

RESEARCH UPDATE

만성 C형간염에서 비침습적 간섬유화 평가로 Pegylated Interferon, Ribavirin과 Telaprevir 병합 치료 후 지속적 바이러스 반응을 예측할 수 있는가?

김미나, 김준형, 김승업

연세대학교 의과대학 내과학교실

Can Non-invasive Fibrosis Assessment Predict Sustained Virological Response to Telaprevir with Pegylated Interferon and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients?

Mi Na Kim, Jun Hyung Kim and Seung Up Kim

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Article: Non-invasive Fibrosis Assessment Predicts Sustained Virological Response to Telaprevir with Pegylated Interferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C. (*Antivir Ther* 2014. doi: 10.3851/IMP2805. [Epub ahead of print])

요약: 만성 C형간염의 치료에 direct-acting antiviral agent (DAA)가 2011년 미국 식품의약국 승인 이후 도입이 되었다. 1세대 non-structural 3/4A protease inhibitor인 telaprevir (TVR)와 boceprevir는 유전자 1형 만성 C형간염에서 우수한 지속적 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)을 보인다. 만성 C형간염을 DAA로 치료할 경우에도 간섬유화는 SVR을 예측할 수 있는 유용한 예측인자로 알려져 있다. 이에 Ogawa 등¹은 TVR-based triple therapy를 받는 만성 C형간염 환자에서 비침습적 간섬유화 진단법들과 간 조직생검의 SVR 예측력을 비교하는 연구를 진행하였다. 이 연구는 일본에서 전향적 연구로 진행되었으며, TVR, pegylated interferon alpha2b, ribavirin을 병합한 TVR-based triple therapy를 받은 108명의 만성 C형간염 환자를 대상으로 하였고, 비침습적 간섬유화 진단법으로는 aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), FIB-4 index, transient elastography (FibroScan)를 이용하였다. 각 비침습적 간섬유화 진단법들로 측정된 간섬유화 정도는 간 조직생

검에 의한 Metavir score와 유의한 상관관계를 보였으며, 이중 transient elastography가 가장 우수한 상관관계($r=0.642$, $p<0.0001$)를 보였다. 과거 치료 병력과 치료 반응에 따라 초치료군(treatment-naïve, $n=31$), 이전 재발군(prior relapse, $n=47$), 이전 부분반응군(prior partial response, $n=16$), 이전 무반응군(prior null response, $n=14$)으로 구분하여 분석하였다. 전체 환자의 84.3%에서 SVR을 보였으며, 초치료군(87.1%)과 이전 재발군(97.9%)에서 높은 SVR을 보인 반면, 이전 부분반응군과 무반응군은 비교적 낮은 SVR (60.0%)을 나타냈다. 또한 간섬유화 정도가 SVR을 예측하는 데 미치는 영향은, 이전 재발군에서보다 이전 부분반응군 또는 무반응군에서 더 강하게 나타났다. 한편, 간 조직생검과 비침습적 간섬유화 진단법들의 SVR 예측력을 비교했을 때, Metavir score (area under the receiver operating characteristic curve [AUROC] 0.91, cut-off $\leq F2$), FibroScan value (AUROC 0.99, cut-off ≤ 10.0 kPa), FIB-4 index (AUROC 0.91, cut-off ≤ 3.5), APRI (AUROC 0.91, cut-off ≤ 0.80)로

© 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: 김승업, 120-749, 서울시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Seung Up Kim, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-749, Korea. Tel: +82-2-2228-1982, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: ksukorea@yuhs.ac

Financial support: None. Conflict of interest: None.

나타나 모두 우수한 예측력을 보였다. 결론으로, 비침습적 간 섬유화 진단법들은 TVR-based triple therapy를 받는 만성 C형간염 환자의 SVR 예측에 있어 간 조직생검을 대체할 수 있는 유용한 도구가 될 수 있다.

해설: 만성 C형간염은 전세계적으로 간경변증과 간세포암 등 만성 간질환의 주요한 원인으로 알려져 있다.² 아직 대부분의 만성 C형간염 환자 치료에 있어서 pegylated interferon과 ribavirin 병합치료가 표준 치료로 사용되고 있지만, 최근 미국 간학회 가이드라인에서는 C형간염 바이러스 유전자형과 기존 치료에 대한 반응에 따라 최근 개발된 DAA를 1차 치료로 사용할 것을 권장하고 있다.³ 이러한 DAA의 사용은 유전자 1형 만성 C형간염 환자의 SVR을 유의하게 향상시켰다.⁴⁻⁶ Pegylated interferon과 ribavirin 병합치료에서 SVR 예측 인자들이 DAA 치료 후의 SVR을 예측하지 못한다는 연구 결과들이 보고되었지만, 간섬유화 정도는 여전히 중요한 예측인자임이 알려졌다.^{6,8}

만성 바이러스간염 환자에서 간섬유화 진단에 대한 중요성이 증가하면서, 비침습적 간섬유화 진단에 대한 요구가 증가되고 있다. 간 조직생검이 간섬유화를 진단하는 gold standard로 되어있지만, 간 조직생검은 침습적 방법으로 시술과 관련한 합병증이 발생할 수 있으며, 검체 채취 오류(sampling error) 등의 문제점들이 있다. 또한 간 조직생검은 충분한 조직 채취가 이루어지지 않으면 간질질 전체를 대표하지 못하며 환자의 거부감과 비용 문제로 추적관찰에 어려움이 있다.^{9,10} 간섬유화의 비침습적 진단법들은 크게 혈청을 이용하는 검사(APRI, FIB-4 index, Fibrotest, Forns index, Enhanced liver fibrosis score 등)와 간탄성도를 측정하는 비혈청학적 검사(transient elastography, acoustic radiation force impulse imaging, magnetic resonance elastography 등)로 나눌 수 있다. 이러한 비침습적 진단법들은 간섬유화 평가에 있어 간 조직생검과 매우 우수한 상관성을 보여주었으며, 비침습적 진단법으로 측정된 치료 전 간섬유화 정도를 통해 pegylated interferon과 ribavirin 병합치료 후 SVR을 예측할 수 있다고 알려져 있다.¹¹ 또한, 반복 측정이 용이한 점을 활용하여 치료 중 간섬유화의 호전 정도를 모니터링할 수 있고 이러한 간섬유화의 호전 정도가 SVR과 연관이 있다는 보고들이 나오고 있다.^{11,12} 뿐만 아니라, 간암 발생과 생존율 등도 예측한다는 보고들이 나오고 있어, 만성 C형간염 환자의 장기적 예후 예측인자가 될 가능성이 있다.^{13,14} 그러나 이러한 비침습적 진단법들은 만성 C형간염 환자에서 DAA 치료를 받는 경우, 아직 분석된 연구결과가 없었기 때문에 이 연구는 그 의의가 크다고 할 수 있다.

이 연구 결과에서도 각 비침습적 진단법은 간 조직생검에

의한 Metavir score와 우수한 상관관계를 보였다. 이 연구는 초치료군 뿐만 아니라 pegylated interferon과 ribavirin 병합 치료를 기존에 이미 받았던 군을 포함시켜서 분석한 점이 흥미롭다. 이 연구에서 초치료군의 SVR은 84.3% (91/108)였으며, 이전 재발군에서 SVR은 97.9% (46/47)로 이전 재발군에서도 TVR-based triple therapy의 치료 성적이 우수한 것으로 나타났다. 이는 Ogawa 등¹⁵이 이전 연구에서 Metavir score F3-4의 진행된 간섬유화를 가진 만성 C형간염 환자에서 TVR-based triple therapy로 치료하였을 때 이전 재발군에서 초치료군과 마찬가지로 80% 이상의 우수한 SVR을 보인 결과와 일치하여, 이전 재발군에서 TVR-based triple therapy가 치료 옵션이 될 수 있음을 보여준다.

이 연구에서 SVR에 미치는 간섬유화의 영향을 분석한 결과는 이전 부분반응군과 무반응군에서 그 영향력이 더 컸으며(F0-2: 88.2% [15/17], F3-4: 9.1% [1/11]), 반면에 이전 재발군에서는 간섬유화의 영향이 없는 것으로 보고되었다(F0-2: 100% [28/28], F3-4: 94.4% [17/18]). 또한 환자군을 IL28B TT와 TG/GG 군으로 나누어 분석한 결과에서는, SVR에 미치는 간 섬유화의 영향이 IL28B TG/GG 형에서 컸으며(F0-2: 85.7% [24/28], F3-4: 37.5% [6/16]), 반면에 IL28B TT 유전자형에서는 영향력이 없는 것으로 나타났다(F0-2: 85.7% [24/28], F3-4: 88.2% [15/17]). 이는 TVR-based triple therapy에 상대적으로 낮은 SVR을 보이는 이전 부분 반응군과 무 반응군에서 간 섬유화 측정을 통해 추가 치료로 TVR-based triple therapy에 효과가 있는 군을 선택하여 치료의 효율성을 높일 수 있음을 보여주어, 간 섬유화 측정이 치료 전략 수립에 있어서 필요한 요소임을 밝혔다고 할 수 있다. Metavir score와 각 비침습적 진단법들을 이용하여 SVR 예측력을 분석한 결과, 모두 AUROC 0.91 이상의 높은 예측력을 보이고 통계적으로 유의한 차이가 없어, 각 비침습적 진단법들이 간 조직생검에 의한 Metavir score와 유사하게 우수한 예측력을 보였다고 보고하였다.

하지만 이 연구는 다음과 같은 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 전체 대상 환자수가 적은 편이기 때문에, 각 subgroup의 환자수 또한 매우 적어 결과의 신뢰도에 문제가 있을 수 있다. 둘째, SVR에 미치는 간섬유화의 영향을 분석할 때 Metavir score 뿐 아니라 각 비침습적 진단법을 사용하여 분석, 비교해 볼 필요가 있다. 셋째, 비침습적 진단법이 기존 pegylated interferon과 ribavirin 병합치료 중 모니터링에 유용하다는 점이 밝혀져 있는 만큼, DAA 치료 중의 반복적 측정을 통해 간섬유화 정도의 변화 양상을 분석하여 만성 C형간염의 DAA 치료 시대에 있어서도 치료 중 모니터링이 가능하다는 것을 증명하는 추가 연구가 필요할 것이다.

이 연구의 결과처럼 TVR-based triple therapy는 이전 pe-

gylated interferon과 ribavirin 병합치료 후 재발한 환자군이나 IL28B TT 유전자형에서도 효과를 보여 향후 효과적인 치료법이 될 수 있음을 보여주었다. 또한 이전 치료 후 부분반응이나 무반응을 보인 환자군에서 간섬유화 정도가 특히 SVR과 유의한 관계를 보여주어, 간섬유화 측정을 통해 TVR-based triple therapy에 효과를 보일 수 있는 환자군을 잘 선택하여 치료할 수 있음을 제시하였다. 국내에는 비용 등의 문제로 아직 DAA의 역할이 제한적이지만, 초치료 환자뿐만 아니라, pegylated interferon과 ribavirin 병합치료에 실패한 환자에서도 간섬유화 정도를 비침습적 방법으로 측정하는 것은 추후 치료 방안 계획 수립에 반드시 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- Ogawa E, Furusyo N, Shimizu M, et al. Non-invasive fibrosis assessment predicts sustained virological response to telaprevir with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2014. doi: 10.3851/IMP2805. [Epub ahead of print]
- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S35-S46.
- Wedemeyer H, Jensen DM, Godofsky E, Mani N, Pawlotsky JM, Miller V; Definitions/Nomenclature Working Group* of the HCV DrAG (HCV Drug Development Advisory Group), under the auspices of the Forum for Collaborative HIV Research. Recommendations for standardized nomenclature and definitions of viral response in trials of hepatitis C virus investigational agents. *Hepatology* 2012;56:2398-2403.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2417-2428.
- Cammà C, Petta S, Enea M, et al; WEF Study Group. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012;56:850-860.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
- Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, et al; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59:205-212.
- Serfaty L, Forns X, Goeser T, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon α and ribavirin in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1. *Gut* 2012; 61:1473-1480.
- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S27-S34.
- Oka H, Kurioka N, Kim K, et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):680-687.
- Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012;142:1293-1302.e4.
- Kim JH, Kim MN, Han KH, Kim SU. Clinical application of transient elastography in patients with chronic viral hepatitis receiving antiviral treatment. *Liver Int* 2014. doi: 10.1111/liv.12628. [Epub ahead of print]
- Park MS, Han KH, Kim SU. Non-invasive prediction of development of hepatocellular carcinoma using transient elastography in patients with chronic liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:501-511.
- Kang W, Kim SU, Ahn SH. Non-invasive prediction of forthcoming cirrhosis-related complications. *World J Gastroenterol* 2014;20: 2613-2623.
- Ogawa E, Furusyo N, Nakamuta M, et al; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis: a prospective clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1076-1085.