

RESEARCH UPDATE

진행된 간질환을 동반한 C형간염 환자에서 Direct Acting Antivirals를 통한 치료

정우진

계명대학교 의과대학 내과학교실

Direct Acting Antivirals for Treatment of Hepatitis C Infection in Patients with Advanced Liver Disease

Woo Jin Chung

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Article: Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease (*Gastroenterology* 2015;149:649-659)

요약: 이전 페그인터페론을 기반으로 한 치료가 근간일 때 진행성 간질환을 가진 C형간염 바이러스(HCV) 감염자에게 권고할 효과적이고 안전한 치료 방법은 없었는데, 경구용 항바이러스제인 direct acting antivirals (DAA)의 사용이 가능해진 상황에서는 진행성 간질환을 가진 환자에서도 비교적 효과적이고 안전한 치료를 권고할 수 있게 되었다. 이 논문¹에서는 만성 C형간염 유전자형 1 또는 4형 환자에게 HCV의 비구조단백질인 NS5A 억제제인 ledipasvir와 폴리머라제 억제제인 sofosbuvir, 그리고 리바비린을 사용하였을 때의 치료에 관한 성적을 보여준다. 코호트 A군의 환자들은 간이식을 경험하지 않은 중등도 또는 심한 간기능 장애를 가진 간경변증 환자를 대상으로 하였고, 코호트 B는 간이식을 받은 환자를 대상으로 하였는데, 환자들은 12주 또는 24주의 기간으로 무작위 배정되어 고정 용량의 ledipasvir와 sofosbuvir를 함유한 알약을 하루 한 번 용량으로, 그리고 리바비린을 같이 복용하게 하였고, 치료의 반응으로는 치료 종료 후 12주째의 지속 바이러스반응(sustained viral response [SVR] 12) 여부로 평가하였다. 총 337명의 환자들 중 유전자형 1형 환자가 332명

이었으며, 코호트 A군에서의 SVR12는 86-89%로 평가되었다. 코호트 B군에서는 간경변증이 없던 환자에서는 96-98%의 SVR12를, 중등도의 간기능 장애환자에서는 85-88%의 SVR12를, 중증의 간기능 장애환자에서는 60-75%의 SVR12를 보였다. 12주 치료군과 24주 치료군의 치료 성적은 서로 큰 차이가 없었다. 13명(4%)의 환자가 부작용으로 인해 치료를 중단하였으며, 치료 중에 13명의 환자가 사망하였는데 대부분 간기능 대상부전과 관련된 합병증이 원인이었다. 결론으로 간이식 전후 비대상성 간경변증을 동반한 진행성 간질환자에서 12주 동안의 ledipasvir와 sofosbuvir를 리바비린과 함께 사용할 경우 높은 수준의 SVR12를 획득할 수 있을 것으로 평가되어, 그 동안 치료의 적응증이 되지 못했던 비대상성 간경변증 환자들도 DAA 시대에는 이제 치료의 대상으로 포함되게 되었다.

치료 결과에 대해서 좀 더 자세하게 살펴보자면, 이식을 받지 않은 Child-Pugh 분류 B의 비대상성 간경변증 환자에서 12주 동안 치료를 받은 환자와 24주 동안 치료를 받은 환자의 SVR12는 87%와 89%로 보고되었는데, Child-Pugh 분류 C

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정우진, 41931, 대구시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Woo Jin Chung, Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea.
Tel: +82-53-250-7088, Fax: +82-53-250-7442, E-mail: chung50@dsmc.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

환자 23명과 26명에서도 86%와 87%로 보고되어 각기 다른 치료기간에 따른 치료 반응의 유의한 차이는 없는 것으로 보고되었다. 이 환자군에서 치료 전과 치료 후 4주째 Child-Pugh-Turcotte (CTP) 점수를 평가해 보면 대부분의 환자에서 치료 전과 비교하여 치료 후 4주째에 CTP 점수의 감소가 관찰되었다. 특히 Child-Pugh 분류 B 환자에서 통계적으로 유의한 빌리루빈과 알부민의 개선이 확인되었다.

간이식을 받은 환자 중 간경변증이 없거나 대상성 간경변증을 동반한 환자의 SVR12는 96-98%에 달하였는데 이러한 치료 반응은 간경변증의 존재 유무나 치료의 기간과는 관련이 없었다. 간이식을 받은 비대상성 간경변증 환자 중 Child-Pugh 분류 B의 환자들에서는 12주 치료군에서 86%, 24주 치료군에서 88%의 SVR이 관찰되어 치료 기간에 따른 치료 반응의 차이가 없었고, Child-Pugh 분류 C 환자들에서는 12주와 24주 치료군에서 60%와 75%의 SVR이 관찰되었지만, 환자군의 수가 9명으로 너무 적어서 정확한 해석을 하기에는 부족하다고 평가하였다. 이식을 받은 환자군 역시 이식을 받지 않은 환자군과 마찬가지로 치료 전과 치료 후 4주째 MELD와 CTP 점수에 유의한 개선이 관찰되었다.

치료 전 유전자형 1형 환자들에게 NS5A와 NS5B에 대한 내성을 조사하였을 때, 총 311명의 환자 중 42명(14%)명에서 ledipasvir에 대한 약제 민감도를 감소시키는 것으로 보이는 NS5A 내성관련 변이(resistance-associated variants, RAVs)가 관찰되었고, 치료 전 NS5A RAVs가 존재한 환자의 7%에서 재발이 관찰되었다. NS5A RAVs가 없었던 환자에서의 재발률은 4%로 보고되었다. 24주 동안 치료를 받았던 25명의 NS5A RAVs 환자에서는 재발이 관찰되지 않았다. M28T, Q30H/R, H58D, Y93H/C에 내성이 관찰되었던 환자 13명 중에서는 11명(85%)에서 재발이 관찰되었고, sofosbuvir에 대한 내성과 연관된 S282T나 뉴클레오타이드 억제제와 관련된 RAVs를 동반한 환자에서는 바이러스 억제 관련 특이한 문제가 관찰되지 않았다.

치료 환자들에서의 부작용을 살펴보면 ledipasvir-sofosbuvir를 사용한 13명(4%)의 환자에서 부작용으로 인해 약물투여를 중단하였는데, 패혈증, 급성신부전, 호흡곤란, 위장관출혈 등이 각각 2명 이상의 환자에서 나타났기 때문인 것으로 보고되었다. 77명(23%)의 환자에서 중한 부작용이 관찰되었는데 대부분이 간기능 이상부전과 관련 있었고 13명의 환자에서 사망(치료 중 4명, 치료 종료 후 30일 이내 6명, 치료 종료 후 30일 이후 3명)이 확인되었는데 가장 흔한 사망의 원인으로서는 다발성 장기 부전과 동반된 패혈성 쇼크였고 이러한 사망은 치료와 연관된 것으로는 평가되지 않았다. 혈액검사 이상으로는 림프구 감소와 동반된 고빌리루빈혈증이 관찰되었다.

해설: HCV 감염은 B형간염 바이러스(HBV) 감염, 알코올 섭취와 함께 우리나라에서 만성간염, 간경변증 및 간세포암종 발생의 주요한 원인 중 하나로, 세계적으로 약 1억 8천만 명에서 2억 명 정도가 감염된 것으로 보고되며, 매년 3백만-4백만 명이 새로이 감염되는 것으로 추정된다.² 우리나라에서는 혈액제제에 대한 선별검사와 예방접종의 시행 등의 효과적인 관리로 HBs항원 보유자율이 점차 감소하고 있어서 HCV 감염이 향후 더 주요한 만성 간질환의 원인이 될 것으로 추정되고 있다.

만성 HCV 감염의 치료 목표는 HCV를 제거하여 만성간질환의 진행을 억제함으로써 간경변증, 간세포암종으로의 진행을 막는 데 있으며, 치료의 성공이란 치료의 종료 후 12-24주째 HCV RNA가 음성으로 평가되는 SVR을 획득하는 것을 의미한다. 이러한 SVR을 획득하게 되면 간질환으로 인한 사망률을 70-80%까지, 간세포암종의 발생을 75%까지 감소시킬 수 있으므로, 예방 백신의 부재로 예방 접종이 불가능한 상황에 있는 환자들에 대한 적절한 치료의 필요성이 더욱 중요하게 평가된다.^{3,4} 하지만, 다양한 이유로 실제로 치료를 받는 사람들은 소수이며, 특히 치료의 반응이 좋지 않은 유전자형의 환자들이나 human immunodeficiency virus (HIV), HBV와의 중복 감염, 만성콩팥병 환자, 주사용 약물 남용자, 간경변증 환자 등의 특수한 집단에서는 이러한 목적을 달성하기 어려웠다.

페그인터페론의 등장은 만성 HCV 감염의 치료 성적을 획기적으로 개선시켜 주었지만 전 세계 HCV 감염자의 60% 정도를 차지하며, 우리나라에서도 가장 많은 형태 중 하나인 유전자형 1형 환자들에서 48주 동안의 페그인터페론과 리바비린의 병합요법을 통해서도 40-60% 정도의 SVR을 보였다. 이러한 낮은 치료반응률로 인해 새로운 치료제를 요구하게 하였고, 그 노력의 결과로 경구용 치료제인 DAA의 사용이 가시화되었다.⁵⁻⁸

HCV는 바이러스 효소(NS2/3와 NS3/4A 단백질효소)와 세포 신호 펩티드분해효소에 따라 10개 부분의 구조단백질 및 비구조단백질 부분으로 구성되는데, 바이러스 증식에는 비구조단백질인 NS3, NS4A, NS4B, NS5A와 NS5B 등이 관여한다.⁹⁻¹¹ Sofosbuvir는 NS5B 뉴클레오시드 중합효소 억제제로 하루 한 번 400 mg을 식사와 관계없이 경구로 투여한다. 약 80%는 콩팥을 통하여 배설되고 15% 정도는 담즙으로 배설되는 약제로서, 최근 NS5A 억제제인 ledipasvir와 고정용량의 복합제의 형태로 미국과 유럽 등에서 만성 C형간염 유전자형 1형 환자에 대한 치료제로 승인되었다. Ledipasvir-sofosbuvir는 대상성 간경변증 환자에서는 효과와 안정성이 입증되었고 비대상성 간경변증 환자에서의 효과와 안정성에 관해서는 더 많은 환자들을 대상으로 한 자료가 필요한 상황이다.

이 논문¹은 유전자형 1형 비대상성 환자들에서 ledipasvir-sofosbuvir와 리바비린을 12주 또는 24주 동안 치료하였을 때 높은 비율의 치료 반응을 보여준 대규모 연구로, 간이식을 받거나 받지 않은 Child-Pugh 분류 B의 환자들에서는 85% 이상의 SVR을 보여주었다. Child-Pugh 분류 C의 환자들에서도 유사한 반응을 보여주었지만 간이식을 받은 Child-Pugh 분류 C 환자의 수가 9명으로 너무 적어서 해석하기에 적절하지 않다고 평가하였다. Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린을 대부분의 환자들이 Child-Pugh 분류 B, C인 환자들에서 SVR12는 83%였는데, 이를 유전자 아형별로, 그리고 CTP 등급별로 구분하면, 유전자형 1a형에서는 76%, 유전자형 1b형에서는 100%였고, 유전자형 1형의 CTP 분류 B군에서는 92%, C군에서는 50%였다. 유전자형 2/4/6형에서는 89%, 유전자형 3형에서는 83%였다.¹² Simeprevir와 sofosbuvir 12주 병합요법의 치료 효과와 안전성을 비교한 후향적 연구에서 SVR12는 Child-Pugh 분류 A와 B/C군에서 각각 91%와 73%였다.¹³ 그리고 Child-Pugh 분류 B, C군이 A군에 비해 투약 조기 종료, 입원이 필요한 부작용 발생, 항생제 치료를 요하는 감염증 발생, 간부전 발생 비율이 높았으나 이러한 부작용은 치료받지 않은 대조군과 비교하였을 때 약제와의 연관성은 없었다.

정리를 해 보면 DAA 치료의 도입 이후 이전 페그인터페론과 리바비린의 병합요법에서는 치료의 적응증이 되지 못했던 비대상성 간경변증 환자들에서 새로운 치료의 적응증으로 포함되게 되었지만, Child-Pugh 분류 C 환자들에서의 치료 성적은 일반적으로 만성간염 또는 대상성 간경변증 환자들의 성적보다는 낮은 것으로 보고되고 있고, 이식 후의 치료 성적은 이식 전 일반적인 치료 성적과 유사하게 보고된다. 따라서 Child-Pugh 분류 C 환자군에서 DAA 치료를 우선 시행할 것인지, 아니면 이식을 한 후 DAA 치료를 하여 더 높은 SVR을 획득할 것인지를 깊이 고민해야 할 것으로 생각된다. DAA 중 paritaprevir, dasabuvir와 asunaprevir는 비대상성 간경변증에서 유의한 혈중 농도 변화가 발생하므로 금기이며 비대상성 간경변증 환자 중 특히 CTP 13점 이상인 경우 DAA의 효과와 안전성은 추가 검증이 필요하다. 또한 간이식을 염두에 두고 있지 않는 비대상성 간경변증 환자에서는 항바이러스 치료의 장기적인 효과가 분명치 않아 치료 전략을 개별화하여야 한다.

REFERENCES

1. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al; SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-659.
2. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999;6:35-47.
3. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep* 2012;61:1-32.
4. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280-288.
5. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al; Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-1492.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
8. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-593.
9. Bartenschlager R, Ahlborn-Laake L, Mous J, Jacobsen H. Nonstructural protein 3 of the hepatitis C virus encodes a serine-type proteinase required for cleavage at the NS3/4 and NS4/5 junctions. *J Virol* 1993;67:3835-3844.
10. Grakoui A, Wychowski C, Lin C, Feinstone SM, Rice CM. Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. *J Virol* 1993;67:1385-1395.
11. Hijikata M, Mizushima H, Tanji Y, et al. Proteolytic processing and membrane association of putative nonstructural proteins of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:10773-10777.
12. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. L08: Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: phase 3 ALLY-1 study. *J Hepatol* 2015;62:S261-S262.
13. Saxena V, Nyberg L, Pauly M, et al. Safety and efficacy of simeprevir/sofosbuvir in hepatitis C-infected patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:715-725.