

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 점수체제로 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 $\text{age}(\text{yr}) \times \text{AST}(\text{IU/L}) / \text{platelet count} (10^9 / L) \times [\text{ALT}(\text{IU/L})^{1/2}]$ 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 이 들에서 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