다. 또, 빠른 변이종의 출현으로 인해 작용기전이 다른 최소 2가지 이상의 DAA약제를 병합치료 해야 한다.

만성 C형간염 환자들 중 15-56%에서 10-20여년의 기간을 거치면서 간경변증으로 진행하게 되고, 간경변증 환자에서 연간 1-7%에서 간세포암이 발생하며 연간 3-6%에서 비대상성 간경변증으로 진행한다. 간섬유화 정도가 질병 진행을 예측하는 가장 중요한 지표이므로 간섬유화 단계가 높을수록 치료의 우선대상이 되지만 실제적으로는 모든 C형간염 환자들이 치료 대상이다.

DAA치료의 일반 원칙은 각 환자의 간기능 및 콩팥기능을 고려하여 약제 선택을 해야 하고, 기존에 복용하고 있는 약물과 DAA간에 약물상호작용 여부를 치료 전에 반드시 확인해야 한다(www.hepdruginteractions.org). 일반적으로 HCV 단백분해효소 억제제인 asunaprevir, grazoprevir, paritaprevir, gelcaprevir, voxilaprevir는 간독성 가능성이 있어 비대상성 간경변증 환자에서 금기가 되며, HCV 중합효소단백억제제인 sofosbuvir 또는 ledipasvir/sofosbuvir 는 심한 콩팥기능 장애가 (GFR<30 ml/min) 있는 환자에서 금기가 된다. 또, amiodarone을 포함하는 항부정맥제 치료자도 sofosbuvir 포함하는 DAA 치료에 상대적 금기가 된다.

2. 국내에 승인된 C형간염 경구치료제의 종류와 적응증

2017년 10월 현재 국내에서 승인되고 의료보험 급여처방이 가능한 DAA 약제는 다음과 같다: 1) sofosbuvir (소발디, 1일 1회 복용), 2) ledipasvir/sofosbuvir (하보니, 1일 1회 복용), 3) Elbasvir/grazoprevir(제파티어, 1일 1회), 4) Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (비키라정, 1일 2정 1회)+/-Dasabuprevir(엑스비에라, 1일 2회), 5) sofosbuvir+daclatasvir, 6) daclatasvir(다클린자, 1일 1회)+asunaprevir(순베프라 1일 2회) 병합요법.(Table 2)

유전자형 1b형 초치료 만성간염 및 대상성 간경변증 환자에서는 1) elbasvir/grazoprevir 1정을 매일 12주 투여, 2) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuprevir 병합치료 12주, 3) daclatasvir+asunaprevir 병합요법 24주 (치료전 내성관련변이 검사 NS5A 내성관련변이가 검출되지 않을 경우), 4) ledipasvir/sofosbuvir 1정을 12주 치료 (daclatasvir+asunaprevir 병합요법을 할 수 없는 경우; 비대상성 간경변증, 부작용, 등).

Table 2. 만성 C형간염 유전자형 1,2형 환자에서 간경변증 유무 및 과거 치료경험에 따른 경구 치료제의 급여인정 기준에 따른 치료약제의 선택

	유전자형 1형 초치료자		유전자형 1형 (인터페론)치료 경험자		유전자형 2형 초치료 및 치료경험자
	유전자형 1b 간염/대상성간경변증	유전자형 1a 간염/대상성간경변증	유전자형 1b 간염/대상성간경변증	유전자형 1a 간염/대상성간경변증	유전자형 2 간염/대상성간경변증
Ledipasvir/sofosbuvir	*사용불가 시 12주/12주+리바비린	12주/12주+리바비린	*사용불가 시 12주/12주+리바비린	12주/12주+리바비린	
Elbasvir/grazoprevir	12주	12주 (내성검사 음성)**	12주	12주 (내성검사 음성)**	
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OPr)+Dasabuvir	12주	12주(리바비린 추가)/24주+리바비린	12주	12주(리바비린 추가)/24주+리바비린	
Daclatasvir+Asunaprevir*	24주 내성검사 음성		24주 내성검사 음성		
Sofosbuvir+Ribavirin					12주/16주
Daclatasvir+Sofosbuvir		12주		12주	12주

* Daclatasvir+Asunaprevir 요법
** 일반적 치료가이드라인은 내성이 없을 경우 12주, 내성이 있을 경우 리바비린과 함께 16주를 추천하나 현재 급여인정기준은 12주로 되어있음. 따라서 현재로서는 내성검사에서 음성인 경우만 사용하는 것이 좋다.

유전자형 2형 만성 C형간염 환자들에서는 소발디와 리바비린(체중 75kg 이상에서는 하루 1200 mg, 75kg미만에서는 하루 1000 mg을 2회 분복) 12주 병합치료가 권고되는데 대상성 간경변증 환자에서는 16주로 치료기간을 연장한다 리바비린을 사용할 수 없는 환자에서는 daclatasvir+sofosbuvir 병합요법으로 12주 치료할 수 있고, 이상의 약제사용이 여의치 않으면 페그인터페론과 리바비린 병합요법 24주로 치료.

유전자형 1a 초치료 만성간염 및 대상성 간경변증 환자에서는 1) ledipasvir/sofosbuvir 1정을 12주치료, 2) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuprevir 병합치료 12주가 간경변증이 없으면 추천되고, 간경변증이 있으면 리바비린을 추가하여 24주 치료, 3) elbasvir/grazoprevir 1정을 치료전 NS5A 내성검사가 음성일 경우 매일 12주 투여, 내성이 있으면 리바비린과 병용하여 16주가 추천되지만, 현재 급여기준은 12주치료만 인정됨. 4) daclatasvir+sofosbuvir 병합요법 12주 치료(간경변증에서는 리바비린 추가)

DAA 치료 중 및 치료종료 후 모니터링은 치료 4, 8, 12-24주에 HCV RNA검사를 시행하고 치료 4주에 HCV RNA가 검출될 경우 치료 6-8주에 재검하여 바이러스 돌파가 있으면 약제를 중단한다. 치료기간 중에 각 약제의 부작용에 따른 간기능, 콩팥기능 및 일반혈액검사 모니터링에 필요하고 리바비린을 사용할 경우 남녀 모두 치료기간 및 치료종료 후 6개월까지 피임하도록 설명해야 한다. DAA 치료 종료 후 12주에 HCV RNA농도를 측정하여 SVR도달 여부를 확인하여야 하며, SVR에 도달한 경우에도 치료 전에 진행된 간섬유화가 있었던 환자는 간세포암종 감시검진과 간경변증의 일반 합병증 관리가 필요하다.

특수 상황으로 만성콩팥병 및 투석을 받는 C형간염환자에서 1) grazaprevir+elbasvir, 2) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuprevir 3) daclatasvir+asunaprevir 로 치료할 수 있다. 또, B형간염과 C형간염이 중복된 경우 C형간염 치료 후 B형간염의 재활성화가 일어날 수 있으므로 주의가 필요하다.

3. C형간염 치료의 향후 전망

구미에서는 이미 승인되었으나 국내에 승인되지 않은 새로운 약제들로는 1) glecaprevir/pibrentasvir 2) sofosbuvir/velpatasvir, 3) sofosbur/velpatasvir/voxilaprevir 가 있어 유전자형 1-6형까지 12주 치료로 거의 100%에 육박하는 임상시험 성적을 보여주고 있다. 이러한 약제들은 현재 국내 급여인정된 약제들에 실패한 환자들에게 2차치료제로 사용될

수 있으므로 향후 새로운 치료의 기회로서 국내에서도 급여 인정이 되어야 한다.

새로운 C형간염 치료제인 DAA 병합치료는 거의 부작용 없이 90% 이상에 달하는 SVR률을 보여 대부분의 만성 C형간염 환자들에서 완치를 시킬 수 있다. 그러나 고가의 약제 비용과 약제간 상호반응, 약제내성 변이의 출현 등의 문제도 발생하므로 비용효과를 고려한 합리적이고 적극적인 치료전략이 필요하다. 한편, 간경변증으로 진행하기 전에 C형간염을 완치시킴으로써 국가적인 질병부담을 줄이기 위해 C형간염 유병률이 높은 인구 집단을 대상으로 시행하는 국가적 선별전략이 필요하다.

References

1. Kim, D. Y., et al. (2013). A nationwide seroepidemiology of hepatitis C virus infection in South Korea. Liver Int, 33, 586-594.
2. Seong, M. H., et al. (2013). Clinical and epidemiological features of hepatitis C virus infection in South Korea: A prospective, multicenter cohort study. J Med Virol, 85, 1724-1733.
3. The Korean Association for the Study of the Liver (KASL). (2016). KASL clinical practice guidelines:management of hepatitis C. Clin Mol Hepatol, 22, 76-139.
4. 정숙향. 만성C형간염의 새로운 치료약제. 대한의학협회지 2015;58:1154-1158