

특집(Special Review) – C형 간염의 치료

특수한 경우의 C형 간염 치료: 간경변증

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

곽금연

Treatment of Hepatitis C in Special Conditions: Liver Cirrhosis

Geum-Youn Gwak

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Acquiring a sustained virological response (SVR) in patients with cirrhosis or advanced hepatic fibrosis reduces liver disease-related mortality and the incidence of hepatocellular carcinoma. However, the SVR rate of the current standard of care, which is combination therapy with peg-interferon-alpha and ribavirin, is significantly lower, and treatment-related complications occur more frequently in patients with cirrhosis. Thus, antiviral treatment should be individualized in this population. This review highlights the issues associated with anti-hepatitis C virus treatment in patients with compensated and decompensated cirrhosis. (Korean J Med 2015;88:643-646)

Keywords: Hepatitis C; Cirrhosis; SVR; Antiviral therapy

서론

간경변증 혹은 진행된 간섬유화 환자에서 항바이러스 치료에 의해 sustained virological response (SVR)에 도달하면 간질환으로 인한 사망률과 간세포암증 발생 빈도가 낮아진다 [1-4]. 하지만 간경변증 환자들은 간경변증이 없는 환자들에 비해 특히 현재의 표준 치료인 폐그인터페론 알파와 리바비린 병합치료는 항바이러스 효과가 유의하게 낮고 치료 약제에 의한 부작용 발생 빈도가 높아 치료 대상의 선정과 치료 중 모니터링에 신중을 기해야 한다.

한편 최근 국내에서 허가를 받은 경구용 C형 간염 치료제

(direct acting antivirals)의 경우, 간경변증 환자들에서의 치료 성적과 부작용 빈도가 폐그인터페론 알파와 리바비린 병합 치료에 비해 월등히 우수하여 경구용 C형 간염 치료제 사용이 가능한 나라에서는 이를 기본으로 하는 치료법이 보편화되고 있으며, 이에 발맞추어 국내에서도 조만간 경구용 C형 간염 치료제를 포함하는 치료 가이드라인이 새롭게 선보일 전망이다.

이번 종설에서는 현재의 표준 치료인 폐그인터페론 알파와 리바비린 병합치료를 중점적으로 다루되, 경구용 C형 간염 치료제에 대해서는 주요 연구 결과들과 이를 이용한 외국에서의 치료 가이드라인을 짧게 소개하도록 하겠다.

Correspondence to Geum-Youn Gwak, M.D., Ph.D.

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: gy.gwak@samsung.com

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 론

대상성 간경변증 환자의 치료

간경변증 환자들 가운데 정맥류 출혈, 복수, 간성뇌증 등 의 비대상성 합병증의 임상적 증거가 없고 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 점수가 6점 이내인 경우를 대상성 간경변증이라 일컫는다.

일반적으로 대상성 간경변증 환자는 절대적 금기증이 없는 한 적극적으로 항바이러스 치료를 시행할 것이 권장된다 [5,6]. 그러나 간경변증 및 진행된 간섬유화 환자에서 현재 국내에서 표준 치료로 이용되고 있는 폐그인터페론 알파와 리바비린 병합치료 시 SVR률은 간섬유화가 경미한 환자에서보다 유의하게 낮다[7,8]. 아울러 간경변증 환자들은 다른 환자들에 비해 고령이고 동반 질환이 많으며, 문맥압 항진증과 비장과다증으로 백혈구와 혈소판수가 낮아 항바이러스 치료 중 호중구 감소증, 혈소판 감소증과 같은 혈액학적 이상을 포함한 여러 부작용의 발생 빈도가 높다[7].

그간의 치료 성적을 살펴보면, Helbling 등[7]은 CTP 점수 7점 이하의 진행된 간섬유화 및 간경변증 환자에서 폐그인터페론 알파-2a 180 mg/주와 표준 용량(일 1,000-1,200 mg) 혹은 저용량(일 600-800 mg)의 리바비린의 48주 병합치료 시 SVR률을 각각 52%, 38%로 보고한 바 있다. 치료 환자들에서 심각한 부작용의 발생률은 각각 14%와 18%였으며, 동시에 78%와 57%의 환자들에서 약제 용량 감량이 필요하였다. 한 국내 연구에 따르면 CTP 분류 A 간경변증 환자에서 폐그인터페론 알파와 리바비린 병합치료 시 SVR률은 유전자형 1형에서 20.8%, 유전자형 2형에서 52.6%였다[8]. 그리하여 대상성 간경변증 환자들은 폐그인터페론 알파와 리바비린 병합치료의 적응증에 해당하나 치료 중 부작용에 대한 잣은 모니터링과 그에 대한 적절한 대처가 필요하다. 그리고 빈혈이나 백혈구 감소증과 같은 부작용은 recombinant erythropoietin이나 G-CSF와 같은 성장인자의 사용으로 도움을 얻을 수 있다[9].

한편 이 환자들에서 경구용 C형 간염 치료제의 대표적인 치료 성적을 살펴보면, NEUTRINO 연구에서 과거 치료 경력이 없는 54명의 유전자형 1/4형 간경변증 환자에서 폐그인터페론 알파-2a 180 mg/주와 표준 용량(일 1,000-1,200 mg)의 리바비린, sofosbuvir 400 mg를 12주간 투여하였을 때 SVR률은 80%였다[10]. 인터페론 제제가 포함되어 있지 않은 경우, 여러 2, 3상 연구들을 종합하여 513명의 유전자형 1형 대상성 간경변증 환자에서 sofosbuvir 400 mg/ledipasvir 90 mg 고정용

량과 리바비린 병합 요법의 12주, 혹은 24주 치료 성적을 분석하였을 때 초기 치료 환자에서는 리바비린 병합 여부나 치료 기간에 상관없이 96-100%의 SVR12율을 보였다[11].

그리하여 유럽간학회에서는 현재 유전자형 1형 대상성 간경변증 환자에서 더 이상 우리나라의 표준 치료인 폐그인터페론 알파와 리바비린 48주 병합 요법을 사용하지 않고, 폐그인터페론 알파, 리바비린, sofosbuvir의 12주간 병합 요법, 혹은 인터페론 제제가 포함되지 않는 경구용 C형 간염 치료제만으로 이루어진 투약법(예, sofosbuvir/ledipasvir 고정 용량과 리바비린의 12주 병합 요법, 혹은 sofosbuvir/ledipasvir 고정 용량 24주 요법)을 권유하고 있으며[6], 미국간학회에서는 대상성 간경변증 환자를 포함하여 모든 유전자형 1, 2형 환자에서 인터페론 제제가 포함되지 않는 경구용 C형 간염 치료제만으로 이루어진 투약법을 권고하고 있다[12].

비대상성 간경변증 환자의 치료

비대상성 간경변증 환자는 대상성 간경변증 환자에 비해 폐그인터페론 알파와 리바비린 병합치료의 성적이 더욱 불량하며 부작용 발생도 빈번하다. Iacobellis 등[13]은 비대상성 간경변증 환자들을 폐그인터페론 알파-2b와 리바비린(일 800-1,000 mg) 병합요법으로 24주간 치료하였을 때 SVR률을 유전자형 1/4형에서 7.0%, 유전자형 2/3형에서 43.5%로 보고하였다. 치료 중단은 19.7%에서, 약제 용량 감량은 39.4%에서 발생하였다. 국내에서의 소규모 치료 성적을 살펴보면(총 10명, 유전자형 1형 8명, 유전자형 비1형 2명), 비대상성 간경변증 환자에서 폐그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 시 SVR률은 20.0%에 불과하였다[14]. 따라서 비대상성 간경변증 환자 가운데 CTP 분류 A, B의 환자들은 경험이 많은 의사에 의해 부작용에 대한 적극적 모니터링을 하며 조심스럽게 폐그인터페론 알파와 리바비린 병합요법을 시도해 볼 수 있을 것으로 여겨진다. 치료는 처음부터 표준 용량으로 시작할 수도 있으나 이 경우 절반 이상의 환자에서 용량 감소나 투약 중단이 필요하므로 low accelerated dose regimen (폐그인터페론 알파-2a 90 mg/주, 또는 폐그인터페론 알파-2b 0.5 mg/kg/주와 리바비린 600 mg/일로 시작하여 표준 용량 혹은 최대한 견딜 수 있는 용량에 도달할 때까지 2주마다 증량)에 따르는 것이 바람직할 것으로 생각된다[15]. CTP 분류 C의 환자들은 사망을 포함한 위중한 합병증의 발생 가능성이 높아 폐그인터페론 알파와 리바비린 병합 요법은 금기이다 [15].

비대상성 간경변증 환자들을 대상으로 한 경구용 C형 간염 치료제의 대표적인 치료 성적을 살펴보면, 108명의 유전자형 1/4형의 비대상성 간경변증 환자들을 대상으로 sofosbuvir 400 mg/ledipasvir 90 mg 고정 용량과 리바비린(초기 용량 600 mg에서 시작하여 증량)을 12주 및 24주간 투약하였을 때 SVR률은 각각 87%와 89%였다[16]. 그리고 치료 후 50% 이상에서는 CTP 점수와 model for end-stage liver disease 점수의 향상을 보였으나 일부는 악화를 보인 경우도 있었고 5%의 환자들은 치료 기간 중 정맥류 출혈로 사망하였다. Grade 3 이상의 부작용은 각각 12%와 34%에서 발생하였다.

그리하여 유럽간학회에서는 현재 비대상성 간경변증 환자에서 인터페론 제제가 포함되지 않는 경구용 C형 간염 치료제만으로 이루어진 투약법(예, sofosbuvir/ledipasvir 고정 용량과 리바비린의 12주 병합 요법[유전자형 1, 4, 5, 6형], sofosbuvir 와 리바비린의 12-20주 병합 요법[유전자형 2형])을 권유하고 있으며[6], 미국간학회에서도 유사한 상황이다[12].

하지만 비대상성 간경변증 환자 중 특히 CTP 13점 이상인 경우 경구용 C형 간염 치료제의 효과와 안전성은 좀 더 검증이 필요하다고 하겠으며, 또한 경구용 C형 간염 치료제가 매우 고가의 약제이며 비대상성 간경변증 환자에서 간이식을 염두에 두고 있지 않는 경우에는 항바이러스 치료의 장기적인 효과가 분명치 않으므로 경구용 C형 간염 치료제의 비용-효과적인 측면을 간과하지 말아야 할 것이다.

결 론

간경변증 환자들은 현재 국내 표준 치료인 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법의 치료 성적이 상대적으로 만족스럽지 못하고 부작용의 빈도가 높아 새로운 경구용 C형 간염 치료제에 큰 기대를 걸고 있는 것이 사실이다. 하지만 경구용 C형 간염 치료제가 매우 고가이며 특히 비대상성 간경변증 환자에서는 항바이러스 치료의 장기적인 효과가 상대적으로 덜한 만큼 이 환자들에서는 추후 경구용 C형 간염 치료제의 효과와 안전성에 대한 검증 및 비용-효과적인 측면이 충분히 고려된 개별화된 치료 전략이 필요하겠다.

또한 간경변증 환자들은 항바이러스 치료 후 SVR에 도달하더라도 간세포암증의 발생 가능성이 있으므로 간경변증의 합병증에 대한 추적과 간세포암증 발생에 대한 감시 검사를 계획해서는 안 되겠다.

중심 단어: C형 간염; 간경변증; SVR; 항바이러스 치료

REFERENCES

1. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005;142:105-114.
2. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579-587.
3. Hung CH, Lee CM, Lu SN, et al. Long-term effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Viral Hepat* 2006;13:409-414.
4. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147:677-684.
5. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:89-136.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015 Apr 21. doi:10.1016/j.jhep.2015.03.025 [Epub ahead of print].
7. Helbling B, Jochum W, Stamenic I, et al. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006;13:762-769.
8. Kim KH, Jang BK, Chung WJ, et al. Peginterferon alpha and ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2011;17:220-225.
9. Schmid M, Kreil A, Jessner W, et al. Suppression of haemopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut* 2005;54:1014-1020.
10. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
11. Bourliere M, Sulkowski MS, Omata M, et al. An integrated safety and efficacy analysis of > 500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin. *Hepatology* 2014;60 Suppl 1:239A.
12. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [Internet]. Arlington, Virginia (USA): American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America, [cited 2015 May 4]. Available from: <http://www.hcvguidelines.org>.

13. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol* 2007; 46:206-212.
14. Cheong HR, Woo HY, Heo J, et al. Clinical efficacy and safety of the combination therapy of peginterferon alpha and ribavirin in cirrhotic patients with HCV infection. *Korean J Hepatol* 2010;16:38-48.
15. Everson GT, Trotter J, Forman L, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005;42:255-262.
16. Flamm SL, Everson GT, Charlton M, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60 Suppl 1:320A.