

REVIEW ARTICLE

2015년 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인 개정, 무엇이 달라졌는가? – 치료 대상

김경아

인제대학교 의과대학 일산백병원 내과학교실

Renewed 2015 Clinical Practice Guidelines for Management of Hepatitis C by Korean Association for the Study of the Liver; What Has Been Changed? – Indications for Treatment

Kyung-Ah Kim

Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

The landscape of treatment for HCV infection has evolved substantially with the advent of highly effective direct-acting antiviral agents (DAA). The Korean Association for the Study of the Liver updated guideline for management of hepatitis C in accordance with the introduction of DAA into practice in late 2015. Due to high effectiveness and few side effects of DAA, indications for treatment has been widened to include patients who had been contraindicated for the combination treatment of peginterferon- α and ribavirin, i.e. decompensated cirrhosis and pre- and post-liver transplant setting. As successful treatment of HCV can reduce complications of cirrhosis, development of hepatocellular carcinoma and liver-related mortality, and improve extrahepatic manifestations, all HCV-infected patients with no contraindication should be considered for treatment. Considering the risk for morbidity and mortality and benefit of treatment, patients with advanced fibrosis \geq F3 including compensated and decompensated cirrhosis, those in the pre- and post-transplant setting, and those with severe extrahepatic manifestations including HCV-related mixed cryoglobulinemia and glomerulonephritis should be given priority for treatment. (Korean J Gastroenterol 2016;67:123-126)

Key Words: Hepatitis C; Direct acting antiviral agents; Indication; Therapeutics; Guideline

서 론

C형간염 바이러스(HCV)에 감염되면 약 55-80%에서 만성화되며, 만성 간염의 15-56%는 20-25년의 기간을 거쳐 간경변증으로 진행된다.¹⁻³ 간경변 환자의 경우, 연간 1-5%에서 간세포암종이 발생하고,^{4,6} 3-6%가 비대상성 간경변증으로 진행하며, 전체적인 연간 사망률은 2-4%이다.⁵⁻⁷ C형간염 치료의 목표는 HCV를 박멸하여 간경변증의 합병증, 간세포암종 및 HCV 감염으로 인한 간외 합병증의 발생을 막고 이로 인한 사망을 예방하는 것이다.

항바이러스 치료 종료 12주 또는 24주에 예민한 검사법으

로 HCV RNA가 검출되지 않는 상태인 지속 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)에 도달하면 99% 이상의 환자에서 혈중 HCV가 지속적으로 검출되지 않으므로,⁸ SVR은 실질적 HCV 박멸로 간주된다. SVR에 도달한 환자의 90% 이상에서 조직학적 간염유화가 호전되거나 최소한 악화되지 않으며,^{9,10} 간경변증의 합병증 발생률 및 간세포암종의 발생이 현저히 감소하고 생존율이 향상된다.¹¹⁻¹⁴ 또한 SVR에 도달하면 혼합 한랭 글로불린혈증과 사구체신염 등의 HCV 감염과 연관된 심각한 간외 합병증도 호전된다.^{15,16} 이처럼 성공적인 항바이러스 치료로 환자의 예후를 크게 호전시킬 수 있으므로 HCV에 감염된 모든 환자를 치료의 대상으로 고려

© 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: 김경아, 10380, 고양시 일산서구 주화로 170, 인제대학교 일산백병원 내과

Correspondence to: Kyung-Ah Kim, Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea. Tel: +82-31-910-7847, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: kakim@ilsanpaik.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

Table 1. Recommendations on Indications of Treatment in Patients with HCV Infection by Korean Association for the Study of the Liver

All HCV-infected patients with no contraindication to treatment should be considered for treatment (A1).
Patients with advanced fibrosis \geq F3 (including compensated and decompensated cirrhosis) should be given priority for treatment (A1).
Treatment should be prioritized in the pre- and post-liver transplant setting (A1).
Treatment should be prioritized for patients with severe extrahepatic manifestations, including HCV-related mixed cryoglobulinemia and glomerulonephritis (A1).
Treatment should be individualized taking into consideration the severity of liver disease, probability of treatment success, risks of severe adverse effects, accompanying diseases, and patients' willingness to undergo treatment (B1).
HCV treatment is not recommended in patients with limited life expectancy due to extrahepatic diseases (B1).

해야 한다. 그러나, 치료 적응증과 치료 시기 결정은 질병의 중증도, 자연 경과 및 치료법의 효과와 부작용 등에 따라 달라질 수 있다.

최근 direct-acting antiviral agents (DAA)가 임상 진료에 도입되면서 2015년 대한간학회에서는 C형간염 가이드라인을 개정하였다. 기존 페그인터페론과 리바비린 병합요법에 비하여 효과가 우수하고 부작용이 드물어 치료의 금기가 적어지고 치료 적응증이 확대되었다. 이 글에서는 개정된 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인을 중심으로 C형간염 치료 대상에 대해 정리해보고자 한다.

본 론

1. 치료의 대상: 개정 전 가이드라인

개정 전 가이드라인에서는 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 치료 시 SVR에 도달할 경우 임상적 이득이 뚜렷하므로 치료 금기가 없는 모든 C형간염 환자를 치료 대상으로 고려할 것을 권고하였다. 그러나 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법의 치료효과가 상대적으로 낮고 부작용 발현이 빈번한 비대상성 간경변증, 간이식 환자, 주사용 약물 남용자, 만성 콩팥질환, HIV 중복 감염 등의 환자군, 자연 관해의 기회가 있는 급성간염 및 질병의 자연 경과가 비교적 양호하고 섬유화가 경미한 환자군에서는 환자 개개인의 특성을 고려하여 치료를 결정하도록 권고하였다. 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법의 절대적 금기증은 조절되지 않는 우울증이나 정신질환, 조절되지 않는 자가면역 질환, 간 이외의 고형 장기 이식; 치료되지 않은 갑상선 질환; 임신 중이거나 피임의 의지가 없는 경우; 조절되지 않는 고혈압, 심부전, 관상동맥질환, 조절되지 않는 당뇨, 만성 폐쇄성 폐질환 등의 심각한 내과 질환; 2세 이하; HCV 치료제에 과민성이 있는 경우 등이다.¹⁷

2. 치료의 대상: 2015년 개정안

개정된 가이드라인에서도 역시 항바이러스 치료의 이득이 명백하므로 치료 금기가 없는 모든 C형간염 환자를 치료의 대상으로 고려하도록 권고하였다. DAA는 부작용이 적어 치료의 금기가 축소되었으며, 이전 가이드라인에서 개별 치료

대상군이거나 상대적 금기에 속하였던 환자군도 모두 치료 대상에 포함되었다. 빠른 시일 내에 치료하지 않았을 경우 예후가 나쁘고 치료의 이득이 특히 뚜렷한 환자군을 우선 치료할 것을 권고하였다. 개정된 대한간학회 가이드라인의 치료 대상에 대한 권고안을 Table 1에 정리하였다.

1) 우선 치료 대상군

(1) **진행된 섬유화를 동반한 환자군:** F3 이상의 진행된 섬유화를 동반한 환자군의 경우, 비대상성 간경변증과 간세포암종의 발생 위험이 비교적 단기간 내에 발생할 수 있다. HCV 간경변 환자를 대상으로 한 대규모 전향 연구에서 연간 3.9%의 환자에서 간세포암, 복수, 황달, 출혈, 간성 뇌증 등의 합병증 발생을 보고하였다.⁵ 간경변 환자를 약 8년간 추적하였던 다른 연구에서는 연간 7.5%에서 비대상성 간경변증, 간세포암, 간기능 악화 등이 발생하였고,^{18,19} 특히 Child-Pugh 점수 7점 이상에서는 연간 사망률이 10%에 달하였다. 성공적인 항바이러스 치료로 SVR에 도달하면 치료하지 않은 군에 비해 간이식의 위험도는 17%, 사망률은 15%, 간세포암 발생은 19%로 감소한다.²⁰

F3 이상의 진행된 섬유화를 동반한 환자의 자연 경과와 치료의 효과를 고려하여 가능한 빨리 항바이러스 치료를 하도록 권고하였다. 또한, 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 시에는 부작용의 위험으로 인해 비대상성 간경변증 환자의 치료는 상대적 금기였으나, DAA가 도입되면서 비대상성 간경변증도 우선 치료의 대상이 되었다.

(2) **간이식 전후 환자:** HCV 감염자에서 이식 후 재감염은 이식 직후 시작되며, 이식 6개월째 약 75%에서 조직학적 간염이 발생한다.²¹ 항바이러스 치료를 하지 않으면 5년 내 30%까지 간경변증으로 진행할 수 있다.^{21,22} 4-7%에서는 전격성 담즙정체성 간염으로 급속한 이식편 손실에 이를 수도 있다. 이식 후 HCV 재감염으로 인하여 HCV 감염자에서의 이식편 생존율은 다른 질환으로 인한 간이식 환자에 비해 나쁘다.²³

이식 전 효과적으로 HCV를 치료하면 이식 후 HCV 재감염을 방지하여 이식편 손실을 줄일 수 있다.^{24,25} 또한 이식 후 C형간염이 재발한 경우에도 효과적인 항바이러스 치료를 통하여 이식편과 환자의 생존율을 향상시킬 수 있다.^{26,27}

기존 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 시에는 이식

전에는 나쁜 간기능 때문에, 이식 후에는 이식 거부반응의 위험 때문에 항바이러스 치료가 제한적이었다. 그러나, DAA 도입 이후 치료 성적이 크게 향상되고 치료 대상도 확대되었다. 최근 이식 전 sofosbuvir+리바비린으로 치료한 연구에서 70%의 SVR를 보고하였다.²⁸ 이식 후 ledipasvir/sofosbuvir+리바비린 또는 simeprevir+sofosbuvir로 치료한 연구들도 우수한 SVR를 보고하였다.^{29,30}

(3) 간의 합병증 동반 환자: 만성 C형간염은 관절통, 심한 혈관염, 신질환, 신경병증 등의 증상을 나타내는 혼합 한랭 글로불린혈증과 동반될 수 있다.³¹ 또한, 면역복합체를 형성하여 신증후군 또는 신기능 장애로 귀결되는 사구체신염을 유발할 수 있다.³² 인터페론 알파 또는 페그인터페론 알파를 기반으로 치료한 여러 연구에서 SVR이 한랭 글로불린혈증의 증상과 단백뇨 및 신기능 등을 호전시키는 것으로 보고하였다.^{15,16,33} DAA로 치료한 연구는 없으나 페그인터페론 알파 기반 치료에 비해 우월한 SVR를 고려할 때, DAA 치료로 만성 C형간염에 동반된 간의 합병증을 호전시킬 수 있을 것으로 기대된다.

2) F1 이하의 경미한 간섬유화를 동반한 환자

F1 이하의 경미한 간섬유화를 동반한 환자의 적절한 치료 시점에 대해서는 아직 합의된 지침이 없다. F0-1의 간섬유화를 동반한 환자를 20년간 추적 관찰한 연구에서 SVR에 도달한 환자가 치료받지 않은 환자에 비해 15년 생존율이 유의하게 높았으나, 치료하지 않은 환자의 생존율도 비교적 양호하였다(93% vs. 88%). 그러나 이 연구에서 약 15%의 환자가 간섬유화의 빠른 진행을 보였다.³⁴ 또한, 몇몇 모델링 연구에서 F2 이하에서 치료하는 것이 F3 이상의 진행된 간섬유화 환자를 치료하는 것에 비해 치료 성공률을 높이고 간질환으로 인한 사망률을 줄일 수 있다고 보고하였다.^{35,36}

따라서, F1 이하의 경미한 간섬유화 동반 환자에서는 환자의 연령, 치료 의지, 섬유화 진행의 위험도, 동반질환, 향후 적용 가능한 새로운 치료법 등을 고려하여 치료 시기를 결정할 수 있다.

3) 간세포암 환자

간세포암은 간경변 환자에서 연간 1-5%의 빈도로 발생하며, 성공적인 항바이러스 치료로 간세포암 발생을 낮출 수 있다. 몇몇 메타분석에서 수술이나 국소 치료를 받은 간세포암 환자에서 인터페론 치료로 SVR에 도달하면 간세포암의 재발 위험이 낮아지고 생존율이 호전된다고 보고하였다.^{37,38} 간세포암 환자에서 DAA 치료 효과에 관한 연구는 아직 없지만, 우수한 SVR를 고려하면 간세포암 재발 위험을 낮출 수 있을 것으로 기대된다. 또한 간세포암 환자의 대부분이 진행된 간섬유화를 동반하므로 이에 대한 적절한 항바이러스 치료가 필요하다. 따라서, 간세포암을 동반한 환자는 간세포암을 동

반하지 않은 환자와 동일한 기준으로 치료하되, 간세포암의 예후와 이로 인한 기대 여명을 고려하여 치료 여부를 결정하도록 권고하였다.

결론

HCV를 성공적으로 치료함으로써 간경변증의 합병증, 간세포암 발생을 막고 생존율을 향상시킬 수 있으므로, 치료 금기가 없는 한 HCV에 감염된 모든 환자를 치료의 대상으로 고려해야 한다. 기존의 표준 치료였던 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법은 부작용이 많고 치료 효과가 상대적으로 낮아 치료의 대상이 제한되었던 반면, DAA는 부작용이 거의 없어 비대상성 간경변증이나 간이식 환자를 비롯한 거의 모든 C형간염 환자들을 치료할 수 있다. 질병의 중증도와 치료의 이득을 고려하여 비대상성 간경변증을 포함한 F3 이상의 진행된 간섬유화 환자, 이식 전후 환자, 심한 간의 합병증을 동반한 환자들은 우선적으로 치료해야 한다.

REFERENCES

1. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-1466.
2. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418-431.
3. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-832.
4. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al; HALT-C Trial Group. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-148.
5. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-1310.
6. Gomez EV, Rodriguez YS, Bertot LC, et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: a prospective long-term study. *J Hepatol* 2013;58:434-444.
7. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-472.
8. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593-1601.
9. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained re-

- sponse to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:517-524.
10. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
 11. Pradat P, Tillmann HL, Sauleda S, et al; HENCORE Group. Long-term follow-up of the hepatitis C HENCORE cohort: response to therapy and occurrence of liver-related complications. *J Viral Hepat* 2007;14:556-563.
 12. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, et al; Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005;142:105-114.
 13. Ogawa E, Furusyo N, Kajiura E, et al. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study. *J Hepatol* 2013;58:495-501.
 14. 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.
 15. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Antiviral therapy of symptomatic HCV-associated mixed cryoglobulinemia: meta-analysis of clinical studies. *J Med Virol* 2013;85:1019-1027.
 16. Feng B, Eknoyan G, Guo ZS, et al. Effect of interferon-alpha-based antiviral therapy on hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:640-646.
 17. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:89-136.
 18. Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, et al; HALT-C Trial Group. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Lessons from the HALT-C trial. *Hepatology* 2006;44:1675-1684.
 19. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al; HALT-C Trial Investigators. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008;359:2429-2441.
 20. Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, et al; HALT-C Trial Group. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011;54:396-405.
 21. Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830-836.
 22. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:823-830.
 23. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-896.
 24. Everson GT. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list. *Liver Transpl* 2003;9:S90-S94.
 25. Forns X, Navasa M, Rodés J. Treatment of HCV infection in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 2004;40:498.
 26. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayón JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679-687.
 27. Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:459-465.
 28. Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100-107.e1.
 29. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hcv infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-659.
 30. Pungpapong S, Aql B, Leise M, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology* 2015;61:1880-1886.
 31. Agnello V, Mecucci C, Casato M. Regression of splenic lymphoma after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:2168-2170; author reply 2168-2170.
 32. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993;328:465-470.
 33. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 1994;46:1700-1704.
 34. Jezequel C, Bardou-Jacquet E, Desille Y, et al. Survival of patients infected by chronic hepatitis c and f0f1 fibrosis at baseline after a 15 years follow-up. *J Hepatol* 2015;62(Suppl 2):S589.
 35. McCombs JS, Tonnu-MiHara I, Matsuda T, McGinnis J, Fox S. Can hepatitis C treatment be safely delayed? Evidence from the veterans administration healthcare system. *J Hepatol* 2015;62(Suppl 2):S191.
 36. Øvrehus ALH, Blach S, Christensen PB, et al. Impact of prioritizing treatment in a high resource setting - minimizing the burden of HCV related disease in 15 years. *J Hepatol* 2015;62(Suppl 2):S591-S592.
 37. Singal AK, Freeman DH Jr, Anand BS. Meta-analysis: interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:851-858.
 38. Breitenstein S, Dimitroulis D, Petrowsky H, Puhon MA, Müllhaupt B, Clavien PA. Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis. *Br J Surg* 2009;96:975-981.