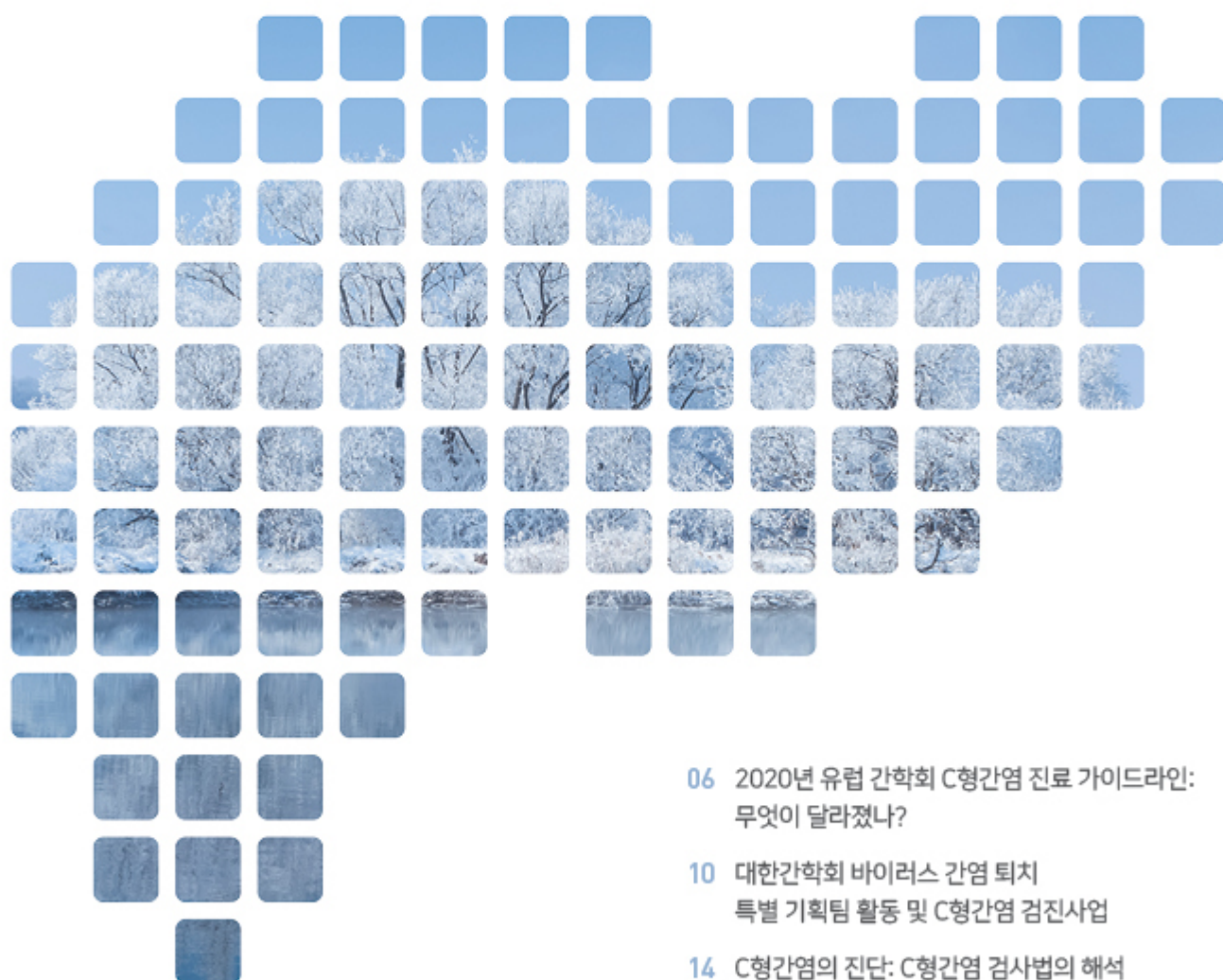


Liver Update

32 Vol.9_No.1_January 2021



C형간염 치료 업데이트
Hepatitis C Treatment Update

- 06 2020년 유럽 간학회 C형간염 진료 가이드라인:
무엇이 달라졌나?
- 10 대한간학회 바이러스 간염 퇴치
특별 기획팀 활동 및 C형간염 검진사업
- 14 C형간염의 진단: C형간염 검사법의 해석
- 17 만성 C형간염 치료의 실제:
국내에서 사용중인 치료제를 중심으로
- 21 C형간염 완치 후 임상 경과와 관리
- 24 노벨생리의학상, 어디까지 알고 계신가요?
- 2020년 노벨상 위원회가 C형간염에 주목한 이유

간질환의 최신정보지

Liver Update



Vol. 9 | No.1 | January
32호 | 2021

본지는
간전문가와 함께하는
간 전문매거진입니다

움트의 매거진을 통해 다학적 최신 지견을 만나보세요!



UMT Medical Magazine 구독신청을 원하신다면,
네이버에서 [움트매거진]을 검색해주세요!

움트매거진



ADVISORY BOARD

서동진 교수	서울아산병원 명예교수	소화기내과
이관식 교수	연세의대 강남세브란스병원	소화기내과
변관수 교수	고려의대 고대구로병원	소화기내과
이명석 교수	한림의대 강남성심병원	소화기내과

EDITORIAL BOARD

김연수 교수	가천의대 가천대 길병원	소화기내과
손주현 교수	한양의대 한양대구리병원	소화기내과
정숙향 교수	서울의대 분당서울대병원	소화기내과
배시현 교수	가톨릭의대 은평성모병원	소화기내과
최문석 교수	성균관의대 삼성서울병원	소화기내과
임영석 교수	울산의대 서울아산병원	소화기내과
임형준 교수	고려의대 고대안산병원	소화기내과
안상훈 교수	연세의대 세브란스병원	소화기내과

인사말

Liver Update 독자 여러분 안녕하십니까?

2021년 새해에는 코로나 팬데믹이 종식되고 여러분 모두 건승하기를 기원합니다.

금년 첫번째 32호 Liver Update의 주제는 “C형 간염 치료 업데이트”입니다. 간경변증, 간암의 주요 원인인 C형 간염 바이러스(HCV)가 DAA(direct-acting antivirals)의 출현으로 단기간에 완치가 가능해졌음은 주지의 사실입니다. WHO에서는 2030 HCV Elimination Program을 주창하여 전세계적인 호응을 얻고 있습니다. 우리나라에서는 국가적인 정책이 아직 없는 상태이지만 대한간학회는 C형 간염 조기발견 사업을 위해 국회 및 정부의 관련 부처들과 적극적으로 접촉하며 부단한 노력을 해오고 있습니다. 2020년 노벨생리의학상이 HCV 발견에 기여한 의학자들에 주어지기도 했는데 하루 빨리 국내에서 HCV 박멸 정책이 나오길 기대합니다.

그동안 HCV genotype에 따라 DAA의 사용법이 복잡하였으나 최근에는 pangenotypic DAA가 대두되면서 약제선택이 단순해지고 있습니다. 2020년 유럽간학회 가이드라인은 유전자에 상관없이 SOF/VEL(Epclusa) 또는 G/P(Mavyret) 중 한가지로 치료를 시작하도록 권고하고 있습니다. 현재 국내에서 유전자에 따라 다르게 사용중인 DAA들도 향후 새로운 가이드라인으로 단순화되리라 기대합니다.

C형 간염 박멸을 위해서는 평생 anti-HCV 검사해본 적 없이 병을 키우고 있는 C형 간염 환자들을 찾아내는 것이 무엇보다도 중요합니다. 일선에서 진료하시는 독자 선생님들도 C형 간염 발견을 위해 적극 노력해주시기 바랍니다.

감사합니다.



2021년 1월

리버업데이트 편집책임
한국간재단 이사장

움트 Medical Magazine을 언제 어디서나 편하게 보세요!



■ 구독 신청방법

01

magazine.e-umt.com 주소로 접속 후,
화면 하단에 있는 **움트매거진 구독 신청하기** 클릭!



◀ QR코드 접속
매거진 홈페이지 바로가기

02

구독신청화면에서 구독을 원하시는 매거진을 선택하시고 주소를 남겨주시면 매거진을 발송해드립니다.
이메일을 남겨주시면 움트매거진 홈페이지로 접속해서 편리하게 볼 수 있는 **News Letter**를 매주 보내드립니다.



01. 홈페이지 하단에서 구독신청 클릭!



02. 구독신청화면에서 신청서 작성

NAVER 에서 **움트매거진** 을 검색하시면 바로 연결이 됩니다.

CONTENTS



통권 제32호

발행일 2021년 1월 29일

발행인 신남철 ncshin@e-umt.com

발행처 움트(UMT) www.e-umt.com,

T. 070-4818-8510

F. 02-6442-8528

구독 · 광고 협찬 및 제보 문의

움트CBO cbo@e-umt.com

디자인 모아베이

편집 편집위원회

편집책임

서동진(대형병원 원장)

편집위원

이관식(연세의대), 변관수(고려의대),

이명석(한림의대), 김연수(가천의대),

손주현(한양의대), 정숙향(서울의대),

배시현(가톨릭의대), 최문석(성균관의대),

임영석(울산의대), 임형준(고려의대),

안상훈(연세의대)

인사말

서 동 진 _ 한국간재단 이사장

03

Columns

2020년 유럽 간학회 C형간염 진료 가이드라인: 무엇이 달라졌나? 06

임 영 석, 유 선 _ 울산의대 서울아산병원

대한간학회 바이러스 간염 퇴치

특별 기획팀 활동 및 C형간염 검진사업

10

장 재 영, 임 영 석 _ 순천향대학교 부속 서울병원, 울산의대 서울아산병원

C형간염의 진단: C형간염 검사법의 해석

14

김 범 경 _ 연세의대 신촌세브란스병원

만성 C형간염 치료의 실제: 국내에서 사용중인 치료제를 중심으로

17

임 형 준 _ 고려대학교 안산병원

C형간염 완치 후 임상 경과와 관리

21

정 숙 향 _ 서울의대 분당서울대학교병원

노벨생리의학상, 어디까지 알고 계신가요?

- 2020년 노벨상 위원회가 C형간염에 주목한 이유

24

최 문 석 _ 성균관의대 삼성서울병원



ISSN 2466-118X

2020년 유럽 간학회 C형간염 진료 가이드라인: 무엇이 달라졌나?

임영석, 유선
울산의대서울아산병원



AT A GLANCE

새로운 2020년 유럽 간학회 가이드라인은 C형간염의 전 세계적인 퇴치를 목표로 하고 있다. 새로운 가이드라인의 가장 큰 변화는, C형간염 일차 치료제로서 범유전자형 DAA(pan-genotypic direct-acting antivirals) 약제들을 가장 우선적으로 추천함으로써, 단순화된 치료를 지향하고 있다는 점이다.

다. 또한 수감자, 임산부, 소아 및 청소년과 같은 특수한 상황에서의 치료에 대한 내용과 비대상성 간경변, 간암, 신장장애 동반된 환자 및 장기 이식 환자의 치료에서 몇 가지 추가 및 변화된 내용들이 있었다. 본고에서는 과거 가이드라인과 비교하여 변화되거나 추가된 주요 내용을 정리해 보고자 한다. 특별한 개정 없는 권고사항에 대한 기술은 생략하기로 한다.

유전자형 검사 및 내성 검사

서론

2020년 개정된 유럽 간학회 가이드라인에서는 C형간염의 치료를 단순화했다는 점이 특징이다. 2018년 가이드라인에서는 유전자형을 중심으로 세분화하여 치료를 권고하였고, 약제의 종류가 많아 유전자형에 따라 어느 약제를 선택해야 할지 결정하는 과정이 복잡하였다. 개정된 가이드라인에서는 이를 단순화하여 임상가가 환자를 치료하는데 있어 보다 간결하고 명확한 지침을 제공하고 있다. 범유전자형 DAA(pan-genotypic direct-acting antivirals) 약제들의 도입으로 인해 대부분의 만성 C형간염 및 대상성 간경변 환자에서는 유전자형에 관계없이 약제를 단순화하여 처방할 수 있게 되었

2020년 개정 가이드라인에서는 sofosbuvir(SOF)/velpatasvir(VEL) (상품명, Epclusa♥; 이하 약어 SOF/VEL 사용) 혹은 glecaprevir(G)/pibrentasvir(P) (상품명, Mavyret♥; 이하 약어 G/P 사용)을 포함하는 pangenotypic DAA로 치료를 시작하는 경우 genotype 및 subtype에 대한 검사를 하지 않고 치료를 시작할 수 있다고 변경되었다. 하지만 HCV genotype test가 어렵지 않게 가능한 환경에서는 치료전에 검사할 것을 추천한다. 또한, pangenotypic DAA로 일차 치료를 시작한다면, HCV resistance 사전 검사는 더 이상 추천하지 않는다.

표 1. HCV genotype에 무관한 치료 권고안.

Type of treatment	Genotype	Cirrhosis status	Prior treatment experience	Sofosbuvir/velpatasvir	Glecaprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Grazoprevir/elbasvir
Simplified treatment, no genotype/subtype determination ^a	All genotypes	No cirrhosis	Treatment - naïve	12 weeks	8 weeks	No	No
			Treatment - experienced				
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis)	Treatment - naïve		12 weeks		
			Treatment - experienced				

*Treatment-experience: 인터페론, 리바비린, sofosbuvir 치료 경험을 의미함.

치료

2020년 개정된 가이드라인에서는 표 1에서 명시한 바와 같이 간경변 여부 및 과거 치료력 여부에만 기반하는 단순화된 치료로 변경되었다. HCV genotype이 무엇이든 상관없이, 이전에 C형간염 치료력이 없다면 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 환자에서 SOF/VEL는 12주, G/P는 8주 치료한다. 다만, 이전 대상성 간경변증과 이전 인터페론 치료력이 모두 있는 경우에 G/P는 12주로 치료 기간을 늘린다.

표 2에서는 genotype/subtype에 따라 치료를 결정하는 경우, 간경변 유무 및 과거 치료력 여부에 따른 좀 더 세분화된 치료에 대해 명시하였다. 간경변이 있는 GT3 환자의 경우, SOF/VEL을 사용한다면 ribavirin과 병용하여 12주간 치료할 것을 권고하였고, G/P를 사용한다면 단독으로 12주간 치료할 것을 권고하였다.

특수 상황에서의 치료

1. 비대상성 간경변

비대상성 간경변의 현증 혹은 과거력이 있는 환자에게 Protease inhibitor는 금기증이므로 glecaprevir

가 포함된 G/P를 사용할 수 없다. 따라서, 이런 환자들에서는 SOF/VEL에 ribavirin(일일 용량; 체중이 <75 kg인 경우 1,000 mg, 체중이 75 kg 이상인 경우 1,200 mg)을 병용해서 12주간 치료한다. Ribavirin은 일일 용량 600 mg로 시작하여 tolerance 및 혈액색소치에 따라 용량을 조정할 수 있다. Ribavirin에 금기증이 있거나 치료 유지를 하기 어려운 경우에는 SOF/VEL 단독으로 24주 치료한다.

2. 간세포암

근치적 목적의 간세포암 치료(수술적 절제술, 고주파 열치료 등)를 완료한 환자에서 DAA치료의 금기증이 없다면 치료를 미루지 않고 개시한다. 이식 후까지 항바이러스 치료를 미루는 것은 더 이상 권장되지 않는다. 간세포암이 없는 환자의 경우와 동일하게 일반적인 권고에 따라 HCV 감염을 치료해야 한다. Palliative setting의 HCC 환자들은 전반적인 예후와 잠재적 편익에 따라 HCV 치료를 시행할 수 있다.

3. 신기능 이상

중증 신장 장애(eGFR <30 ml/min/1.73 m²)가 있거나 혈액투석이 필요한 ESRD 환자인 경우 G/P 치료를 우선 추천한다.

표 2. HCV genotype에 기반한 치료 권고안.

Type of treatment	Genotype	Cirrhosis status	Prior treatment experience	Sofosbuvir/velpatasvir	Glecaprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Grazoprevir/elbasvir
Genotype/ subtype determination -based treatment	Genotype 1a, 1b, 2, 4, 5and 6	No cirrhosis	Treatment - naïve	12 weeks	8 weeks	No	12 weeks (genotype 1b only)
			Treatment - experienced				
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis)	Treatment - naïve		12 weeks		
			Treatment - experienced				
	Genotype 3	No cirrhosis	Treatment - naïve	12 weeks	8 weeks	No	No
			Treatment - experienced		12 weeks		No
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis)	Treatment - naïve	12 weeks with weight-based ribavirin ^a	8-12 weeks ^b	12 weeks [*]	No
			Treatment - experienced		16 weeks		No
	subtype 1i, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v or any other subtype naturally harbouring one or several NS5A RASs ^c	No cirrhosis	Treatment - naïve	Unknown	Unknown	12 weeks	No
			Treatment - experienced				
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis)	Treatment - naïve				
			Treatment - experienced				

^aTreatment-experience: 인터페론, 리바비린, sofosbuvir 치료 경험을 의미함.

4. DAA 치료 실패 환자

이전 DAA 치료에 실패한 환자는 치료 전에 HCV resistance test를 시행해서 치료 방법을 결정한다. 간경변증이 없거나 대상성 간경변증이 있는 환자들은 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir(SOF/EVL/VOX) triple combination 으로 12주 치료한다. 이전에 protease inhibitor와 NS5A inhibitor가 포함된 DAA 치료에 모두 실패한 환자의 경우는 sofosbuvir/glecaprevir/pibrentasvir(SOF + G/P) triple combination에 ribavirin(75kg 미만인 경우 1,000mg, 75kg 이상인 경우 1,200mg)을 더하여 16 - 24주 치료할 수 있다.

5. 수감자

만성 C형간염 수감자의 경우 반드시 치료해야 하는

것으로 변경되었다(B1에서 A1으로 권장 강도가 상향되었다).

6. 임산부

임산부에 대한 내용이 추가되었다. 모유 수유는 HCV 산모에서 금기가 아니며, 임신중 HCV 치료는 아직 evidence의 부족으로 추천되지 않는다. Risk와 benefit을 고려하여 case-by-case로 치료를 고려해볼 수 있다.

7. 소아 및 청소년

다음 내용이 추가되었다. HCV 감염 여성에게서 태어난 모든 소아는 18개월부터 HCV 감염 검사를 받아야 한다. 2018년 가이드라인에서 12세 미만 소아는 승인된 pangenotypic 요법을 포함한 DAAs

가 나올 때까지 치료를 미루고 경과 관찰할 것을 권고하였던 것과 달리, 개정된 가이드라인에서는 만 3~11세 소아는(체중에 따라) 12주 동안 SOF/VEL 또는 G/P로 치료할 수 있다고 변경되었다.

8. 장기이식 후 재발

2018년 가이드라인에서는 이식 후 HCV 감염이 재발한 경우 치료를 고려할 것을 권고하였던 것과는 다르게, 개정된 2020년 가이드라인에서는 이식 후 재발한 모든 환자는 반드시 치료가 필요하다고 변경되었다.

9. 간 이외의 고형 장기 이식 수혜자

2018년 가이드라인에서 신장, 심장, 폐, 췌장 또는 소장을 포함한 고형 장기 이식 환자는 기대여명이 1년 이상인 경우 이식 전후 HCV 감염에 대한 치료를 추천했던 것과는 달리, 개정된 가이드라인에서는 기대여명과 상관없이 치료가 필요하다고 변경되었다. 다음 내용이 변경되었다. 이식 후 신장, 심장, 폐, 췌장 또는 소장을 포함한 고형 장기 이식 수혜자는 면역억제제의 용량 조정 없이 fixed dose sofosbuvir, velpatasvir combination으로 12주 치료해야 한다. 이전 추천되었던 sofosbuvir, ledipasvir combination은 더 이상 추천되지 않는다. 상기 환자는 신기능에 상관없이 fixed dose glecaprevir, pibrentasvir combination으로 12주 치료가 가능하나 치료 중, 후 필요에 따라 면역억제제 용량을 모니터링하고 조정할 필요가 있다.

10. HCV RNA 양성 공여자에게 이식을 받은 수혜자

다음 내용이 추가되었다. HCV RNA 양성인 공여자에게 이식을 받은 HCV RNA 음성 수혜자에서의 HCV에 대한 치료는 고형 장기를 이식받은 C형간염 수혜자의 치료와 동일하다. HCV RNA 양성인 공

자에게 이식을 받은 HCV RNA 음성 수혜자에서 이식 전 HCV 감염에 대한 예방적/선제적 치료는 선택적으로 시행할 수 있으며, 이상적인 regimen과 유지기간을 결정하기 위해서는 추가 연구가 필요하다.

치료 종료 후 모니터링

2018년 가이드라인에서는 높은 SVR12 비율이 모든 환자군에서 일관성이 있게 나타날 것으로 예상되는 경우 SVR12에 대한 검사를 생략할 수 있다고 권고했던 것과는 달리, 개정된 가이드라인에서는 고위험군 및 재감염 위험이 있는 환자의 경우 SVR12에 대한 검사가 필요하다는 내용이 추가되었다. 📌

References

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018 Aug;69(2):461-511.
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020. J Hepatol 2020 Nov;73(5):1170-1218.

대한간학회 바이러스 간염 퇴치 특별 기획팀 활동 및 C형간염 검진사업

장재영, 임영석

순천향대학교 부속 서울병원, 울산의대 서울아산병원



서론

만성 C형간염은 그 유병률이 약 1% 내외로서 B형 간염에 비해 상대적으로 낮지만, 진단되지 않은 채 간경변증이나 간암으로 진행할 위험이 일생 약 30% 정도로 높다. 그 반면에 매우 안전한 최신 직접작용 항바이러스제(Direct Acting Antivirals, DAA)의 8-12주 단기간 치료로 약 98%의 환자들이 바이러스 완치를 달성할 수 있다. 따라서, WHO에서는 2030년까지 전세계적으로 바이러스간염 환자 80% 이상을 치료할 목표를 설정한 바 있으며, 2020년 10월 현재 44개국이 해당 정책을 입안하여 WHO에 제출하였다. 아쉽게도 우리나라는 아직 그 행렬에 동참하지 못하고 있다. 이에, 대한간학회에서는 수년 전부터 우리 정부가 조속하게 C형간염의 전국민적 퇴치를 할 수 있는 국가정책을 올바르게 입안하는데 전문적인 자문을 할 필요성을 절감하고 있었다. 하지만, 이 문제를 이사회 전체 체제로 대처하기에는 신속한 의사결정이 어렵고, 의료정책위원회가 단독으로만 역할하기에는 역부족이었다. 따라서, 학회의 유관 이사들과 소수의 위원들로 구성된 '대한간학회 바이러스 간염 퇴치 특별 기획팀(Viral Hepatitis Elimination TFT)'을 2020년 4월 구성하였다. 특별기획팀에서는 때마침 추진되고 있던 질병관리청

(당시 질병관리본부)의 C형간염환자 조기발견 1차년도 시범사업에도 참여하여 공동으로 사업을 진행하고 있다. 본고에서는 국민건강과 국가정책에 중요한 학회 활동인 두가지 사업에 대하여 그 목적과 중요내용, 그리고 문제점과 과제를 기술하고자 한다.

본론

대한간학회 바이러스 간염 퇴치 특별 기획팀

1. 대한간학회 바이러스 간염 퇴치 특별 기획팀의 목표
특별기획팀은 국민건강검진에 C형간염 검사가 포함되는 것을 목표로 한다. 그 목표를 달성하게 되면 우리 국민 사망의 가장 큰 원인인 간부전과 간암 사망의 약 15%를 감소시킬 수 있을 것으로 예상된다. 이런 목표를 달성하기 위한 구체적인 방법과 전략적 접근을 논의하고 추진하기 위해서 2020년 1월 10일 대한간학회 이사회가 대한간학회 바이러스 간염 퇴치 특별 기획팀(Viral Hepatitis Elimination TFT)을 출범시키기로 결정하였다. 특별기획팀은 위 목표가 성공적으로 달성될 때까지 활동할 것이다.

2. 대한간학회 바이러스 간염 퇴치 특별 기획팀의 구성
특별기획팀에는 총무이사를 포함하여 의료정책, 학술, 보험, 홍보, 섭외 등 6명의 학회 이사들과 각 위원회에

서 5명의 위원이 파견되어 구성되어 있다. 임영석 총무이사가 팀장으로 이끌고 있으며, 정기적 및 부정기적 회의를 통하여 바이러스간염, 특히 C형간염 국민건강검진 포함을 위한 제반 관련 국내외 자료를 면밀히 검토하고 전략적 방안을 모색하며, 유관 정부 기관 및 국회와 긴밀히 공동보조를 맞추고자 노력하고 있다.

3. 대한간학회 바이러스 간염 퇴치 특별 기획팀의 활동

- 대만 정부 위생복지부(Ministry of Health and Welfare)에서 발행한 [Taiwan Hepatitis C Policy Guideline, 2018-2025]을 중문에서 국문으로 번역하여 이를 정부와 국회에 전달
- 한국보건 의료연구원의 C형간염 국검도입 타당성 용역연구(질병관리본부 발주) 2017년 보고서 분석
- 미국, 일본, 대만, 이집트 등 C형간염 검진 관련 국가 정책 사례 분석
- 정부정책입안 부서인 보건복지부 및 질병관리청 담당 실무자들과 워크숍을 3회에 걸쳐 시행
- C형간염 항체검사의 국민건강검진포함을 위한 국회 온라인 정책토론회 개최 (2020년 8월 27일)
- 국회 국정감사(2020년 10월)에서 C형간염 검사의 국민건강검진 포함 및 C형간염 시범사업 예산증액에 대한 제언

4. 대한간학회 바이러스 간염 퇴치 특별 기획팀의 향후 전략과 과제

특별기획팀은 구성 직후부터 바이러스 간염에 대한 올바른 정책입안의 근거자료를 수집하고 이를 바탕으로 보건복지부와 질병관리청을 대상으로 활발하게 이해를 증진시키려는 노력을 해 왔다. 그 결과 국회에서는 본 팀의 노력으로 C형간염 검사의 국민건강검진 포함의 필요성을 충분히 인식하고 있다. 또한, 언론을 통한 대정부 및 대국민 홍보 활동도 활발하게 진행하고 있다. 그러나, 검진예산을 추가로 확보하기 위해서는 비용-효과 경제성 분석에 대한 추가 용역연구가 필요하고 한시적으로는 제한된 국민을 대상으로 하는 시범

사업의 확대실시가 필요한데, 주무부처 담당자의 교체로 인한 적극성 부족으로 다소 난항을 겪고 있다.

C형간염환자 조기발견 시범사업

1. C형간염환자 조기발견 시범사업의 목적과 필요성

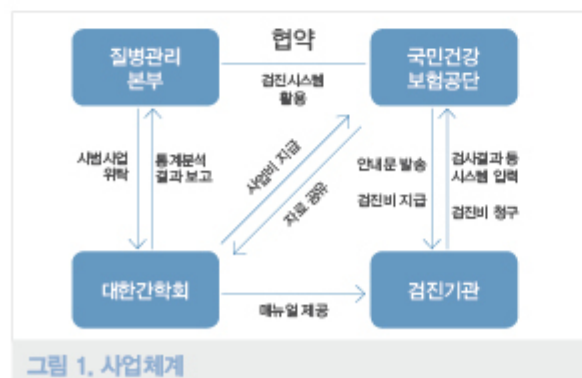
C형간염을 전국민적으로 조기에 퇴치하기 위해서는 국민건강검진에 검사를 포함하는 것이 가장 바람직하며, 이는 미국, 일본, 대만, 이집트 등 많은 국가들에서 실행하고 있는 정책이다. 하지만, 우리나라에서 그렇게 되기까지는 국무총리 직속 ‘국민건강검진 위원회’의 승인을 받아야 하며, 관련된 구체적이고 객관적인 사전 연구자료가 반드시 필요하다. 따라서, 그 타당성에 대해 공인된 정부 기관에서 분석하는 비용-효과 경제성 평가 용역 연구 보고서가 필요하며, 그 보고서가 도출되기 위한 사전 시범사업이 한시적으로 불가피하다. 이런 배경으로, 2019년 7월 수립된 ‘국가 바이러스성 간염 관리대책’ 중 C형간염 예방관리사업의 일환으로 ‘C형간염 환자 조기발견사업’을 추진하게 되었다. 국회, 전문가 단체 등 C형간염 국가건강검진 도입 요구가 지속되고 WHO의 ‘2030년까지 바이러스성 간염 퇴치’ 목표로 국가별 적극적 대응책 수립과 수행 촉구에 대하여 일정 기간 시범사업 실시 후 고위험군 C형간염 유병률, 비용효과성 등 결과를 분석하여 국가건강검진 도입 검토 근거 마련을 위하여 시범사업을 실시하게 되었다. 이에 질병관리청과 대한간학회가 공동으로 본 시범사업을 수행하게 되었다.

2. C형간염환자 조기발견 시범사업의 수행 내용

2020년에는 1964년생 국민들 중 일부를 대상으로 C형간염 시범사업을 실시하였다. 과거 C형간염 진단 유무, 치료 유무, 완치 유무 등에 대하여 정보 수집을 위하여 항체검사 대상자 설문조사를 각 검진기관에 설문지를 비치하여 건강검진 문진표 작성 시 설문을 함께 실시하고, 각 검진기관에서 C형간염 항체검사를 실시

하고 단일 검체로 항체검사 양성자에 대한 RNA 검사까지 동시 진행하였다. 단, 항체검사와 RNA검사는 현재 검진기관의 실제 상황에서 가능하게 하기 위하여 일반/정밀/핵의학, 정성/정량 등 검사기법의 제한 없이 개별 검진기관에서 통상적으로 수행하는 검사법으로 시행하였으며, C형간염 검사 결과 판정(정상, 질환 의심, 또는 유질환자) 및 결과 통보(건강검진 결과 우편 통보 시 C형간염 검진결과 통보서 동봉), 결과에 따른 치료 권유 안내 등 사후 관리를 실시하였다. 본 시범사업의 연구목표 및 당해년도 연구비 예산 규모인 약 8억 5천여만원을 종합적으로 고려하여 질병관리본부, 국민건강보험공단, 검진기관협회 등의 관련 기관과 심도 있는 논의를 통해 다음과 같이 확정하였다.

- 사업대상 일반건강검진 대상자 중 만 56세(1964년생)
- 사업기간 2020년 9월 1일 ~ 2020년 10월 31일
- 사업내용 ① 설문조사 및 C형간염 항체검사 실시
② 항체검사 양성자 RNA 검사 실시
③ 확진환자 치료 연계 및 후속 관리
- 행정절차
만 56세 일반건강검진 수검자에게 설문지 및 시범사업 참여 동의서 작성 안내 → C형간염 항체검사 및 항체검사 양성자 대상 RNA 검사 → 전산시스템에 결과 입력 및 비용청구
- * 결과입력 마감: 11월 20일
결과정정기간: 11월 21일 ~ 11월 27일(7일간)
- * 청구 및 정산 기간: 11월 30일 ~ 12월 4일
청구비용지급: 12월 7일



3. C형간염 조기발견 시범사업 중간 결과

총 10만 4918건의 검사 중 HCV Ab 양성 792건으로 항체양성률 0.75%, HCV RNA 양성 189건으로 치료를 요하는 현성 C형간염 0.18%로 확인되었다. 지역에 따른 HCV Ab, HCV RNA 양성률을 분석 시 부산광역시에서 각각 1.44%, 0.38%, 울산광역시에서 각각 1.05%, 0.36%로 가장 높은 항체 및 RNA 양성률을 보였다. 현재 여러 역학자료와 설문지 자료를 분석 중에 있으며, 경제성평가를 시행하여 C형간염 항체검사의 국가검진도입의 근거를 마련하고자 노력하고 있다.

4. C형간염환자 조기발견 시범사업의 문제점과 과제

시범사업의 가장 큰 어려움은 예산 부족이다. 예산이 극도로 제한적이어서 대국민 홍보와는 달리 전체 1964년생을 검진할 수 없었고, 수검자 숫자를 사전에 예측하기도 매우 어려웠다. 일차년도 예산 8억 5천여만원으로는 약 6만여명이 적절한 수검자 수였다. 그러나 기간을 2개월로 줄여서 시행을 하였음에도 불구하고 수검자가 10만명을 넘어서 약 11억원의 예산이 초과된 상황이다. 역설적으로 이는 많은 우리 국민들이 검진사업에 관심을 갖고 있다는 것을 의미하는데, 예산부족으로 인위적으로 수검인원을 제한하는 것은 정부 정책에 대한 신뢰도 저하 문제로 이어질까 우려되기도 한다. 우리 학회는 충분한 예산을 확보하기 위해 국회정책토론회와 국정감사를 통하여 많은 노력을 하였다. 하지만, 안타깝게도 코로나바이러스 예산편성에 밀려서 1차년도와 큰 차이가 없는 9억5천만원으로 2차년도 사업 예산이 책정되었다.

두번째 문제는 사업 추진의 주체가 모호하다는 것이다. C형간염 검진 시범사업은 사실상 질병관리청이 기획하고 주도하며 관련 업체선정과 홍보를 모두 맡

있음에도 불구하고 대한간학회에 연구용역을 맡김으로써 수행 주체와 책임소재가 불분명해진 문제가 있다. 이런 상황에서 질병관리청의 담당 실무자들이 모두 교체되어 담당 주무공무원들의 기존 사업의 취지에 대한 이해가 부족해짐으로써 다소 난항을 겪고 있다. 질병관리청은 시범사업을 시행하면서 1964년 출생자인 약 80만명의 국민들에게 C형간염항체 검사를 받으라고 적극적으로 홍보를 하였고, 최종적으로 해당년도 출생자의 1/8의 국민들만이 수검 받았음에도 불구하고 예산이 초과되었다. 하지만, 우리 특별기획팀은 1차년도 사업에 참여한 환자들을 대상으로 하여 코호트를 구성하여 추적관찰한 데이터를 분석하고 한국보건 의료 연구원에 국민건강검진 사업 포함에 대한 경제성평가 용역을 발주하여 국민건강검진에 C형간염 검사가 포함되도록 최선을 다할 것이다. 🍃

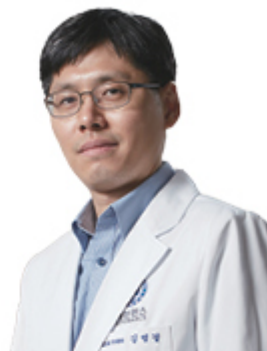
References

1. 질병관리본부 정책연구용역사업 중간진도보고서

C형간염의 진단: C형간염 검사법의 해석

김 범 경

연세의료원 신촌세브란스병원



AT A GLANCE

Hepatitis C virus (HCV) 감염은 선별 검사인 anti-HCV 검사에서 양성 소견을 보이고, 이후 확진 검사인 HCV-RNA도 양성일 경우에 최종적으로 진단할 수 있다. 하지만, anti-HCV가 음성이라도 HCV-RNA 검사가 필요한 경우가 있으며, 반대로 anti-HCV가 양성이었지만 HCV-RNA가 음성일 경우 HCV-RNA에 대한 재검사가 필요할 수도 있다. Anti-HCV와 HCV-RNA 검사 결과에 대한 올바른 해석은 C형간염의 적절한 진단 및 치료·추적에 있어 매우 중요하다.

서론

Hepatitis C virus (HCV) 감염의 정확한 진단 및 신속한 치료를 위해 생화학적 검사, 혈청검사 및 HCV-RNA 검사가 필요하다. 우선, anti-HCV를 혈청이나 혈장에서 검출하는 것은 고위험군에 대한 선별검사, 그리고 급성 및 만성 C형간염의 진단을 위한 일차적인 검사이다. 이후 anti-HCV 양성인 환자가 확진을 위하여 HCV-RNA 검사를 진행하게 된다. 본 고에서는 anti-HCV 양성 환자에서 HCV-RNA 검사 결과의 해석 및 이후 추적 방법에 대해 살펴보고자 한다.

본론

Anti-HCV test

HCV 감염 후 anti-HCV가 양성으로 검출되는 평균 시간은 8~9주이며, 97% 이상의 경우에서 6개월 내에 anti-HCV가 생성된다. Anti-HCV는 중화 항체가 아니기 때문에, 현재 감염자는 물론이고, 자연적으로 회복된 경우, 심지어 항바이러스치료를 통해 sustained virological response(SVR)가 확인된 경우에도 대부분 지속적으로 검출된다. 그러므로, anti-HCV가 양성이라고 하여 이 한가지 소견에 근거하여 현재의 감염 상태(급성 혹은 만성), 자연 회복 상태 및 항바이러스치료 후 SVR 상태를 구분할 수는 없다. 결국 현재 상태를 확인하고 C형간염의 확진을 위하여 HCV-RNA검사가 필요하다.

최근에 이용되고 있는 anti-HCV 검출 방법은 3세대 효소면역분석법(enzyme immunoassay, EIA)이며, 진단 민감도와 특이도는 각각 97.2~99.0%와 99.8~100%에 달한다. 따라서, 선별 검사인 anti-HCV가 음성인 경우, 추가적인 HCV-RNA 검사는 필요치 않다. 하지만, anti-HCV는 혈액투석, human immune-deficiency virus(HIV) 중복감염자, 장기이식수혜자나 면역억제 상태에 있는 환자,

저감마글로불린혈증 또는 무감마글로불린혈증과 같이 면역기능이 심하게 저하된 환자, HCV와 관련된 본태성 혼합한랭글로불린혈증(HCV-associated essential mixed cryoglobulinemia) 환자, 그리고 급성 C형간염의 초기에는 검사의 민감도가 감소하여 위양성률이 높으므로, anti-HCV가 음성이라 할지라도 이와 같은 상황이라면 HCV-RNA 검사가 추가로 필요할 수 있다. 반면 자가면역질환자에서는 상대적으로 위양성률이 높다고 보고 되고 있다.

HCV-RNA test

HCV에 감염된 후 2주 정도 경과한 시점에서 혈액에서 HCV-RNA가 검출되기 시작한다. 이후 증가하여 정점에 이르며, 혈중 alanine aminotransferase (ALT)가 최고로 상승된 이후 HCV-RNA는 ALT와 거의 비슷하게 감소한다. 만성 감염으로 이행되면 혈중 HCV-RNA는 비교적 안정적인 상태(steady state)를 유지한다.

HCV-RNA 검사는 정성 검사와 정량 검사가 있는데, 과거에는 정성 검사의 검출 한계가 50 IU/mL로 정량 검사보다 민감하여 진단을 위해 정성 검사를, 치료 중 또는 치료 완료 후 추적을 위해서는 정량 검사를 이용하였다. 하지만, 실시간 중합 효소연쇄반응

법(real-time polymerase chain reaction [PCR])과 transcription-mediated amplification(TMA)이 도입되어 HCV-RNA 정량 하한값이 12~15 IU/mL로 민감도가 향상되었으며, 정량 상한치도 $10^7 \sim 10^8$ IU/mL로 광범위하게 측정이 가능하다. 또한, HCV genotype에 무관하게 98~99%의 진단 특이도를 보이므로, 최근에는 anti-HCV 양성 확인 후 확진을 위해 바로 정량 검사를 이용한다. WHO는 1997년부터 혈청 HCV-RNA의 측정 단위를 HCV copies 수보다는 국제 표준인 IU를 사용하도록 권고하였다. 하지만, 동일한 검체도 서로 다른 시약을 이용할 경우 약간의 오차가 발생하므로 가급적 치료 전·후 동일한 시약을 이용하는 것이 좋다.

Anti-HCV와 HCV-RNA 의 해석

진단을 위한 검사결과의 해석은 표1과 같다. Anti-HCV가 양성이나 HCV-RNA가 음성인 경우 항바이러스치료를 받아 SVR이 확인된 명확한 경우가 아니라면, 3~6 개월 후 anti-HCV 및 HCV-RNA 재검사를 통하여 현재 감염 상태에 대한 정확한 파악을 하고 대처하는 것이 바람직스럽다.

HCV genotype/subgenotype 검사

1형부터 6형까지 6개의 HCV genotype이 있으며

표 1. Anti-HCV와 HCV-RNA 결과에 따른 임상 양상의 해석

Anti-HCV	HCV-RNA	해석	향후 추적 방법
(+)	(+)	<ul style="list-style-type: none"> Acute hepatitis C Chronic hepatitis C 	
(+)	(-)	<ul style="list-style-type: none"> Resolution of HCV infection Acute HCV infection during period of low-level viremia False positive anti-HCV test False negative HCV-RNA test 	3 ~ 6 개월 후 anti-HCV 및 HCV-RNA 재검사
(-)	(+)	<ul style="list-style-type: none"> Early acute HCV infection Chronic HCV infection in setting of immunosuppressed state False positive HCV RNA test 	3 ~ 6 개월 후 anti-HCV 및 HCV-RNA 재검사


subgenotype 은 소문자로 1a, 1b 등으로 표시한다. HCV genotype 간에는 염기서열이 31-33% 이상 서로 차이가 나고, subgenotype 간에는 20-25% 차이가 난다. 동일 환자에서 HCV genotype은 새로이 감염이 되지 않는 한 자연적으로 변하지는 않는다. HCV genotype을 정하기 위해 직접염기서열분석(direct sequence analysis), 역교잡법(reverse hybridization)과 제한절편질량다형성분석(restriction fragment mass polymorphism, RFMP) 등의 방법이 이용된다.

HCV genotype/subgenotype 검사는 역학연구에도 유용하지만, 치료에 관한 중요한 정보를 제공하므로 항바이러스 치료 전에 시행해야 한다. 특히, 페그인 터페론 제제와 리바비린을 투여하는 고전적인 치료법에서는 HCV genotype에 따라 치료 기간과 치료 중 추적 방식, 그리고 치료 성적이 달라지므로, 치료 전 HCV genotype을 반드시 확인을 하여야 한다. 하지만, subgenotype에 따라 치료 방침은 달라지지 않는다. 한편, 바이러스에 직접 작용하는 direct-acting antivirals (DAAs)는 pan-genotype에 투여 가능한 glecaprevir/ /pibrentasvir 외에는, HCV genotype에 따라 사용 가능한 약제의 종류와 기간이 달라질 수 있으며, HCV genotype 은 물론 subgenotype(1a/1b)도 정확하게 판별하여야 한다.

혈청 HCV-RNA 농도가 매우 낮거나, PCR 증폭 과정에서 문제가 발생한 경우, HCV 내 핵산의 심한 다양성이 있어 HCV genotype을 확인할 수 없는 경우도 약 5% 미만에서 보고된다.

결론

요컨대, 진료 현장에서 anti-HCV와 HCV-RNA 검사 결과에 대한 올바른 해석은 C형간염의 적절한 진

단 및 치료·추적에 있어 매우 중요하다. 특히, 환자의 병력 청취 상 추적 검사가 필요한 경우, 3 ~ 6개월 후 재검사를 통하여 정확한 질병 상태를 파악할 수 있어야 한다. 

References

1. 2017 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인: 만성 C형간염의 치료
2. 2015 대한간학회 C형간염 진료가이드라인
3. Marc G Ghany, Timothy R Morgan, AASLD-IDSAS Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology 2020;71:686-721
4. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol 2020;73:1170-1218.
5. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterology 2002;122:1554-1568.
6. Abdel-Hamid M, El-Daly M, El-Kafrawy S, et al. Comparison of second- and third-generation enzyme immunoassays for detecting antibodies to hepatitis C virus. J Clin Microbiol 2002;40:1656-1659.
7. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008;22:1031-1048.
8. Germer JJ, Rys PN, Thorvilson JN et al. Determination of hepatitis C virus genotype by direct sequence analysis of products generated with the Amplicor HCV test. J Clin Microbiol 1999;37:2625-2630.

만성 C형간염 치료의 실제: 국내에서 사용중인 치료제를 중심으로

임 형 준

고려대학교 안산병원



AT A GLANCE

- C형간염 치료는 세계적으로 범유전자형 DAA 제제를 사용하여 치료의 간략화, 단순화를 추구하고 있다.
- 국내에서는 대상성 간질환 환자에서 Ledipasvir/sofosbuvir(3형 제외)와 Glecaprevir/pibrentasvir를 범유전자형 DAA 제제로 우선 고려할 수 있다.
- 비대상성 간경변 환자에서 DAA의 안전성과 효과는 좀 더 검증될 필요가 있으며 치료 기간 단축을 위하여 Sofosbuvir 기반 DAA 치료법에 리바비린 병합을 고려할 수 있다.

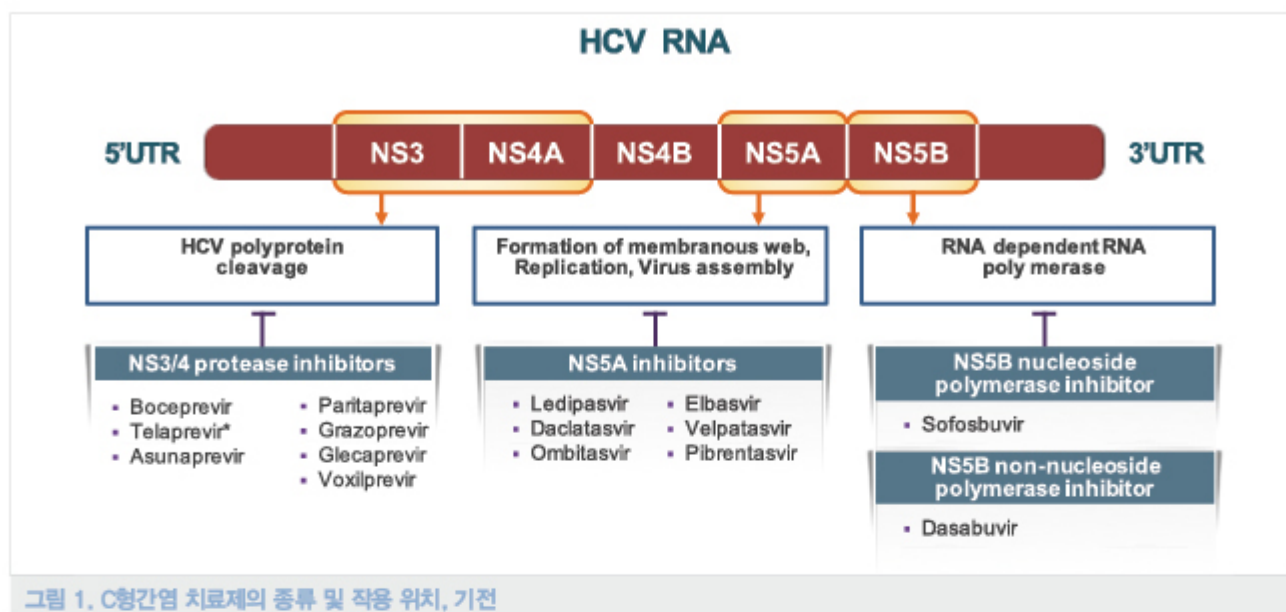
서론

국내에 Direct acting antivirals(DAA)가 도입된 이후 C형간염 진료 가이드라인이 2013년, 2015년, 및 2017년에 빠른 주기로 개정되었으나 이후에 수년간 국내 가이드라인이 개정되지 않고 있는 상태이다. 그 동안 새롭게 출시된 약제는 없었던 관계로 생각되나 진료 현장에서 실제 치료의 방향은 점진적으로 변하고 있다. 특히 특정 유전자형에 허가를 받은 약제인 daclatasvir/asunaprevir(Daklanza®/Sunvepra®) [1b] 병합 요법이나 ombitasvir/parita

previr/ritonavir/dasabuvir(Viekira®/Exviera®) [1a/1b]등의 복합제 병합 치료는 현재 더 이상 사용되지 않고 있고 현재 널리 사용되고 있는 ledipasvir/sofosbuvir(Harvoni®)와 glecaprevir/pibrentasvir(Marvyret®)는 적응증과 치료기간에 일부 변화가 있어 실제 적용 시 그 용법을 다시 살펴볼 필요가 있다. 뿐만 아니라, 세계적으로 유전자형 특이 치료요법 보다는 범유전자형 치료제가 우선적으로 권고되고 있는 최근 현황을 고려할 때 국내에서도 보험급여로 사용가능 한 약제를 중심으로 이러한 치료 방향으로 C형간염 치료 방식을 단순화 할 필요가 있다. 본고에서는 국내에서 사용되는 C형간염 치료제를 알아보고(그림1), 특히 초치료를 받는 만성 C형간염 및 간경변 환자에서 인터페론, 리바비린 제제를 배제하고, 건강보험급여 적용이 가능한 all DAA 치료에 대해 최근 동향을 살펴 보겠다. 단, 비대상성 간경변 환자에서는 리바비린 제제를 포함하였다.

유전자형 1a형

국내에서는 드문 유전자형이지만 한때 급격한 지역 사회에서의 유행도 보고된 바가 있다. 2017년 가이드라인에서 ledipasvir/sofosbuvir, velpatasvir/sofosbuvir(Epclusa®), elbasvir/grazoprevir(Zepatier®), sofosbuvir/daclatasvir, ombitasvir/



paritaprevir/ritonavir/dasabuvir 와 glecaprevir/pibrentasvir 등 다양한 병합 치료가 권고되었으나 만성 간염과 대상성 간경변 환자 모두에서 리바비린 병행 없이 국내에서 사용 가능한 약제는 ledipasvir/sofosbuvir와 glecaprevir/pibrentasvir 요법이다. Velpatasvir/sofosbuvir 요법은 미국과 유럽에서 우선 권고되는 치료법이나 아직 국내에서 희귀약품 센터를 경유하는 것 외에 통상적인 진료 환경에서 처방하기는 곤란하므로 우선 고려하기 어렵다.

Ledipasvir/sofosbuvir는 만성 간염 환자에서 12주 투약하나 이전 치료경험이 없고 간경변이 없으며 HCV RNA $\leq 6,000,000$ IU/mL 인 경우 8주로 투약을 단축할 수 있다. 대상성 간경변 환자에서는 RNA 수준에 관계 없이 12주 투여한다. 다만 이전에 인터페론 치료 경험이 있는 간경변 환자의 경우에는 24주 투여하거나 리바비린을 병합하여 12주 투여한다. 지속 바이러스 반응(SVR, sustained virologic response)은 97~99% 수준으로 알려져 있다. 단일 용량 복합제(Fixed-dose combination tablet, FDC)로 일일 1정 복용하므로 치료가 간편

하고 신기능 저하자에서도 투여가 가능하다.

Glecaprevir/pibrentasvir는 만성 간염 및 대상성 간경변 환자에서 8주 투약한다. SVR은 98~100%로 알려져 있다. 과거에는 간경변 환자에서는 12주 투약이 권고되었으나 최근에 발표된 Expedition 8 연구 결과에 따라 8주로 단축 되었다. 다만 FDC 제형임에도 일일 3정을 복용하여야 하고 NS3 저해제가 포함되어 ALT 등 간효소치의 상승에 유의해야 하는 점을 고려하여야 한다. 따라서 간기능이 심각하게 저하된 비대상 간경변 환자에서의 사용은 금기이다. 단, 신기능 저하자에서는 용량 조절은 필요하지 않다.

유전자형 1b형

국내에서 가장 흔한 유전자형으로 all DAA가 최초 적용될 당시 daclatasvir/asunaprevir 24주 요법이 널리 사용되었으나 사전에 내성 변이(RAS, resistance associated substitution) 유무를 확인하여야 하고 새로 발생하는 내성도 드물지 않아 현재는 사용되지 않고 있다.

Elbasvir/grazoprevir는 유전자형 1b형에서 치료 전 RAS 검사 여부에 관계 없이 사용할 수 있는 약제이다. 그러나 실제 RAS가 없는 경우 치료 성공률이 98% 이상이지만 NS5A 혹은 NS3 RAS 양성인 경우 SVR 비율은 94% 수준으로 다소 떨어지는 경향이 있다. 치료 기간은 12주이고 FDC 제제이며 신기능 저하자 특히 신대체 요법을 받고 있는 환자에서도 용량 조절 없이 사용할 수 있다는 장점이 있다.

Ledipasvir/sofosbuvir는 유전자형 1b에서 RAS 변이에 관계 없이 효과적인 약제로 치료 성적은 SVR 98%~100% 수준이다. 치료 기간은 간염 및 대상성 간경변 환자에서 모두 12주 치료를 표준으로 하지만 치료 경험에 없는 간경변이 없는 만성 간염 환자에서 치료 전 HCV RNA $\leq 6,000,000$ IU/mL 인 경우 8주로 치료 기간을 단축할 수 있다.

Glecaprevir/pibrentasvir는 유전자형 1b에서 SVR 100%에 가까운 성적을 보이며 치료 기간이 8주로 상대적으로 단시간 내에 치료를 완료할 수 있는 장

점이 있다. 간기능이 심각하게 저하된 비대상 간경변 환자에서의 사용은 금기이다.

유전자형 2형

2017년 국내 가이드라인에서 12~16주의 sofosbuvir/ribavirin 요법이 권고되었다. 치료 성적은 93%~99%로 양호하였으나 리바비린의 부작용 등을 고려하여야 하는 점과 간경변 환자에서 기간이 16주로 상대적으로 길다는 점 때문에 최근 우선적으로 사용되지 않는다.

Ledipasvir/sofosbuvir는 최초 승인시 유전자형 2형에 적응증을 받지 못하였으나 최근 대만, 일본 등의 임상 시험에서 SVR 96% 이상의 치료 효과를 보여 2형까지 허가 대상이 확대되었다. 다만 대규모 임상 연구의 결과가 부족하여 이에 대한 보완이 필요할 것으로 판단된다. 유전자 2형의 비대상 간경변의 경우 적응증이 되지 않는다.

Glecaprevir/pibrentasvir는 유전자형 1형에서와 마찬가지로 유전자형 2형에서도 치료 성적이 SVR 99% 수준으로 우수하고 간경변 여부에 관계 없이 8주 치료가 가능하나 비대상 간경변 환자에서는 금기이다.

유전자형 3형

국내에서는 흔하지 않은 유전자형이지만 최근 외국인들의 유입이 증가하면서 진료 현장에서 종종 접하게 된다. Glecaprevir/pibrentasvir는 현재 간경변 여부에 관계없이 유전자형 3형 환자에서 8주 치료가 가능하다. 치료 성적은 95% 이상으로 보고되고 있다. 이외에 sofosbuvir/daclatasvir 12주로 건강보험 급여 하에 치료를 고려할 수 있으나 간경변이 동반된 경우 리바비린 병합이 필요하다.

표 1. 대상성 간질환의 C형간염 초치료 치료 전략 (all DAA, 급여 적용 약제 기준 단순화)

유전자형	적응증: 만성 간염, 대상성 간경변	치료 기간
1a, 1b	ledipasvir/sofosbuvir	12주(제한적 8주*)
	glecaprevir/pibrentasvir	8주
1b	Elbasvir/grazoprevir	12주
2	ledipasvir/sofosbuvir	12주
	glecaprevir/pibrentasvir	8주
3	glecaprevir/pibrentasvir	8주
4, 5, 6	ledipasvir/sofosbuvir	12주
	glecaprevir/pibrentasvir	8주

주1. Sofosbuvir/daclatasvir는 간경변에서 리바비린 병합 필요, 유전자형에 따라 1형에서 제한적 급여, 3형에서 급여가능하나 그 외 유전자형에서는 급여 제한되므로 추천에서 제외함.

주2. 유전자형 2형에서 Sofosbuvir + 리바비린은 고려 가능하나 all DAA는 아니므로 추천 제외함.

* HCV RNAs 6,000,000 IU/mL 인 경우 8주

유전자형 4, 5, 6형

역시 국내에서 매우 보기 드문 유전자형들로서 현재 간경변 여부에 관계없이 ledipasvir/sofosbuvir는 12주, glecaprevir/pibrentasvir는 8주 투여로 SVR 95% 이상 치료가 가능하다.

비대상 간경변증

간기능의 저하가 심한 비대상 간경변증 환자의 경우 (통상 Child-Pugh class B 이상) 치료제 선택의 어려움이 있다. 특히 glecaprevir/pibrentasvir 치료와 같이 NS3 protease 저해제(glecaprevir)가 포함된 치료법은 모두 금기이다. 따라서 리바비린을 배제한 all DAA 요법은 비대상 간경변 환자에서는 단기간 투여로는 어려워 24주 기간이 필요하며 기간을 단축시키고자 한다면 리바비린 병용이 필요하다. 리바비린은 비대상성 간경변증 환자에서는 더욱 주의가 필요하여 초기 용량 일일 600 mg으로 시작하여 단계적으로 증량한다.

유전자형 1, 4, 5, 6 형에서는 ledipasvir/sofosbuvir 치료 24주 또는 이에 리바비린을 추가하여 12주 치료를, 유전자형 2 형에서는 sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 16주 치료를 고려할 수 있다. Sofosbuvir와 daclatasvir의 병합 치료는 모

든 유전자형에서 24주 치료 혹은 리바비린 추가하여 12주 치료를 고려할 수 있다. 단, sofosbuvir와 daclatasvir 병합은 3형에서 리바비린 추가한 12주 치료 이외에는 모두 급여가 적용되지 않으며 유전자형 4, 5, 6 형에서 ledipasvir/sofosbuvir 치료도 2021년 현재 비대상 간경변 환자는 급여 적용대상이 되지 않는다. 비대상간경변 환자에서 DAA 치료는 SVR 80% 전후로 상대적으로 효과가 떨어지고 안전성 또한 뚜렷하게 확립되지 않았으므로 치료개시에 신중을 기하여야 하고 경과 중 주의 깊은 관찰이 필요하다.

결론

전술한 바와 같이 세계적으로 만성 C형간염 치료 전략을 간략화 하는 추세임을 고려할 때 대부분의 유전자형에서 사용이 가능한 ledipasvir/sofosbuvir(3형 제외)와 glecaprevir/pibrentasvir가 국내에서 우선 고려 가능한 범유전자형 all DAA 제제가 될 것으로 판단된다. 현재 국내에서 처방이 가능하지 않지만 velpatasvir/sofosbuvir가 조만간 도입되면 치료 전략이 좀 더 단순화 될 수 있을 것으로 예상된다. C형간염의 박멸을 위해서 조기 진단 후 치료로의 빠른 이행을 위해 과정을 단순화하고 치료제 선택도 용이하게 하여 C형간염 치료의 체계적인 시스템을 만들어 나가는 것이 필요하겠다. 📌

표 2. 비대상성 간경변의 C형간염 권고 치료 전략 (급여 적용 약제 기준)

유전자형	적응증: 비대상성 간경변	치료 기간
1a, 1b	ledipasvir/sofosbuvir	24주
	ledipasvir/sofosbuvir + 리바비린	12주
2	Sofosbuvir + 리바비린	16주
3	Sofosbuvir/daclatasvir + 리바비린	12주

주1. Sofosbuvir/daclatasvir 필요시 1,2,4~6형의 모든 유전자형에서 비급여로 Sofosbuvir/daclatasvir 24주 치료 혹은 이에 리바비린 추가하여 12주 비급여 치료 고려 가능.
주2. 유전자형 4,5,6 형에서 비급여 ledipasvir/sofosbuvir 24주 치료 혹은 리바비린 추가한 12주 치료 가능

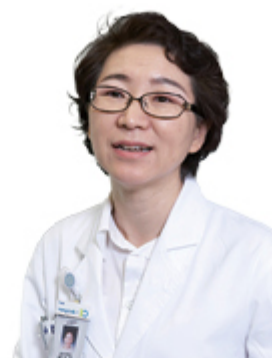
References

1. 대한간학회. 2017 C형간염 진료 가이드라인. 만성 C형간염의 치료
2. 대한간학회 홈페이지. www.kasl.org
3. 보건복지부 고시

C형간염 완치 후 임상 경과와 관리

정 숙 향

서울의대 분당서울대학교병원



AT A GLANCE

- C형간염을 DAA로 치료하여 완치, 즉 SVR 상태가 지속되면 60-70%에서 간섬유화가 호전되고, 문맥고혈압도 감소하며, 대부분 비대상성 간경변증으로 진행하지 않는다. 간암발생률 및 전체 사망률이 60-70% 감소한다.
- SVR 후에 C형간염 환자들의 장기적인 임상 경과를 결정하는 인자로 치료 전의 간섬유화 정도와 동반 간질환(지방간이나 알코올 간질환 등)의 심한 정도가 중요하므로 이를 평가하는 과정이 필수적이다.
- 치료 전에 이미 간섬유화가 진행된 경우 SVR 후에도 연간 1-2% 환자에서 간암이 발생하고, 비대상성 간경변증이 심했던 경우에는 간부전으로 진행할 수 있으므로 간세포암종의 감시 검진 및 간경변증의 합병증 관리가 필요하다.
- 치료 전에 경미한 간섬유화를 가졌던 경우는 SVR 후에 2-4년 추적관찰하여 이상이 없다면 HCV관련 진료를 종결할 수 있으나 아직 이들에 대해 장기적인 경과에 관한 연구가 부족하다.

치료는 2014년에 경구 항바이러스 약제가 등장하면서 획기적인 발전이 일어났다. HCV 증식 기전에 중요한 바이러스 단백질을 억제하는 최소 2개 이상 경구 약제(direct acting antivirals, DAA)를 8-12주 병합치료하면, 치료 종료 후 12주에 HCV RNA가 검출되지 않는 지속바이러스 반응(sustained virologic response, SVR)이 95% 이상의 환자에서 성취된다. 그러나 SVR로 HCV 감염이 완치되어도 HCV로 인한 간질환은 완치되지 않는 경우가 있다. 즉, 치료 전에 이미 간섬유화(liver fibrosis)가 진행되었던 경우 HCV를 치료하여 없앤다고 해도 간질환이 서서히 진행하거나 간암이 발생할 수 있기 때문이다. 따라서 DAA 치료로 SVR에 도달한 후 환자들을 어떻게 관리할 것인가는 중요한 문제이지만 아직 근거가 될만한 자료가 부족한 실정이다. 이 글에서는 이와 관련된 최근의 연구결과를 요약하여 서술하고자 한다.

본 론

C형간염의 완치란 무엇인가?

1989년에 처음 그 존재가 확인된 이후 오랫동안 난치병이었던 HCV에 의한 간질환은 이후 30년만에 쉽게 완치할 수 있는 질병이 되었다. 국내에서는

서 론

C형간염바이러스 (hepatitis C virus, HCV) 감염의

2015년 8월 1일부터 처음으로 DAA 치료제가 의료 급여 적용이 되면서 유전자형에 따라 다양한 약제들이 사용되기 시작했다. 현재는 HCV 유전자형에 상관없이 적용될 수 있는 범유전자형 치료제가 광범위하게 사용되고 있다.

치료 후 SVR이 일어나면 HCV 재발(relapse)은 0.2% 미만에서 발생한다고 보고가 되어있으나 실제에서 거의 없는 일이기 때문에 SVR은 HCV 감염의 완치로 간주된다. 그러나 SVR 후에도 HCV에 대한 완전 면역(sterilizing immunity)은 형성되지 않는다. 예컨대 정맥주사 약물사용자들(people who inject drugs, PWID)에서 HCV 감염증을 성공적으로 치료해도 위험에 노출된 방식으로 약물사용을 계속하면 HCV 재감염이 반복적으로 발생할 수 있다. 따라서 SVR에 도달한 환자들에게 HCV는 재감염될 수 있다는 점과 HCV 위험에 노출되지 않도록 주의가 필요함을 알려주어야 한다. 예를 들어 1회용 주사기나 칩 사용 등을 위생적인 환경에서 사용하도록 환자 스스로 인지하게 해 주는 것이 필요하다.

C형간염 완치 후 임상 경과는 어떠하며 그것을

결정하는 인자들은 무엇인가?

C형간염을 약제로 치료하여 SVR 상태가 지속되면 전체 환자의 60~70% 정도에서 간섬유화가 호전되고, 문맥고혈압도 감소하며, 대부분 비대상성 간경변증으로 진행하지 않는다. 간암발생률도 70%정도 감소하고, 전체 사망률 및 간관련 사망률이 60~70% 감소한다. 그러나 치료 전에 이미 간섬유화가 진행된 경우 여전히 간암이 발생하고(연간 1~2%), 비대상성 간경변증이 심한 경우(MELD점수 16~20점 이상) 간부전이 진행하여 간이식을 하지 않으면 사망이 초래되기도 한다. 치료 전에 간경변증이 심할수록 치료의 유익은 줄어들기 때문에 가급적 간

경변증으로 진행하기 전 이른 섬유화 단계에서 치료를 하는 것이 유익이 크다.

일반적으로 SVR 후에 C형간염 환자들의 장기적 임상경과를 결정하는 인자로 치료 전의 간섬유화 정도(liver fibrosis stage, F)와 동반 간질환(지방간이나 알코올 간질환 등)의 심한 정도가 중요하다. 따라서 치료 시작 전에 간섬유화 정도를 파악하는 것이 필수적이며 특히 간경변증 유무를 확인하는 것이 중요하다. 간섬유화 평가는 간생검을 통해 얻어진 간조직의 병리소견으로 판단하는 것이 gold standard 방법인데, 현재 대한병리학회에서 정의하는 간섬유화의 단계는 0기(F0; no fibrosis), 1기(F1; portal fibrosis), 2기(F2; periportal fibrosis), 3기(F3; septal fibrosis) 그리고 4기(F4; cirrhosis)로 구분한다. 이는 전세계적으로 널리 사용되는 Metavir scoring system과 거의 일치한다. 그러나 DAA 치료제 등장 후 침습적 시술인 간생검은 유익성 대비 위험이 커서 더 이상 시행되지 않으므로 간생검 대신 비침습적인 간섬유화 평가도구를 활용하여 간섬유화 정도를 평가한다.

비침습적인 간섬유화 평가방법은 크게 혈액검사와 간탄력도 검사가 있다. 혈액검사로써는 간단한 항목을 조합한 점수체계로 간섬유화를 예측하는데 대표적인 점수로 fibrosis-4 index(FIB-4) 또는 aspartate aminotransferase to platelet ratio index(APRI)가 있다. APRI는 $(AST / \text{upper limit of normal for AST}) \times 100 / \text{platelet count} (\times 10^9 / L)$ 라는 공식을 이용하며 그 값이 2 이상이면 간경변증(4기 간섬유화) 예측률이 높다. 또 FIB-4 점수는 $\text{age}(\text{yr}) \times \text{AST}(\text{IU/L}) / \text{platelet count} (10^9 / L) \times [ALT(\text{IU/L})^{1/2}]$ 라는 공식을 이용하여 계산하며 그 값이 3.25 이상이면 비교적 F3 또는 F4를 잘 예측할 수 있다. 한편, 가장 널리 사용되는 간탄력도 검사로는 vibration-controlled

transient elastography (FibroScan®; Echosens, Paris, France)가 있다. 이 검사법으로 결과값이 12–13kPa 이상이면 간경변증을 예측할 수 있다.

C형간염 치료로 완치된 환자들을 어떻게

관리할 것인가?

치료 전에 간염유화가 F1–F2에 해당하는 경우 SVR 후에 더 이상 재감염 관련 위험 행위를 지속하지 않으며, 지방간 등의 동반 간질환이 없는 환자라면 C형간염에 대해 지속적인 추적을 할 필요성이 거의 없어 보인다(유럽 및 미국간학회 가이드라인 추천). 그러나 아직 이들의 임상 경과에 대한 장기적인 연구결과가 부족하므로 2019년 아시아태평양간학회 가이드라인에서는 6개월 간격으로 2년정도 추적하고 그 다음부터는 1년간격으로 2년정도 더 추적해보는 것을 제시하고 있다. 대한간학회 가이드라인은 이 경우에 대한 언급이 없다.

치료 전에 간염유화 F3나 F4에 해당하는 진행된 간염유화를 가졌던 환자의 경우 SVR에 도달해도 간세포암종의 감시 검진(6개월 간격의 초음파 검사, alpha fetoprotein 검사) 및 간경변증의 합병증 관리가 필요하다. 또 혈소판수치가 150,000/ μ L 이하이고 간염유화스캔 검사결과가 20 kPa 이상의 결과를 보이는 진행된 문맥고혈압이 있는 경우는 1–2년 간격으로 내시경검사를 이용한 식도나 위 정맥류 감시 검사가 필요하다.

요약 및 결어

C형간염을 DAA로 치료하여 SVR상태가 지속되면 60–70% 정도에서 간염유화가 호전되고, 문맥고혈압도 감소하며, 대부분 비대상성 간경변증으로 진행하지 않는다. 간암발생률도 70%정도 감소하고, 전체 사망률 및 간관련 사망률이 60–70% 감소한다.

그러나 치료 전에 이미 간염유화가 진행된 경우나 비대상성 간경변증이 심한 경우에는 여전히 간암이 발생하고, 간부전으로 진행되는 경우가 있다.

일반적으로 SVR 후에 C형간염 환자들의 장기적인 임상경과를 결정하는 인자로 치료 전의 간염유화 정도와 동반 간질환(지방간이나 알코올 간질환 등)의 심한 정도가 중요하다. 따라서 치료 시작 전에 비침습적 평가방법으로(FIB-4, APRI, 간염유화스캔) 간염유화 정도를 파악하는 것이 필수적이며 특히 간경변증 유무를 확인하는 것이 중요하다.

치료 전에 간염유화 F3–4기에 해당하는 진행된 간염유화를 가졌던 환자의 경우 SVR에 도달해도 간세포암종의 감시 검진(6개월 간격의 초음파 검사, alpha fetoprotein 검사) 및 간경변증의 합병증 관리가 필요하다. 그러나 치료 전에 경미한 간염유화를 가졌던 경우는 SVR 후에 2–4년 추적관찰하여 이상이 없다면 HCV관련 진료를 종결할 수 있으나 아직 이들에 장기적인 경과에 관한 연구가 부족하다. 📌

References

1. 대한간학회. 2015대한간학회 C형간염 진료가이드라인
2. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol 2020;73:1170–1218
3. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. [2020.12.15].
4. Kanda T, Lau GKK, Wei L, et al. APASL HCV guidelines of virus-eradicated patients by DAA on how to monitor HCC occurrence and HBV reactivation. Hepatology International 2019;13:649–661
5. Calvarus V, Craxi A. Hepatic benefit of HCV cure. J Hepatol 2020;73:1548–1556

노벨생리의학상, 어디까지 알고 계신가요? -2020년 노벨상 위원회가 C형간염에 주목한 이유

최 문 석

성균관의학대 삼성서울병원



AT A GLANCE

스웨덴 Karolinska Institutet에서 선정하는 노벨생리의학상은 1901년 최초로 수여된 이후 이래로 총 111회에 걸쳐 222명에게 수여되었습니다. DNA 구조 규명, B형간염 바이러스 발견, CT 및 MRI의 개발 등과 같이 간 전문의에게 친숙한 분야에 업적을 남긴 연구자들도 수상자 명단에 이름을 남겼습니다. 2020년 노벨생리의학상은 전세계적으로 간경변증과 간암의 주요한 원인인 C형간염바이러스 확인에 이르는 중대한 발견을 한 Harvey J. Alter, Michael Houghton, Charles M. Rice에게 수여되었습니다. 그들의 발견은 수백만의 생명을 살리는 혈액검사와 새로운 약물 개발, 그리고 인류의 건강 증진으로 이어졌음에 주목합니다.

이 글의 전반부에서는 노벨생리의학상에 대한 전반적인 소개와 흥미롭고 유용한 자료들, 그리고 간 전문의로서의 관심사를 기술하고자 합니다. 후반부에서는 2020년 C형간염 바이러스 발견에 관한 업적으로 노벨생리의학상을 수상한 연구자들과 그들이 남긴 영향에 관하여 살펴보겠습니다. 이 글의 주요 내용은 노벨상 공식 홈페이지 www.nobelprize.org의 게시 자료에 의존한 것임을 밝혀 둡니다.

본 론

노벨생리의학상, 어디까지 알고 계신가요?

Alfred Nobel은 생전에 의학 연구에 깊은 관심을 보였으며 노벨생리의학상(Nobel Prize in Physiology or Medicine)은 그의 유언장에 세번째로 언급된 상입니다. 노벨생리의학상은 스웨덴 스톡홀름에 위치한 카롤린스카 연구소(Karolinska Institutet)의 Nobel Assembly에서 수여합니다.

노벨생리의학상 수상자에게 수여하는 메달 (Nobel Medal)은 무릎에 책을 펼쳐 놓은 Genius of Medicine 이 아픈 소녀의 갈증을 해소해주기 위하여 바위에서 나오는 물을 받고 있는 모습이며 “발견된 기술로 인류의 삶을 향상시키는 것은 유익하다”라는 글귀가

서 론

노벨상(Nobel Prize)은 스웨덴의 화학자이자 발명가, 사업가이자 사상가였던 Alfred Bernhard Nobel의 유언에 따라 그가 남긴 유산을 바탕으로 한 기금을 활용하여 1901년부터 수여되고 있습니다. 처음에는 물리학, 화학, 생리의학, 문학, 평화 - 이렇게 다섯 분야에 노벨상이 주어지다가 1968년 노벨경제학상이 추가되었습니다.



그림 1. 노벨생리의학상 메달

출처 : www.nobelprize.org

라틴어로 새겨져 있습니다(그림 1).

노벨상 증서(Nobel Diploma)는 스웨덴과 노르웨이의 유명한 화가와 캘리그래퍼가 만든 고유한 예술 작품입니다. 가로 23 cm 세로 35 cm 크기의 두 폭 형식이며 왼쪽에는 삽화가, 오른쪽에는 텍스트가 위치합니다(그림 2a). 노벨생리의학상 증서는 가장 단순한 형태로 왼쪽 페이지에는 그림 대신 텍스트와 금메달 부조가 있으며, 빨간 염소 가죽으로 만든 테두리가 있습니다(그림 2b).

노벨생리의학상에 관한 흥미로운 사실들을 숫자에 기반하여 정리해 보았습니다(표 1).

표 1. 숫자로 보는 노벨생리의학상

1901	최초 수여 년도
	Emil Adolf von Behring (독일) 혈청 치료와 관련된 업적, 특히 디프테리아 치료에 적용한 공로로 수상
111	수여 횟수
	9년은 수상자 없음
222	수상자 수
	단독 수상 39회, 2명 공동 수상 33회, 3명 공동 수상 39회
12	여성 수상자 수
32	최연소 수상자의 나이
	Frederick Grant Banting (캐나다) 1923년 32세의 나이에 인슐린 발견에 관련된 업적으로 수상
87	최고령 수상자의 나이
	Peyton Rous (미국) 1966년 87세의 나이에 종양 유발 바이러스 tumor-inducing virus의 발견과 관련된 업적으로 수상
0	두 번 이상 수상자
	다른 분야에서 Marie Curie를 비롯한 네 명의 개인과 두 단체(국제적십자위원회, 유엔난민기구)가 두 번 이상 수상하였으나 생리의학상을 두 번 수상한 사람은 아직 없음
32	후보에 오른 최다 횟수
	Sigmund Freud는 후보에 32번 올랐으나 끝내 상을 타지는 못함



그림 2. 노벨상 증서 (a) Emmanuelle Charpentier (2020년 노벨화학상) and (b) Michael Houghton (2020년 노벨생리의학상)

출처 : www.nobelprize.org

간 전문의인 제가 개인적으로 선정한 주목할 만한 노벨생리의학상의 수여 년도와 수상자, 그리고 주요 업적입니다(표 2).

표 2. 기억할 만한 노벨생리의학상: 간 전문의의 개인적 선택

2020	Harvey J. Alter, Michael Houghton and Charles M. Rice for the discovery of Hepatitis C virus (HCV)
2003	Paul C. Lauterbur and Sir Peter Mansfield for their discoveries concerning magnetic resonance imaging (MRI)
1979	Allan M. Cormack and Godfrey N. Hounsfield for the development of computer assisted tomography (CT)
1976	Baruch S. Blumberg and D. Carleton Gajdusek for their discoveries concerning new mechanisms for the origin and dissemination of infectious diseases (HBV)
1962	Francis Harry Compton Crick, James Dewey Watson and Maurice Hugh Frederick Wilkins for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material (DNA)

2020년 노벨상위원회가 C형간염에 주목한 이유

1. 2020년 노벨생리의학상 수상 보도자료(그림 3)

올해(2020년) 노벨상은 전세계적으로 간경변증과 간암의 주요한 원인인 혈액 전파 간염에 대한 싸움에 결정적인 공헌을 한 세명의 과학자에게 수여되었습니다. Harvey J. Alter, Michael Houghton, Charles M. Rice는 새로운 바이러스인 C형간염바



그림 3. 2020년 노벨생리의학상 수상자. 좌측에서부터 Harvey J. Alter, Michael Houghton, Charles M. Rice.

출처 : www.nobelprize.org

이러스 확인에 이르는 중대한 발견을 하였습니다. 그들의 업적 이전에 A형과 B형 간염바이러스가 이미 발견되었지만 상당수 혈액 전파 간염의 원인은 알려지지 않았습니다. C형간염바이러스의 발견으로 만성간염의 중요한 원인이 밝혀졌고, 이는 수백만의 생명을 살리는 혈액검사와 새로운 약물 개발로 이어졌습니다.

2. 간염-인류 건강에 중요한 세계적 위협(그림 4)

간염은 주로 바이러스 감염에 의합니다. 물론 알코올 남용, 환경 독소, 자가면역간염 등의 원인도 기여하기는 하지만 바이러스 간염의 중요성은 간과될 수 없습니다. 1940년대까지 감염성 간염의 두 가지 중요한 유형이 알려져 있었습니다. 첫째는 A형 간염으로 오염된 물 혹은 음식에 의해 전파되는 급성간염으로 일반적으로 환자에게 장기간의 영향은 거의 없습니다. 두번째 유형은 혈액과 체액을 통해 전파되며 만성 질환으로 진행하여 간경변증과 간암을 일으키는 경우로 건강상의 훨씬 더 심각한 위협입니다.

3. 미지의 감염원

1960년대에 Baruch Blumberg가 혈액에 의해 전



그림 4. 두 가지 유형의 주요 간염. 하나는 오염된 물이나 음식에 의해 전염되는 A형간염 바이러스에 의한 급성 질환임. 다른 하나는 B형간염 바이러스 혹은 C형간염 바이러스(2020년 노벨상 수상)에 의하는데 혈액에 의해 전염되며 만성질환으로 종종 진행하며 간경변증과 간세포암을 일으킬 수 있음.

출처 : www.nobelprize.org

파되는 간염의 한 형태인 B형간염 바이러스를 발견합니다. 이 발견은 감염 질환에 대한 성공적인 대처에 중요한 시금석이 되며 진단 검사와 효과적 백신 개발로 이어졌습니다. 이 공로로 Blumberg는 1976에 노벨생리의학상을 수상합니다.

Harvey J. Alter(미국 NIH)는 B형간염 바이러스와 연관된 경우를 제외하고도 많은 수의 수혈 후 간염이 잔존하며, 이러한 간염 환자의 혈액이 침팬지에게 질병을 옮길 수 있는 감염원을 가지고 있으며 이러한 미지의 감염체는 바이러스의 특징을 가짐을 밝혀 내고 “non-A, non-B hepatitis”의 존재를 제시합니다.

4. C형간염 바이러스의 발견(그림 5)

Michael Houghton(Chiron → University of Alberta, CAD)은 혈액에 의해 감염되는 non-A non-B hepatitis에서 cDNA clone을 분리하였고, 환자 혈청을 이용하여 바이러스 단백질을 encoding하는 cloned viral DNA fragments를 확인하였으며, 이 clone은 Flavivirus family에 속하는 새로운 RNA virus로부터 유래되었음을 밝히고 C형간염 바이러스(Hepatitis C virus)라고 명명하였습니다.

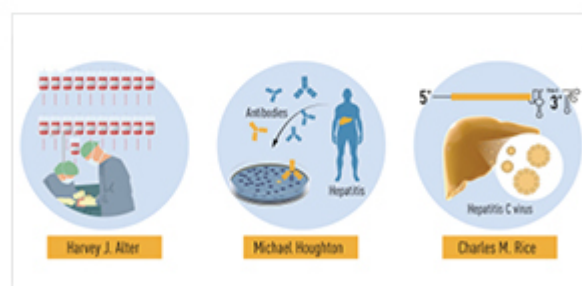


그림 5. 2020년 노벨상 수상 연구 요약. Harvey J. Alter의 체계적인 연구들은 미지의 바이러스가 만성간염의 흔한 원인의 하나임을 보였고, Michael Houghton은 C형간염 바이러스라고 명명된 새로운 바이러스의 게놈을 분리하였으며, Charles M. Rice는 C형간염 바이러스 단독으로 간염을 유발할 수 있다는 최종 증거를 제시하였음.

출처 : www.nobelprize.org

Charles M. Rice(Washington Univ. in St. Louis → Rockefeller University)는 바이러스 genome의 새로이 규명된 부분을 포함하고 inactivating genetic variations이 결여된 HCV의 RNA variant를 만들어 내고, 이 RNA를 침팬지 간에 주입하였을 때 혈액 내에서 바이러스가 검출되었으며 인간에서 보이는 것과 유사한 병리학적 변화가 관찰됨을 보여, 복제된 바이러스가 증식할 수 있고 병을 유발할 수 있음을, 즉 “HCV 가 단독으로 간염을 일으킬 수 있음”을 최종적으로 증명하였습니다.

5. 노벨상 수상 연구의 중요성(그림 6)

올해 노벨상 수상자들의 C형간염 바이러스 발견은 현재 진행중인 바이러스 질환과의 전쟁에 있어 획기적인 사건입니다. 그들의 발견 덕분에, 바이러스를 검출할 수 있는 매우 민감한 혈액검사가 가능해져 세계 여러 지역에서 수혈 후 간염의 근절을 통하여 인류 건강을 향상시켰습니다. 또한 그들의 발견은 C형간염에 대한 항바이러스제의 빠른 개발을 가능케 하였습니다. 역사상 처음으로, 이 질환은 완치 가능하게 되었고, C형간염 바이러스의 전세계적인 근절을 희망할 수 있게 되었습니다. 이 목표를 달성하기 위하여는 전 세계적으로 혈액검사와 약물 공급을 가능케하는 국제적인 노력이 필요합니다.

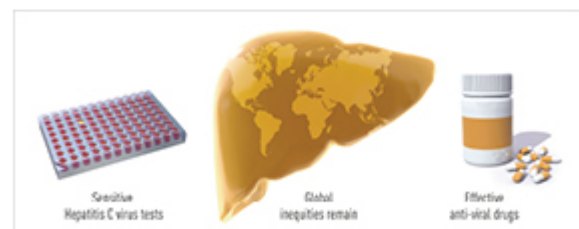


그림 6. 세 명의 노벨상 수상자들의 발견은 지구상의 많은 지역에서 수혈에 의한 간염의 위험을 제거할 수 있는 민감한 혈액검사법의 고안과 질환을 완치시킬 수 있는 항바이러스 약물의 개발을 가능하게 하였음. C형간염은 세계적으로 중요한 건강 문제로 남아 있지만 이제는 질환을 근절시킬 수 있는 기회가 존재함.

출처 : www.nobelprize.org

결론

Harvey J. Alter가 1972년 *Ann Int Med*에 B형간염 외에 또 다른 수혈 전파 간염이 있음을 제시한 이후, 1989년 *Science*에 Michael Houghton이 C형간염 바이러스를 동정한 결과를 발표하고, 1997년 같은 저널에 Charles M. Rice가 C형간염 바이러스가 단독으로 간염을 일으킬 수 있음을 최종 보고하기까지 무려 27년의 기나긴 세월이 흘렀습니다. 이들의 발견에 기반하여 예민한 진단 검사와 효과적인 치료법들이 개발되었고, 마침내 전 세계적인 C형간염 근절을 눈 앞에 두게 되었습니다. 2020년 노벨상 위원회는 C형간염 바이러스 발견을 위한 이들의 끈질긴 노력과 그들의 위대한 업적으로 인하여 인류가 누리게 될 혜택에 주목하였습니다. 🍀

References

1. www.nobelprize.org
2. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, Lander JJ, Feinstone SM, Morrow AG, Schmidt PJ. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann Intern Med.* 1972; 77:691-699.
3. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med.* 1975; 292:767-770.
4. Alter HJ, Holland PV, Morrow AG, Purcell RH, Feinstone SM, Moritsugu Y. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet.* 1975; 2:838-841.
5. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet.* 1978; 1:459-463.
6. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989; 244:359-362.
7. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter CE, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Berger K, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science.* 1989; 244:362-364.
8. Kolykhalov AA, Agapov EV, Blight KJ, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CM. Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science.* 1997; 277:570-574.

CE 페룰릭

30년의 연구가 농축된 항산화 골든 탄력 앰플

프리미엄 항산화 시너지
비타민 C + 비타민 E + 페룰산

비타민 C 흡수 골든 룰¹
순수 비타민 C² + 15% 함량 + pH3.0³

3·3·3 항산화 리치얼로 눈에 띄는 변화를 약속합니다.

1. 출처: Pinnell et al., "Topical L-Ascorbic Acid: Percutaneous Absorption Studies," Dermatologic Surgery, vol.27, no.2, 2001, pp.138, Figure 1,2,5 - 각 특성은 해당 논문에서 제시한 시험 조건에서 측정하며, 일반화를 의미하지 않습니다. 원료 특성에 한정합니다. 2. 순수 비타민 C : 해당 제형에 사용된 비타민 C는 아스코르빅에이드입니다. 3. pH3.0 : pH3.0에 가까운 수득 효과적인 제형 특성을 의미합니다.



믿음도 효능도 계속 커 가고 있습니다

한국인의 간을 지켜온 우루사! 끊임없는 연구개발로
효능에 대한 더 큰 믿음을 키워가고 있습니다

- Displacement of toxic bile acid
- Immunomodulatory effects
- Cytoprotective effects
- Stimulation of bile secretion

성분 · 함량

■ 1정중 - Ursodeoxycholic acid(KP) 100mg, 200mg, 300mg

효능 · 효과 / 용법 · 용량

100mg정

- 다음 질환의 보조 치료 - 담즙분비 부전으로 오는 간질환, 담도(단관, 담낭)계 질환
 - 만성 간질환의 간기능 개선
 - 소장 철제 후유증 및 염증성 소장 질환의 소화불량
 - 담석증
- ※ 1회 50 ~ 100mg, 1일 3회 복용 / 담석증 : 1회 200mg, 1일 3회 복용

200mg정

- 담석증 : 1회 200 ~ 250mg, 1일 3회 복용
- 원발 쓸개관 간경화증(PBC) : 1회 200 ~ 300mg, 1일 3회 복용

300mg정

- 원발 쓸개관 간경화증(PBC) : 1회 300mg, 1일 3회 복용

※ 제품에 대한 의문 사항이 있으시면 대웅제약 080-550-8308~9로 문의 바랍니다.



우루사®

산양유단백등

소화를 고려한 5가지 단백질설계

근육, 뼈 건강에

정상적인 면역기능 등 8가지 기능성분



운동 후 단백질
보충이 필요한 분

평소 식습관이
불규칙한 분

부모님의 건강이
염려되는 분

이런 분들께
권해 드립니다!

소화 부담이 적은
프로틴을 찾는 분

근육·뼈건강이
걱정되는 분

내 몸을 위한 단백질 건강습관 하루 한 컵 하이문!

- 근육을 위한 단백질 밸런스(동물성:식물성=6:4) · 장건강, 배변을 위한 프리바이오틱스
- 정상적인 면역기능을 위한 아연 · 활발한 신진대사를 위한 비타민
- 뼈 건강을 위한 칼슘, 마그네슘, 비타민D · 필수아미노산 류신 2000mg 콜라겐 500mg (부원료)

장민호가 하이문을 권하는 이유, 전문상담사에게 물어보세요

구입
상담

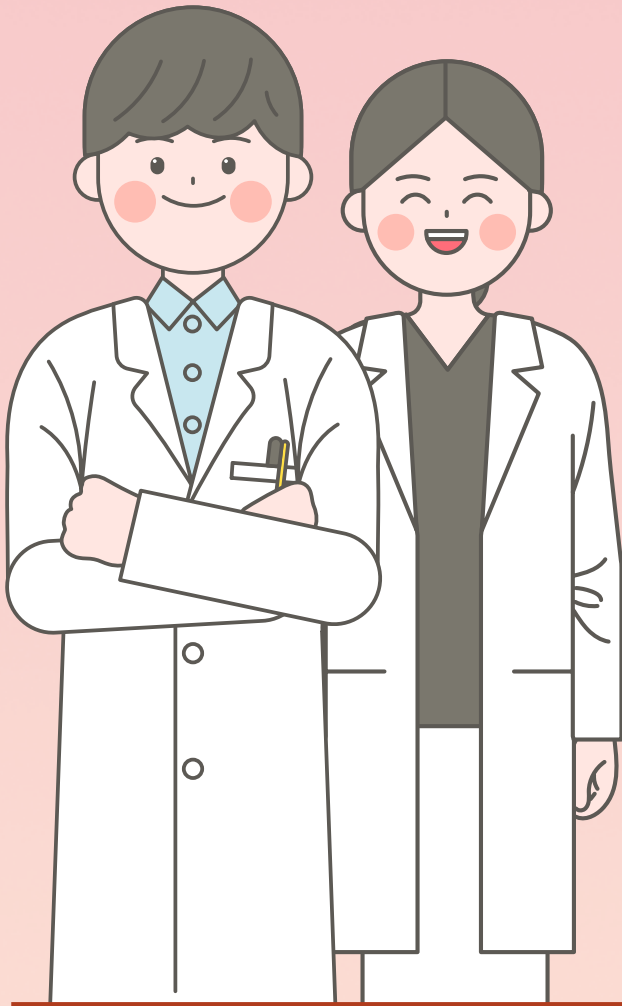
02-2049-2238

하이문 프로틴 밸런스

www.foodis.com

*운동기반 확인하여 식용전용 용매마크
*본 제품은 질병의 예방 및 치료를 위한 의약품이 아닌 건강기능식품입니다





오늘 하루도 고생하신
의국원들에게
이태리에서 온
MISURA®
건강간식을
보내드립니다

음트매거진 홈페이지에서
신청하세요!



(주)명도물산

주소 : 서울특별시 구로구 디지털로30길 31 1212,1213호

전화번호 : 02-857-3140

홈페이지 : <http://www.mdglobal.kr>

E-mail : myungdo@mdglobal.kr