

특수한 경우의 C형 간염 치료: 만성 콩팥병

계명대학교 의과대학 내과학교실

정 우 진

Treatment of Special Populations with Hepatitis C Virus Infection: Chronic Kidney Disease

Woo Jin Chung

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

Hepatitis C virus (HCV) infection is prevalent in patients with chronic kidney disease, especially those on hemodialysis. Chronic HCV infection in patients with end-stage renal disease is associated with increased morbidity and mortality in the pre- and post-kidney transplant periods. Increased mortality is associated with liver complications and an elevated cardiovascular risk in HCV-infected patients on hemodialysis. Antiviral treatment may improve the prognosis of patients with HCV, and standard interferon remains the cornerstone of treatment. Direct-acting antiviral agents (DAA) are a potential new treatment modality for chronic HCV infection. Whatever DAA combination is administered, the use of ribavirin is still problematic in this population and this might affect the virological outcomes of some anti-HCV therapies. (Korean J Med 2015;88:647-650)

Keywords: Hepatitis C; Renal insufficiency, Chronic; Renal dialysis

만성 콩팥병

C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)와 관련되는 콩팥병은 크게 바이러스 감염의 가능성이 높은 투석을 요할 수 있는 콩팥병을 가진 경우와 전신혈관염, 관절염, 신우신염 등의 증상으로 대변되는 한랭글로불린혈증 같은 간외 질환의 형태로 나타날 수 있다. 혈액 투석환자에서 HCV 감염은 간 관련 사망률뿐 아니라 모든 원인에 의한 사망률 증가와 관련이 있으며, 혈액 투석환자의 사망에는 심혈관 질환이 가장 큰 원인으로 관여하지만 어떠한 상황, 예를 들면 면역 억제 상태에서 HCV에 의한 간 손상은 더욱 가속화될 수 있기 때문

에 콩팥 이식의 대상이 되는 모든 혈액 투석 환자들은 항바이러스 치료를 고려하여야 한다.

만성 콩팥병 환자에서 C형 간염 검사 적응증

만성 콩팥병 환자에서 HCV의 감염률은 일반인에 비하여 높으나 모든 환자에게 HCV 항체검사를 시행하지 않으며, 혈뇨나 단백뇨 또는 한랭글로불린혈증 등 HCV 감염과 관련된 사구체콩팥병의 존재를 의심할 경우에 선별적으로 시행한다. 그러나 유지혈액투석을 처음 시행하려는 환자나 다른 투석병원에서 전원되는 환자에서는 HCV 항체 검사를 반드시 시행하여야 한다.

Correspondence to Woo Jin Chung, M.D., Ph.D.

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

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

또한 기존의 투석 환자의 경우에도 설명되지 않는 alanine aminotransferase 이상이 확인되거나 HCV에 노출이 의심될 때는 HCV 항체 검사를 시행하여야 하고, 반복해서 검사해도 음성이면 HCV RNA 검사를 해야 한다[1]. HCV 항체 검사가 음성인 환자의 추적검사 간격은 환자가 속한 투석병원의 HCV 감염률을 고려하여야 하며 통상 6-12개월 간격으로 시행할 것을 추천한다.

콩팥이식을 예정하고 있는 환자에서는 HCV 항체 검사를 반드시 시행하여야 한다. 이는 HCV 감염자는 비감염자에 비해 콩팥이식을 받은 경우 생존율이 낮을 뿐 아니라 이식 후 당뇨와 만성콩팥염의 발생도 증가하지만 콩팥이식 후 인터페론 치료는 이식콩팥에 대한 거부반응을 유발할 수 있기 때문이다[2-6]. 따라서 만성 콩팥병 환자들은 HCV RNA 검사를 통해 감염이 확인되면 콩팥이식의 필요성이 임박하기 전에 인터페론을 기반으로 한 항바이러스 치료를 고려하여야 한다[1].

만성 콩팥병 환자에서 C형 간염 유병률

혈액 투석을 받는 환자들에서의 HCV 유병률은 지역에 따라 3%에서 80%까지 다양하게 보고되는데[7], 국내 유병률은 5-15%로 보고된다[8,9]. 이러한 높은 감염률은 감염된 혈액에 대해 노출, 예를 들면 충분히 소독되지 않은 장비의 사용, 해파린 등의 공유, 즉시 소독되어 제거되지 않은 문은 혈액 등에 의한 직접 노출에 의한 것으로 생각되는데 이러한 노출을 철저하게 조절할 수 있다면 환자들을 격리하거나 전용 기계를 사용하지 않아도 될 수 있다.

만성 콩팥병 환자에서의 치료

HCV에 감염된 혈액 투석 환자는 간경변증 또는 간세포암 증으로의 진행이 빠르고, 혈액투석을 받지 않는 환자에 비하여 유의하게 높은 사망률을 보인다[10-12].

인터페론 기반의 치료

만성 콩팥병 환자에서 C형 간염 치료의 적응증은 일반환자와 마찬가지로 간질환의 상태 및 치료의 부작용 등을 고려하여 결정한다. 그러나 현재 HCV 항바이러스제로 사용되는 페그인터페론 알파와 리바비린은 콩팥기능 장애에 따르는 약제 배설장애가 발생하므로 두 약제 모두 콩팥기능의 장애 정도에 따라 용량조절이 필요하다. 아울러 리바비린은 혈액 투석을 통하여 제거되지 않기 때문에 만성 콩팥병 환자에서는 심한 용혈성 빈혈을 유발할 수 있어 사구체여과율이 50 mL/min 이하인 경우에는 리바비린 사용 시에 주의를 요한

다[13].

경한 콩팥 질환(사구체여과율 ≥ 60 mL/min)에서는 콩팥 질환이 없는 경우와 동일하게 투약하며, 투석 전 단계의 콩팥기능 장애를 가진 경우(사구체여과율 15-59 mL/min)에는 페그인터페론 알파-2a 135 mg 또는 페그인터페론 알파-2b 1 mg/kg과 함께 리바비린 200-800 mg/day을 하루 두 번으로 나누어서 투여하되 소량에서 점차 증량해 가는 방법이 권고된다[14]. 투석을 받는 환자에서는 인터페론 알파, 또는 페그인터페론 알파를 투여할 수 있으며, 리바비린 병용은 일반적으로 권장되지 않는다. 투석 중인 환자에서 페그인터페론 알파-2a (135 mg/wk)와 저용량의 리바비린(200 mg/day) 병합요법을 시도해 본 연구 결과에서 sustained virological response (SVR)률이 7-97%로 다양하였고 치료 중단율이 높았다.

HCV 감염과 연관된 한랭글로불린혈증이나 만성콩팥염 등이 있는 환자에서는 항바이러스 치료를 시행한다. 이 환자 중 신증후군이나 급격한 콩팥기능의 감소가 있는 경우 및 혈관염의 심한 전신적 소견이 있는 환자에서는 면역억제제 투여나 혈장교환 등의 치료를 항바이러스 치료에 선행하여 시행할 수 있다[15-17]. 2013년 대한간학회에서 발표한 C형 간염 진료 가이드라인 중 권고사항을 소개하면 다음과 같다[18].

권고 사항

1. 혈액 투석이나 콩팥 이식 등의 콩팥 대체 치료를 준비하는 만성 콩팥병 환자에서는 향후 치료와 관리를 계획하기 위하여 HCV 항체 검사를 시행한다(B1).
2. HCV 항체 양성인 경우, 또는 음성이지만 원인 불명의 간질환을 가진 만성 콩팥병 환자에서는 HCV 감염을 확인하기 위하여 혈중 HCV RNA를 검사한다(B1).
3. 혈액 투석을 요하지 않는 중한 콩팥기능 장애(사구체여과율 15-59 mL/min)가 있는 만성 C형 간염 환자에서는 부작용을 면밀하게 관찰하면서 감량된 페그인터페론 알파(2a, 135 μ g/wk, 또는 2b, 1 μ g/kg/wk)와 리바비린(200-800 mg/day) 병합요법을 할 수 있다(C2).
4. 투석 중인 만성 C형 간염 환자에서는 인터페론 알파(2a, 또는 2b 300만 unit, 주 3회), 또는 감량된 페그인터페론 알파(2a, 135 μ g/wk, 또는 2b, 1 μ g/kg/wk) 단독으로 치료할 수 있다(C2).

경구용 항바이러스제(direct acting antiviral agents, DAAs)

새로운 경구용 항바이러스제인 DAA의 등장 이후로 미국과 유럽 등에서는 HCV에 감염된 만성 콩팥병 환자에서 인터페론 대신 이러한 약제들을 사용한 치료가 권고된다[19,20].

새로운 HCV 치료제인 보세프레비르와 텔라프레비르는 주로 간에서 대사가 이루어지고, 그 대사 산물은 주로 대변으로 배설되며 극히 일부만 소변으로 배설되므로 만성 콩팥병 환자에서 약제의 용량 조절은 필요하지 않다[21]. 하지만 HCV에 감염된 만성 콩팥병 환자에서 이 약제들의 SVR률은 충분히 보고되기 전에 새로운 DAA들이 임상 성적들을 보고하기 시작하였고 2014년 이후로의 미국과 유럽 진료가이드라인에서는 보세프레비르나 텔라프레비르는 더 이상 언급되지 않는다 [19,20].

소포스부비르는 콩팥을 통하여 배설되는데 미국간학회에서의 권고에 따르면 사구체여과율 30-80 mL/min의 콩팥 장애를 가진 환자에서는 용량 조절을 요하지 않지만 사구체여과율 < 30 mL/min 또는 말기 콩팥기능 장애 환자에서는 임상 성적이 충분하지 못 하여, 콩팥기능 장애 환자에서 이상적인 소포스부비르의 용량과 사용 기간 등 치료의 안정성에 관한 좀 더 풍부한 자료가 수집될 때까지 DAA 사용은 주의를 요한다[22].

시메프레비르나 다클라타스비르, 그리고 3-D로 흔히 불리는 리토나비르가 보강된 파리티프레비르, 옴비타스비르, 다사부비르의 조합제는 중한 콩팥기능 장애 환자에서 용량 조절을 요하지 않으므로 비교적 안전하게 사용할 수 있을 것으로 예상된다. 하지만, 이러한 DAA제제의 조합을 사용할 때 여전히 리바비린의 사용은 만성콩팥병 환자에서 문제가 될 수 있으며 치료제의 효과에도 영향을 미칠 것으로 예상된다 [23].

결 론

기존의 인터페론을 기반으로 한 치료의 한계를 극복하기 위해 등장한 경구용 항바이러스제인 DAA는 인터페론의 치료가 금기시되던 간경변증 환자에게서도 비교적 안정적으로 사용이 가능하며, 그리고 더 높은 치료 성적을 보임으로써 기존 인터페론 치료의 대상이 되지 못 했던 환자군에서 새로운 치료 방향을 제시할 수 있을 것으로 기대된다. 투석을 요할 정도의 만성 콩팥병 환자에서 만성적인 HCV 감염은 환자의 사망률을 증가시키므로 적극적인 항바이러스 치료를 요할 수 있겠는데, 아직까지는 이 환자군에서의 치료 성적과 안정성에 관한 자료가 충분하지 못 하지만, 조만간 특수 상황의 환자군에서의 치료방향도 정리될 것으로 예상된다.

대한간학회에서는 2015년 후반기에 개정된 C형 간염 진료 가이드라인을 발표할 것으로 예정하고 있어 그 결과를 기

대해 보고자 한다.

중심 단어: C형 간염 바이러스; 만성 콩팥병; 콩팥 투석

REFERENCES

1. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayón JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679-687.
2. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78:745-750.
3. Aroldi A, Lampertico P, Montagnino G, et al. Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. *Transplantation* 2005;79:1132-1136.
4. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1374-1380.
5. Kamar N, Mariat C, Delahousse M, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation: a French multicentre observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1986-1993.
6. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005;5:2433-2440.
7. Liu CH, Kao JH. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:228-239.
8. Kim H, Kim KT, Yoo JH, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients (multi-center study). *Korean J Med* 1997;52:833-840.
9. Shin YH, Kim HK, Choi SD, et al. Prevalence of anti-HCV in hemodialysis patients in Taegu and Kyeongsu, Korea. *Korean J Med* 1998;54:640-646.
10. Marcelli D, Stannard D, Conte F, Held PJ, Locatelli F, Port FK. ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. *Kidney Int* 1996;50:1013-1018.
11. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999;354:93-99.
12. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1896-1902.
13. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006;13:316-321.

14. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayón JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679-687.
15. Garini G, Allegri L, Carnevali L, Catellani W, Manganelli P, Buzio C. Interferon-alpha in combination with ribavirin as initial treatment for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2001;38:E35.
16. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, et al. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005;42: 632-638.
17. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette JC, Cacoub P. Antiviral therapy for hepatitis C virus--associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2006;54:3696-3706.
18. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:89-136.
19. AASLD/IDSA/IAS-USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Accessed April 24, 2014.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015 Apr 21. doi:10.1016/j.jhep.2015.03.025 [Epub ahead of print].
21. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-1444.
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. Pawlotsky JM. Hepatitis C treatment: the data flood goes on-an update from the liver meeting 2014. *Gastroenterology* 2015;148:468-479.