

만성 C형간염의 새로운 치료약제

정 숙 향 | 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과

New direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C

Sook-Hyang Jeong, MD

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

The successful development of direct-acting antivirals (DAA) represents a breakthrough in the treatment of hepatitis C virus (HCV) infection. Pegylated interferon alpha and ribavirin combination therapy for 24-48 weeks was a longstanding standard therapy despite high rate of adverse events and relatively low efficacy, with a sustained virological response (SVR) rate of 60% in genotype 1 and 80% in genotype 2 HCV infected patients in South Korea. However, the treatment paradigm is rapidly shifting from interferon-based therapy to interferon-free, all-oral DAA combination therapy, which leads to SVR rates of 90% with minimal adverse events and a shorter duration of treatment (12-24 weeks). Quantitation of serum HCV RNA and genotyping of HCV are essential tests for treatment with DAA agents, and genotype 1b and genotype 2 are the two most common genotypes in Korea. The first DAA treatment approved in 2015 was daclatasvir and asunaprevir combination therapy for 24 weeks, which carries an expected SVR rate of 80-90%. It is indicated for genotype 1b patients in whom resistance-associated mutation is not detected in the NS5A region of the HCV genome (L31 or Y93 codon). The next treatment approved was the ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination for genotype 1 patients, with an expected SVR rate of 90%-99% using the 12-24 week regimen. For genotype 2 infection, sofosbuvir and ribavirin combination for 12-16 weeks is recommended, with an expected SVR rate of 95%. However, the high cost of DAA therapy, drug-drug interactions, and the development of resistance-associated mutants remain as problems to overcome.

Key Words: HCV; daclatasvir; asunaprevir; sofosbuvir; resistance-associated variant

서론

C형간염바이러스(hepatitis C virus, HCV)는 전세계 인구의 1.6%, 약 1억 1,500만 명(95% 신뢰구간, 9,200만-1억

4,900백만 명)에게 감염되어 있으며, 만성간염, 간경변증 및 간세포암종의 주요 원인이다[1]. 아직 우리나라 인구를 대표하는 HCV 유병률은 알려져 있지 않지만, 2009년 국내 29개 검진센터에서 20세 이상 성인검진자 291,314명을 대상으로 당시 인구를 보정한 HCV 항체 유병률은 0.78%로 우리나라 성인 HCV 감염자 수가 약 29만 명으로 추산할 수 있다[2]. HCV는 우리나라 간경변증 및 간암 환자의 약 10-15%의 원인을 차지한다[3].

1989년 HCV가 처음 발견된 이후[4] HCV 감염의 치료제로 인터페론 단독요법은 1990년대 불과 10%의 치료성공률(sustained virologic response, SVR)을 보이는 난치병이었

Received: November 2, 2015 **Accepted:** November 17, 2015

Corresponding author: Sook-Hyang Jeong
E-mail: jsh@snubh.org

© Korean Medical Association

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

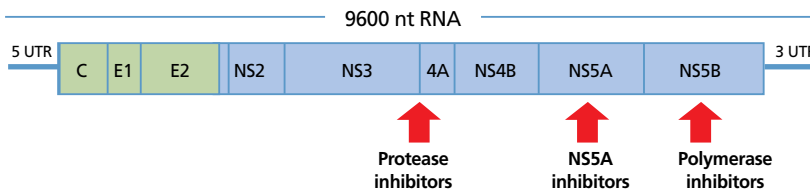


Figure 1. Hepatitis C virus genome and its translated polyprotein indicating 3 drug targets. The hepatitis C virus genome is translated as a polyprotein which is cleaved into structural proteins (core, envelope protein 1 and 2), and nonstructural protein (NS) 2, 3, 4A, 4B, 5A, and 5B. Direct acting antivirals inhibit the NS3 protease, the NS5A replication complex, and the NS5B polymerase. UTR, untranslated region.

다. 2000년대 들어 페그인터페론 알파와 리바비린의 병합요법으로 약 50%로 SVR이 향상되었지만 약제 부작용이 심하여 실제 치료에 어려움이 많았다[5]. 그러나 2014년부터 거의 부작용 없는 direct antiviral agent (DAA) 경구약제 병합요법이 여러 나라에서 승인되어 12-24주 치료로 90%에 달하는 SVR을 얻게 되었다[6]. 이는 HCV가 처음 발견된 후 불과 25년 만에 HCV를 박멸할 수 있게 되었다는 점에서 C형 간염 치료의 대전환, 즉 패러다임의 변화를 의미한다. 그러나 현재 DAA 치료는 매우 고가의 비용이 소요되며 약제간 상호작용이나 약제 내성변이의 발현 등 새로운 문제들도 함께 동반한다. 우리나라에서도 2015년에 인터페론 없는 경구 DAA 병합치료가 처음 승인되었다. 이 글에서는 2015년 11월 현재 우리나라에서 처방 가능한 DAA 약제들을 소개하고자 한다.

C형간염바이러스의 유전자 구조와 새로운 약물표적

HCV는 약 9600 kb의 염기를 가진 RNA 바이러스로 간세포 내로 들어가면 세포질에서 HCV RNA가 약 3,000개의 아미노산을 가진 단일 다단백으로 번역된다. 이 다단백은 숙주 및 HCV 단백분해효소에 의해 HCV 구조단백질인 core, E1, E2 및 비구조단백인 p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B로 잘라진다. 이렇게 잘라진 비구조단백들이 세포질 내 소포체(endoplasmic reticulum)의 membranous web이라는 구조물에 모여 HCV 증식복합체를 형성하면 HCV RNA 증식이 일어난다[7]. HCV 증식에 관여하는 비구조단백 중에 NS3/4A, NS5A 및 NS5B가 현재 개발된 DAA

의 주된 약물 표적이다[8]. 즉, DAA는 NS3/4A 단백분해효소억제제(protease inhibitor), NS5A 억제제 및 NS5B 중합효소억제제로 구분된다(Figure 1).

HCV는 매우 빨리 증식하고 오류발생률이 높은 HCV RNA-dependent RNA polymerase에 의해 증식하면서 염기서열의 변이가 심하게 존재한다. HCV의

염기서열 변이에 따라 1형에서 6형까지 6개의 유전자형으로 구분되는데 유전자형 간에는 약 30%의 염기서열의 차이가 난다. 또 동일한 유전자형이라도 약 20%의 차이를 보이는 유전자아형으로 구분되는데 예를 들어 HCV 유전자아형 1a형과 1b형은 과거 인터페론 치료 시에는 치료반응에 차이가 없었으나 현재 DAA 치료 시에는 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 확인하는 검사를 시행해야 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[9].

만성 C형 감염자에서 항바이러스 치료의 대상과 목표

만성 HCV 감염은 혈중 HCV RNA가 6개월 이상 지속되는 상태로 정의된다. 만성 C형간염 환자들 중 15-56%에서 10-20여 년의 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 된다[10]. 현재 DAA는 부작용이 거의 없기 때문에 만성간염 및 대상성 간경변증 환자뿐 아니라 과거 인터페론 치료의 금기였던 비대상성 간경변증이나 간 및 간외 이식 환자들을 포함하여

Table 1. Situation of infected healthcare workers in regards to infectious sources

Drug class	Drug	Manufacturer	Approved in Korea	
NS3/4A protease inhibitor	Boceprevir	Merck	2014	Discontinuation of sales by 2015
	Asunaprevir	BMS	2015	Combination with daclatasvir
NS5A inhibitor	Daclatasvir	BMS	2015	Combination with asunaprevir
	Ledipasvir	Gilead	2015	Combination with sofosbuvir
NS5B inhibitor	Sofosbuvir	Gilead	2015	-
NS5A/5B inhibitor	Ledipasvir/sofosbuvir	Gilead	2015	Single tablet complex

모든 C형간염 환자들이 치료대상이다. C형간염 치료의 궁극적 목표는 HCV 박멸에 의한 간질환 합병증 및 사망률을 감소시키는 것이다. 그러나 질병의 경과가 10–30년에 걸쳐 서서히 진행하므로, 치료 종료 12주에 혈중 HCV RNA 바이러스가 검출되지 않는 지속바이러스반응, 즉 SVR을 DAA 치료의 단기적 목표로 삼는다. HCV는 사람유전자에 통합되지 않으므로 만성 감염상태를 유지하려면 세포질 내에서 지속적인 증식이 일어나야 한다. 따라서 HCV 증식에 필수적인 과정을 차단하면 HCV를 박멸할 수 있다. SVR은 실제적 HCV 박멸을 의미하므로 C형간염은 B형간염과 달리 완치가 된다. 그러나 이미 간경변증이 된 경우 치료로 HCV를 박멸하여도 간경변증이 사라지는 것은 아니므로 간암의 위험이 잔존하며 SVR에 도달하여도 간암에 대한 감시 검진이 필요하다[9].

국내 승인된 새로운 약제들

DAA가 처음 개발되었을 때에는 기존 치료제인 페그인터페론 알파와 리바비린에 DAA제제를 병합하는 방식으로 치료하였지만 현재는 두 개 또는 세 개의 서로 다른 약물표적을 가진 DAA 병합치료로 인터페론 주사 없이 간편한 경구 약제 치료가 가능하게 되었다. 2015년 11월 현재까지 우리나라에서 승인된 DAA 약제들을 요약하면 Table 1과 같다.

NS3/4A 단백질분해효소억제제는 HCV 증식에 필수적인 단백질 분해과정을 차단하여 HCV 증식을 억제한다. 처음 개발된 boceprevir는 페그인터페론 알파와 리바비린에 병합하여 3제요법으로 사용되었으나 치료부작용이 심하고 유전자형

1형에서만 적용되는 치료법이라 실제 임상에서는 제한점이 많은 약제였다. 이후 부작용이 거의 없고 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형에서 사용 가능한 simeprevir가 외국에서는 많이 사용되었지만 아직 국내에서 승인되지 않았다. 2015년 12월 현재 국내에서 사용 가능한 NS3/4A 단일 제제는 없고(boceprevir는 2015년

말까지 판매종료), NS3/4A 억제제 asunaprevir (100 mg 캡슐 하루에 2회 경구투여)가 NS5A 억제제인 daclatasvir와 병합하여 유전자형 1b형에서 사용할 수 있다. 일반적으로 NS3/4A 억제제는 내성발현 장벽이 낮아 쉽게 내성이 발현할 수 있지만 내성관련 변이가 치료 약제를 중단하면 6개월 내지 1년 이내 사라진다[11]. 따라서 재치료 시 다시 사용할 수 있는데 교차내성이 없는 다른 약제와 병합치료를 하여야 한다. Asunaprevir는 대부분 담즙을 통해 배출되므로 비대상성 간경변증에서는 금기이며, 사구체 여과율 30 mL/min 미만의 심한 콩팥기능 장애를 가진 환자에서는 감량해야 한다.

NS5A 억제제는 HCV 증식 및 조립을 억제하며, 여러 유전자형에 작용하고 다른 약제와 병합할 경우 상승효과를 나타낸다. 국내 승인된 약제로는 daclatasvir (60 mg 1정 하루 1회 투여)와 ledipasvir가 있는데 ledipasvir는 NS5B 중합효소억제제인 sofosbuvir와 고정용량 복합 단일제형으로 승인되었다. Daclatasvir는 항바이러스 작용이 강하고 다양한 유전자형에서 효과를 보이는 장점이 있지만 내성장벽이 낮아 내성관련변이가 발생할 수 있고 이 변이종은 1년 이상 잔존할 수 있어 치료실패자에서 재치료 시 약제선택에 주의가 필요하다. 현재 국내에서는 유전자형 1b형에서 daclatasvir와 asunaprevir 병합치료 하기 전에 NS5A 내성관련변이 검사를 하여 L31, Y93 변이가 없는 경우에 사용하고 있다[11].

NS5B 중합효소억제제 중에서 뉴클레오시드 중합효소억제제인 sofosbuvir (400 mg 1정 하루 1회 투여)는 우수한 항바이러스 작용과 안전성, 높은 내성 장벽 및 비교적 빈도가 낮은 약제간 상호작용 등의 장점을 가지고 있어 현재 DAA 치료의 근간이 된다[12]. 유전자형 1형에서는 유

전자 아형에 상관없이 ledipasvir/sofosbuvir 고정용량 복합제(ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg 단일 정제로 하루 1회 투여)가 우리나라에서 승인되었고, 유전자형 2형에서는 sofosbuvir (400 mg 1정 1회 투여)와 리바비린(체중 75 kg 이상에서는 하루 1,200 mg, 75 kg 미만에서는 1,000 mg) 병합요법이 승인되었다. Sofosbuvir는 주로 콩팥을 통해 배출되므로 사구체 여과율이 30 mL/min 미만이거나 투석을 필요로 하는 말기 콩팥병 환자에서는 금기이다. 또 amiodarone과 병용투여 시 심각한 서맥이 발생할 수 있어 금기이다. 2015년 11월 26일 공표된 대한간학회 C형간염 가이드라인에 각 유전자형별 및 간질환 진단별 구체적인 DAA 병합치료의 권고사항이 발표되었고 이후 대한간학회 홈페이지에 게시될 예정이다.

Direct Antiviral Agent 치료 시 주의사항

DAA들은 각 약제의 대사경로에 따라 간기능 및 콩팥기능 장애가 있는 경우 약제 사용에 제한을 받을 수 있으므로 각 약제의 특성을 이해하고 처방해야 한다[13]. 또, DAA는 함께 투약하는 여러 약제들과 약제간 상호작용을 유발할 수 있어 치료 전에 이미 다른 질병으로 사용하고 있는 모든 약제에 대해 약제간 상호작용 여부를 확인하여야 하며, 치료 도중에 새로운 약제를 추가할 경우에도 상호작용을 확인하여야 한다. 약제간 상호작용에 대한 정보는 주요 웹사이트(예: www.hep-druginteractions.org)에서 얻을 수 있다[14].

단일 DAA 치료 시 3-7일 사이에 빠르게 약제 내성변이종이 나타난다. 따라서 서로 다른 종류의 DAA 병합치료가 시행되는데 약제순응도가 성공적인 치료를 위해 아주 중요함을 환자에게 주지시키고 주기적으로 약제 순응도를 확인하여야 한다. 일반적으로 DAA 치료를 시작하면 치료 후 4주, 치료 종료시점(치료 12-24주)에 HCV RNA 검사를 시행하며 치료 4주째 HCV RNA가 검출되면(HCV RNA >25 IU/mL), 치료 6주째 재검하여 HCV RNA가 4주째보다 10배 이상 상승하면 치료를 중단한다. 치료 종료 후 12주에 HCV RNA 검사를 시행하여 SVR 도달 여부를 확인해야 한다.

결론

새로운 C형간염 치료제인 DAA 병합치료는 우수한 내약성으로 90% 이상에 달하는 SVR을 보여 대부분의 만성 C형간염 환자들에게 완치는 현실이 되었다. 그러나 고가의 약제 비용과 약제 간 상호반응, 약제내성 변이의 출현 등의 문제도 직면하게 되어 비용효과를 고려한 합리적이고 적극적인 치료전략이 필요하다. 한편, 간경변증으로 진행하기 전에 C형간염을 완치시킴으로써 국가적인 질병부담을 줄이기 위해 C형간염 유병률이 높은 인구집단을 대상으로 시행하는 국가적 선별전략이 필요하다[15].

Acknowledgement

This study was supported by a grant for the Chronic Infectious Disease Cohort Study (Korea HCV Cohort Study, 4800-4859-304) from the Korea Centers for Disease Control and Prevention.

찾아보기말: C형간염바이러스; Daclatasvir; Asunaprevir; Sofosbuvir; 내성관련변이

ORCID

Sook-Hyang Jeong, <http://orcid.org/0000-0002-4916-7990>

REFERENCES

1. Myers RP, Krajden M, Bilodeau M, Kaita K, Marotta P, Peltekian K, Ramji A, Estes C, Razavi H, Sherman M. Burden of disease and cost of chronic hepatitis C infection in Canada. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:243-250.
2. Kim DY, Kim IH, Jeong SH, Cho YK, Lee JH, Jin YJ, Lee D, Suh DJ, Han KH, Park NH, Kang HY, Jung YK, Kim YS, Kim KA, Lee YJ, Lee BS, Yim HJ, Lee HJ, Baik SK, Tak WY, Lee SJ, Chung WJ, Choi SK, Cho EY, Heo J, Kim DJ, Song BC, Kim MW, Lee J, Chae HB, Choi DH, Choi HY, Ki M. A nationwide seroepidemiology of hepatitis C virus infection in South Korea. *Liver Int* 2013;33:586-594.

3. Lee SS, Byoun YS, Jeong SH, Kim YM, Gil H, Min BY, Seong MH, Jang ES, Kim JW. Type and cause of liver disease in Korea: single-center experience, 2005-2010. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:309-315.
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362.
5. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 2014;312:631-640.
6. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, Ormeci N, Van Vlierberghe H, Gschwantler M, Akarca U, Aleman S, Balik I, Berg T, Bihl F, Bilodeau M, Blasco AJ, Brandão Mello CE, Bruggmann P, Calinas F, Calleja JL, Cheinquer H, Christensen PB, Clausen M, Coelho HS, Cornberg M, Cramp ME, Dore GJ, Doss W, El-Sayed MH, Ergor G, Estes C, Falconer K, Felix J, Ferraz ML, Ferreira PR, Garcia-Samaniego J, Gerstoft J, Gira JA, Gonçalves FL Jr, Guimaraes Pessoa M, Hezode C, Hindman SJ, Hofer H, Husa P, Idilman R, Kaberg M, Kaita KD, Kautz A, Kaymakoglu S, Krajden M, Krarup H, Laleman W, Lavanchy D, Lazaro P, Marinho RT, Marotta P, Mauss S, Mendes Correa MC, Moreno C, Mullhaupt B, Myers RP, Nemecek V, Ovrehus AL, Parkes J, Peltekian KM, Ramji A, Razavi H, Reis N, Roberts SK, Roudot-Thoraval F, Ryder SD, Sarmento-Castro R, Sarrazin C, Semela D, Sherman M, Shiha GE, Sperl J, Starkel P, Stauber RE, Thompson AJ, Urbanek P, Van Damme P, van Thiel I, Vandijck D, Vogel W, Waked I, Weis N, Wiegand J, Yosry A, Zekry A, Negro F, Sievert W, Gower E. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat* 2014;21 Suppl 1:60-89.
7. Welsch C, Jesudian A, Zeuzem S, Jacobson I. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. *Gut* 2012;61 Suppl 1:i36-46.
8. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015;385:1124-1135.
9. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:89-136.
10. Sinn DH, Paik SW, Kang P, Kil JS, Park SU, Lee SY, Song SM, Gwak GY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Yoo BC. Disease progression and the risk factor analysis for chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008;28:1363-1369.
11. Chayama K, Hayes CN. HCV drug resistance challenges in Japan: the role of pre-existing variants and emerging resistant strains in direct acting antiviral therapy. *Viruses* 2015;7:5328-5342.
12. Zoulim F, Liang TJ, Gerbes AL, Aghemo A, Deuffic-Burban S, Dusheiko G, Fried MW, Pol S, Rockstroh JK, Terrault NA, Wiktors S. Hepatitis C virus treatment in the real world: optimising treatment and access to therapies. *Gut* 2015;64: 1824-1833.
13. Muir AJ, Naggie S. Hepatitis C virus treatment: is it possible to cure all hepatitis C virus patients? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2166-2172.
14. Zoulim F, Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5.
15. Asrani SK, Davis GL. Impact of birth cohort screening for hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:381.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 C형 간염 치료의 전기를 마련한 경구약제인 direct antiviral agent 를 소개하고 있다. 외국에서는 이미 다양한 조합의 경구 치료약제가 C형간염 치료제로 사용 중이며, 국내에는 2015년 하반기부터 새로운 경구치료약제들이 도입되고 있다. C형간염치료 성적이 현저히 향상되었으므로 본 논문에서 제안한 국가적 선별검사전략 등을 통해 바이러스 감염자를 찾아내어 적절한 치료를 한다면 한국 보건 의료의 획기적 향상을 기대할 수 있을 것이다. 현재 국내 상황에 적합한 정보를 중심으로 기술되어 있어, C형간염의 새로운 치료법에 대한 정보의 홍수 속에서 혼란스러운 일선 임상 의들에게 특히 유용할 것으로 생각한다.

[정리: 편집위원회]