

약물사용에 대한 최신지견

C형 간염 I - 약물요법의 변화

저자 곽혜선
이화여자대학교 약학대학 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

C형 간염은 RNA 바이러스인 C형 간염 바이러스(Hepatitis C Virus, HCV)가 돌연변이를 나타내어 생체 내 면역 반응을 효과적으로 회피할 수 있기 때문에 대부분의 감염자에서 만성 간염으로 이환되고, 1~5%는 간경화 또는 간암 등으로 진행되어 사망하게 되는 질환이다. 주요 감염경로는 감염된 환자와의 체액 접촉, 주사기를 공동으로 사용하는 약물중독자, 수혈, 이식, 성교 등 비경구적 경로 등이 포함된다. 과거에는 pegylated interferon α 와 ribavirin의 병합요법이 C형 간염의 표준 치료방법이었으나 최근에 개발된 direct acting antivirals (DAA)의 개발로 C형 간염치료에 획기적 변화가 나타났다.

키워드

C형 간염, 돌연변이, 만성간염, 감염경로, pegylated interferon α , ribavirin, direct acting antivirals (DAA)

1. 서론

2014년 C형 간염 바이러스(Hepatitis C Virus, HCV) 항체의 세계적 유병률은 1.6%로 약 1억 1천 5백만 명이 HCV 항체 양성으로 추산되며, HCV RNA 양성 유병률은 1.1%로 약 8천만명이 혈중 HCV RNA 양성 환자인 것으로 보고되었다. 우리나라의 유병률은 1.5%미만으로 중앙아시아나 아프리카 국가의 경우보다는 낮은 편이다. 국내에서 C형 간염은 2000년 표본감시 전염병으로 지정되었고 이 후 표본의료기관으로부터 발생건수를 수집하고 있다.

C형 간염은 감염자의 약 80~90%가 만성 간염으로 이환되고, 1~5%는 간경화 또는 간암 등으로 진행되어 사망하게 되는 질환이다. 이처럼 C형 간염이 만성간염으로 대부분 진행되는 이유는 RNA 바이러스인 C형 간염 바이러스(Hepatitis C Virus, HCV)의 특징이 돌연변이이므로 생체 내 면역 반응을 효과적으로 회피할 수 있기 때문이다. 주요 감염경로는 감염된 환자와의 체액 접촉, 주사기를 공동으로 사용하는 약물중독자, 수혈, 이식, 성교 등 비경구적 경로 등이 포함된다.

HCV 유전자형은 세계적으로 볼 때 1, 2, 3형이 광범위하게 흔하며 4, 5, 6형은 일부지역에 국한되어 있다. 우리나라에서 흔한 HCV 유전자형은 1b형(45-59%)과 2a형(26-51%)이고 기타 1a형, 2b형, 3형, 4형, 6형 등이 보고되었다. HCV유전자형은 항바이러스 치료결정에 우선적으로 고려해야 한다.

C형 간염의 자연경과를 보면, HCV 감염 후 1-3주 후 혈중에서 HCV RNA가 검출되기 시작하여 급격한 상승을 보인다. 감염 후 4-12주 사이 간세포 손상에 따른 혈청 ALT 증가가 나타난다. 대부분(70-80%) 무증상이나 일부 환자들에서 2-12주 사이에 인플루엔자 유사 증상, 피로, 구역, 구토, 우상복부 통증, 식욕감소, 근

육통, 가려움증 등의 비특이적 증상이 나타난다. 급성 C형간염 환자들 중 약 20%에서 황달을 동반하며 혈청 빌리루빈은 대개 3-8 mg/dL 이하이고, 급성 간부전은 1% 미만으로 드물게 발생한다. 급성 HCV 감염 후 54-86%의 환자들은 만성간염으로 이행하지만 20-50%에서는 3-4개월 이내에 바이러스가 자연적으로 제거되면서 회복된다.

2. 치료

치료는 기본적으로 안정이나 고단백식 같은 고식적 지지요법이 중심이다. 그러나 ALT가 상승되고 간생검시 염증이 발현되어 있는 HCV 양성 환자에 있어서는 약물치료가 요구된다. 만성 C형간염의 단기적 목표는 간염 증의 최소화이나 질환이 수십 년에 걸쳐 서서히 진행하여 궁극적 치료 목표를 단기간 내에 평가하기는 어렵다. 따라서 실제 항바이러스 치료의 구체적 목표는 지속바이러스반응(sustained virological response, SVR)으로 치료 종료 후 12주 또는 24주에 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태에 도달하는 것이다.

기존에 사용되어 온 약물로는 interferon α , pegylated interferon α 및 ribavirin 등이 있으며 pegylated interferon α 와 ribavirin의 병합요법이 C형 간염의 표준 치료방법이었다. 그러나 최근에 개발된 direct acting antivirals (DAAs)의 개발로 C형 간염치료에 획기적 변화가 나타났다.

Pegylated interferon은 불활성의 polyethylene glycol을 interferon 에 부착시켜 분자량을 증가시킨 제제이다. 이 제제는 interferon 에 비해 체내에서 오랜 기간 동안 약물 농도를 유지할 수 있도록 하여 interferon의 반감기가 최대 5시간 정도인데 반해 pegylated interferon α -2a와 -2b는 각각 80시간과 40시간이다. Pegylated interferon α 의 용량은 2a의 경우 180 μ g을 피하로 주 1회, 2b는 1.5 μ g/kg용량으로 주 1회 투여한다 [표 1]. Pegylated interferon α -2a에는 benzyl alcohol이 함유되어 있으므로 신생아나 유아에게는 사용금기이다.

[표 1] Pegylated interferon α

	페가시스® (Pegasys)	페그-인트론® (PEG-Intron)
종류	α -2a	α -2b
허가 적응증	B형 간염, C형 간염	C형 간염
PEG	40 kDa	12 kDa
분포	8-12 L; 간, 비장, 신장에 높은 농도로 분포	1 L/kg; 전체에 골고루 분포
대사	간	간
배설	신장배설	신장배설
용량	180 μ g/주 피하주사(고정용량)	1.5 μ g/kg/주 피하주사(체중에 따른 용량)

Ribavirin은 합성 nucleoside 길항제로서 단독으로 사용 시 효능이 제한적이므로 일반적으로 병용요법으로 사용되며 일반적으로 체중에 따른 용량으로 75 kg 이상이면 1200 mg, 미만이면 1000 mg이 투여된다. 특히 pegylate interferon α -2b와 병용하는 경우에는 체중 65 kg 미만은 800 mg, 65-85 kg은 1,000 mg, 85-105 kg은 1,200 mg, 그리고 105 kg을 초과하면 1,400 mg을 매일 경구 투여한다. 일부 치료요법에서는 체중에 따른 용량이 아닌 고정용량으로 일일 800 mg 용량으로 투여되기도 한다. Ribavirin의 부작용

용으로는 용혈성 빈혈이 있으므로 성파트너가 임신부인 남성이나 겸상적혈구 빈혈(sickle cell anemia)과 같은 혈색소병증 환자에게는 금기이다.

DAA는 HCV 비구조(non-structural) 단백질 특정부위에 직접 작용하여 HCV 증식을 차단시켜 항바이러스 효과를 나타낸다. 약제의 작용부위에 따라 HCV NS3/4A 단백질분해효소억제제(protease inhibitor, PI), NS5A 억제제, NS5B 중합효소억제제 등이 있다. NS3/4A PI는 가장 먼저 개발된 DAA로 HCV 증식에 필수적인 다단백 분해과정을 차단한다. 현재까지 개발된 약제로는 boceprevir, telaprevir, simeprevir, asunaprevir, paritaprevir 등이 있다. NS5A 억제제는 HCV 복제 및 조립을 억제하며, 다른 약제와 병용할 경우 상승 효과를 나타낸다. 약제로는 daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir 등이 있다. NS5B 중합효소억제제는 구조에 따라 뉴클레오시드 중합효소억제제(sofosbuvir)와 비뉴클레오시드 중합효소억제제(dasabuvir, beclabuvir)로 구분된다.

우리나라에서는 2014년 5월에 DAA로서는 처음으로 boceprevir가 식약처에서 승인되어 C형간염 치료에 사용되었으며, 2015년 11월 현재까지 NS5A 억제제인 daclatasvir, 2세대 PI인 asunaprevir, NS5B 중합효소억제제인 sofosbuvir, NS5A 억제제인 ledipasvir와 sofosbuvir를 포함하는 고정 용량 단일 정제 ledipasvir/sofosbuvir, 가 승인되었다. 향후 여러 종류의 DAA가 순차적으로 허가를 기다리고 있는 상황으로, C형 간염 치료에 많은 도움이 될 것으로 생각된다.



약사 Point**복약정보 주의사항**

- 1) C형 간염의 지지요법과 약물요법에 대해 설명한다.
- 2) 치료약물의 부작용 증상과 대처법에 대해 교육한다.
- 3) C형 간염에는 예방용 백신이 없으므로 감염경로를 차단하는 환자교육을 제공한다.

**■ 참고문헌 ■**

1. Center of disease control and prevention(CDC). Surveillance for Viral Hepatitis-United States 2011. Viral hepatitisstatistics&surveillance. Available from:
2. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med 2002;137:1-10
3. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012;26:401-412
4. Farci P, Alter HJ, Wong D, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med 1991;325:98-104