

RESEARCH UPDATE

만성 C형간염 치료의 새로운 패러다임

정우진

계명대학교 의과대학 내과학교실

New Paradigm for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection

Woo Jin Chung

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

Article: Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection (N Engl J Med 2013;368:1878-1887)

요약: 페그인터페론의 등장 이후로 만성 C형간염의 치료 성적은 유의하게 개선되어 왔지만 치료시 동반되는 부작용과 일부 유전자형에서의 치료 성적이 여전히 만족스럽지 못하다는 한계가 있어 왔다. 이러한 한계를 극복하기 위한 다양한 임상 시도들이 이루어지고 있는 가운데, 저자들은 제2상 임상 연구에서 이전 치료 경험이 없었던 유전자형 1, 2, 또는 3형 환자에서 효과적인 치료 효과를 보여주었던 sofosbuvir의 제3상 임상연구 결과를 보고하였다. 저자들은 이전 치료 경험이 없었던 유전자형 1, 4, 5, 또는 6형 환자 327명에게 12주 기간 동안의 sofosbuvir와 페그인터페론과 리바비린(peg interferon/ribavirin, P/R)의 병합 치료를 시행하였고, 또 다른 연구로 유전자형 2, 또는 3형 환자 499명에게 12주 동안의 sofosbuvir와 리바비린, 또는 P/R의 병합 치료를 24주 동안 시행하고 치료 종료 후 12주째의 지속적 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)을 확인하고자 하였다. 첫 번째 임상 연구에서는 90%의 SVR이 보고되었으며, 두 번째 임상 연구에서는 sofosbuvir-리바비린 치료군과 P/R 치료군 모두에서 67%의 SVR률이 보고되었다. Sofosbuvir-리바비린군에서의 SVR은 유전자형 2형과 3형에서 97% vs. 56%로 차이를 보였다. 피로, 두통, 오심, 중성구 감소 등의 부작용은 페그인터페론보다 sofosbuvir군에서 적게 보고되었다. 이러한 연구결과

는 기존의 P/R 병합치료로 낮은 치료 반응을 보였던 유전자형 1 또는 4형 환자에서도 90% 이상의 SVR을 얻을 수 있음을 보여주고 있다.

해설: C형간염 바이러스(HCV) 감염은 B형간염 바이러스(HBV) 감염, 알코올 섭취와 함께 급, 만성 간염, 간경변증 및 간세포암종 발생의 주요한 원인 중 하나로, 만성 C형간염은 전 세계적으로 약 1억 8천만 명에서 2억 명 정도가 감염된 것으로 보고되며, 매년 3-4백만명이 새로이 감염되는 것으로 추정되고 있다.¹ 우리나라에서는 HBV에 대한 예방접종 등의 효과적인 관리에 의하여 HBs항원 보유자율이 점차 감소하고 있어서 향후 만성 간질환의 좀 더 주요한 원인이 될 것으로 추정되고 있다.

만성 HCV 감염의 치료 목표는 HCV를 제거하여 만성 간질환의 진행을 억제함으로써 간경변증, 간세포암종으로의 진행을 막는 데에 있으며, 치료의 성공이란 치료 종료 후 24주째 HCV RNA가 음성으로 평가되는 SVR을 획득하는 것을 의미한다. 이러한 SVR을 획득하게 되면 간질환으로 인한 사망률을 70-80% 감소시킬 수 있으며, 간세포암종의 발생을 75% 감소시킬 수 있어서 예방 백신이 가능하지 않은 상황에서의 적절한 치료의 필요성은 더욱 중요하게 평가된다.^{2,3}

© 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.

교신저자: 정우진, 700-712, 대구시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Woo Jin Chung, Department of Internal Medicine, School of Medicine Keimyung University, 56 Dalsung-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea. Tel: +82-53-250-7088, Fax: +82-53-250-7442, E-mail: chung50@dsmc.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

만성 HCV 감염의 치료는 인터페론 단독에서부터 시작하여 리바비린의 추가를 통하여 좀 더 높은 SVR을 얻어내기 시작하였고, 페그인터페론의 등장 이후로 치료 반응률이 많이 개선되어 전체적으로 60-70%에서 바이러스의 제거가 가능하며, 특히 유전자형 2형 또는 3형에서는 80-90% 가량의 높은 SVR이 보고되고 있다.

하지만, 우리나라에서도 가장 많은 형태 중 하나이며 미국 등에서 가장 흔한 형태인 유전자형 1형의 경우, P/R 병합치료에도 불구하고 치료 반응률이 그리 높지 않아 새로운 치료의 변화가 요구되었고, 그 노력의 결과로 새로운 치료의 패러다임이 가시화되고 있다.⁴⁻⁷

이러한 한계를 극복하기 위하여 새로이 등장한 단백분해효소 억제제인 direct acting antiviral agents (DAA)는 HCV 단백질에 직접 작용함으로써 치료 성적을 획기적으로 개선시켰다. 기존의 페그인터페론은 면역체계를 활성화시키고 바이러스 증식을 억제하였으며, 리바비린은 바이러스 증식을 억제하고 바이러스 제거를 도와줌으로써 비특이적인 항바이러스 효과를 보여주었지만, DAA를 포함한 새로운 치료 방법들은 특정한 HCV 및 숙주의 생존 주기에 관여하는 바이러스의 단백질을 억제하도록 디자인되어 치료의 성공률을 높여주게 되었다.⁸

기존의 P/R에 DAA를 추가하는 삼제 치료는 유전자형 1형 환자에게 63-75% 정도로 유의하게 개선된 SVR과 치료 반응에 따라 치료 기간을 단축할 수도 있게 되었는데, 유전자형 1형 바이러스의 NS3/NS4A 단백분해효소와 유사하게 디자인되어 바이러스 복제과정의 시작을 억제하도록 디자인된 telaprevir와 boceprevir는 새로운 만성 HCV 감염의 치료제로 인정되어 약제 사용이 가능한 국가에서는 표준 치료제로 사용되고 있으며, 다음 세대의 새로운 치료제들이 계속 개발 중에 있다.

Telaprevir는 HCV 중 NS3/4A부분과 선택적으로 공유 결합을 함으로써 가역적인 바이러스 억제 효과를 나타내는 약제로, 단독으로 사용되었을 때는 바이러스의 증식을 빠르게 억제시킬 수 있지만 선택적인 내성 바이러스의 등장으로 인하여 바이러스 돌파 현상이 확인된다. 이 약제는 P/R 병합치료와 함께 유전자형 1형 초치료 환자 및 치료 경험자에서 이미 대규모의 다기관 연구를 통해 그 효과가 확인되었다.⁹⁻¹¹

Telaprevir의 사용이 가능한 지역에서는 유전자형 1형에서의 치료제로 승인되어 750 mg 하루 3회의 용법으로 P/R 치료와 함께 사용될 수 있다. 첫 12주 동안 P/R 및 telaprevir의 삼제 치료를 하다가 이후의 36주간은 P/R 치료를 시행할 수 있다.

Boceprevir도 또한 HCV 중 NS3/4A부분과 선택적으로 공유 결합을 함으로써 가역적인 바이러스 억제 효과를 나타내는

약제인데, 현재 유전자형 1형에서 800 mg 하루 3회의 용법으로 P/R 치료와 병합한 삼제 치료가 인정되었으며 첫 4주 동안 P/R 치료 후 나머지 44주 동안 P/R 및 boceprevir의 삼제 치료로 사용할 수 있다.

HCV는 바이러스 효소(NS2/3와 NS3/4A 단백분해효소)와 세포 신호 펩티드분해효소에 의하여 10개 부분의 구조단백질 및 비구조단백질 부분으로 구성되어 있는데, 바이러스 증식에는 비구조단백질인 NS3, NS4A, NS4B, NS5A와 NS5B 등이 관여한다.¹²⁻¹⁴

이러한 비구조단백질의 기능에 관해서는 아직 밝혀지지 않은 부분이 많지만, 대부분의 약제 개발은 이러한 비구조단백질을 표적으로 이루어지고 있다. 또 다른 부분인 표면단백질인 E1과 E2는 바이러스의 세포 내로의 침입에 관여하는 것으로 알려지고 있는데 이러한 당단백질과 세포 내로의 바이러스 침입에 관하여도 약제 개발이 이루어지고 있으며,¹⁵ 바이러스 증식에 필요한 숙주세포 인자도 치료 약제 개발의 표적이 되고 있다.

NS2/3 부위의 단백 구조는 해석이 되어있지만, 이 부위를 표적으로 한 약제 개발은 아직 이루어지고 있지 않다. NS3/4A 세린 단백분해효소는 촉매 반응물들이 반응할 수 있는 활성 부위로 이루어져 있어서 telaprevir나 boceprevir같은 1세대 약물뿐만 아니라 2세대 약물들인 asunaprevir (BMS-650032), danoprevir (itm-191/R7227), vaniprevir (MK-7009), MK-5172, BI 201335, 그리고 simeprevir (TMC435) 등도 이 부위를 표적으로 개발 중에 있다.

NS4B의 C말단부위의 아르기닌이 풍부한 부위는 특별히 RNA가 잘 결합할 수 있어서 바이러스 유전체가 결합하여 증식할 수 있게 해 주는데, clemizole은 RNA가 결합하는 기능을 억제함이 확인되어 현재 개발 진행 중에 있다.¹⁶

NS5A 영역 I은 RNA가 결합하는 아연 결합 부위를 포함하고 있고, 영역 II는 cyclophilin A과의 반응을 통하여 RNA 결합을 촉진시키는 것으로 알려져 있으며, 영역 III은 바이러스 생성을 조절하는 것으로 최근 밝혀졌다.¹⁷⁻¹⁹ Daclatasvir (BMS-790052)는 영역 I을 표적으로 한 첫 번째 NS5A 억제제로 다양한 유전자형에서 강한 항바이러스 효과를 보여주었고 임상 제1/2상 연구에서도 그 효과가 관찰되었다. 다른 NS5A 억제제로 ABT-267, GS-5885, PPI-461 등이 개발 중에 있다.

2가지 종류의 NS5B 억제제가 현재 개발 중인데, 그 중 첫 번째인 뉴클레오시(티)드 유사체(nucleos(t)ide analogue, Nuc)는 연쇄 종료를 유발하는 자연적인 중합효소와 유사하여 RNA 사슬 내로 합일화되어 직접적으로 사슬을 중단시켜버림으로써 바이러스 증식을 억제한다. Valipicitabine (NM283)는 첫 Nuc로 개발되어 연구되었으나, 낮은 항바이러스 효과를 보여주고

위장관 부작용이 확인되어 개발이 중단되었다. 다른 약제로는 mericitabine (R7128), GS-7977이 있다.

저자들이 앞선 연구에서 임상 결과를 보여준 것 같은 뉴클레오타이드 유사체로 NS5B 중합효소 억제제인 sofosbuvir (이전 GS-7977)는 제2상 임상연구에서 유전자형 1형 초치료 환자에게 sofosbuvir 400 mg과 P/R 치료를 12주 사용하였을 때 96%의 SVR를 보여주었고,²⁰ 이번 인용한 문헌에서 유전자형 1, 4, 또는 6형 환자에게 sofosbuvir와 P/R 치료를 12주 사용하였을 때 치료 종료 후 12주 SVR를 90%로 보고하였다.²¹ 유전자형 2, 3형 환자에게 sofosbuvir와 P/R 치료를 8주 시행한 환자에서 100%의 SVR를 보고하였고, 이전 치료 경험이 없던 유전자형 1형 환자에게 페그인터페론 치료 없이 sofosbuvir와 리바비린을 12주 사용하였을 때 84%의 SVR를 보고하여 페그인터페론 치료 없이도 높은 치료 반응률을 얻을 수 있음을 보여주었다.²² 비뉴클레오시드 유사체(non nucleos(t)ide inhibitor, NNI)로는 BI 201727, tegobuvir (GS-9190), filibuvir (PF-00868554), VX-222, ANA598, ABT-333 등이 개발 중에 있다.

Cyclophilin A 결합물질인 alisporivir는 가장 진행되어 연구된 host-targeting agents로서, 이는 유전자형 1형에서 4형까지 다양하게 강한 항바이러스 효과를 보여주었다. 제 2상 임상연구에서 alisporivir는 유전자형 1형 환자에서 하루 한번 P/R과 함께 투여하였을 때 P/R만 사용하였을 때와 비교하여 76% vs. 55%의 SVR를 보여주었고, rapid virologic response를 획득한 경우에는 24주 치료로도 SVR를 획득하였다.²³

간 특이적인 micro-RNA인 miR-122는 HCV 바이러스의 증식에 필요하며 100여 가지 이상의 유전자 발현에 관여하는데, miR-122를 특별히 인식하게 개발된 약제는 침팬지를 이용한 연구에서 부작용 없이 장기간에 걸쳐 HCV 증식을 억제하는 것으로 보고되고 있다.²⁴

저자들의 연구와 또 다른 방향으로 이전 P/R 병합치료를 무반응을 보였던 유전자형 1형 환자에게 asunaprevir (650032)와 daclatasvir (BMS-790052)의 병합, 또는 P/R 사제 치료를 한 경우, asunaprevir와 daclatasvir를 사용한 유전자형 1a형 환자에서는 55%에서 바이러스 돌파현상이 보고되었으며, 1b형 환자에서는 모두 SVR를 획득하였다. 사제 치료를 한 경우에서 치료 반응은 가장 높아서 10명의 환자 모두에서 SVR를 획득하였다. 이와 동일한 형태로 진행된 일본에서의 결과를 보면 이제 치료를 하였을 때 이전 치료에 무반응자인 유전자형 1b형 환자의 90%에서 12주 SVR를 획득하였으며, 사제 치료를 한 경우에는 모든 환자에서 치료 종료 후 SVR를 얻을 수 있음이 보고된다.

이번 연구 및 최근 연이어 보고되고 있는 자료들을 요약해

보면, 새로운 DAA들은 기존의 P/R 병합 치료에 낮은 치료반응률을 보이는 환자군을 위해 요구되어 왔던 새로운 치료법으로서, P/R 치료와 병합하여 또는 P/R 치료와 병합 없이 경구용 약제만으로도 더 개선된 치료 성적을 얻을 수 있음을 보여준다. 따라서 이러한 새로운 치료 시도들은 더욱 강한 항바이러스 효과와 안정성을 통하여 간질환의 진행을 억제하여 환자들의 삶을 더욱 개선시켜줄 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485-1492.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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-i46.
9. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-1838.
10. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al; PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-1850.
11. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al; PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-1303.
12. 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.
13. Grakoui A, Wychowski C, Lin C, Feinstone SM, Rice CM. Expre-

- ssion and identification of hepatitis C virus polypeptide cleavage products. *J Virol* 1993;67:1385-1395.
14. 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.
15. Rice CM. New insights into HCV replication: potential antiviral targets. *Top Antivir Med* 2011;19:117-120.
16. Einav S, Gerber D, Bryson PD, et al. Discovery of a hepatitis C target and its pharmacological inhibitors by microfluidic affinity analysis. *Nat Biotechnol* 2008;26:1019-1027.
17. Tellinghuisen TL, Marcotrigiano J, Rice CM. Structure of the zinc-binding domain of an essential component of the hepatitis C virus replicase. *Nature* 2005;435:374-379.
18. Foster TL, Gallay P, Stonehouse NJ, Harris M. Cyclophilin A interacts with domain II of hepatitis C virus NS5A and stimulates RNA binding in an isomerase-dependent manner. *J Virol* 2011;85:7460-7464.
19. Kim S, Welsch C, Yi M, Lemon SM. Regulation of the production of infectious genotype 1a hepatitis C virus by NS5A domain III. *J Virol* 2011;85:6645-6656.
20. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013;381:2100-2107.
21. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
22. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34-44.
23. Coelmont L, Hanoulle X, Chatterji U, et al. DEB025 (Alisporivir) inhibits hepatitis C virus replication by preventing a cyclophilin A induced cis-trans isomerisation in domain II of NS5A. *PLoS One* 2010;5:e13687.
24. Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, et al. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science* 2010;327:198-201.