Korean J Gastroenterol Vol. 67 No. 3, 137-141
http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2016.67.3.137
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

REVIEW ARTICLE

2015년 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인 개정, 무엇이 달라졌는가? - 비대상성 간경변증 환자의 치료

곽금연

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

Renewed 2015 Clinical Practice Guidelines for Management of Hepatitis C by Korean Association for the Study of the Liver; What Has Been Changed? - Treatment of Patients with Decompensated Cirrhosis

Geum-Youn Gwak

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

HCV-related decompensated liver cirrhosis is a life-threatening illness with an average 5-year survival rate of 50%. Because these patients have higher risk of morbidity and mortality including development of hepatocellular carcinoma, the benefits of eradicating the virus may be greater than in those with less-advanced disease. Recently, direct-acting antiviral agents (DAAs) are replacing interferon-based regimens that have serious adverse events and low tolerability in the treatment of HCV infection. Many clinical trials using combination of several DAAs with or without ribavirin are now actively on-going in HCV-related decompensated cirrhosis, and encouraging data are beginning to appear. In this review, recent advances in the treatment of HCV-related decompensated cirrhosis are introduced with special focus on new DAAs. **(Korean J Gastroenterol 2016;67:137-141)**

Key Words: Hepatitis C virus; Decompensated liver cirrhosis; Direct-acting antiviral agents

서 론

C형간염 바이러스 감염에 의한 비대상성 간경변증은 평균 5년 생존율이 50%에 불과하며[1,2] 간이식이 유일한 해결책으로 여겨져 왔다. 그러나 최근 기존의 인터페론 제제들에 비해 부작용이 적고 바이러스 박멸 효과가 뛰어난 direct-acting antiviral agent (DAA)들이 속속 개발되고, 더욱이 이 제제들이 대상성 간경변증 환자에서 간경변증이 없는 환자들에 비해 그 효과와 부작용 면에서 별 차이가 없음이 증명되면서,[3,4] 비대상성 간경변증 환자의 치료에서도 큰 역할을 하리라 기대되고 있다. 특히나 비대상성 간경변증 환자들은 간경변증이 없거나 대상성 간경변증인 환자들보다 간세포암종의 발생을 포함한 합병증의 빈도가 월등히 높아 바이러스 박멸로 인한 이익이 훨씬 더 클 것으로 예상된다. 본 종설에서는 DAA를 위주로 하여 비대상성 간경변증 환자들에서의 항바이러스 치료 성적을 정리해 보고자 한다.

본 론

1. 인터페론 근간 치료

DAA가 등장하기 전 C형간염 환자들의 주된 치료 약제는 인터페론 제제와 리바비린이었다. 그러나 C형간염 혹은 대상성 간경변증 환자에 비해 비대상성 간경변증 환자에서 인터페론 제제와 리바비린의 치료 성적은 극도로 불량하며 치명적인

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: 곽금연, 06351, 서울시 강남구 일원로 81, 삼성서울병원 내과
Correspondence to: Geum-Youn Gwak, Department of Medicine, Samsung Medical Center, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea. Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: gy.gwak@samsung.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

부작용의 발생도 빈번하다. 비대상성 간경변증 환자에서 인터페론 제제와 리바비린의 대표적인 치료 성적을 살펴 보면, Iacobellis 등[5]은 복수, 정맥류 출혈, 간성 뇌증으로 입원한 비대상성 간경변증 환자들을 대상으로 페그인터페론 알파-2b (주 1회 1.0 μg/kg)와 리바비린(일 800-1,000 mg) 24주 병합요법의 대조군 연구 결과를 보고하였는데 지속 바이러스 반응(sustained virological response, SVR) 24률이 유전자형 1/4형에서 7.0%, 유전자형 2/3형에서 43.5%였다. 치료 중단은 19.7%에서, 약제 용량 감량은 39.4%에서 발생하였다. 치료 후 평균 추적 관찰 기간은 30개월(범위, 4-38개월)이었다. 치료 시작 전 기저치와 비교하였을 때, 추적 관찰 종료 시점에서 Child-Pugh-Turcotte (CTP) 점수는 SVR에 도달한 환자에서는 유의하게 호전되었으나(7.8±1.1 *vs.* 6.4±0.7; p=0.001), 비반응군과 대조군에서는 모두 악화되었다(비반응군: 8.0±1.3 *vs.* 8.7±1.5, p=0.02, 대조군: 8.3±1.3 *vs.* 9.4±1.6, p＜0.001). Model for end-stage liver disease (MELD) 점수 역시 추적 관찰 종료 시점에서 치료 시작 전 기저치와 비교하였을 때 SVR에 도달한 환자에서는 유의하게 호전되었으나(14.1±2.9 *vs.* 10.5±2.3; p＜0.0005), 비반응군과 대조군에서는 모두 악화되었다(비반응군: 14.3±3.8 *vs.* 15.8±4.7, p=0.4, 대조군: 14.5±3.4 *vs.* 16.7±3.2, p＜0.0001). 추적 관찰 기간 중 복수, 간성뇌증, 출혈, 간세포암종의 발생, 감염증, 간부전, 사망을 포함한 비대상성 합병증은 대조군, 비반응군, SVR 도달군의 각각 88.1%, 68.7%, 23.1%에서 발생하였다. 따라서 비대상성 간경변증 환자에서 C형간염 바이러스의 박멸은 질병의 진행을 늦추고 장기 예후를 호전시키는 효과가 있다. 다만 치료 효과와 약제로 인한 부작용 측면에서 인터페론 제제와 리바비린 병합 요법은 사용이 매우 제한적이다.

국내에서의 치료 성적도 이와 다르지 않아, Cheong 등[6]의 보고에 따르면 총 10명(유전자형 1형 8명, 유전자형 비1형 2명)의 비대상성 간경변증 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 시 SVR24률은 20.0%에 불과하였다.

비대상성 간경변증 환자들의 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 중 약제 부작용으로 인해 용량 감소나 투약 중단이 종종 필요함을 감안하여 low accelerated dose regimen (페그인터페론 알파-2a 90 μg/주, 또는 페그인터페론 알파-2b 0.5 μg/kg/주와 리바비린 600 mg/일로 시작하여 표준 용량 혹은 최대한 견딜 수 있는 용량에 도달할 때까지 2주마다 증량)이 고안되기도 하였다. Everson 등[7]의 연구에서 124명의 간경변증 환자들이 low accelerated dose regimen으로 치료받았는데 CTP 분류 B와 C 환자 각각 45명과 23명이 포함되었다. 이들에서 SVR24률은 유전자형 1형인 경우 CTP 분류 B와 C 환자들에서 각각 16% (5/32)와 7% (1/14)였고, 유전자형 비-1형에서는 각각 22% (10/45)와 26% (6/23)였다. 그리고 CTP 분류 B와 C 환자들 가운데 22% (15/68)가 심각한 부작용을 경험하였으며 이 중 4명이 사망하였다.

2. DAA 치료

SOLAR-2 연구는 초치료 혹은 치료 경험이 있는 유전자형 1, 4형의 비대상성 간경변증(CTP 분류 B [CTP 점수 7-9]와 C [CTP 점수 10-12]) 환자들을 대상으로 고정 용량 ledipasivir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(초기 용량 600 mg에서 시작하여 증량) 12주 또는 24주간 투약 효과를 평가한 다기관 무작위 배정 연구였다.[8] 총 108명의 환자들 중 CTP 분류 B와 C에 해당되는 환자들은 각각 59명과 49명이었다. CTP 분류 B 환자에서 12주와 24주 투약 후 SVR12률은 각각 87% (26/30)와 89% (24/27)였고, CTP 분류 C 환자에서 12주와 24주 투약 후 SVR12률은 각각 86% (19/22)와 87% (20/23)였다. 이들은 치료 후 50% 이상에서 CTP 점수와 MELD 점수의 향상을 보였으나, 일부는 악화를 보인 경우도 있었고 5%의 환자들은 치료 기간 중 정맥류 출혈로 사망하였다. Grade 3 이상의 약제 부작용은 12주와 24주 치료군에서 각각 15%와 34%에서 발생하였다. 가장 흔히 발생한 Grade 3 이상의 약제 부작용은 총 빌리루빈 수치 증가와 림프구 감소증이었다. 종합하자면 유전자형 1, 4형의 비대상성 간경변증 환자에서 고정 용량 ledipasivir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(초기 용량 600 mg에서 시작하여 증량) 요법은 12주 치료가 24주 치료에 비해 치료 성적은 유사하면서 약제 부작용이 훨씬 덜하였다.

ALLY-1 3상 임상 연구는 진행된 간경변증, 혹은 간이식 후 환자들을 대상으로 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg에서 시작하여 증량) 12주 병합요법의 치료 성적을 보고하였다.[9] 진행된 간경변증 환자 60명 가운데에는 CTP 분류 A, B, C 환자들이 각각 20%, 53%, 27%씩 포함되어 있었으며, 유전자형별로는 1형 45명, 3형 6명, 2/4/6형 9명이었다. 이 중 초치료 환자는 24명, 과거 치료 경험자는 36명이었다. 이들에서의 SVR12률은 83%였고, 초치료군과 치료 경험자군에서의 SVR12률의 차이는 없었다. 유전자형별로는 1형에서 82% (37/45), 유전자형 2/4/6형에서는 89%, 유전자형 3형에서는 83%였다. 유전자 아형별로는 유전자형 1a형과 유전자형 1b형에서 각각 76% (26/34), 100% (11/11)였다. CTP 분류별로는, 유전자형 1형의 CTP 분류 A군, B군에서는 각각 91% (10/11), 92% (22/24)였으나, C군에서는 50% (5/10)로 낮은 치료 효과를 보였다. 가장 흔한 약제 부작용은 두통, 피로, 빈혈, 설사, 구역이었으며, 심각한 부작용은 보고되지 않았다.

한 후향적 연구에서는 유전자형 1형의 CTP 분류 A (101명)와 CTP 분류 B/C (55명) 환자들에서 simeprevir (150

Table 1. Clinical Studies Using Direct-acting Antiviral Agents in HCV-related Decompensated Cirrhosis Patients

Study	Drug	Genotype	CTP class	n	SVR12	Reference
SOLAR-2	Ledipasivir/sofosbuvir, ribavirin	1, 4	B, C	108	B: 12 wk (87%), 24 wk (89%) C: 12 wk (86%), 24 wk (87%)	8
ALLY-1	Daclatasvir, sofosbuvir, ribavirin	1, 2, 3, 4, 6	A, B, C	60	Overall: 83% Genotype 1: A (91%), B (92%), C (50%)	9
	Simeprevir, sofosbuvir, ±ribavirin	1	A, B, C	156	A (91%), B/C (73%)	10
	Sofosbuvir, ribavirin	1, 2, 3, 4	A, B	61	Posttransplantation: 70%	15

CTP, Child-Pugh-Turcotte; SVR, sustained virological response.

mg/일)와 sofosbuvir (400 mg/일) 12주 병합요법(이 중 1/3의 환자들은 리바비린을 병합함)의 치료 효과와 안전성을 비교하였다.[10] CTP 분류 A와 CTP 분류 B/C에서의 SVR12률은 각각 91% (92/101)와 73% (40/55)였다. 그리고 CTP 분류 B, C군이 CTP 분류 A군에 비해 투약 조기 종료(11% *vs.* 1%), 입원이 필요한 부작용 발생(22% *vs.* 2%), 항생제 치료를 요하는 감염증 발생(20% *vs.* 1%), 간부전 발생(20% *vs.* 3%) 비율이 높았으나, 이러한 부작용은 치료받지 않은 대조군과 비교하였을 때 약제와의 연관성은 없었다. 그리고 리바비린과의 병합 여부는 SVR12률에 영향을 미치지 않았다.

비대상성 간경변증 환자의 상당수는 간이식이 필요하거나 대기 중인 경우이다. 간이식 당시 C형간염 바이러스 RNA가 검출된 환자의 거의 대부분에서는 이식 후 수 시간 이내에 C형간염 바이러스 재감염이 일어난다.[11] 따라서 간이식 당시 HCV 감염이 있는 환자들은 감염이 없는 환자들에 비해 간이식 후 이식편 소실률(hazard ratio, 1.30; 95% CI, 1.21-1.39)과 사망률(hazard ratio, 1.23; 95% CI, 1.12-1.35)이 유의하게 높다.[12] C형간염은 간이식 후 악화 속도가 더욱 빨라져 대략 3분의 1의 환자들이 이식 후 5년 이내에 간경변증으로 진행한다.[12,13] 그러므로 이식 전 혹은 후에 C형간염 바이러스를 박멸하는 것은 이식편과 환자의 예후 향상에 매우 중요하다.

이 중 이식 전 치료는 이식 후 이식편의 C형간염 재발을 예방한다는 본연의 목적 이외에, 비대상성 간경변증 환자들에서 간기능을 개선하여 일부 환자에서는 이식 필요성을 없애거나 이식 시기를 늦출 가능성도 있다.[14] 다만 사체 간이식을 대기하고 있는 환자의 경우 이식 시점을 정확히 예측할 수 없기 때문에 이식 전 투약을 시작하였을 때 이식 시점에 따라 투약 기간이 충분하지 못할 가능성이 있음을 염두에 두어야 한다.

이식 전 환자들을 대상으로 DAA 치료 효과를 평가한 연구를 살펴보면, Curry 등[15]은 유전자형 1, 2, 3, 4형의 이식 전 환자 61명을 대상으로 하여 48주 혹은 이식 시점까지 sofosbuvir와 리바비린으로 치료한 성적을 보고하였는데 여기에는 CTP 분류 A 환자 44명과 CTP 분류 B 환자 17명이 포함되었다. 이 가운데 총 46명이 간이식을 받았고 이식 시점에서 HCV RNA 농도가 25 IU/mL 이하인 사람은 43명이었는데, 이 중 30명(70%)이 이식 후 SVR에 도달하였다. 10명(23%)은 C형간염이 재발하였으며 3명(7%)이 일차 이식편 비기능(2명)과 간동맥 혈전증(1명)으로 사망하였다. C형간염이 재발한 환자들을 살펴보면 이식 전 C형간염 바이러스 RNA 음성 유지 기간이 30일 미만이었던 경우 64% (9/14)에서 C형간염이 재발한 반면, 30일 이상이었던 경우는 4% (1/26)에서만 재발하여 이식 전 C형간염 바이러스 RNA 음성 유지 기간이 치료 반응을 좌우한다는 것을 알 수 있었다. 비대상성 간경변증 환자에서 대표적인 DAA 연구들을 Table 1에 정리하였다.

DAA 중 paritaprevir, dasabuvir와 asunaprevir는 각각 CYP3A4, CYP2C8과 CYP3A에 의해 대사되며 대부분 대변을 통해 배출되고 CTP 분류 B와 C 환자에서는 혈중농도가 많이 증가하므로 이 환자들에서는 금기이다.

결 론

이와 같은 근거로부터 비대상성 간경변증의 치료에 대한 2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인 권고사항이 도출되었다(Supplementary Table 1; at http://www.kasl.org/). DAA의 등장은 C형간염 환자들, 그 중에서도 특히 기존의 인터페론 제제 치료가 어려웠던 비대상성 간경변증 환자들에게 큰 희망을 안겨 주었다. 그러나 아직까지 비대상성 간경변증 환자들에서 DAA 치료 효과와 안전성에 대한 실제 자료는 매우 부족하며, 특히 비대상성 간경변증 환자 중 CTP 13점 이상인 경우 DAA의 효과와 안전성은 아직까지 검증되지 않았다. 또한 HBV 감염으로 인한 비대상성 간경변증 환자에서 nucleos(t)ide 유사체 사용시 간기능 악화로 인해 초기 사망률이 증가하였던[16] 경험을 C형간염에서도 기억하여야 할 것이다.

또한 DAA 제제들이 고가의 약제임을 감안할 때 비대상성 간경변증 환자들에서 DAA 제제의 효과와 안전성에 대한 검증과 충분한 경험이 쌓일 때까지 각각의 환자들에서 비용-효과적인 측면을 포함한 개별적인 상황이 충분히 고려된 치료 전략이 필요하다.

REFERENCES

1. 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.
2. Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. J Hepatol 2004;40:823-830.
3. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med 2014;370:1973-1982.
4. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. Hepatology 2015;62:79-86.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. 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.
10. 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.
11. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. Hepatology 2002;35:680-687.
12. 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.
13. Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. Hepatology 1999;29:250-256.
14. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. Transplantation 2002;74:427-437.
15. 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.
16. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. Gastroenterology 2002;123:719-727.

Supplementary Table 1. 비대상성 간경변증의 치료–2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인 권고사항 (at http://www.kasl.org/)

DAA 병합요법
1. 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증 환자의 치료
1) 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증에서 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 리바비린 부작용이 우려되는 경우 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)를 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
2) 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 리바비린 부작용이 우려되는 경우 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
3) 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증에서 sofosbuvir (400 mg)와 simeprevir (150 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C2)
2. 유전자형 2형 비대상성 간경변증 환자의 치료
1) 유전자형 2형 비대상성 간경변증에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중 ≥75 kg이면 1,200 mg, 체중 <75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 16-24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
2) 유전자형 2형 비대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1) 리바비린의 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
3. 유전자형 3형 비대상성 간경변증 환자의 치료
1) 유전자형 3형 비대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1) 리바비린의 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
2) 유전자형 3형 비대상성 간경변증에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중 ≥75 kg이면 1,200 mg, 체중 <75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24-48주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C2)
인터페론 포함 요법
1. CTP 분류 B의 환자들은 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 치료를 시도해 볼 수 있으나 부작용 발생에 주의하여야 한다. (C2) CTP 분류 C의 환자들에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법은 사망을 포함한 위중한 합병증 발생 가능성이 높아 권고하지 않는다. (B1)