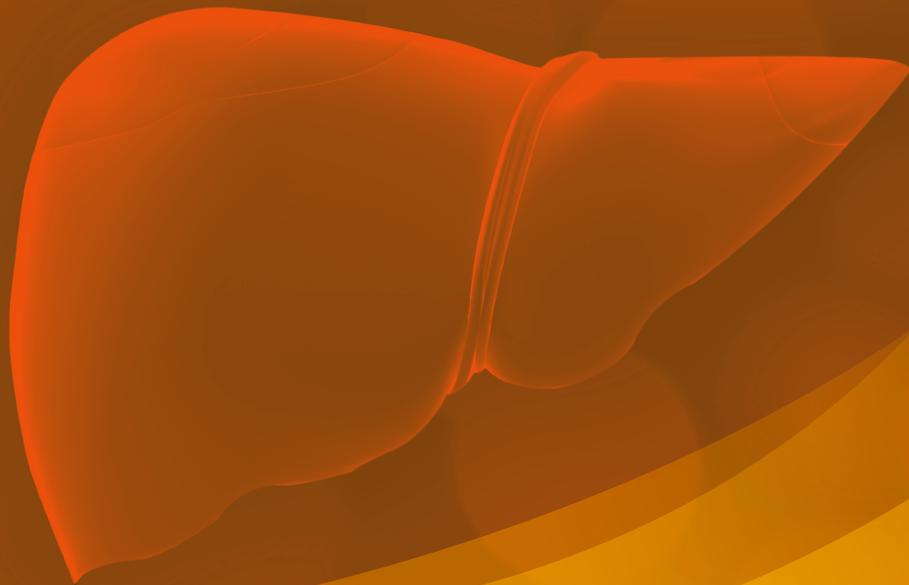


2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인



CHRONIC HEPATITIS  
CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

C

CHRONIC HEPATITIS  
CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

C

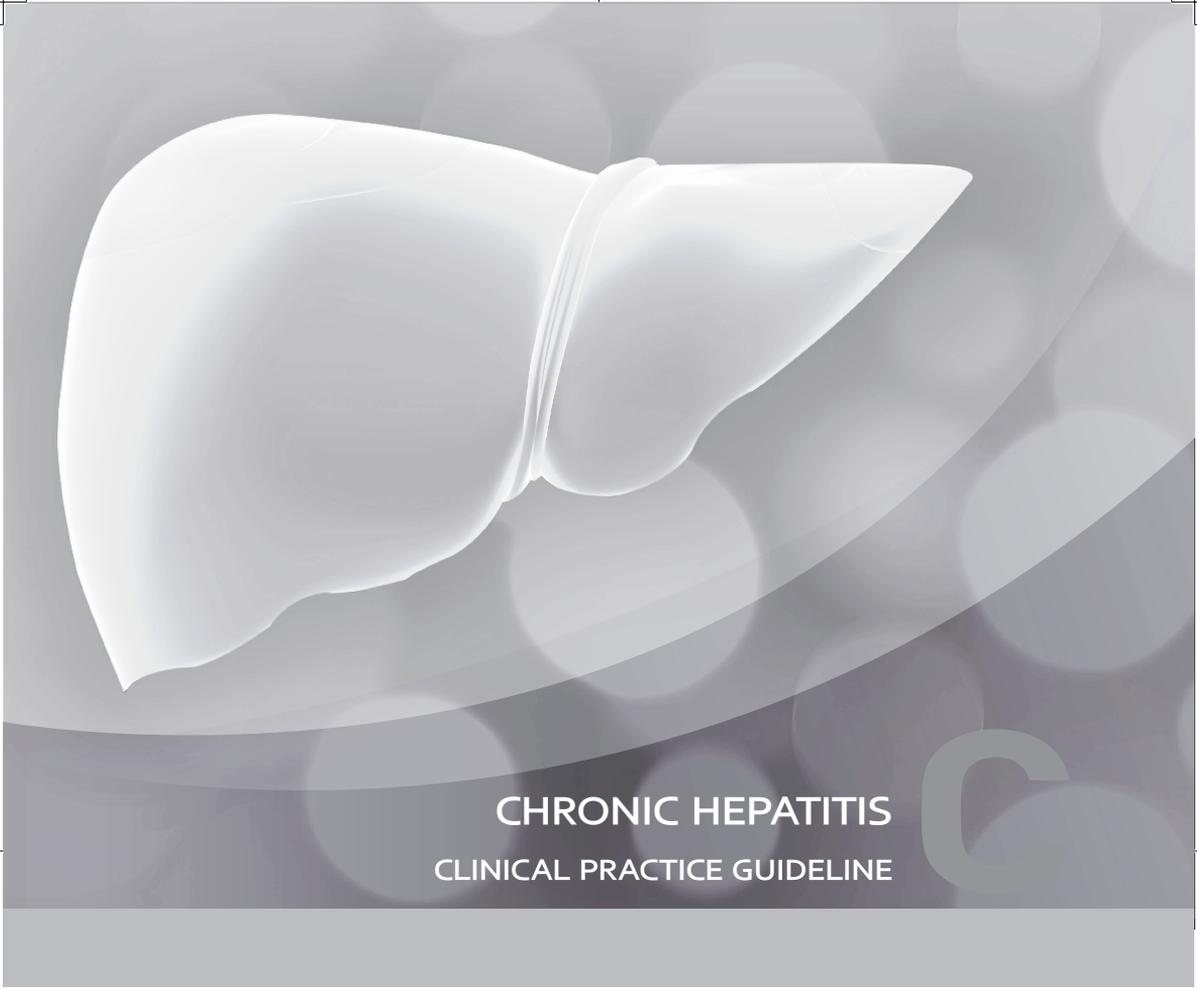


The Korean Association for the Study of the Liver

2015 대한간학회  
C형간염  
진료 가이드라인

 대한간학회

대한간학회



CHRONIC HEPATITIS  
CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

2015 대한간학회  
**C형간염**  
진료 가이드라인

 대한간학회



# 목 차

- 001\_서론
- 006\_역학
- 011\_예방
- 014\_자연경과
- 017\_선별검사
- 019\_진단
- 024\_중증도 평가
- 028\_치료 목표
- 029\_치료 대상
- 031\_치료 반응의 정의
- 034\_치료 반응 예측 인자
- 035\_새로운 치료 약제들, direct acting antivirals (DAA)
- 043\_만성 C형간염의 치료
- 044\_유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료
- 052\_유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료
- 058\_유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료
- 063\_유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료
- 065\_유전자형 5형 또는 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료
- 067\_비대상성 간경변증의 치료
- 071\_간이식 및 간의 장기 이식 환자의 치료
- 076\_급성 C형간염의 치료
- 078\_치료 중 및 치료 종료 후 모니터링과 부작용 대처
- 080\_항바이러스 치료 부작용과 대처방법
- 085\_특수 상황에서의 치료
- 100\_REFERENCES
- 136\_별첨 1. C형간염 진료 가이드라인 권고사항 및 치료법 정리표
- 157\_별첨 2. 2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인 개정 경과
- 159\_별첨 3. 개정위원회 위원들의 최근 2년의 이해관계 상충정보



# 서론

## 개정 취지

2004년 대한간학회 C형간염 치료 가이드라인이 처음 제정되었고 2013년 1차 C형간염 치료 가이드라인을 개정하였다. 그러나 2013년 당시 새로운 항바이러스 치료제, direct acting antivirals (DAA)가 우리나라에서 시판 허가가 나지 않은 상태였다. 최근 인터페론 없이 경구 약제인 DAA 병합치료에 대한 치료반응과 약제간 상호작용 및 부작용 등에 대한 많은 연구 결과가 발표되고 있다. DAA 병합치료는 인터페론 포함 치료와는 달리 거의 부작용이 없는 경구약제들로 단기간 치료 시 치료 성공률이 80-90%에 달하는 효과를 보이므로 C형간염 퇴치는 실현 가능한 목표가 되었다. 이에 국가별 인구 대상에서 C형간염 환자를 발굴하는 선별검사 전략도 각 나라의 실정에 맞게 새롭게 설정되어야 할 필요성이 높다. 2015년 후반부터 DAA를 포함한 C형간염 치료법이 국내에서 적용 가능하게 되어, 지난 가이드라인 개정 이후 최근까지 축적된 국내외 연구결과와 전문가 의견을 종합하여 근거중심에 기반하여 대한간학회 C형간염 치료 가이드라인을 2차 개정하였다.

## 대상집단 및 독자층

이 가이드라인의 대상집단은 C형간염으로 새로 진단되거나 기존에 진단되어 치료 받고 있는 환자들이다. 만성 C형간염, 간경변증 및 간이식 환자뿐 아니라 급성 C형간염 환자군을 포함하였고 만성 콩팥병 환자, human immunodeficiency virus (HIV)나 B형간염바이러스(hepatitis B virus, HBV)와 C형간염바이러스(hepatitis C virus, HCV)가 중복감염된 환자 등을 포함하였다.

이 가이드라인의 독자층은 C형간염 환자의 진단과 치료를 담당하고 있는 진료의 및 의료관련자이며, 수련과정 중의 전공의 및 전임의, 이들을 지도하는 교육자에게도

유용한 임상 정보와 방향을 제공하고자 하였다.

## 개정위원, 개정 경과 및 기금에 관한 정보

대한간학회 이사회의 발의와 승인에 따라 구성된 C형간염 진료 가이드라인 개정위원회는 동 학회 소속의 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의 14인으로 구성되어 개정작업을 진행하였다. 각 위원은 각자 담당한 분야의 근거 자료수집, 분석과 함께 원고 작성을 담당하였고 개정경과는 별첨 2에, 각 위원의 이해관계 상충정보는 별첨 3에 기술하였다. 이 가이드라인 개정과정에 소요된 모든 경비는 대한간학회가 지원하였다.

## 근거 수집을 위한 문헌 고찰

개정위원회는 최신 연구 및 근거에 입각한 가이드라인 제정을 위하여 2015년 10월 까지 발표된 국내의 C형간염 관련 문헌을 Pubmed, MEDLINE, KoreaMed 등을 통해 수집하고 체계적으로 분석하였다. 검색어는 ‘hepatitis C virus’, ‘hepatitis C’, ‘liver cirrhosis’, ‘liver cancer’ 및 해당 세부 주제의 특정한 검색어를 포함하였다.

## 근거 수준과 권고 등급의 분류

근거의 수준(level of evidence)을 수정된 GRADE 체계(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)를 이용하여 분류하였다(표 1).<sup>1</sup> 연구의 설계에 따라 무작위 대조군 연구는 높은 근거 수준에서, 관찰 연구는 낮은 근거 수준에서 분류를 시작한 후 연구의 질에 영향을 주는 요소를 고려하여 해당 연구의 근거 수준을 올리거나 내려 조정하는 방법을 이용하였다. 후속 연구를 통해 해당 결과 또는 결론이 바뀔 가능성에 따라 분류하였으며, 바뀔 가능성이 가장 낮은, 즉 가장 높은 근거 수준은 (A), 바뀔 가능성이 있는 중간수준은 (B), 바뀔 가능성이 높은, 즉 가장 낮은 근거 수준은 (C)로 각각 정의하였다.

권고 등급(Strength of recommendation) 역시 GRADE 체계에 따라 제시하였다. 각 연구의 근거 수준 자체뿐 아니라 연구 결과의 임상적 파급효과 및 비용이나 편이성과 같은 사회경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 강한 권고 등급 (1)과 약한 권

**Table 1.** Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Quality of evidence	Criteria
High (A)	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate (B)	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low (C)	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any change of estimate is uncertain.
Strength of recommendation	Criteria
Strong (1)	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost.
Weak (2)	Variability in preference and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption.

NOTE: Of the quality levels of evidence, we excluded “very low quality (D)” in our guideline for convenience, which was originally included in the GRADE system.

고 등급 (2)으로 분류하였다. 강한 권고란 특정 사안에 대해 권고를 따를 경우 바람직한 효과가 나타날 가능성이 그렇지 않을 가능성보다 높고 근거의 질이 높으며 다른 중재와 비교하여 효과, 비용적 측면, 선호도 및 순응도 등이 우수하기 때문에 대부분의 환자에서 시행할 것을 권하는 등급이다. 약한 권고란 그 근거의 질이 다소 약하지만 바람직한 효과가 있어 다수의 환자에서 시행되어도 좋을 것으로 판단되는 등급이다.

## 세부주제 목록

개정위원회는 C형간염 진료 가이드라인 제정과 관련하여 다음과 같은 세부주제를 선별하여 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시하고자 하였다.

1. 국내 C형간염의 역학과 자연경과는 어떠하며 예방수칙은 무엇인가?
2. 급성 및 만성 C형간염의 진단과 간질환 중증도 평가는 어떻게 하는가?

3. 만성 C형간염 치료의 목표는 무엇이며 치료대상은 누구인가?
4. 치료반응의 정의와 예측인자는 무엇인가?
5. 새로운 약제인 direct acting antivirals (DAA)의 종류와 특성 및 용법은 무엇인가?
6. 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자를 어떻게 치료할 것인가?
7. 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자를 어떻게 치료할 것인가?
8. 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자를 어떻게 치료할 것인가?
9. 유전자형 4형의 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자를 어떻게 치료할 것인가?
10. 유전자형 5, 6형의 만성 C형간염 및 대상성 간경변증 환자를 어떻게 치료할 것인가?
11. 비대상 간경변증 환자를 어떻게 치료할 것인가?
12. 간이식 및 간의 장기 이식 환자를 어떻게 치료할 것인가?
13. 급성 C형간염 환자를 어떻게 치료할 것인가?
14. 치료 중 및 치료 종료 후 모니터링과 부작용 대처는 어떻게 하는가?
15. 특수 상황에서의 치료(주사용 약물남용자, 만성 콩팥병 환자, HIV 또는 HBV 중 복 감염자, 혈우병 및 지중해빈혈증, 면역억제제 또는 항암화학요법 치료환자, 소아 환자군)는 어떻게 하는가?

## 가이드라인의 내외부 검토 및 승인

각 위원이 작성한 원고는 개정위원회의 회의를 통해 검토, 합의 및 승인되었다. 원고는 원고내용의 충실성과 함께 Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II)의 기준에 따라 가이드라인의 질을 평가하였다. 원고 작성시 감염내과 전문의 1인의 자문을 받았다. 대한간학회 소속의 간장학 분야 전문가 총 14명으로 구성된 자문위원회 및 전문가와 일반인이 참가하는 공청회를 통해 제시된 의견을 따라 수정 보완하였다. 이러한 과정을 통해 완성된 가이드라인은 대한간학회 이사회의 최종 승인을 받았다.

## 가이드라인 공표 및 향후 개정 계획

2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인은 2015년 11월 26일 대한간학회 추계 학술대회에서 발표되었다. 이 가이드라인의 한글판은 대한간학회 웹사이트(<http://>

www.kasl.org)를 이용하여 제공되며, 영문판은 대한간학회 공식학술지 Clinical and Molecular Hepatology에 게재된다.

향후 C형간염과 관련된 새로운 검사방법이나 치료법 등에 관한 연구결과가 축적되어 우리나라 국민의 건강증진에 필요하다고 판단되면 대한간학회는 이 가이드라인을 개정할 계획이다.

# 역학

C형간염바이러스(Hepatitis C virus, HCV)는 우리나라에서 급, 만성 간염, 간경변증 및 간세포암종의 주요 원인 중 하나이다.<sup>2</sup> 2015년 현재 C형간염은 우리나라 법정 감염병 분류에서 지정감염병에 속하며 표본감시대상이다. 아직 효과적인 백신이 개발되어 있지 않으므로 우리나라의 역학을 이해하고 전염경로를 차단하기 위한 예방 대책이 국민보건에 중요하다.

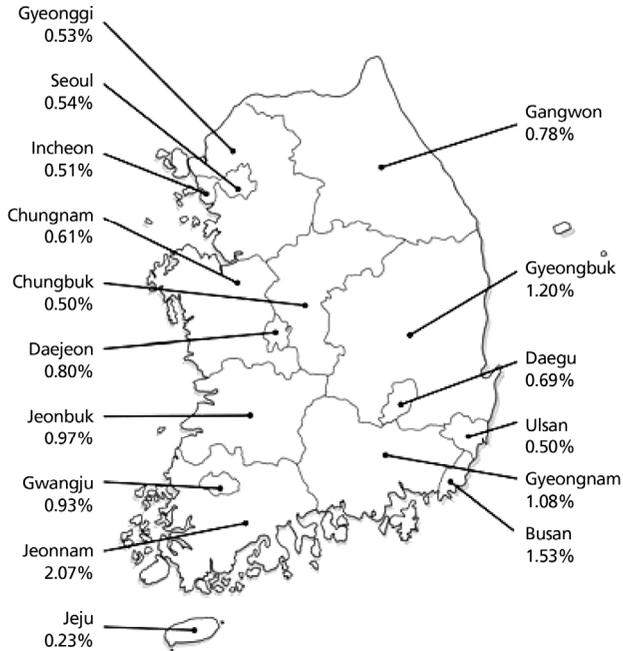
## HCV 유병률

2014년 보고된 자료에 의하면 세계적인 HCV 항체 유병률은 1.6%로 약 1억 1천 5백만 명이 HCV 항체 양성으로 추산되며, HCV RNA 양성 유병률은 1.1%로 약 8천만 명이 혈중 HCV RNA 양성 환자로 추산된다.<sup>3</sup> HCV 유병률은 지역에 따라 다양한데 유병률이 3.5% 이상으로 높은 지역은 몽골을 포함하는 중앙아시아와 중국, 파키스탄, 태국 등지의 동남아시아, 이집트를 위시한 북아프리카 등이다. HCV 유병률이 1.5% 미만인 지역은 우리나라와 일본을 포함하는 아시아, 미국을 포함하는 북미 국가, 그리고 남미 지역이다.<sup>4</sup>

### 1. 성인 검진자의 유병률

HCV가 발견된 직후인 1990년 초반에 국내 성인 검진자들을 대상으로 주로 1세대 효소면역검사법(enzyme immunoassay, EIA)으로 측정한 HCV 유병률은 1.7%로 보고되었다.<sup>5</sup> 1995년부터 2000년까지 건강 검진자들을 대상으로 서울, 울산, 전남, 대구에서 보고된 HCV 유병률 결과들을 모아 당시 우리나라 인구의 연령을 보정하여 산출하면 국내 40세 이상 성인의 HCV 유병률은 1.29% (95% confidence interval 1.12-1.48)로 약 193,000명의 HCV 항체 양성자가 있을 것으로 추산되었다.<sup>6-10</sup>

2009년 국내 29개 검진센터에서 20세 이상 성인 검진자 291,314명을 대상으로 3세



**Figure 1.** Map of South Korea showing age and sex-adjusted anti-HCV seroprevalence in each area.<sup>11</sup>

대 EIA법을 이용한 연구에서 연령, 성별, 지역을 보정한 국내 HCV 항체 양성률은 0.78% 이었다.<sup>11</sup> HCV 항체 양성률은 남자(0.75%)보다 여자(0.83%)에서 더 높았으며 연령에 따라 증가하는 경향을 보여 60세 이상에서 가장 높은 유병률을 보였다(20-29세 0.34%, 30-39세 0.41%, 40-49세 0.60%, 50-59세 0.80%, 60-69세 1.53%, 70세 이상 2.31%). 또한, 지역에 따라 HCV 항체 양성률의 차이가 있어 서울과 경기도를 포함한 대부분의 지역에서는 0.50-1.20%이었으나, 부산과 전남 지역에서는 각각 1.53%, 2.07%로 높았으며, 제주도에서는 0.23%로 낮게 나타났다(그림 1). 이러한 국내 HCV항체 양성률의 지역적 차이와 함께 HCV 감염 위험인자의 양상도 지역적 차이를 보였다.<sup>12</sup> 한편, 2012년도부터 국민건강영양조사 검진 항목에 HCV 항체검사가 포함되었으며 2014년까지의 3년간 자료를 통합하여 우리나라 인구에서 HCV 유병률이 2015년 말에 공표될 예정이다.

## 2. 헌혈자, 임신부 및 소아의 유병률

1997년 국내 2,040,151명의 헌혈자들에서 3세대 EIA법을 이용한 HCV 항체 양성률은 0.34%이었다.<sup>13</sup> 2005-2009년간 국내 헌혈자 11,064,532명에서 3세대 EIA법을 이용한 HCV 항체 양성률은 0.16%, HCV RNA 양성률은 10만 명의 헌혈자 중 8.4명 (0.0084%)이었는데, 헌혈자 81%가 10대와 20대의 젊은 연령이었다.<sup>14</sup> 우리나라에서는 2005년 2월부터 헌혈혈액 선별검사에 HCV에 대한 핵산검사법(nucleic acid test)을 시행하면서 수혈을 통한 HCV 감염위험도가 2000/2001년의 경우 1/81,431건에서 2009/2010년의 경우 1/2,984,415건으로 감소하였다.<sup>15</sup>

산모에서 HCV 감염률은 0.49-1.7%이며,<sup>16-18</sup> 5천명 이상의 산모를 대상으로 한 국내 보고에서는 HCV 항체 양성률이 0.42-0.44%였고,<sup>19,20</sup> HCV 항체 양성인 산모의 57-60%에서 HCV RNA 양성이었다.<sup>19,20</sup>

국내 소아와 청소년들에서 HCV 유병률에 관한 연구는 매우 부족하며, 1996년 서울에 거주하는 2,080명의 6-11세 어린이들을 대상으로 3세대 EIA법을 이용한 HCV 항체 양성률은 0.82%로 보고되었다.<sup>21</sup> 그러나 이후 소아와 청소년을 대상으로 진행된 연구가 없어서 최근 국내 소아나 청소년들에서 HCV 유병률을 파악하기는 어렵다.

## 3. 고위험군의 유병률

주사용 약물남용자, 혈액투석 환자, HIV감염자, 혈우병 환자, 한센병 환자들은 HCV 감염의 고위험군으로 알려져 있지만, 이들 고위험군에서 HCV 유병률은 대부분 2000년 이전에 보고되었고 최근 연구결과는 많지 않다.

국내 정맥주사 약물남용자에서 HCV 항체 양성률은 48.4-79.2%로 보고되었다.<sup>22-25</sup> 1997년 185명의 정맥주사 약물남용자들에서 HCV 항체 유병률은 79.2%로 보고되었고<sup>22</sup> 최근 발표된 연구에서는 2007년부터 2010년 사이 국내 318명의 정맥주사 약물남용자들에서 HCV 항체 유병률은 48.4%였으며, HCV 항체 양성자들 중 98.1%에서 HCV RNA가 양성이었다.<sup>25</sup> 한편, 정맥주사 약물남용이 아닌 코카인 흡입관을 공유하는 경우에도 HCV 유병률이 정맥주사 약물남용자와 비슷한 것으로 보고되었다.<sup>26</sup>

1997년과 1998년 혈액투석을 받는 200명 이상의 만성 콩팥병 환자들을 대상으로 한 국내 연구들에서 HCV 항체 유병률은 5.9-14.7%였으며<sup>27,28</sup> 2014년 '대한신장학회

신장부전말기환자 등록사업' 결과에 따르면 HCV 항체 양성률이 2.2%로 보고되었고<sup>29</sup> HCV 항체 양성은 혈액투석 기간과 유의한 상관관계를 보였다. HIV 감염자들에서는 HCV 중복감염률이 높으며, 서구 HIV 감염자의 약 25%가, 국내 HIV 감염자의 5.0-6.3%가 HCV에 중복 감염되어 있다.<sup>30-32</sup>

2002년 104명의 혈우병환자들에서 3세대 EIA법으로 검사한 HCV 항체 유병률은 42.3%였고, HCV 감염 위험은 환자의 나이 및 혈우병의 중증도와 연관이 있었다.<sup>33</sup> 한국혈우재단이 발표한 2012년 연차보고서에 따르면 혈우병환자들에서 HCV 항체 유병률은 430/2,148 (20.0%), HCV RNA 양성률은 118/2,148 (5.5%)이었다.<sup>34</sup>

한센병 환자들은 피부병변을 가지고 있고 장기간 제한된 구역에서 공동생활을 하기 때문에 HCV 감염의 고위험군으로 생각할 수 있다. 1997년 96명의 한센병 환자들에서 2세대 EIA법으로 검사한 HCV 항체 유병률은 67.7%였고 HCV 항체 양성인 환자들의 82%가 면역탁본법(immunoblot)에서 양성이었다.<sup>35</sup>

## HCV 발생률

급성 HCV 감염의 경우 불과 20-30%에서 증상을 동반한 간염으로 발현하므로 HCV 감염 발생률을 평가하기가 어려워 이에 관한 연구는 많지 않다. 서구 선진국들의 경우 지난 십 년 동안 급성 HCV 발생률은 점차 감소추세를 보이고 있는데<sup>36</sup> 미국의 경우 1982-1989년 사이 십만 명 당 7.4명에서 1994년-2006년 사이에는 십만 명 당 0.7명으로 감소하였으며,<sup>37</sup> 이탈리아의 경우 1996년 십만 명 당 2.02명에서 2006년 십만 명 당 0.55명으로 감소하였다.<sup>38</sup> 한편, 국내에서 1994년부터 1996년까지 2회 이상의 헌혈자들을 대상으로 HCV 항체 양성자 발생률을 조사한 결과 연간 헌혈자 십만 명 당 13.8명으로 추산되었다.<sup>39</sup> 2000-2010년까지 2년 동안 2회 이상 헌혈한 사람들을 대상으로 산출한 HCV 감염 발생률은 연간 십만 명 당 2001년 6.80명, 2003년 3.19명, 2005년 2.69명, 2007년 1.83명, 2009년 0.80명으로 추산되었다.<sup>15</sup> 질병관리본부의 국내 C형간염 표본감시 분석자료에 따르면 C형간염 보고건수가 2002년 1,927건에서 2008년 6,407건으로 증가하였고 2012년에는 4,280건으로 감소세를 보였다. 향후 국내 인구집단에서 HCV 감염의 발생률을 평가하기 위한 연구가 필요하다.

## HCV 유전자형 분포

HCV 유전자형은 세계적으로 볼 때 1, 2, 3형이 광범위하게 흔하며 4, 5, 6형은 일부 지역에 국한되어 있다.<sup>40,41</sup> 유전자형 1a형은 북유럽과 북미에 가장 흔하며 1b형은 극동아시아, 유럽에 흔하다. 유전자형 2형은 일반적으로 1형보다 적게 발견된다. 3형은 동남아시아에 흔하며 4형은 중동지역, 이집트, 중앙아프리카, 5형은 남아프리카, 6형은 홍콩, 마카오, 베트남에서 주로 발견된다. 우리나라에서 흔한 HCV 유전자형은 1b형(45-59%)과 2a형(26-51%)이고 기타 1a형, 2b형, 3형, 4형, 6형 등이 보고되었다.<sup>42,43</sup>

만성 C형간염의 자연경과 또는 간이식 후 경과에서 HCV 유전자형의 역할, 즉 유전자형 1형이 다른 유전자형보다 간질환의 진행속도가 빠르기에 대해서는 논란이 있다. 최근의 한 메타분석에서 HCV 유전자형 1b형에 감염된 환자군에서 1b형을 제외한 환자군에 비해 간세포암종 발생위험이 상대위험도 1.78배(95% CI, 1.36-2.32)로 높다고 보고하였다.<sup>44</sup> HCV 유전자형은 항바이러스 치료결정에 우선적으로 고려해야 한다.<sup>45</sup>

# 예 방

## HCV 전염경로

HCV 전염은 비경구적으로 이루어지며 주요 전염경로는 HCV에 오염된 혈액 또는 혈액제제의 수혈이나 장기이식, 주사용 약물남용, 불안정한 주사나 의료시술, 오염된 주사기나 바늘에 찔리는 경우, HCV 감염자와의 성접촉, HCV에 감염된 산모로부터 신생아로의 수직감염 등이다.

1991년 이전까지는 수혈에 의한 감염이 주요 전염경로였으나, 헌혈자에 대한 선별 검사가 도입되면서 수혈에 의한 HCV 전염 위험은 극히 낮아졌다.<sup>46-48</sup> 최근 HCV 유병률이 낮은 미국과 유럽 등 주요 선진국의 경우 주사용 약물남용이 HCV 감염의 가장 중요한 전염경로인데<sup>49</sup> 서구의 주사용 약물남용자에서 HCV 유병률은 50-90%까지 높게 보고되었다.<sup>50</sup> 한편 중등도 내지 높은 HCV 유병률을 보이는 개발도상국들의 경우 오염된 주사기의 재사용이나 여러 차례 사용하는 약병이나 주사용 백 등의 불안정한 주사행위나, 소독이 적절히 시행되지 않은 외과수술, 내시경 검사, 치과치료 등과 같은 비위생적 의료시술이 HCV 전염의 주된 요인으로 보고되었다.<sup>51-53</sup> 또한, 소독이 적절히 되지 않은 피어싱(piercing), 침술, 문신 등도 여러 메타분석에서 HCV 전염의 위험요인으로 밝혀졌다.<sup>54-56</sup> 오염된 주사바늘에 찔리는 경우와 같이 일회성 소량의 경피적 노출을 통한 HCV 감염 위험은 외국의 보고에서는 1.8% (0-7%)이고<sup>57-60</sup> 국내보고에서는 0.92%이다.<sup>61</sup> 성접촉을 통한 HCV의 전염에 관해서는 일부 논란이 있으나, 이성간 단일 상대방과의 성접촉을 통한 전염위험은 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 그러나, 성 상대방이 다수인 경우, 항문성교나 상처를 동반한 성행위, HIV나 다른 성매개 질환을 동반한 경우, 남성간의 성행위 등에서는 HCV 전염위험이 증가한다.<sup>62,63</sup> HCV 감염 산모로부터 신생아로의 수직감염률은 1-6.2%로 보고되었는데,<sup>64,65</sup> HCV RNA 양성 여부에 관계없이 HCV 항체가 양성인 경우 1.7%, HCV RNA가 양성인 경우 4.3% (3.9-7.1%)이었다.<sup>65,66</sup> 수직감염의 위험은 남아보다 여아, HIV 양성 산모, 산모

의 혈중 HCV RNA 농도가 높은 경우에 더 증가하였다.<sup>67</sup> 제왕절개수술이 HCV 수직 감염을 예방하지는 못하였으며,<sup>67,68</sup> 모유 수유를 통한 HCV 전염 가능성은 매우 낮아 유두에 상처가 있거나 출혈하는 경우가 아니라면 모유 수유를 제한할 필요는 없다.<sup>69</sup> 형제간이나 HCV 감염자의 가족 내 접촉을 통한 수평감염이 일어난다는 이전의 보고들은 대부분 근거수준이 낮다.<sup>70</sup>

2007년부터 2011년 사이 국내 5개 대학병원에서 전향적으로 진행된 1,173명의 HCV 환자군과 534명의 대조군과의 비교연구에서는 주사용 약물남용, 주사바늘 찔림, 1995년 이전 수혈, 문신, 나이가 국내 HCV 감염의 독립적인 위험요인으로 보고하였다.<sup>71</sup>

## 예방수칙

현재까지 효과적인 HCV 백신이 개발되지 않은 실정이므로 HCV 감염의 위험요인과 관련된 표준 위생지침을 지키도록 교육하고 관리하는 것이 주된 HCV 감염 예방전략이다.

HCV에 감염된 사람이 혈액, 장기, 조직, 정액 등을 공여하지 않도록 한다. HCV에 감염된 사람은 피부를 뚫는 어떠한 도구도 타인과 공유해서는 안 된다. 즉, HCV에 감염된 사람은 칫솔, 구강위생용품, 면도기, 손톱깎이 및 피부에 상처를 줄 수 있는 도구를 개별 사용하고 출혈이 있는 상처는 다른 사람에게 혈액노출이 되지 않도록 해야 한다. 우리나라에서 흔히 시행되는 민간요법으로 손가락을 ‘따는’ 바늘도 공유하지 않도록 한다. 주사용 약물남용자는 이를 중단하도록 권유하며, 주사기, 주사바늘, 주사용액, 솜이나 알코올 스펀지 등을 재사용하지 말아야 하고 사용한 주사바늘을 함부로 버리는 경우 다른 사람이 우연히 바늘에 찔려 감염될 수 있음에 유의하여야 한다. 성상대가 한 명인 경우 성행위로 인한 HCV 전파의 위험은 매우 낮으므로 HCV 감염자임을 인지하게 되었다고 해서 콘돔을 반드시 사용해야 할 필요는 없으나 당사자가 원하는 경우 또는 성행위 상대방이 다수인 경우에는 HCV 감염을 예방하기 위해 콘돔을 사용할 것을 권유한다. 임신부를 대상으로 C형간염에 대한 일률적인 선별검사를 시행하는 것은 추천되지 않지만, 산전진찰 동안 HCV 감염의 위험인자가 발견되면 C형간염에 대한 검사를 시행하고, HCV에 감염되었다고 해서 임신이나 모유수유를 제한하거나 제왕절개와 같은 특정한 출산방법을 선택하도록 권유하지는 않는다. 보건의

료시설에서는 HCV 전염을 차단하기 위한 일반적인 주의가 필요하다. 의료행위 및 문신, 피어싱, 침술을 포함한 침습적 시술을 시행할 경우 일회용 또는 적절히 소독된 재료를 사용하고 도구들에 대한 적절한 세척과 소독 관리가 필요하다.

#### 「권고사항」

1. HCV에 감염된 사람이 혈액, 장기, 조직, 정액 등을 공여하지 않도록 한다. (A1) HCV에 감염된 사람은 칫솔, 구강위생용품, 면도기, 손톱깎이 및 피부에 상처를 줄 수 있는 도구를 개별 사용하고 출혈이 있는 상처는 다른 사람에게 혈액노출이 되지 않게 관리하도록 교육한다. (C1)
2. 주사용 약물남용자에게는 이를 중단하도록 권한다. (A1) 이들에게 HCV 감염 경로에 대해 교육하고 HCV 감염 여부를 정기적으로 검사하도록 한다. (B1)
3. 의료행위 및 문신, 피어싱, 침술을 포함한 침습적 시술을 시행할 경우 일회용 또는 적절히 소독된 재료를 사용하고 도구들에 대한 적절한 세척과 소독이 필요하다. (B1)
4. HCV에 감염된 사람이 한 명의 상대방과 지속적인 성관계를 가지고 있는 경우에는 HCV가 성행위를 통해 전염될 가능성이 낮으므로 C형간염이 있다는 이유만으로 성행위 방식을 바꾸는 것은 추천하지 않는다. (B1) 그러나, 성행위 상대방이 다수인 경우에는 HCV 감염을 예방하기 위해 콘돔을 사용할 것을 권한다. (B1)
5. 임산부의 산전진찰 동안 HCV 감염의 위험인자가 발견되거나 C형간염이 의심되면 HCV 항체검사를 시행하여야 한다. (B1) HCV에 감염되었다고 해서 임신이나 모유수유를 제한하거나 제왕절개와 같은 특정한 출산방법을 선택하도록 권유하지는 않는다. (B2)

# 자연경과

## 급성 HCV 감염

HCV 감염 후 1-3주 후 혈중에서 HCV RNA가 검출되기 시작하여 급격한 상승을 보인다.<sup>72,73</sup> 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, 근육통, 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.<sup>74-76</sup> 감염경로에 따라 자연회복률에 차이를 보여 수혈을 통한 급성 C형간염은 12%에서 자연회복을 보인 반면 수혈을 통하지 않은 경우 29-52%에서 자연회복을 보였다.<sup>76-78</sup> HCV 감염의 자연회복과 관련된 요인으로 황달과 같은 증상을 동반한 간염, 여자, 낮은 바이러스 농도, 유전자형 3형 등이 알려져 있다.<sup>77-79</sup> 국내 연구에 따르면 18명의 급성 C형간염 환자들(1명을 제외하고 17명이 증상을 동반함)을 6개월 이상 추적 관찰하였을 때 12명(66.7%)에서 자연회복을 보였으며 6명이 만성화되었다.<sup>80</sup> 국내 7개 기관에서 47명의 급성 C형간염 환자들을 대상으로 진행된 연구에서 환자들의 평균 나이는 45.8세였고 대부분 증상은 경미하였다. 이들 중 21명(44.7%)의 환자들은 자연적으로 회복되었다. 항바이러스 치료를 받은 16명 중 치료반응 평가가 가능하였던 12명은 모두 지속바이러스반응(sustained virological response, SVR)을 보였으나, 항바이러스 치료를 시행하지 않은 10명은 만성 HCV 감염으로 진행하였다.<sup>81</sup>

몇몇 연구에서 interleukin 28B (IL28B) 단일염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)이 급성 HCV 감염 후 바이러스 제거와 강력한 연관성이 있음이 밝혀졌다.<sup>82-84</sup> IL28B 유전자는 염색체 19번에 위치하며 interferon-lambda-3를 발현한다.

한 연구에서는 IL28B SNP rs12979860 부위의 유전자형 CC형의 경우 53%에서 HCV의 자연회복이 일어난 반면 CT나 TT형의 경우에는 28%에서 자연회복을 보였다(OR = 0.33,  $p < 10^{-12}$ ).<sup>85</sup> 그러나, 국내 급성 HCV 감염자들에서 IL28B SNP에 대한 연구는 없으며 향후 연구가 필요한 실정이다.

## 만성 HCV 감염

HCV에 감염된 환자들의 약 50-80%가 만성감염 상태로 이행하며 일단 만성화되면 HCV의 자연회복은 드물고 지속적인 간손상을 유발하여 간경변증과 간세포암종을 초래할 수 있다. 대부분(60-80%) 증상이 없으나 일부 복부 불편감, 피로, 오심, 근육통, 관절통, 체중감소를 나타내기도 한다. 만성 HCV 감염자들의 60-70%는 지속적으로 또는 간헐적으로 혈청 ALT의 상승을 동반하는 만성 간염 소견을 나타낸다. 만성 C형간염 환자들 중 15-56%는 20-25년의 기간을 거치면서 간경변증으로 진행하게 된다.<sup>73,86-88</sup> 간경변증 환자의 경우 연간 1-4.9%에서 간세포암종이 발생하고,<sup>89-91</sup> 연간 3-6%에서 비대상 간경변증으로 진행하며,<sup>73,90-92</sup> 전체적인 사망률은 연간 2-4%이다.<sup>73,90-92</sup> 국내 1,137명의 만성 HCV 감염자들을 평균 55.2개월 동안 추적 관찰하였을 때 간세포암종, 자발세균복막염, 정맥류출혈, 간성뇌증, 간질환 관련 사망 등의 질병의 진행을 보인 경우가 14.2%로 1년에 2.0-2.5%였다.<sup>93</sup> 3년, 5년, 10년 누적 질병의 진행률은 6.3%, 12.9%, 26.1%이었다. 전체 1,137명 중 490명(43.0%)이 항바이러스 치료를 받았으며 60.4%에서 SVR을 보였다. 항바이러스 치료를 받지 않은 경우가 치료를 받은 경우보다 10년 누적 질병의 진행률이 유의하게 높았으며(37.4% vs. 10.7%,  $p < 0.05$ ), 항바이러스 치료 후 5년 누적 질병의 진행률은 SVR을 보이지 않은 경우에서 SVR을 보인 경우보다 높았다(13.0% vs. 3.7%,  $p < 0.05$ ). 국내 간경변증 환자 196명을 대상으로 평균 39.2개월 동안 전향적으로 관찰한 다기관 코호트 연구에 의하면 31명(15.8%)의 환자에서 간세포암종이 발생하였으며, 33명(16.8%)은 간이식을 받거나 사망하였다. 간세포암종의 추정발생률은 100년 인원당 5.8명이었고 B형간염표면항체가 없거나(hazard ratio [HR], 5.018; 95% confidence interval [CI], 1.710-14.726;  $p = 0.003$ ) 혈청 알부민 3.8 d/dL 미만(HR, 3.051; 95% CI, 1.318-7.067;  $p = 0.009$ ) 간세포암종 발생의 독립인자이다. 총 사망률은 100년 인원당 5.1명으로 관련된 독립인자는 복수(HR, 2.448; 95% CI, 1.142-5.210;  $p = 0.022$ ), 3.8 g/dL 미만의 혈청 알부민(HR, 3.067;

95% CI, 1.254-8.139,  $p=0.014$ ), 그리고 지속바이러스 반응의 미획득(HR, 0.066; 95% CI, 0.001-0.484,  $p=0.002$ )이었다.<sup>94</sup>

만성 C형간염의 진행에 영향을 주는 요인들로는 감염기간, 감염될 당시 나이(40세 이상), 남자, 알코올 섭취, 다른 바이러스 중복감염(HBV, HIV), 인슐린 저항성, 비만, 면역 억제자, 장기이식 수혜자, ALT 상승, 유전적인 요인 등이 알려져 있다.<sup>73</sup> 만성 C형간염 환자에서 과도한 알코올 섭취는 간경변증의 발생 및 진행과 강한 연관성이 있으며 간세포암종 발생 위험을 증가시킨다.<sup>88,95-98</sup> 간내 지방축적, 인슐린 저항성과 비만은 만성 C형간염 환자에서 간섬유화의 진행 및 간세포암종의 발생 위험을 증가시킨다.<sup>99-102</sup> 만성 C형간염 환자에서 HIV나 HBV에 중복감염된 경우 HCV 단독감염에 비해 간질환의 진행이 빠르고 간세포암종의 발생 위험이 증가한다.<sup>103-105</sup> 또한, 만성 C형간염 환자에서 A형 간염 바이러스(hepatitis A virus, HAV)에 중복감염될 경우 간부전의 위험이 높아진다.<sup>106</sup> 만성 C형간염의 진단 시 병리소견에서 간섬유화 정도는 간경변증으로 진행을 예측하는 가장 중요한 지표이다(진단편 참조).<sup>88,103</sup> 간섬유화 정도가 1단계인 경우 15년에 걸쳐 간경변증으로 진행할 가능성이 10-30%이고, 3단계이면 15년 내에 대부분 간경변증으로 진행할 것으로 예측된다. 따라서 간섬유화 2단계 이상인 환자는 적극적인 치료를 고려해야 한다.

**「권고사항」**

1. 만성 C형간염 환자들은 간경변증과 간세포암종 발생에 대한 지속적인 관리가 필요하다. (A1)
2. 알코올, 비만, 인슐린 저항성은 질병의 진행과 연관이 있으므로, 만성 C형간염 환자들에게 단주 또는 절주를 권하고, (B1) 운동과 식이조절을 통해 적정 체중을 유지하도록 한다. (B1)
3. HBV와 HAV에 대한 항체가 없는 만성 C형간염 환자들은 HBV와 HAV에 대한 예방접종을 시행한다. (C1)

# 선별검사

## HCV 항체 선별 검사 대상

일반적으로 C형간염 선별검사는 1992년 이전에 수혈이나 장기이식을 받은 경우, 주사용 약물 남용자, 혈액투석 환자, HIV 감염자, 혈우병 환자, 한센병 환자, HCV 감염 산모에서 태어난 아이, HCV 양성인 혈액에 오염된 주사 바늘에 찔리거나 점막이 노출된 보건 의료 종사자 등 고위험군에서 하도록 권고된다(표 2).<sup>107</sup> 그러나 고위험군을 진료 현장에서 찾아내는 것이 쉽지 않기 때문에 2012년 미국에서는 비용대비효과를 고려하여 고위험군은 물론 1945-1965년 사이에 태어난 성인 인구는 일생에 한번 C형간염항체(anti-HCV)검사를 받도록 권고하여 선별검사대상을 확대하였다.<sup>108-110</sup> 일본의 연구에서도 HCV 항체 선별검사가 고위험군은 물론 일반인구군 모두에서 비용대비 효과적이었으나<sup>111</sup> 유럽의 연구에서는 C형간염 유병률이 높은 인구군에서만 비용대비 효과적이었다.<sup>112</sup> 이와 같이 국가별로 C형간염의 역학적 특성과 보건의료체계가 다르므로 비용대비 효과 연구에 따른 우리나라 실정에 맞는 선별검사 전략이 필요하다.

**Table 2.** High risk persons recommended for HCV infection screening<sup>107</sup>

- 1) Persons who are suspected of having acute or chronic HCV infection
- 2) Persons who have received blood/blood products transfusions or organ transplants prior to screening program
- 3) Persons who have ever injected illicit drugs
- 4) Persons who have ever been on hemodialysis
- 5) Persons with HIV infection
- 6) Persons with hemophilia
- 7) Persons who have current sexual contact with HCV-infected persons \*
- 8) Children born to mothers infected with HCV
- 9) Health care providers after a needle stick injury or mucosal exposure to HCV positive blood

\*The prevalence of infection is low.

2009년 우리나라에서 20세 이상 성인의 C형간염항체 유병률로 추산한 환자수는 약 32만명 정도이나 당해 보험심사평가원 자료 분석결과 만성 C형간염 진단명으로 진료받은 환자수는 64,501명이었다.<sup>113</sup> 이러한 결과는 약 20% 정도의 환자들만이 C형간염으로 진단되어 진료받고 있을 가능성을 시사한다. 2013년 대한간학회에서 시행한 일반인 대상 간질환 인식도 조사결과를 보면 약 90%의 일반인들이 C형간염 검사를 해보지 않았거나 검사 여부를 알지 못한다고 답변하여 일반인의 C형간염에 대한 인지도가 낮음을 알 수 있었다. 한편 보험심사평가원 자료를 이용한 직접의료비용 연구 결과 1인당 평균연간 비용이 C형간염 환자에서 842,000원, 간경변증 환자에서 1,522,000원, 간암환자에서 6,046,000원으로 급증하며, 간이식환자에서는 57,940,000원으로 최고비용이 소요되었다.<sup>113</sup> 이는 간경변증으로 진행하기 전에 C형간염을 치료해야 할 당위성을 보여주었다. 더욱이 C형간염을 선별할 수 있는 HCV 항체 검사가 정확하고 검사비도 비싸지 않으며, C형간염을 조기 발견하면 현재 완치율이 90%에 달하는 DAA 치료가 존재한다는 점도 반드시 고려하여야 한다. 최근 발표된 국내 연구결과 40대, 50대, 60대에 선별검사를 시행할 경우 어느 경우에도 유의한 비용효과성이 있음이 보고되었다.<sup>114</sup> 따라서 국가적으로 C형간염에 대한 적극적인 선별전략을 시행하여 환자를 발굴하고, 질환이 진행하기 전에 효과적인 치료전략으로 완치시키면 질병부담의 감소는 물론 전 세계적으로 가장 성공적인 C형간염 퇴치국이 될 수 있을 것으로 기대한다.

# 진 단

HCV 감염 여부 확인을 위해 생화학적 검사, 혈청검사 및 HCV RNA 검사가 필요하며, 질병의 감염경로 파악과 감염의 차단을 위해 면밀한 병력청취를 하고 신체검사를 시행한다. 항바이러스 치료를 위해 HCV 유전자형 검사가 필수적이며, 치료여부를 결정하고 간질환 중증도를 평가하기 위해 영상검사와 간생검 또는 비침습적 간섬유화 평가검사를 시행할 수 있다. 진단을 위한 검사결과 해석을 표 3에 정리하였다.

## 혈청검사

### HCV 항체 검사

혈청이나 혈장에서 HCV 항체를 검출하는 것은 HCV 감염의 고위험군에 대한 선별 검사, 그리고 급성 및 만성 C형간염의 진단을 위한 일차검사이다.<sup>115</sup> 면역기능이 정상인 환자에서 HCV의 core, NS3, NS4, NS5 재조합항원을 사용하여 HCV 항체를 검출하는 3세대 효소면역분석법(enzyme immunoassay, EIA)의 진단 민감도와 진단 특이도는 각각 97.2-99.0%와 99.8-100%이다.<sup>116-118</sup> HCV 항체검사의 signal to cutoff

**Table 3.** Interpretation of HCV Assays<sup>107</sup>

Anti-HCV	HCV RNA	Interpretation	Further evaluation
Positive	Positive	Acute hepatitis C Chronic hepatitis C	
Positive	Negative	Resolution of HCV infection Acute HCV infection during period of low-level viremia. False positive anti-HCV test False negative HCV RNA test	Recheck anti HCV & HCV RNA, 3-6 months later
Negative	Positive	Early acute HCV infection Chronic HCV infection in setting of immunosuppressed state False positive HCV RNA test	Recheck anti HCV & HCV RNA, 3-6 months later

(S/CO) ratio가 3.8 이상이면 면역탁본법(recombinant immunoblot assay, RIBA)을 이용한 검사결과도 95%에서 양성을 보인다.<sup>119-121</sup> 하지만 S/CO ratio가 높아도 모두 진양성은 아니며 장비에 따라 기준이 되는 S/CO ratio가 다를 수 있다.<sup>122</sup> 최근에는 EIA보다 항원-항체 반응을 더 민감하게 검출하는 증강화학발광면역분석법(enhanced chemiluminescent immunoassay, CLIA)이나 전기화학발광면역분석법(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)의 사용이 늘고 있다. 한편 특별한 장비 없이 타액이나 천자침 채혈(fingerstick blood)을 이용하여 20분 이내 신속하게 HCV 항체 유무를 진단할 수 있는 현장검사(point-of-care test 또는 rapid diagnostic test)를 이용할 수 있다.<sup>123,124</sup>

HCV 감염 후 HCV 항체가 양성으로 검출되는 평균시간은 8-9주이며 97% 이상의 감염자에서 6개월 내에 HCV 항체가 양전된다.<sup>107,125</sup> HCV 항체는 중화항체가 아니므로 만성 C형간염 환자는 물론 HCV 감염 후 회복되어도 HCV 항체가 대부분 지속적으로 검출된다. 따라서 HCV 항체 양성 여부로 현재 감염과 자연 회복된 과거감염을 구분하지 못한다. 또한 C형간염은 한 번 감염된 후 회복되어도 재감염될 수 있으므로 고위험군에서는 C형간염 항체 검사를 반복해서 시행할 수 있다. HCV 항체검사는 혈액투석, 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<sup>126-128</sup> 이런 환자들에서는 C형간염의 진단을 위해서 HCV RNA 검사가 필요하다. 반면 자가면역질환을 가진 경우에는 위양성률이 높다.<sup>129</sup>

## 바이러스 검사

### HCV RNA 검사

HCV RNA 검사는 정성검사와 정량검사로 분류된다. 정성검사의 검출한계는 50 IU/mL로 과거의 정량검사보다 민감하여 진단을 위해서는 정성적 방법을 사용하고 치료의 추적관찰을 위해서는 정량적 방법을 사용하였다.<sup>115,121,130</sup> 그러나 실시간 중합효소연쇄반응법(real-time PCR)과 transcription-mediated amplification (TMA)이 도

입된 이후 HCV RNA 정량하한값이 12-15 IU/mL로 매우 예민하고 정량상한값도 7-8 log IU/mL에 이를 정도로 측정범위가 넓으며 유전자형에 무관하게 98-99%의 진단특이도를 보이므로<sup>115,131-135</sup> 최근에는 진단 및 치료반응 평가에 정량 HCV RNA 검사가 널리 사용된다.<sup>127,136</sup>

WHO는 1997년부터 혈청 HCV RNA의 측정단위를 HCV copies 수보다는 국제표준인 IU를 사용하도록 권고하였다.<sup>137,138</sup> 그러나 IU/mL 단위를 사용하더라도 동일한 검체를 서로 다른 시약으로 검사하면 검사결과간에 약간의 차이가 발생하므로<sup>139</sup> 치료 전과 치료기간, 치료 후에 가급적 동일한 시약을 이용하여 검사하는 것이 좋다.<sup>107,127</sup>

HCV에 감염된 후 2주가 경과하면 혈액에서 HCV RNA가 검출되기 시작하고<sup>76</sup> 이후 빠르게 증가하여 정점지속(plateau)을 이루지만, ALT가 최고로 상승된 시점 이후에 HCV RNA는 ALT와 거의 같이 감소하기 시작한다.<sup>140</sup> 만성간염으로 진행되면 혈중 HCV RNA는 항정상상태(steady state)를 유지한다.<sup>140,141</sup> 혈중 HCV RNA 농도는 간의 염증이나 섬유화 정도와 유의한 상관관계가 없고 항바이러스 치료를 하지 않은 상태에서는 시간이 경과하여도 거의 변화가 없다.<sup>142,143</sup>

### HCV 유전자형(genotype)/유전자아형(subgenotype) 검사

HCV 유전자형 검사는 역학연구에도 유용하지만 항바이러스 치료반응을 예측하는 가장 중요한 인자로 최적의 치료 기간과 약물 용량을 결정하기 위해 항바이러스 치료 전에 반드시 시행해야 한다.<sup>144</sup> 1형부터 6형까지 6개의 HCV 유전자형이 있으며 유전자아형(subtype)은 소문자로 1a, 1b 등으로 표시한다. HCV 유전자형 간에는 염기서열이 31-33% 이상 서로 차이가 나고, 유전자아형간에는 20-25% 차이가 난다.<sup>145</sup> 동일 환자에서 HCV 유전자형은 재감염이 되지 않는 한 변하지 않는다.

직접염기서열분석(direct sequence analysis), 역교잡법(reverse hybridization)과 제한절편질량다형성분석(restriction fragment mass polymorphism, RFMP) 등을 이용하여 유전자형과 아형을 구분한다.<sup>146</sup> 대부분의 유전자형 및 유전자아형(1a/1b) 검사는 염기서열이 잘 보존되어 있는 5'-untranslated region (5'-UTR)과 HCV core 부위를 같이 분석한다.<sup>147-150</sup> 인터페론 제제와 리바비린을 투여하는 병합요법에서는 유전자아형에 따라 치료의 선택이 달라지지 않으나 바이러스에 직접 작용하는 DAA의 투여 시에는 유전자아형(1a/1b)을 정확하게 판별할 수 있는 검사가 필요하다.<sup>148-153</sup> 혈

칭 HCV RNA 농도가 매우 낮거나 PCR 증폭과정 중 문제가 발생한 경우, HCV 내 핵산의 심한 다양성이 있으면 유전자형을 확인할 수 없는 경우도 5% 미만에서 있다.<sup>154</sup>

### HCV 약제내성검사

다양한 종류의 DAA가 치료에 이용되면서 C형간염 치료성적은 향상되었으나 이와 더불어 DAA에 내성을 보이는 아미노산 변이도 발견되어<sup>155</sup>(표 4) 일부 약제를 사용하는 경우 치료 전 약제내성검사가 필요하다.

HCV 내성관련변이(resistance-associated variants, RAV)는 HCV 자연사 중에도 발생할 수 있고 약물에 의해서도 발생하는데, 자연발생 RAV는 HCV 유전자형 1a형에서 유전자형 1b형보다 더 흔하게 존재한다.<sup>156</sup> 단백분해효소억제제(protease inhibitor, PI)에 대한 내성변이는 유전자형 1a형 HCV 감염자의 9-48%에서 관찰되며 1b형 환자에서는 0.5-4.9%에서 관찰된다.<sup>157-159</sup> NS5A 억제제인 daclatasvir에 대한 RAV는 유전자형 1b형 HCV 감염자 11.2%에서 발견되고, NS5A 억제제와 NS3/4 PI에 두 가지 모두에 약제내성을 보이는 경우는 0.4%로 보고되었다.<sup>159</sup> 치료 중 발생한 RAV는 약제가 중단된 후 수주일 내에 소실되기도 하고 48주 이상 검출될 수 있다.<sup>160</sup> 그러므로 재치료시 동일 약제를 사용할 경우 교차내성이 없는 약제와 병합하여 투여해야 한다.<sup>161</sup>

HCV RAV 검출은 population sequencing, clonal sequencing 및 deep sequencing 방법으로 시행하는데 위의 세 가지 방법의 예민도에 따라 RAV 빈도가 각각 25%, 5% 및 0.5% 미만이면 검출하지 못한다.<sup>162</sup> 치료 전 HCV 약제내성 검사는 일반적으로 필요하지 않다. 그러나 boceprevir나 telaprevir의 RAV가 simeprevir 작용에 영향을 미치기 때문에 이들 약제 사용 경험이 있는 유전자형이 1a형 환자에서 simeprevir를 포함하여 치료할 경우 치료 전에 Q80K 변이여부를 검사하고 만약 Q80K 변이가 존재하면 다른 치료방법을 고려한다. 또 유전자형 1b형에서 daclatasvir와 asunaprevir 병합치료시 NS5A 부위 L31I 또는 Y93H 변이가 있으면 SVR률이 유의하게 감소하므로 이 경우에도 변이검사를 치료 전에 시행해야 한다. 치료 중 정기적인 HCV RAV 모니터링을 권고하지는 않는다.<sup>163</sup>

**Table 4.** HCV drug resistance-associated variants

Target Enzyme	Drug	Mutation
NS3/4 Protease inhibitor <sup>160, 164-171</sup>	Boceprevir Telaprevir Simeprevia Asunaprevir	V36, T54, V55, Q80, S122, R155, A156, D168
NS5A inhibitors <sup>160,164-166,171-173</sup>	Daclatasvir Ledipasvir	L28, Q30, L31, Y93
NS5B Polymerase inhibitor <sup>171</sup>	Sofosbuvir	S282, M289, C316, L320

## 우발적 노출 시 진단

보건의료종사자가 우발적으로 HCV 감염 혈액에 노출된 후 HCV 감염률이 외국에서는 1.8%, (0-7%),<sup>59,60,174-178</sup> 우리나라에서는 0.92%로 보고되었다.<sup>61</sup> HCV 감염혈액이나 체액에 노출된 경우 즉시 HCV 항체와 혈청 ALT를 검사하며, HCV 항체가 음성이면 조기 진단을 위해 4-6주에 HCV RNA 검사를 시행한다. 초기 검사에서 모두 음성 이더라도 노출 후 4-6개월에 HCV 항체와 혈청 ALT 추적검사를 한다.<sup>127,175</sup> HCV 항체가 양성으로 판정되면 확진 검사가 필요하다.

## 중증도 평가

C형간염 환자에서 치료를 결정하기 위해 간질환의 중증도를 평가해야 하며 그 방법으로는 간생검과 기타 비침습적 검사가 있다. 치료 전 간경변증 유무에 따라 치료 반응과 예후에 차이가 있고 간세포암종에 대한 감시검사 전략도 달라지므로 간경변증 유무를 확인하는 것이 중요하다. 간경변증 유무는 임상소견 또는 간생검이나 비침습적 간섬유화 검사를 통해 결정할 수 있다.

### 간생검

간생검을 통해 간손상의 등급과 병기를 파악할 수 있다.<sup>107,179</sup> 세계적으로 가장 많이 쓰이는 등급체계는 METAVIR,<sup>180</sup> Ishak<sup>181</sup> 점수체계가 있으며 우리나라에서는 대한병리학회 소화기병리 연구회에서 제안한 등급체계를<sup>182</sup> 이용한다(표 5). 치료 시작 전 간생검이 필수적이지는 않으나 간생검을 통하여 치료 시작 시기를 결정하거나 치료 반응 및 예후에 대한 정보를 얻을 수 있다. 질병의 자연경과, 치료의 부작용과 비용을 고려하여 조직소견에서 2단계(Metavir stage 2 또는 대한병리학회 병기 periportal fibrosis, 이하 F2로 표기) 미만의 정도 섬유화를 보이면 치료를 미룰 수 있다.<sup>76,183,184</sup> 이 경우에는 4-5년 후 다시 간생검을 하여 질병의 진행여부를 확인하고 치료개시를 결정한다.<sup>185</sup> 유전자형 1형이면서 지속적으로 혈청 ALT가 정상인 환자군의 약 5-30%에서는 심한 섬유화가 동반되어 있으므로<sup>186-188</sup> 이들에서 치료여부를 결정하는데 간생검이 유용하다.<sup>88,189,190</sup> 간세포 내 지방침착과<sup>179,191,192</sup> 과도한 철분침착이<sup>193</sup> 있으면 치료반응이 불량할 것을 시사하지만 치료의 금기증은 아니다.<sup>194-196</sup> 간생검도 시행하지 않았고 치료도 받지 않은 경우에는 지속적인 모니터링을 해야 하며 혈청 ALT의 상승과 간질환 진행의 증거가 있으면 간생검과 치료개시를 고려해야 한다.<sup>107</sup>

**Table 5.** Comparison of Scoring Systems for Histological Stage<sup>107</sup>

stage	Metavir <sup>180</sup>	Ishak <sup>181</sup>	Korean Study Group for the Pathology of Digestive Diseases <sup>182</sup>
0	No fibrosis	No fibrosis	No fibrosis (F0)
1	Periportal fibrotic expansion	Fibrous expansion of some portal areas with or without short fibrous septa	Portal fibrosis (F1)
2	Periportal septae 1(septum)	Fibrous expansion of most portal areas with or without short fibrous septa	Periportal fibrosis (F2)
3	Porto-central septae	Fibrous expansion of most portal areas with occasional portal to portal bridging	Septal fibrosis (F3)
4	Cirrhosis	Fibrous expansion of most portal areas with marked bridging (portal to portal and portal to central)	Cirrhosis (F4)
5		Marked bridging (portal to portal and portal to central) with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	
6		Cirrhosis	

## 비침습적 섬유화 검사

간생검이 간질환상태를 파악하는 표준검사로 인정받고 있으나,<sup>197,198</sup> 침습적 검사이므로 합병증이 발생할 수 있으며<sup>199,200</sup> 표본추출오차가 발생할 수 있고<sup>201</sup> 조직판독에는 숙련자가 필요하고 의료비용이 많이 소요된다. 따라서 추가적 비용 없이 연령, AST, ALT, 혈소판수를 이용하여 간단히 산출하는 aspartate aminotransferase-platelet ratio index (APRI), AST/ALT 비(AAR), Fibrosis-4 score (FIB-4) 등이 간섬유화 정도를 파악하기 위해 흔히 사용된다. 이외 FibroTest, Hepascore, FibroMeter, FibroSpect II, Enhanced Liver Fibrosis test와 같은 다양한 혈액검사가 섬유화의 정도를 알아보기 위해 개발되었다.<sup>202-213</sup>

APRI는  $(AST/\text{upper limit of normal for AST}) \times 100/\text{platelet count} (\times 10^9/L)$ 라는 공식을 이용하여 계산하며(www.kasl.org에서 계산가능) 만성 C형간염 환자에서 APRI가 1.5를 초과하면 Ishak 점수 3 이상의 의미 있는 섬유화를 예측하는 area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) 값이 0.80이며, APRI가 2를 초과하면 간경변증 예측 AUROC 값이 0.89로 보고되었다.<sup>214</sup> AAR의 정상치는 0.8 정도이나

간섬유화가 진행됨에 따라 증가하여 만성 C형간염에서 AAR이 1 이상이면 간경변증의 양성예측률은 73.7-100%로 알려져 있다.<sup>207,215-217</sup> FIB-4 점수는  $\text{age (yr)} \times \text{AST (IU/L)} / \text{platelet count (} 10^9/\text{L} \times [\text{ALT (IU/L)}^{1/2}]$ )라는 공식을 이용하여 계산하며(www.kasl.org에서 계산가능) FIB-4 절단값이 1.45 미만이면 진행된 간섬유화(Ishak 점수 4-6)가 없을 가능성이(negative predictive value) 90%이며, FIB-4 절단값이 3.25를 넘으면 진행된 간섬유화의 양성예측률이 65%이다.<sup>218</sup>

순간탄성도 측정을 이용하여 섬유화 정도를 파악할 수 있으나<sup>219-222</sup> 비만한 환자에서는 측정이 불가능한 경우가 많고 급성간염과 같이 섬유화는 심하지 않아도 염증괴사가 심한 경우에는 순간탄성도가 실제보다 높은 경우가 많아 아직 간생검을 대체하지 못한다.<sup>223,224</sup> 만성 C형간염의 경우 F2 이상의 의미 있는 섬유화를 판정하는 절단값은 7.1-8.8 kPa로 연구마다 차이가 있고 AUROC가 0.79-0.83으로 보고되었으며,<sup>225</sup> 절단값 12.5-14.6 kPa에서 간경변증 진단의 AUROC는 0.95-0.97이었다(양성예측도 77-78%, 음성예측도 95-97%).<sup>202,209,219,225-228</sup>

이외 새로 개발된 비침습적 섬유화 검사로는 acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, real time elastography, magnetic resonance (MR) elastography, diffusion-weighted MR image와 MR spectroscopy 등이 있으나 아직 유효성에 대한 검증이 필요하다.<sup>229-231</sup>

**「권고사항」**

1. 우리나라에서 HCV 선별검사는 고위험군뿐 아니라 HCV 유병률이 증가하는 40대 이상의 인구에서 시행할 것을 고려한다. (C1)
2. 급성 또는 만성간염이 의심되면 HCV 감염여부 확인을 위해 HCV 항체를 검사한다. (A1)
3. HCV 항체 양성자에서는 혈중 HCV RNA를 검사하여 HCV 감염을 확진한다. (A1)
4. HCV 항체는 음성이어도 급성 C형간염이 의심되거나 면역억제 상태에서 원인미상의 간질환이 있으면 혈중 HCV RNA를 검사한다. (A1)
5. 항바이러스 치료 전에는 HCV RNA 정량검사와 HCV 유전자형 및 유전자아형 (1a/1b) 검사를 시행한다. (A1)

5. 항바이러스 치료 전에는 HCV RNA 정량검사와 HCV 유전자형 및 유전자아형 (1a/1b) 검사를 시행한다. (A1)
6. HCV 감염혈액이나 체액에 노출된 경우 즉시 HCV 항체와 혈청 ALT를 검사하며, HCV 항체가 음성이면 조기 진단을 위해 4-6주에 HCV RNA 검사를 시행하고, 초기 검사에서 모두 음성이더라도 노출 후 4-6개월에 HCV 항체와 혈청 ALT 추적검사를 한다. (B2)
7. 항바이러스 치료 전에 간질환 중증도를 평가한다. (A1)
8. 항바이러스 치료 시작시기 결정과 예후 판정을 위해 간생검을 시행할 수 있고, (B1) 비침습적 간섬유화 검사를 사용할 수 있다. (B1)

## 치료 목표

C형간염 치료의 목표는 HCV를 박멸하여 간경변증의 합병증, 간세포암종 및 HCV 감염으로 인한 간의 합병증의 발생을 막고 궁극적으로 이로 인한 사망을 예방하는 것이다. 만성 C형간염은 수십 년에 걸쳐 서서히 진행하여 궁극적 치료 목표를 단기간 내에 평가하기 어려우므로 실제 항바이러스 치료의 구체적 목표는 치료 종료 후 12주 또는 24주에 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태인 지속바이러스반응(sustained virological response, SVR)에 도달하는 것이다. 기존의 표준 치료였던 페그인터페론 알파와 리바비린 병합 요법을 대상으로 한 대부분의 연구는 검출 한계 50 IU/mL 이하인 검사법으로 치료 종료 후 24주에 SVR을 판정하였던<sup>232</sup> 반면에 DAA를 대상으로 한 연구에서는 검출 한계 10-25 IU/mL인 검사법으로<sup>235,234</sup> 치료 종료 후 12주에 SVR을 평가하였다. SVR에 도달하면 99% 이상의 환자에서 혈중 HCV가 지속적으로 검출되지 않아, SVR은 실질적 HCV 박멸로 간주된다.<sup>232</sup> SVR에 도달한 환자의 90% 이상에서 조직학적 간섬유화가 호전되거나 최소한 악화되지 않으며,<sup>235,236</sup> 간경변증의 합병증 발생률이 SVR이 없는 군에 비하여 유의하게 감소하며<sup>237</sup> 간세포암종의 발생이 감소하고<sup>238,239</sup> 생존율이 향상된다.<sup>240,241</sup> 또한 SVR은 혼합 한랭글로불린 혈증이나 사구체 신염 등 HCV 감염과 연관된 간의 합병증을 호전시킨다.<sup>242,243</sup>

### 「권고사항」

1. 만성 C형간염 치료의 궁극적 목표는 HCV를 박멸하여 HCV 감염으로 인한 간경변증의 합병증, 간세포암종, 간의 합병증의 발생 및 이로 인한 사망을 예방하는 것이다. (A1)
2. 만성 C형간염의 단기 치료 목표는 치료 종료 12주 또는 24주째 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태인 SVR에 도달하는 것이다. (A1)

## 치료 대상

만성 C형간염 환자는 치료의 금기증이 없으면 누구나 치료의 대상이 된다. 그러나, 병의 자연 경과를 고려할 때 치료에 따르는 이득과 위험을 저울질하여 이득이 클수록 치료의 우선 대상이 된다. 일반적으로 간섬유화 단계 F2 이상이면 적극적으로 치료를 권하는데, F3 이상의 진행된 섬유화나 간경변증의 경우 간경변증의 합병증과 간세포암 발생 위험이 높으므로 우선적으로 치료해야 한다.<sup>90</sup> 간이식 전후 HCV를 성공적으로 치료한 경우 이식 후 환자 및 이식편 생존율이 향상되므로<sup>244,245</sup> 간이식 전후의 환자도 우선적인 치료 대상이다. 혼합한랭글로불린혈증으로 인한 합병증, 사구체신염 등의 HCV 감염과 연관된 심각한 간의 합병증이 있는 경우에도 HCV 치료 후 예후가 호전되므로<sup>242,243</sup> 우선적으로 치료한다. DAA가 도입되면서 과거 치료의 금기였던 비대상성 간경변증도 치료의 대상이 된다. 간세포암 환자가 항바이러스 치료로 SVR에 도달하면 간세포암의 재발이 줄고 생존율이 호전될 수 있다.<sup>246,247</sup> 따라서, 간세포암을 동반한 환자는 간세포암을 동반하지 않은 환자와 동일한 기준으로 치료하되, 간세포암의 예후와 이로 인한 기대 여명을 고려하여 치료 여부를 결정한다.

간섬유화가 경미한 경우에는 환자의 연령, 치료 의지, 향후 적용 가능한 새로운 치료법 등을 고려하여 치료 시기를 결정할 수 있다. 이러한 원칙을 개별 환자에게 적용하기 위하여 대상 환자를 선택할 때에는 치료의 부작용 및 치료 효과에 대해 충분히 설명하여 환자와 정보를 공유하고 환자의 치료 의지를 확인하고 결정해야 한다. DAA는 부작용이 적어 치료 금기가 제한적이다. 사구체여과율 30 mL/min 미만의 심한 콩팥기능 장애가 있는 환자에서 sofosbuvir는 그 대사산물의 혈중 농도가 크게 상승하므로 금기이며, daclatasvir, ledipasvir 및 asunaprevir 등의 안전성도 아직 확인되지 않았다. Paritaprevir, dasabuvir와 asunaprevir는 비대상성 간경변증 환자에서 혈중 농도가 크게 증가하므로 사용 금기이다. 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 시 심각한 부작용이 예상되는 치료의 절대적 금기는 조절되지 않는 우울증이나 정신질환, 조절되지 않는 자가면역질환, 간 이외의 고형장기이식; 치료되지 않은 갑상선 질환

환, 임신 중이거나 피임의 의지가 없는 경우, 조절되지 않는 고혈압, 심부전, 관상동맥 질환, 조절되지 않는 당뇨, 만성 폐쇄성 폐질환 등의 심각한 내과 질환, 2세 이하 및 HCV 치료제에 과민성이 있는 경우 등이다.

**「권고사항」**

1. 치료 금기가 없는 모든 C형간염 환자는 치료의 대상으로 고려한다. (A1)
2. F3 이상의 진행된 섬유화(대상성 및 비대상성 간경변증 포함) 환자는 우선적으로 치료한다. (A1)
3. 간이식 전후 환자는 우선적으로 치료한다. (A1)
4. 혼합한랭글로불린혈증, 사구체신염 등 HCV 감염과 연관된 심각한 간외합병증을 동반한 환자는 우선 치료한다. (A1)
5. 치료 여부는 간질환의 중증도, 간외 합병증, 치료 성공 확률, 심각한 부작용 발생 가능성, 동반 질환유무, 환자의 치료 의지 등을 고려하여 개별화해야 한다. (B1)
6. 간질환 이외의 질환으로 기대 여명이 짧은 환자들에게 HCV 치료는 권고되지 않는다. (B1)

## 치료 반응의 정의

치료 종료 시점에 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태를 치료종료 바이러스 반응(end-of-treatment response, ETR)이라 정의한다. 치료 종료 12주 또는 24주째 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태를 SVR로 정의한다. 최근 연구에서 치료 종료 12주째 평가한 SVR과 치료 종료 24주에 평가한 SVR의 일치율이 치료 약제와 관계없이 98% 정도로 알려졌다.<sup>248</sup> 치료 중 소실되었던 혈중 HCV RNA가 재출현하면 바이러스 돌파현상(breakthrough), 치료 종료 후 소실되었던 혈중 HCV RNA가 재출현하면 재발(relapse)로 정의한다.

페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법은 상당한 부작용과 비용을 동반한다. 한편, 치료 중 혈중 HCV RNA 소멸 시기가 빠를수록 SVR률이 높아진다.<sup>249</sup> 치료 4, 12, 24주째 혈청 HCV RNA를 측정하여 치료에 대한 개인별 바이러스 반응을 평가하고 그에 따른 SVR 예측률에 따라 치료 기간을 줄이거나 연장하는 전략을 “치료 반응에 따른 요법”(response-guided therapy)이라고 한다. 그러나 DAA 병합 요법시에는 이러한 전략을 따르지 않는다.

치료 반응에 따른 요법을 위해 평가하는 급속 바이러스 반응(rapid virological response, RVR)은 치료 4주째 검출 한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태로 정의하며, 유전자형 1형 만성 C형간염 환자에서 RVR이 있으면 SVR은 87.5-100%로, RVR이 없으면 SVR은 33.3-63.8%로 예측된다.<sup>250-252</sup> 유전자형 2,3형 만성 C형간염 환자에서 RVR 유무에 따른 SVR 예측률은 각각 85-86.5%와 54-58.3%이다.<sup>251,253</sup> 초기 바이러스 반응(early virological response, EVR)은 치료 12주째 혈중 HCV RNA가 치료 전 기저값에 비해 2 log 이상 감소하거나 검출 한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으로 검출되지 않는 상태로 정의하는데, 유전자형 1형 만성 C형간염 환자에서 EVR이 없으면 SVR에 도달할 가능성이 3%로 매우 낮다.<sup>254-256</sup> 따라서 EVR이 없으면 치료를 중단함으로써 치료에 따르는 부작용과 비용을 줄일 수 있다. EVR은 치료 12주째 검출 한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으

로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 완전 조기 바이러스 반응(complete EVR, cEVR)과 HCV RNA가 2 log 이상 감소하였으나 검출되는 부분 조기 바이러스 반응(partial EVR, pEVR)으로 나뉘어 정의된다. pEVR에 도달한 유전자형 1형 HCV 감염환자 중 치료 24주째 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 경우를 지연 바이러스 반응(delayed virological response, DVR)으로 정의한다.<sup>257,258</sup> 치료 무반응(null response)은 치료 12주째 혈중 HCV RNA가 2 log 미만으로 감소하는 상태로 정의되며, 부분 무반응

**Table 6.** Definitions of virological responses during the combination therapy of peginterferon-a and ribavirin

Virological response	Definition	Clinical implication
Rapid virological response (RVR)	Undetectable HCV RNA (<50 IU/mL) at week 4 of therapy	May allow shortening of course for genotypes 2&3 and possibly genotype 1 with low viral load
Early virological response (EVR)	↓ 2 log reduction of HCV RNA level from baseline at week 12 of therapy	Negative predictor of SVR
Complete EVR (c-EVR)	Undetectable HCV RNA at week 12 of therapy	
Partial EVR (p-EVR)	EVR but detectable HCV RNA at week 12 of therapy	
Delayed virological response (DVR)	↓ 2 log reduction of HCV RNA level from baseline but detectable HCV RNA at week 12 and undetectable HCV RNA at week 24	
End of treatment response (ETR)	Undetectable HCV RNA at the end of 24 or 48 weeks of treatment	
Sustained virological response (SVR)	Undetectable HCV RNA (<50 IU/mL) at 12 or 24 weeks after treatment	Best predictor of a long-term response to treatment
Null response (NR)	< 2 log reduction of HCV RNA level from baseline at week 12 of therapy	
Partial nonresponse	↓ 2 log reduction of HCV RNA level from baseline but detectable HCV RNA at week 12 and 24	
Breakthrough	Reappearance of HCV RNA in serum during treatment after virological response	
Relapse	Reappearance of HCV RNA after treatment is discontinued	

(partial nonresponse)은 치료 12주째 혈중 HCV RNA가 2 log 이상 감소하나 12-24주 사이에 HCV RNA가 검출되는 상태이다(표 6).

## 치료 반응 예측 인자

DDA 치료 시 낮은 SVR에 대한 예측 인자는 HCV 유전자형 3형,<sup>259</sup> 간경변증,<sup>259</sup> 이전 치료 실패 경험,<sup>259</sup> HCV 내성관련변이의 존재<sup>233,260</sup> 등으로 보고되었다.

페그인터페론 알파와 리바비린 병합 요법 시 치료 전 SVR을 예측하는 가장 중요한 인자는 HCV 유전자형,<sup>254,261,262</sup> 조직학적 섬유화 정도,<sup>263</sup> 그리고 숙주의 IL28B 유전적 다형성이다.<sup>263,264</sup> HCV 유전자형 1형 환자의 SVR률은 40-60%인데 비해 2, 3형 환자의 SVR률은 약 70-80%이다.<sup>254,265</sup> 조직학적으로 섬유화 단계 F0-F2군이 F3-F4군에 비하여 SVR률이 약 2.7배 높다.<sup>263</sup> 혈중 HCV RNA가 400,000-800,000 IU/mL 이하이면 그 이상인 경우보다 SVR률이 약 2.4-2.7배 높다.<sup>250,263,266</sup> 40세 이상의 고령,<sup>254</sup> 흑인,<sup>267</sup> 체중 > 70 kg,<sup>254,261</sup> 인슐린 저항성<sup>268,269</sup> 등의 조건이 있으면 SVR률이 낮아진다. IL28B 유전자의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism), 즉 rs12979869 위치의 C 또는 T allele 여부와 rs8099917의 유전적 다형성이 SVR에 영향을 미친다.<sup>270</sup> 유전자형 1형의 SVR률은 백인에서 각각 CC형 69%, CT형 33%, TT형 27%이고, 흑인에서 각각 48%, 15%, 13%였다.<sup>263,271</sup> 유전자형 1형 HCV에 감염된 국내 환자의 경우 SVR률이 CC형에서는 73-88%, CT형에서는 0-40%였다.<sup>272-274</sup> 인종마다 유전적 다형성의 분포가 달라 CC형이 우리나라에서는 약 88-89%를 차지하는데 비해,<sup>272-274</sup> 흑인에서는 17%로 상대적으로 드물며, 백인에서는 37%이다.<sup>263</sup> 따라서 우리나라에서는 약 90%의 인구가 CC형을 보이므로 치료 반응 예측 인자로서 검사의 유용성이 낮다.

페그인터페론 알파와 리바비린 병합 요법 중 SVR을 예측하는 지표로는 RVR이 가장 강력하여,<sup>250,252</sup> RVR이 있으면 그렇지 않은 군에 비해 SVR이 9배 증가한다.<sup>263</sup> 한편 EVR은 SVR의 강력한 음성 예측인자로, EVR이 없으면 SVR에 도달할 가능성이 3%로 매우 낮다.<sup>255</sup> 또한 치료 약제에 대한 순응도가 80% 이상일 때 SVR이 증가하므로,<sup>275</sup> 순응도를 점검하고 유지하려는 노력을 통하여 SVR률을 높일 수 있다.

## 새로운 치료 약제들, direct acting antivirals (DAA)

DAA는 HCV 생활사에 직접 작용하여 항바이러스 효과를 나타낸다. 약제의 작용 부위에 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, 여러 유전자형에 작용하고 다른 약제와 병합할 경우 상승 효과를 나타낸다. 약제로는 daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir 등이 있다. NS5B 중합효소억제제는 구조에 따라 뉴클레오시드 중합효소억제제(sofosbuvir)와 비뉴클레오시드 중합효소억제제(dasabuvir, beclabuvir)로 구분된다.

새로운 약제들마다 기본적 특성, 용량 및 복용법에 차이가 있어, 간기능 및 콩팥기능 장애를 동반한 환자에서 적절한 약제를 선택하고 사용할 수 있어야 한다. 또, 함께 투약하는 여러 약제들과 약제간 상호작용을 유발할 수 있으므로, 치료 전에 반드시 사용하고 있는 모든 약제에 대하여 약제간 상호작용 여부를 확인하여야 한다. 약제간 상호작용에 대한 정보는 여러 웹사이트(예: [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org))에서 얻을 수 있다.

### 「권고사항」

1. DAA 치료 시 각 약제의 특성을 이해하고, 간기능 및 콩팥기능 등을 고려하여 적절한 약제를 선택한다. (A1)
2. DAA는 다양한 약제와 약제간 상호작용을 유발할 수 있으므로 반드시 치료 전 사용하고 있는 모든 약제에 대하여 상호작용 여부를 확인해야 한다. (A1)

## Simeprevir

Simeprevir는 NS3/4A PI이다.

### 1. 치료 용량 및 투약

Simeprevir는 150 mg (1 캡슐)의 용량을 식사와 함께 경구로 하루에 한 번 투여한다.

### 2. 약동학

Simeprevir는 간의 CYP3A에 의해 대사된 후, 담즙을 통해 배출되며, 콩팥을 통한 배출은 거의 없다. 따라서 콩팥기능 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 진행된 간기능 장애 환자를 대상으로 한 연구에서 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 분류 B와 C 인 환자에서 혈중농도가 증가되었으나, 실제로 비대상성 간경변증(CTP 분류 B와 C) 환자를 대상으로 simeprevir와 sofosbuvir 병합 투여 시 simeprevir와 관련된 이상소견은 관찰되지 않았다.

### 3. 약제 상호작용

CYP3A4를 유도 또는 억제하는 약제는 simeprevir의 혈중농도를 유의하게 낮추거나 높일 수 있어 함께 사용하지 않는 것을 권장한다. 금기되는 약제에는 항경련제(carbamazepine, phenobarbital, phenytoin), 항생제(erythromycin, clarithromycin), 항마이코박테리아제(rifampin, rifabutin, rifapentine), 항진균제(itraconazole, ketoconazole, fluconazole, voriconazole), dexamethasone, cisapride, 허브 제품(milk thistle, St John's wort), HIV 약제(cobicistat를 포함하는 항레트로바이러스제, efavirenz, etravirine, nevirapine, ritonavir) 등이 있다. 면역 억제제 중 tacrolimus, sirolimus는 병합 투여가 가능하나, cyclosporine은 simeprevir의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있어 병합 투여는 권장되지 않는다. 일부 항부정맥제, 와파린, 칼슘 채널 차단제, HMG Co-A reductase 및 진정제, 항불안제는 simeprevir와 함께 투여 시 각각의 약제 용량 조절이 필요하다.

#### 4. 부작용 및 안전성

Simeprevir 투여 시 발생한 이상반응은 발진, 감기증상, 가려움, 구역이 있었으며 대조군과 유의한 차이는 없었다. 대조군과 비교하여 고빌리루빈혈증(simeprevir 8% vs. 대조군 3%)과 광과민성이 유의하게 높게 발생하였다.

### Asunaprevir

Asunaprevir는 NS3/4A PI이다.

#### 1. 치료 용량 및 투약

Asunaprevir는 100 mg (1 캡슐)을 식사와 관계없이 경구로 하루에 두 번 투여한다.

#### 2. 약동학

Asunaprevir는 CYP3A에 의해 대사되며, 대부분 대변을 통해 배출되고 소량이 소변으로 배출된다. 정상인과 비교하여 CTP 분류 A 환자에서 약제 혈중농도는 유의한 차이가 없었으나, CTP 분류 B와 C 환자에서는 혈중농도가 상승하여 asunaprevir는 투여하지 않는다. 사구체 여과율 30-80 mL/min에 해당하는 콩팥기능 장애를 가진 환자에서 약제 용량 조절은 필요하지 않으나, 투석을 받지 않는 사구체 여과율 <30 mL/min의 심한 콩팥기능 장애를 가진 환자에서 asunaprevir는 100 mg 하루 1회 복용으로 조정한다.

#### 3. 약물상호작용

CYP3A4에 영향을 주는 약제는 asunaprevir의 혈중농도를 변화시켜 함께 투여하지 않는 것이 좋다. 또한, asunaprevir가 CYP2D6를 억제하기 때문에 항부정맥 약제 (flecainide, propafenone) 및 항정신병약제(thioridazine)를 병합투여하는 것은 부정맥을 일으킬 수 있어 금기이다. Organic anion transporting polypeptide(OATP) 1B1 또는 2B1을 억제하는 약제(rifampin, cyclosporine, sirolimus, gemfibrozil)는 asunaprevir의 치료 효과를 낮출 수 있어 병합 투여해서는 안 된다.

#### 4. 부작용 및 안전성

Daclatasvir와 asunaprevir를 병합 투여한 연구에서 발생한 이상반응은 두통, 피로, 설사, 구역, ALT 상승이었다. 여러 연구에서 ALT 또는 AST가 정상 상한치의 5배 이상 초과하여 상승한 빈도는 3-4%이다.

### Daclatasvir

Daclatasvir는 NS5A 억제제이다.

#### 1. 치료 용량 및 투약

Daclatasvir는 60 mg (1정)을 식사와 관계없이 경구로 하루에 한 번 투여하며, 감량 투여가 필요한 경우에는 30 mg (1정)을 하루에 한 번 투여한다.

#### 2. 약동학

Daclatasvir는 CYP3A에 의해 대사되며, 약 90%가 대변으로 배출되고 10% 미만이 소변으로 배출된다. 사구체 여과율이 30-80 mL/min인 경우에는 약제 용량 조절이 필요하지 않으나, 사구체 여과율이 30 mL/min 미만이거나 투석을 필요로 하는 말기 콩팥병 환자에서 안전성은 아직 평가되지 않았다. 간기능 장애는 약제의 혈중농도에 임상적으로 유의한 영향이 없어 용량 조절은 필요하지 않다.

#### 3. 약물상호작용

CYP3A4에 영향을 주는 약제는 daclatasvir의 혈중농도에 변화를 줄 수 있어 가능하면 함께 사용하지 않는 것이 좋다.

#### 4. 부작용 및 안전성

Daclatasvir와 asunaprevir를 병합 투여한 연구에서 발생한 이상반응은 두통, 피로, 설사, 구역, ALT 상승이다.

## Sofosbuvir

Sofosbuvir는 NS5B 뉴클레오시드 중합효소 억제제이다.

### 1. 치료 용량 및 투약

Sofosbuvir는 400 mg (1정)을 식사와 관계없이 경구로 하루에 한 번 투여한다.

### 2. 약동학

Sofosbuvir는 간에서 human cathepsin A (CatA), carboxylesterase 1 (CES1), histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) 및 pyrimidine nucleotide biosynthesis pathway를 통하여 활성화되며, 약 80%는 소변, 14%는 대변으로 배출된다. 사구체 여과율이 30-80 mL/min인 경우에는 약제 용량 조절이 필요하지 않으나, 사구체 여과율이 30 mL/min 미만이거나 투석을 요하는 말기 콩팥병 환자에서는 이 약의 대사산물 노출이 최고 20배까지 증가될 수 있어 투여를 권고하지 않는다. 간기능 장애는 약제의 혈중 농도에 유의한 영향이 없어 용량 조절은 필요하지 않다.

### 3. 약물상호작용

Sofosbuvir는 P-glycoprotein (P-gp)에 의해 운반되기 때문에 P-gp를 유도하는 약제 (rifampin, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort)들은 sofosbuvir의 효과를 감소시킬 수 있다. Daclatasvir, simeprevir 또는 ledipasvir를 sofosbuvir와 병합 투여하는 경우에 amiodarone을 추가로 투여하면 심각한 서맥이 발생할 수 있어 금기이다.

### 4. 부작용 및 안전성

Sofosbuvir와 리바비린 병합 투여 시 발생한 이상반응은 피로, 두통, 구역, 불면이다. Sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리바비린 병합요법 시에는 피로, 두통, 구역, 불면, 가려움 등의 이상 반응이 있었다.

## Ledipasvir/Sofosbuvir

Ledipasvir는 NS5A 억제제이고 sofosbuvir는 NS5B 뉴클레오시드 중합효소 억제제이다.

### 1. 치료 용량 및 투약

Ledipasvir/sofosbuvir는 ledipasvir 90 mg과 sofosbuvir 400 mg을 포함하는 고정 용량 단일 정제로 식사와 관계없이 경구로 하루에 한 번 투여한다.

### 2. 약동학

ledipasvir는 아직 명확히 밝혀지지 않은 기전의 산화 과정으로 대사되며, 대부분 대변으로 배출된다. 사구체 여과율이 30-80 mL/min인 경우에는 약제 용량 조절이 필요하지 않으나, 사구체 여과율이 30 mL/min 미만이거나 투석을 필요로 하는 말기 콩팥병 환자에서 이 약의 안전성은 아직 평가되지 않았지만 sofosbuvir에 준하여 투여가 권고되지 않는다. 간기능 장애는 약제의 혈중농도에 유의한 영향이 없어 용량 조절이 필요하지 않다.

### 3. 약물상호작용

Ledipasvir/sofosbuvir 투여시 P-gp의 기질이 되는 약제(digoxin, dabigatran)들과 P-gp에 의해 운반되는 약제(aliskrein, amlodipine, buprenorphine, carvedilol, cyclosporine)들의 병합투여에는 주의가 필요하다. Ledipasvir/sofosbuvir와 amiodarone (또는 dronedarone)의 병합투여는 서맥을 일으킬 수 있어 금기이다. Ledipasvir는 OATP를 억제하여 rosuvastatin의 혈중 농도가 증가할 수 있어 병합 투여는 권장되지 않으며, 그 외 스타틴 제제를 사용하는 경우에도 약물 관련 이상 반응에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요하다. Ledipasvir의 용해도는 pH가 증가함에 따라 감소하기 때문에, 위의 pH를 증가시키는 약물(제산제, H<sub>2</sub> 수용체 길항제, 프로톤 펌프 저해제)들은 ledipasvir의 농도를 감소시킬 수 있다. Ledipasvir/sofosbuvir는 tenofovir를 포함하는 항레트로바이러스제와 함께 투여 시 tenofovir 혈중 농도가 증가하여 신독성을 증가시킬 수 있으므로 신기능에 대한 모니터링과 같은 주의가 필요하다.

#### 4. 부작용 및 안전성

Ledipasvir/sofosbuvir 투여 시 발생한 이상반응은 피로 두통, 구역, 설사, 불면 등이다.

### Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir

Ombitasvir는 NS5A 억제제이고 paritaprevir는 NS3/4A PI이며, 약동학적 증강제 역할을 하는 CYP3A4 억제제인 저용량의 ritonavir와 함께 투여한다. Dasabuvir는 NS5B 비뉴클레오시드 억제제이다

#### 1. 치료 용량 및 투약

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir는 ombitasvir 12.5 mg, paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg (1정)을 포함하는 고정 용량 단일 정제로 음식과 함께 경구로 2정을 하루에 한 번 투여하며, dasabuvir는 250 mg (1정)을 음식과 함께 경구로 하루 두 번 투여한다.

#### 2. 약동학

Ombitasvir는 산화에 의한 amide 가수분해로 대사되고, paritaprevir는 CYP3A4, dasabuvir는 CYP2C8에 의해 대사된다. Ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir 모두 대사의 대부분이 대변으로 배출된다. 콩팥 기능장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않으며, 투석에 의해 제거되는지 여부는 현재 밝혀져 있지 않다. CTP 분류 A 환자에서는 용량 조절은 필요하지 않으나, CTP 분류 B와 C 환자에서 paritaprevir, dasabuvir는 혈중농도가 많이 증가하여 투여해서는 안 된다.

#### 3. 약물상호작용

CYP3A4에 의해 대사되는 약제(alfuzosin, amiodarone, astemizole, terfenadine, cisapride, ergot derivatives, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, oral midazolam, triazolam, quetiapine, quinidine, salmeterol, sildenafil)의 병용투여는 금기이다. 또한, CYP2C8을 유도 또는 억제하는 약제는 dasabuvir의 치료 효과를 감소시키거나 혈

중농도를 증가시킬 수 있어 병합 투여하지 않는다. HIV와 중복 감염자에서는 항레트로바이러스제와의 약제간 상호 작용을 고려해 투여해야 한다.

#### 4. 부작용 및 안전성

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 치료에서 발생한 이상반응은 무력감, 피로, 구역, 불면, 가려움, 피부반응 등이다.

## 만성 C형간염의 치료

최근 만성 C형간염의 치료는 눈부시게 빠른 속도로 발전하고 있다. 기존의 표준치료인 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법은 비교적 낮은 치료효과와 함께 심한 부작용으로 그 효용성이 줄어들었으며, 페그인터페론 알파와 리바비린 및 1세대 NS3/4A PI (boceprevir, telaprevir) 병합요법도 높은 약제비, 약제 내성과 부작용 등으로 치료에 제한적이었다.

DAA는 HCV 비구조(non-structural, NS) 단백질의 특정 부위에 직접 작용하여 HCV 증식을 차단시켜 치료효과를 나타내며, 작용기전과 표적 부위를 기준으로 NS3/4A PI, NS5A 억제제, NS5B 중합효소억제제 등으로 분류된다. 약제들은 작용부위마다 각각 특징적인 장점과 단점을 가지고 있어, 주로 작용부위가 다른 2가지 이상의 DAA를 병합하여 투여하거나, 치료가 어려운 환자에서는 리바비린을 추가로 투여하여 12주 또는 기간을 24주로 연장치료 하여 90%에 달하는 SVR률을 보인다.

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/sofosbuvir가 승인되었다. 향후 여러 종류의 DAA가 순차적으로 허가를 기다리고 있는 상황으로 C형간염 치료에 많은 도움이 될 것으로 생각된다. 하지만 DAA 치료에서 높은 가격, 약제 내성, 다양한 약제간 상호작용 등은 여전히 해결해야 할 문제이다. 페그인터페론 알파와 리바비린 병합투여는 일부 유전자형에서 치료효과가 좋고, DAA에 비해 상대적으로 비용이 저렴하며, DAA 투여가 어려운 상황에서는 아직도 유용한 치료이다. 향후 비용-효과 면에서 우수하고, 치료 기간이 짧으며, 부작용이나 약제간 상호작용이 적은 DAA가 임상 적용될 것으로 기대된다.

# 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

## 치료 경험이 없는 유전자형 1형 치료

치료 경험이 없는 유전자형 1형 환자 865명을 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료를 시행하였을 때 SVR률은 99%였다. 리바비린을 추가하거나 치료 기간을 24주로 연장하여도 추가적인 이득은 없었다.<sup>276</sup> 연령, 치료 전 HCV RNA 농도, 간경변증 동반 여부, IL28B 유전자 다형성, 유전자아형(1a 혹은 1b)에 따른 SVR률의 차이는 없었다. 이들 중 16%의 환자에서는 치료 전 ledipasvir에 대한 RAV가 검출되었으나 RAV 존재 여부는 치료 결과에 유의한 영향을 주지 않았다.<sup>277</sup> 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만 환자를 대상으로 한 연구에서 ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 8주 병합요법은 SVR률 97%였고, ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료에서는 SVR률 96%를 보여 일부 환자에서는 치료 기간을 단축할 수 있었다.<sup>278</sup> Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합요법 또는 ledipasvir/sofosbuvir 치료를 시행한 513명의 유전자형 1형 대상성 간경변증 환자 통합 분석에서 12주 치료는 SVR률 95%, 24주 치료는 98%를 달성하여, 치료 경험이 없는 간경변증 환자에서 리바비린 병합이나 치료기간 24주 연장은 추가적 이득이 없었다.<sup>279</sup>

치료경험이 없는 473명 유전자 1형 만성 C형간염에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린 12주 병합요법은 SVR률 96% (1a: 95%, 1b: 98%)를 보였다.<sup>280</sup> 비슷한 환자군을 대상으로 진행된 다른 연구에서 리바비린이 추가되지 않았을 경우 유전자아형 1b형에서는 SVR률이 99%로 높게 유지되었으나, 1a형에서는 90%로 다소 감소하였다.<sup>281</sup> 대상성 간경변증에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린 12주와 24주 병합요법을 비교하였을 때, 1a형 경우에는 SVR률이 각각 92% (59/64), 93% (52/56)였고, 1b형 경우에는 SVR률이 모두 100%를 보였다.<sup>282</sup> 최근에 보고된 3상 연구에서 유전자아형 1b형 간경변증 환자에서는 리바비린을 추가하지 않고 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 12주 병합요법으

로 100% SVR률을 보여,<sup>283</sup> 유전자아형 1b형 대상성 간경변증에서는 리바비린을 추가하지 않고 12주 병합요법을 권고한다.

한국인 21명이 포함된 치료 경험이 없는 유전자아형 1b형 205명에서 daclatasvir와 asunaprevir 병합 24주 요법은 90% SVR률을 보였다.<sup>233,284</sup> 성별, 인종, IL28B 유전자다형성, 간경변증 유무 등에 따라 차이가 없었다. 그러나, 치료 전 NS5A 부위의 L31 혹은 Y93 코돈의 변이가 존재하면 SVR률이 유의하게 낮았다. Daclatasvir와 asunaprevir 병합 24주 요법으로 진행된 5개의 연구 통합분석 결과(치료경험 환자 포함 총 979명),<sup>163</sup> 치료 전 변이가 동반된 경우에는 SVR률(39%)이 낮았고, 해당 변이가 없는 경우 SVR률은 94%로 높았는데 치료 성적에 영향을 미치는 NS5A 부위의 L31 또는 Y93 코돈의 변이는 12.6-14.4%의 환자들에서 검출되었다. 따라서, 치료 전 내성 관련 변이 검사를 시행하고 변이가 검출될 경우 다른 약제로 치료한다. 고령, 간경변증 동반 여부, 치료 전 HCV RNA 농도는 SVR률에 통계적인 차이를 보이지 않았다.

Sofosbuvir와 simeprevir의 12주 또는 24주 병합 요법으로 진행된 연구에서 전체 환자 SVR률은 92% (154/167명)였고, 치료기간(12주 또는 24주)이나 리바비린 추가 여부, 섬유화의 정도에 따른 SVR률의 차이는 없었지만, Q80K 변이가 검출된 유전자아형 1a형 환자에서는 변이가 없었던 환자에 비해 치료 효과가 떨어졌다(88% vs. 94%).<sup>285</sup> 최근 보고된 3상 연구에서 간경변증이 없는 1형 환자에서는 SVR률 97% (150/155)를 보였고, 유전자아형에 따른 차이는 없었다.<sup>286</sup> 간경변증 환자 103명을 대상으로 진행된 연구에서는 SVR률 84% (86/103)를 보였고 유전자아형에 따른 차이는 없었다.<sup>287</sup> Real-life 연구에서 132명 초치료 환자를 포함한 총 276명에서 82%의 SVR률을 보였는데, 이들 중 간경변증 환자에서는 SVR률이 약 10% 정도 낮았다(88% vs. 75%).<sup>288</sup>

이전 치료경험이 없는 유전자형 1형 만성 C형간염 111명을 대상으로 daclatasvir와 sofosbuvir 병합 요법으로 12주 또는 24주 치료한 연구 결과 치료기간이나 리바비린 추가 유무와 관계없이 98%의 높은 SVR률을 달성하였다.<sup>234</sup>

유전자형 1형이지만 그 아형이 구분되지 않는 경우에는 1a형에 준해서 치료하며, 유전자아형에 관계없는 약제 사용을 추천한다.

Sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리바비린 12주 병합요법은 치료경험이 없는 유전자형 1형 291명 환자에서 89% SVR률을 보였다.<sup>259</sup> Sofosbuvir와 페그인터페론

알파 및 리바비린 12주와 24주 병합요법을 비교한 연구에서 SVR률이 양 군 모두에서 89%로 차이가 없어, 12주 요법에 비해 24주 요법은 추가적인 이득이 없었다.<sup>289</sup>

국내 환자 60명이 포함된 총 305명을 대상으로 한 연구에서 simeprevir와 페그인터페론 알파 및 리바비린 12주 병합요법을 시행 후 치료반응에 따라 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 12주 혹은 36주 연장 투여 시, SVR률이 90% 였다. 동일한 치료로 264명의 환자를 대상으로 한 다른 연구에서 SVR률은 80% (1b형: 90% (105/117), 1a형: 71% (105/147))였다. 유전자아형 1a형 환자에서 Q80K 내성변이를 가지고 있던 환자의 SVR률은 52% (31/60), 변이가 없었던 환자에서는 85% (73/86)로 1b형과 비슷한 결과를 보였다. 하지만, 이들 중 31명의 간경변증 환자에서는 58% (18/31)의 SVR률을 보였다.<sup>290,291</sup>

유전자형 1형 만성 C형간염 환자들에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 치료하였을 때 미국 또는 유럽에서 SVR률은 40-50%로 보고되었으나,<sup>292</sup> 우리나라 환자들에서는 SVR률은 53.6-69.5%이었고,<sup>293-297</sup> 10개의 연구를 pooled analysis한 결과는 62.7%로 보고되어 서구에 비해 상대적으로 좋은 치료성적을 보였다.<sup>298</sup> 이는 치료에 좋은 반응을 보이는 IL28B 유전자형의 빈도가 백인이나 흑인에 비해 우리나라 사람에서 유의하게 높다는 사실과 관련이 있다.<sup>83</sup> 치료 전 HCV RNA 농도가 400,000 IU/mL 미만이고 RVR을 보이는 유전자형 1형 만성 C형간염 환자들은 진행된 간섬유화 또는 간경변증, 비만이나 인슐린 저항성 등의 치료 실패 예측인자가 없는 경우 치료기간을 24주로 단축할 것을 고려한다.<sup>249</sup> 유전자형 1형 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 12주에 EVR이 없으면 SVR 가능성이 3% 이하이므로 치료를 중단해야 한다. 또, pEVR이면서 치료 24주째도 HCV RNA 양성으로 검출되면 치료를 중단해야 한다.<sup>254,299</sup>

## 치료 경험이 있는 유전자형 1형 치료

국내 환자들은 임상시험에 참여한 경우를 제외하면 이전 PI 경험 있는 환자는 소수일 것으로 추정된다. 이 가이드라인에서 “치료 경험이 있는”이라 함은 이전에 DAA를 포함하지 않고 인터페론 또는 페그인터페론 알파 단독 및 리바비린의 치료 경험을 지칭한다. 이들은 과거 치료를 시작했으나 다양한 요인(치료 무반응 또는 부분 무반응, 재발, 바이러스 돌과현상 및 약제 부작용이나 낮은 순응도 등)에 의해 SVR에 도달하

지 못한 환자들이 모두 포함된다. 또, 유전자형 1형이지만 그 아형이 구분되지 않는 경우에는 1a형에 준해서 치료하며, 유전자아형에 관계없는 약제 사용이 추천된다.

이전 치료 무반응환자 44%와 이전 PI 치료 실패 환자 53%가 포함된 440명에서 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료는 94%의 SVR를 보여, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법(SVR률 96%) 및 ledipasvir/sofosbuvir 24주 치료(SVR률 99%)와 유의한 차이가 없었다.<sup>300</sup> 치료 시작 전 NS5A 억제제에 대한 RAV가 14%의 환자에서 발견되었으나, 이들 중 89%에서 치료 반응이 있었다. 치료 시작 전 바이러스 농도, 연령, 간경변증 동반 여부, IL28B 유전자 다형성 및 유전자아형 등은 치료 반응에 유의한 영향을 주지 않았다. 이전 치료 경험 환자를 포함한 93명 환자(초치료 46명, 이전 치료 실패 47명)를 대상으로 수행된 국내 연구에서, ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료로 99% (92/93)의 SVR를 보였고, 간경변증 환자에서도 100%의 SVR률(17/17)을 보였다. 치료 시작 전 22%의 환자에서 NS5A 억제제에 대한 RAV가 있었으나, 이 중 95%에서 치료반응을 보였다.<sup>301</sup> 또, 다른 연구에서도 간경변증 환자를 포함한 치료 경험이 있는 341명의 환자에서 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료로 모든 환자에서 치료반응을 보였다.<sup>302</sup> 치료 경험이 있는 대상성 간경변증 환자에 대한 통합 분석에서 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료에 SVR률이 90% (162/171)였으나, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법에서 96% (174/181), ledipasvir/sofosbuvir 24주 치료와 ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 24주 병합요법에서 각각 98% (98/100)와 100% (22/22)의 SVR률을 보여, 리바비린을 추가하거나 치료기간 연장이 더 효과적이었다.<sup>279</sup> 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 실패 후 PI 포함 재치료에도 실패한 간경변증 환자 155명을 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법은 96% SVR률을 보여, 97% SVR률을 보인 ledipasvir/sofosbuvir 24주 치료와 비슷한 결과를 보였다.<sup>303</sup>

페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 경험이 있는 297명의 만성 C형간염 환자에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린 12주 병합요법은 SVR를 96%를 달성하여 이전 치료 유무와 상관없이 높은 치료 반응을 보였다.<sup>304</sup> 이전 치료 경험이 있는 1b형 만성 C형간염의 경우에는 리바비린 병합요법시 97%, 리바비린이 없는 경우에도 100% SVR률을 보여, 1b형에서는 리바비린 병합에 따른 추가적 이득이 없었다.<sup>305</sup> 치료 경험이 있는 간경변증 환자에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

와 dasabuvir 및 리바비린 병합하여 12주와 24주 치료 시, 1b형 경우에는 SVR률이 각각 98%, 100%로 치료 반응에 차이가 없었으나, 1a형 경우에는 각각 86%, 93%로 유의한 차이를 보였다.<sup>282</sup> 또한, 치료 경험이 있는 유전자아형 1b형 간경변증 환자가 다수 포함된 60명의 환자를 대상으로 리바비린을 추가하지 않고 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 12주 병합요법으로도 100%의 SVR를 보였다.<sup>283</sup>

이전 치료 경험이 있는 440명의 유전자아형 1b형 환자에서는 daclatasivr와 asunaprevir 24주 병합요법은 이전 치료에 무반응자, 인터페론 부적합/불내성 환자 각각 82%와 82%의 SVR률을 보였다.<sup>233</sup> 따라서, 이전 치료 경험이 있는 군에서는 SVR률이 82%로 초치료 군에서의 90%에 비해 낮은 경향을 보였다. 이 연구에 포함된 한국인 44명을 분석한 결과 이전 치료에 무반응자와 인터페론 부적합/불내성 환자들은 각각 70%와 86%의 SVR률을 보였다.<sup>284</sup> 일본에서 진행된 3상 연구에서는 이전 인터페론/리바비린 치료에 무반응을 보인 87명과 인터페론 부적합/불내성 환자 135명에서 daclatasivr와 asunaprevir 24주 병합요법으로 전체 85% (188/222)의 SVR률을 보였다.<sup>306</sup> 이전 치료에 무반응이었던 환자군에서는 SVR률 81% (70/87), 인터페론 부적합/불내성 환자군에서는 87% (118/135)였으며, 간경변증 유무와 상관없이 치료반응이 유사하였다.

Sofosbuvir와 simeprevir 병합요법은 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법에 반응이 없었던 환자에서 초치료 환자와 비슷하게 91-95%의 SVR률을 보였으나, 치료 경험이 있는 간경변증 환자에서는 초치료 환자에 비해 낮은 SVR률을 보였다(79% vs. 88%).<sup>285-287</sup>

치료 경험이 있는 유전자형 1형 만성 C형간염에서 daclatasivr와 sofosbuvir 24주 병합요법에 리바비린을 추가한 경우 95% (19/20), 그렇지 않은 경우 100% (21/21)의 SVR률을 보였다.<sup>234</sup> 치료 경험이 있거나 간경변증 환자가 다수 포함된 409명의 환자를 대상으로 daclatasivr와 sofosbuvir 병합요법에 대한 유럽 real-life 연구에서는 리바비린을 추가한 경우 12주, 24주 치료에 각각 SVR률 100%, 98%을 보인 반면, 리바비린을 추가하지 않은 경우에는 12주, 24주 치료에 각각 85%, 93%를 보였다.<sup>307</sup>

이전 치료에 재발된 환자를 대상으로 simeprevir와 페그인터페론 알파 및 리바비린 12주 병합요법을 시행한 후 치료반응에 따라 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 12주 혹은 36주 연장 투여 시, 79% (206/260)의 SVR률을 보였고, 이 중 1b

형에서는 86%, 1a형은 70%였다.<sup>260</sup> 과거 치료에 부분반응을 보였던 환자에서 SVR율은 70% (101/145), 반응이 없었던 환자에서는 44% (102/234)로 과거 치료 무반응자에서 치료 효과가 매우 낮았다.<sup>308</sup>

### 「권고사항」 (표 7)

#### 치료 경험이 없는 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

##### 1. DAA 병합요법

- 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)를 12주간 매일 경구 투여한다. (A1)
- 유전자아형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 ombitasvir (25 mg)/paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)와 dasabuvir (500 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1)
- 유전자아형 1a형 만성 C형간염에서 ombitasvir (25 mg)/paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)와 dasabuvir (500 mg) 및 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증은 리바비린을 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (A1)
- 유전자아형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 asunaprevir (200 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여하되, 치료 전 내성관련 변이 검사를 시행하고 변이가 검출될 경우 다른 약제로 치료한다. (A1)
- 유전자형 1형 만성 C형간염에서 sofosbuvir (400 mg)와 simeprevir (150 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증은 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 추가하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증에서 리바비린 부작용이 우려되는 경우에는 sofosbuvir (400 mg)와 simeprevir (150 mg)을 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (B1)
- 유전자형 1형 만성 C형간염에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증은 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 추가하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증에서 리바비린 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (B1)

##### 2. 인터페론 포함 요법

- 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 sofosbuvir (매일, 400 mg)와 페그인터페론 알파(주 1회 피하주사) 및 리바비린(매일, 체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 투여한다. (A2)

- 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 페그인터페론 알파와 리바비린을 병합하여 48주간 투여한다. (A2) 페그인터페론 알파-2a는 체중에 관계없이 180 µg을 주 1회 피하주사하고, 리바비린은 75 kg 이하이면 1,000 mg, 75 kg 초과하면 1,200 mg을 매일 경구 투여한다, 페그인터페론 알파-2b는 1.5 µg/kg로 주 1회 피하주사하고, 리바비린은 체중이 65 kg 미만은 800 mg, 65-85 kg은 1,000 mg, 85-105 kg은 1,200 mg, 105 kg을 초과하면 1,400 mg을 투여한다. 유전자형 1형은 치료 4주째 RVR이 있고 치료 전 HCV RNA 농도가 400,000 IU/mL 미만이며, 치료실패 예측인자(진행된 간섬유화 또는 간경변증, 비만이나 인슐린 저항성 등)가 없는 경우 24주간의 단축치료를 고려한다. (B1) 치료 12주째 EVR이 없으면 치료를 중지한다. (A1) cEVR이 있으면 48주간 치료한다. (A1) pEVR인 경우는 치료 24주째 HCV RNA 검사를 하여 음전되지 않으면 치료를 중지한다. (A1)

### 치료 경험이 있는 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

(이 가이드라인에서 “치료 경험이 있는”이라 함은 이전에 DAA를 포함하지 않고 인터페론 또는 페그인터페론 알파 단독 및 리바비린의 치료 경험을 지칭한다. 이들은 과거 치료를 시작했으나 다양한 요인(치료 무반응 또는 부분 무반응, 재발, 바이러스 돌파현상 및 약제 부작용이나 낮은 순응도 등)에 의해 SVR에 도달하지 못한 환자들이 모두 포함된다. 또, 유전자형 1형이지만 그 아형이 구분되지 않는 경우에는 1a형에 준해서 치료하며, 유전자아형에 관계없는 약제 사용이 추천된다.)

- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 1형 만성 C형간염에서 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)를 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증은 치료기간을 24주로 연장하거나, (A1) 리바비린(체중 ≥75 kg이면 1,200 mg, 체중 <75 kg이면 1,000 mg)을 추가하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자아형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 ombitasvir (25 mg)/paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)와 dasabuvir (500 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자아형 1a형 만성 C형간염에서 ombitasvir (25 mg)/paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)와 dasabuvir (500 mg) 및 리바비린(체중 ≥75 kg이면 1,200 mg, 체중 <75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증은 치료기간을 24주로 연장한다. (A1)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자아형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 asunaprevir (200 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여하되, 치료 전 내성관련변이 검사를 시행하고 변이가 검출될 경우 다른 약제로 치료한다. (A1)

- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 1형 만성 C형간염에서 sofosbuvir (400 mg)와 simeprevir (150 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증은 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 추가하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증에서 리바비린 부작용이 우려되는 경우에는 sofosbuvir (400 mg)와 simeprevir (150 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (B1)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 1형 만성 C형간염에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증은 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 추가하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증에서 리바비린 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (B1)

**Table 7.** Treatment of HCV genotype 1 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Genotype 1b		Genotype 1a	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Treatment naïve				
Ledipasvir/sofosbuvir		12 wk		12 wk
OPr + D		12 wk	12 wk + R	24 wk + R
Daclatasvir + Asunaprvir		24 wk		
Sofosbuvir + Simeprevir	12 wk	12 wk + R/24 wk	12 wk	12 wk + R/24 wk
Daclatasvir + Sofosbuvir	12 wk	12 wk + R/24 wk	12 wk	12 wk + R/24 wk
Sofosbuvir + PR		12 wk		12 wk
PR		24-48 wk		24-48 wk
PR experienced				
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk	12 wk + R/24 wk	12 wk	12 wk + R/24 wk
OPr + D		12 wk	12 wk + R	24 wk + R
Daclatasvir + Asunaprvir		24 wk		
Sofosbuvir + Simeprevir	12 wk	12 wk + R/24 wk	12 wk	12 wk + R/24 wk
Daclatasvir + Sofosbuvir	12 wk	12 wk + R/24 wk	12 wk	12 wk + R/24 wk

OPr + D, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir; R, weight-based ribavirin; PR, pegylated interferon + ribavirin therapy.

# 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

## 치료 경험이 없는 유전자형 2형 치료

치료 경험이 없는 유전자형 2형 만성 C형간염 환자를 대상으로 sofosbuvir와 체중에 따라 조절된 리바비린 12주간 병합요법을 기존의 페그인터페론 알파와 리바비린의 24주 병합요법과 비교한 연구(FISSION 연구)에 따르면 SVR률은 각각 97% (68/70) 및 78% (52/67)로 sofosbuvir와 리바비린 병합요법에서 의미 있게 높았다.<sup>259</sup> 한편 국내 환자 129명을 대상으로 한 3상 연구에서 sofosbuvir와 리바비린의 12주 병합요법 SVR률은 97%로 외국의 연구 결과와 비슷하게 높았다.<sup>309</sup>

진행된 간섬유화가 동반된 유전자형 2형 환자의 초치료에서 sofosbuvir와 리바비린 병합요법의 치료 기간을 12주보다 늘리는 것을 뒷받침하는 확실한 연구결과는 부족하다. Sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법에 대한 FISSON 연구에서 SVR률에 영향을 미치는 요인으로 간경변증이 있었으나 이는 유전자형 2형 환자에 대한 개별적 분석 결과는 아니다.<sup>259</sup> 한편 치료 경험이 있는 환자를 대상으로 한 연구에서는 sofosbuvir와 리바비린 치료기간을 16주 늘려 간경변증에 의한 SVR률 차이를 극복할 수 있었다고 보고하면서 간경변증 환자에서의 치료 기간 연장을 권장하였다.<sup>310</sup> 국내 3상 연구에서는 sofosbuvir와 리바비린 12주 치료로 간경변증 환자에서도 SVR률이 100%였으나 참여한 환자 수가 13명으로 많지 않았다. 그러나 일반적으로 간경변증이 SVR 달성을 방해하는 인자임을 고려할 때, 간경변증이 동반된 유전자형 2형 환자에서는 sofosbuvir와 리바비린 병합요법 치료 기간을 16주로 늘리는 것이 추천된다.

유전자형 2형 환자에서 daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법에 대한 연구는 많지 않다. 최근 HIV와 유전자형 2형 HCV 중복 감염 환자를 대상으로 한 2개의 연구에서 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 및 24주 병합요법의 SVR률은 둘 다 100%였다.<sup>234,311</sup> 이때 대상 환자수가 각각 11명 및 14명으로 적어서 이들 연구결과가 치료의 충분한 근거가 될 수는 없으나 치료 경험이 없는 유전자형 2형 환자 중 리바비린을 사용할 수

없는 경우에는 daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법으로 12주간 치료할 수 있을 것으로 생각된다.

유전자형 2형 만성 C형간염의 페그인터페론 알파 포함 치료는 페그인터페론 알파와 리바비린의 24주간 병합요법이다.<sup>254,261,262,312-314</sup> 페그인터페론 알파-2a는 환자의 체중에 관계없이 180 µg을 주1회 피하주사하며, 페그인터페론 알파-2b는 환자의 체중에 따라 1.5 µg/kg를 주1회 피하 주사한다. 리바비린 용량은 사용하는 페그인터페론 알파 종류에 관계없이 800 mg의 고정된 용량을 매일 투여하며, 체중에 따라 리바비린의 용량을 다르게 결정하는 것이 고정된 용량을 투여하는 것보다 더 효과적이라는 증거는 부족하다.<sup>261,312,262</sup>

우리나라 유전자형 2형 만성 C형간염 환자들에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료 후 SVR률은 80% 이상이다.<sup>296,315</sup> 이때 SVR 달성을 방해하는 인자로는 진행된 간섬유화, 치료 전 높은 바이러스 농도, 환자의 체중, 성별 및 나이 등이 제시되었으나,<sup>266,316-318</sup> 이러한 인자들에 따른 재발률의 차이가 없다는 결과도 있다.<sup>319-321</sup> 이는 기본적으로 유전자형 2형에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법에 대한 SVR률이 매우 높기 때문에 통계학적으로 의미 있는 연구 결과를 얻기 위해서는 많은 환자를 대상으로 해야만 하기 때문일 것으로 추정된다.<sup>322</sup> 그러나 간섬유화의 경우 최근에 시행된 비교적 대규모 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 SVR률에 의미 있는 영향을 미치는 것으로 생각된다.<sup>323</sup>

유전자형 2형 만성 C형간염 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법의 총 치료기간을 24주로 하는 대신 12-16주로 단축하였을 때 SVR률이 유지될 것인가에 대한 8개의 연구는 치료기간이나 페그인터페론 알파 및 리바비린 용량, RVR이 있는 환자의 비율 등이 일치하지 않아 직접적인 결과 비교는 어렵다.<sup>266,316,317,319,320,324-326</sup> 각각 350명 이상의 유전자형 2형 만성 C형간염 환자들을 대상으로 16주와 24주 치료를 비교한 연구에서는 16주 치료군의 SVR률 65%에 비해 24주 치료군의 SVR률이 82%로 유의하게 높았지만, 치료 기간을 결정함에 있어서 RVR 달성 여부는 고려되지 않은 무작위 배정으로 결과 해석에 주의를 요한다.<sup>320</sup> 또 다른 연구에서는 RVR이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염 환자 200여 명씩을 대상으로 16주 치료와 24주 치료효과를 비교하였는데, 16주 치료군의 SVR률은 81%, 24주 치료군에서는 92%로 통계적으로는 그 차이가 유의하지 않았지만, 재발률은 16주 치료군에서 17%로 24주 치료군의 5%

에 비해 유의하게 높았다.<sup>316</sup> 따라서 유전자형 2형 만성간염 환자의 초치료에서 페그 인터페론 알파와 리바비린 병합요법 치료 시 RVR이 있는 환자를 대상으로 SVR 달성을 방해하는 요소가 없다고 판단되는 경우 치료기간을 16주로 단축할 수 있으나 재발률이 높음을 고려한 신중한 결정이 필요하다. 또한 진행된 섬유화나 간경변증이 있는 환자에서는 RVR이 있고 치료 전 HCV RNA가 낮더라도 치료기간의 단축은 고려하지 않는다.

한편 유전자형 2형 환자에서 RVR이 없거나, 치료 전 혈중 HCV RNA가 높은 경우, 진행된 간섬유화나 간경변증을 동반한 경우에 치료기간을 48주로 늘리는 것에 대한 연구도 있었다. 이 중 1,311명의 환자를 대상으로 한 연구에서 유전자형 2, 3형 환자 중, 치료 전 혈중 HCV RNA와 간섬유화 정도에 근거한 SVR 예측률이 낮은 환자에서 치료 기간을 48주로 늘려도 SVR률의 유의한 향상은 없었다.<sup>262</sup>

## 치료 경험이 있는 유전자형 2형 치료

이전에 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 치료로 SVR이 없었던 유전자형 2형 만성 C형간염 환자는 sofosbuvir와 체중에 따라 조절된 리바비린으로 재치료 받을 수 있다. 치료 경험이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염 환자에서 sofosbuvir와 리바비린 병합요법으로 12주간 치료한 것과 위약을 비교한 연구에서 sofosbuvir와 리바비린 병합요법의 SVR률은 93% (68/73)로 높았다.<sup>327</sup> 이 연구에서는 간경변증의 유무나 치료 전 HCV RNA 농도 등은 유전자형 2형에서의 SVR 달성에 영향을 미치지 않았다. 한편 이전에 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 치료로 SVR이 없었던 환자를 대상으로 sofosbuvir와 리바비린 병합요법 12주와 16주 치료를 비교한 연구에서 전체적인 SVR률은 각각 86.1% (31/36)와 93.8% (30/32) (95% 신뢰구간(confidence interval, CI), -24.9%)였다.<sup>310</sup> 간경변증 유무에 따른 SVR률에 대한 분석 결과 간경변증이 없는 환자에서의 SVR은 12주와 16주 요법에서 각각 96.2% (25/26)와 100% (23/23) (95% CI, -20.2-11.3%)였고, 간경변증이 있는 환자에서는 12주와 16주 요법에서 각각 60.0% (6/10) 및 77.8% (7/9) (95% CI, -58.0-26.8%)였다.<sup>310</sup> 또 다른 연구에서는 sofosbuvir와 리바비린 병합요법 16주와 24주를 비교하였는데(BOSON 연구) SVR률은 16주 치료에서 94% (15/16) 및 24주 치료에서 100% (17/17)였다. 한편, 한국과 대만 환자를 대상으로 시행되었던 3상연구에서 sofosbuvir와 리바비린 12주 병

합치료를 받은 치료 경험이 있는 유전자형 2형 환자는 간경변증 동반 여부와 관계없이 SVR률이 100% (66/66)였다.<sup>309</sup> 또한 일본 연구에서도 sofosbuvir와 리바비린 12주 병합치료를 받은 치료 경험이 있는 유전자형 2형 환자의 SVR률은 95% (60/63)으로 치료 경험이 없는 환자에서의 SVR률인 98% (88/90)과 차이가 없었으며 이는 간경변증 유무와도 관계가 없었다.<sup>328</sup> 그러나 현재까지의 연구 결과를 종합하여 볼 때 치료 경험이 있고 간경변증을 동반한 유전자형 2형 환자의 재치료에서는 두 가지 모두 SVR를 달성을 방해하는 요소임으로 sofosbuvir와 리바비린 병합치료 기간을 16-24주로 연장하는 것이 추천된다.

치료 경험이 있는 유전자형 2형에서의 daclatasvir와 sofosbuvir 치료 성적을 보고한 연구는 두 명의 HIV 중복 감염 환자에서의 보고 외에는 없다.<sup>311</sup> 그러나 이 연구에서 두 명 모두 SVR에 도달하여, 치료 경험이 있는 유전자형 2형 환자 중 리바비린을 사용할 수 없는 경우에는 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합요법을 고려할 수 있을 것으로 생각된다.

이전에 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 치료로 SVR이 없었던 유전자형 2형 만성 C형간염 환자에서의 또 다른 치료 방법으로 sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 체중에 따라 조절된 리바비린 12주 치료를 고려할 수 있다. 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료를 실패한 23명의 환자를 대상으로 한 연구에서 sofosbuvir, 페그인터페론 알파 및 리바비린 12주 요법으로 96% (22/23)의 SVR률이 달성되었으며, 이때 간경변증 유무의 영향은 없었다.<sup>310</sup>

유전자형 2형 만성 C형간염 환자에서 이전에 리바비린과 병합하거나 또는 병합하지 않고 인터페론 알파를 근간으로 한 치료를 받았던 환자, 혹은 페그인터페론 알파 단독 요법으로 치료 받았던 환자 중 SVR이 없었던 환자에서는 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 재치료 할 수 있을 것으로 생각된다.<sup>329-335</sup> 재발한 환자의 경우 이전 치료가 인터페론 알파단독, 또는 인터페론 알파와 리바비린 병합요법이었으면, 페그인터페론 알파와 리바비린으로 재치료 할 경우 SVR률이 약 50-70%였다.<sup>329,330,332,334,335</sup>

이때 일반적인 재치료 기간은 24주이며, 치료 기간을 늘리는 것은 SVR을 높이지 못하였다. 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 권장되는 기간 동안 충분히 치료하였으나 SVR이 없었던 환자에서는 페그인터페론 알파의 종류를 바꾸는 것을 포함한 동일한 약제로 재치료하는 것은 재치료 시 SVR률이 10% 정도임으로 권장하지 않는

다.<sup>336</sup> 재치료를 DAA 기반으로 시행할 경우에는 페그인터페론 알파와 리바비린 병합 요법으로 치료 후 SVR이 없었던 환자에서의 치료와 동일한 방법을 적용한다.

**「권고사항」 (표 8)**

**치료 경험이 없는 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료**

1. DAA 포함요법

- 유전자형 2형 만성 C형간염에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린 (체중  $\geq 75$  kg 이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증에서 치료 기간을 16주로 연장할 수 있다. (C1)
- 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 daclatasvir (60mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)

2. 인터페론 포함 요법

- 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 페그인터페론 알파와 리바비린을 24주간 투여한다. (A2) 페그인터페론 알파-2a는 180  $\mu$ g을, 페그인터페론 알파-2b는 1.5  $\mu$ g/kg을 주 1회 피하 주사한다. (A1) 리바비린은 체중에 관계 없이 800 mg을 매일 경구 투여한다. (A2) 치료 4주째 RVR이 있고 다른 치료실패 예측 인자가 없는 경우에는 치료 기간을 16주로 단축하는 것을 고려할 수 있다. (B2) 단, 치료 기간을 단축하는 경우에는 24주 치료에 비해 재발률이 높음에 주의한다. (A2)

**치료 경험이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료**

- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염에서는 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린 (체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증에서 치료기간을 16~24주로 연장한다. (A1)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 sofosbuvir (매일 400 mg)와 페그인터페론 알파(주 1회 피하주사) 및 리바비린(매일, 체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 치료한다. (B1)

**Table 8.** Treatment of HCV genotype 2 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naïve		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Sofosbuvir + R	12 wk	16 wk	12 wk	16-24 wk
Daclatasvir + Sofosbuvir	12 wk		12 wk	
Sofosbuvir + PR			12 wk	
PR	16-24 wk	24 wk		

PR, pegylated interferon alpha + ribavirin 800 mg therapy; R, weight-based ribavirin.

# 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

## 치료 경험이 없는 유전자형 3형 치료

치료 경험이 없는 유전자형 3형 환자를 대상으로 sofosbuvir와 체중에 따라 조절된 리바비린 12주간 병합요법을 기존의 페그인터페론 알파와 리바비린 24주 병합요법과 비교한 3상 연구에 따르면, SVR률은 각각 56% (102/183) 및 63% (110/176)로, sofosbuvir와 리바비린 병합요법의 경우 치료기간은 짧았지만 기존의 24주 치료와 비교하여 SVR률의 차이가 없었다.<sup>259</sup> 한편, 치료 경험이 없는 105명의 유전자형 3형 환자를 대상으로 한 3상 연구에서 sofosbuvir와 리바비린 24주 병합치료 시 SVR률은 94% (99/105)를 보여,<sup>327</sup> 12주 혹은 16주 치료 SVR률인 62-63%보다 우월하였다.<sup>259,337</sup> 치료 경험이 없는 유전자형 3형 대상성 간경변증 환자에서 sofosbuvir와 리바비린 24주 병합요법 시에 SVR률은 92% (12/13)로 간경변증이 동반되지 않은 환자와 차이가 없어 추가적인 치료기간 연장은 불필요하다.<sup>327</sup>

Daclatasvir와 sofosbuvir 병합 12주 치료는, 19명 환자를 대상으로 한 2상 임상 연구에서 SVR률 89% (16/19)를 보였다.<sup>234</sup> 이후 치료 경험이 없는 75명 환자를 대상으로 한 3상 임상 연구에서 간경변증을 동반하지 않는 경우 SVR률 97% (73/75)의 좋은 치료효과를 보여주었다.<sup>338</sup> 하지만, 간경변증을 동반한 환자에서는 SVR률이 58% (11/19)로 간경변증이 없는 환자들에 비해 의미 있게 낮아서 치료기간의 연장이 필요해 보였다. 최근에 유럽에서 발표된 코호트연구 결과 간경변증을 동반한 환자에서 daclatasvir와 sofosbuvir 병합 24주 치료의 SVR률은 88% (52/59)로 12주 치료에서의 SVR률 76% (22/29)보다 의미 있게 높아 치료기간 연장은 필요할 것으로 생각된다.<sup>339</sup> 이 연구에는 리바비린이 추가된 환자가 20% (117/601) 포함되어 있었는데,<sup>339</sup> SVR 달성이 어려울 것으로 생각되는 환자에서는 리바비린을 추가하여 치료할 수 있을 것으로 생각된다.

Ledipasvir/sofosbuvir 및 리바비린 12주 병합요법 2상 연구에서는 51명의 치료 경험이 없는 유전자형 3형 환자 중 ledipasvir/sofosbuvir만 쓴 군에서의 SVR률은 64%

였으나 ledipasvir/sofosbuvir에 리바비린을 추가한 경우에는 SVR률이 100%여서 향후 또 다른 치료 방법으로 기대된다.<sup>340</sup> 그러나 약물역동학 연구결과 ledipasvir는 유전자 3형 C형간염에서 바이러스 증식 억제 능력이 떨어질 것으로 예상되어 추가적인 연구가 필요하다.<sup>340</sup>

Sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리바비린 12주 병합요법 2상 연구에서 간경변증이 없는 10명 환자의 SVR률은 90%를 보였고,<sup>341,342</sup> 최근에 123명 환자를 대상으로 한 3상 연구에서는 SVR률 95% (117/123)를 보여, 페그인터페론 알파 병합은 치료기간을 단축하고 치료효과를 올릴 수 있었다.<sup>340</sup> 또한, sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리바비린 12주 병합요법에서 SVR률은 각각 96% (68/71)와 91% (21/23)로 간경변증 동반유무에 따른 차이가 없어서, 대상성 간경변증 환자에서도 페그인터페론 알파 12주 병합치료도 고려할 수 있다.<sup>342</sup>

유전자형 3형 만성 C형간염에서 페그인터페론 알파와 리바비린의 병합요법으로 24주간 치료할 수 있다.<sup>254,261</sup> 페그인터페론 알파-2a는 환자의 체중에 관계없이 180 µg을 주 1회 피하주사하며, 페그인터페론 알파-2b는 환자의 체중에 따라 1.5 µg/kg를 주 1회 피하 주사한다. 리바비린 용량은 사용하는 페그인터페론 알파 종류에 관계없이 800 mg의 고정된 용량을 매일 투여한다.<sup>262,314</sup> 유전자형 3형 만성 C형간염은 국내에 매우 드물어 치료성적에 대한 보고가 거의 없으나, 서구에서의 보고에 따르면 SVR률은 대체로 60-70% 정도로 유전자형 2형 만성 C형간염보다 약 10-20% 정도 더 낮다.<sup>319,320,325</sup>

## 치료 경험이 있는 유전자형 3형 치료

페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 치료 받았던 환자 중 치료 실패하였던 127명의 유전자형 3형 환자를 대상으로, sofosbuvir와 체중에 따라 조절된 리바비린을 12주 또는 16주 치료한 결과, SVR률은 각각 30% (19/64)와 62% (39/63)였다. 간경변증을 동반한 경우는 12주 치료 시 SVR률이 19% (5/26)에 불과하였다.<sup>310</sup> 한편, 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 SVR 획득에 실패한 환자 250명을 sofosbuvir와 리바비린 24주로 연장 치료 시에 SVR률은 85% (213/250)로 치료효과가 좋아졌지만, 간경변증이 동반된 경우 SVR률은 62% (29/47)로 유의하게 낮아서 치료 경험이 있으면서 간경변증이 동반된 경우에는 다른 치료 방법을 고려하는 것이 추천

된다.<sup>327</sup>

24명 환자를 대상으로 sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리바비린 12주 병합요법 2상 임상연구결과 SVR률은 83% (20/24)였고, 간경변증이 동반된 환자에서도 SVR률은 83% (10/12)로 간경변증이 없는 환자의 SVR률과 차이가 없었다.<sup>343</sup> 이를 바탕으로 치료 경험이 있는 544명의 환자를 대상으로 한 3상 임상 연구에서, sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리바비린 12주 병합요법의 SVR률은 93% (166/181)로 sofosbuvir와 리바비린 24주 병합요법 SVR률인 85% (153/182)보다 향상된 결과를 보여주었고, 간경변증이 있는 환자에서 SVR률도 91% (21/23)로 간경변증이 없는 환자의 SVR률 96% (68/71)과 비교해서 차이가 없었다.<sup>337</sup>

페그인터페론 알파와 리바비린 병합 치료 경험이 있는 51명의 환자를 대상으로 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합요법 3상 임상 연구에서 SVR률은 94% (32/34)로 우수한 치료성적을 보였다. 하지만, 간경변증을 동반한 경우 SVR률은 69% (9/13)로 감소하였다.<sup>338</sup> 따라서, 간경변증이 있는 환자들에게 치료기간의 연장이나 리바비린의 추가 병용이 필요해 보였는데, 최근에 유럽에서 발표된 코호트연구에 따르면, 간경변증을 동반한 환자에서 sofosbuvir와 daclatasvir 24주 병합요법(이 중 20% 환자는 리바비린 추가)의 SVR률은 88% (52/59)로 12주 병합요법 SVR률 76% (22/29)보다 의미 있게 높아서, 추가적인 치료기간 연장이 필요함을 시사하였다.<sup>339</sup>

한편, 50명의 환자를 대상으로 sofosbuvir/ledipasvir 및 리바비린 12주 병합요법 2상 임상 연구에서 SVR률은 82% (41/50)로 치료기간 단축의 가능성을 보여 주었지만, 간경변증을 동반한 환자에서의 SVR률이 73% (16/22)로 보고되어 이 병합요법에 대해서는 추가적인 연구 결과가 필요하다.<sup>340</sup>

유전자형 3형 만성 C형간염 환자 중에서 이전에 리바비린과 병합하거나 또는 병합하지 않고 인터페론 알파를 근간으로 한 치료를 받았던 환자나 페그인터페론 알파 단독요법으로 치료받았던 환자 중 SVR이 없었던 경우에 유전자형 2형에서와 마찬가지로 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 재치료를 고려할 수 있다.<sup>329-332,344</sup> 재치료를 DAA 기반으로 시행할 경우에는 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 치료 후 SVR이 없었던 환자에서의 치료와 동일한 방법을 적용한다.

## 「권고사항」 (표 9)

### 치료 경험이 없는 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

#### 1. DAA 병합요법

- 유전자형 3형 만성 C형간염에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린 (체중  $\geq 75$  kg 이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증에서도 동일한 요법으로 치료한다. (B1)
- 유전자형 3형 만성 C형간염에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증에서 동일한 병합요법에 리바비린을 추가하거나 추가하지 않고 24주간 연장 투여할 수 있다. (B2)

#### 2. 인터페론 포함 요법

- 유전자형 3형 만성 C형간염에서 sofosbuvir (400 mg) 와 페그인터페론 알파 (주 1회 피하주사) 및 리바비린(매일, 체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 투여한다. (A1) 대상성 간경변증에서도 동일한 요법으로 치료한다. (B1)
- 유전자형 3형 만성 C형간염에서 페그인터페론 알파와 리바비린을 24주간 투여한다. (A2) 페그인터페론 알파-2a는 180  $\mu$ g을, 페그인터페론 알파-2b는 1.5  $\mu$ g/kg 을 주 1회 피하 주사한다. (A1) 리바비린은 체중에 관계없이 800 mg을 매일 경구 투여한다. (A2)

### 치료 경험이 있는 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 sofosbuvir (400 mg)와 페그인터페론 알파(주 1회 피하주사) 및 리바비린(매일, 체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 치료한다. (A1)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 3형 만성 C형간염에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증에서 동일한 병합요법에 리바비린을 추가하거나 추가하지 않고 24주간 연장 투여한다. (B2)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 3형 만성 C형 간염에서 sofosbuvir (400mg)와 리바비린(매일, 체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주간 치료할 수 있다. (B2) 이와 동일한 병합요법은 대상성 간경변증에서는 낮은 SVR률을 보이므로 다른 치료 방법을 고려한다. (B1)

**Table 9.** Treatment of HCV genotype 3 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naïve		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Sofosbuvir + R		24 wk	24 wk	
Daclatasvir + Sofosbuvir	12 wk	24 wk±R	12 wk	24 wk±R
Sofosbuvir + PR		12 wk		12 wk
PR	16-24 wk	24 wk		

PR, pegylated interferon alpha + ribavirin 800 mg therapy; R, weight-based ribavirin.

## 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

국내에는 유전자형 4형의 빈도가 매우 낮아 이에 대한 치료 성적 보고가 없지만, 다른 연구결과 페그인터페론 알파와 리바비린 48주 병합요법으로 72%의 SVR률을 보였다.<sup>345</sup> DAA 제제가 포함된 유전자형 4형 만성간염 치료로서 sofosbuvir와 체중에 따른 리바비린 24주 병합요법을 시행한 3개의 연구 결과 SVR률은 각각 93% (27/29), 90% (46/51) 그리고 84% (26/31)였고<sup>346-348</sup> 간경변증이 있는 경우 SVR률은 78%로 감소하였다.<sup>347</sup> ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료를 21명의 환자(간경변증 7명 포함)에서 시행한 경우 95%의 SVR률을 보였다.<sup>349</sup> Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 체중에 따른 리바비린 12주 병합요법은 초치료에서 100% (42/42), 재치료인 경우에도 100% (49/49)의 SVR률을 보였다.<sup>350</sup> Daclatasvir와 asunaprevir 및 beclabuvir 병합요법은 초치료이면서 간경변증이 없는 환자 21명을 대상으로 하여 100%의 SVR률을 보였다.<sup>350</sup>

유전자형 4형 간경변증 환자에서 DAA 병합요법시 근거는 부족하지만 유전자형 1형의 치료에 준하여 치료기간을 24주로 늘리거나, 치료기간은 12주로 하면서 체중에 따른 리바비린을 추가하여 SVR률을 높이려는 치료전략을 차용할 수 있다.

Sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 체중에 따른 리바비린 12주 병합요법은 치료 경험이 없는 28명의 환자에서 96%의 SVR률을 보여주었다.<sup>259</sup> 107명의 환자를 대상으로 simeprevir와 페그인터페론 알파-2a 및 리바비린 병합요법을 24주 또는 48주 시행한 연구에서 전체 SVR률은 65% (70/107)였는데, 치료경험이 없는 환자에서는 83% (29/35), 재발 환자에서는 86% (19/22), 이전치료 부분반응인 경우 60% (6/10), 무반응의 경우 40% (16/40)의 SVR률을 보였다.<sup>351</sup> DAA 제제를 사용할 수 없는 경우에는 기존의 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 48주 치료를 고려할 수 있다.

「권고사항」 (표 10)

**유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료**

1. DAA 병합요법

- 유전자형 4형 만성 C형간염에서 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)를 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증은 치료기간을 24주로 연장하거나, 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1200 mg,  $< 75$  kg이면 1000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여를 고려할 수 있다. (C1)
- 유전자형 4형 만성 C형간염에서 ombitasvir (25 mg)/paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg,  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증은 치료기간을 24주로 연장하는 것을 고려할 수 있다. (C1)
- 유전자형 4형 만성 C형간염에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (B1)

2. 인터페론 포함 요법

- 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 sofosbuvir (매일 400 mg)와 페그인터페론 알파(주 1회 피하주사) 및 리바비린(매일, 체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 투여한다. (B1)
- 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 페그인터페론 알파와 체중에 따른 리바비린을 48주간 투여한다. (A2) 페그인터페론 알파-2a는 체중에 관계없이 180  $\mu$ g을 주 1회 피하주사하고, 페그인터페론 알파-2b는 1.5  $\mu$ g/kg로 주 1회 피하주사한다. 체중에 따른 리바비린은 페그인터페론 알파-2a와 함께 투여할 경우에는 환자의 체중이 75 kg 이하이면 리바비린 1,000 mg, 75 kg 초과하면 1,200 mg을 매일 경구 투여하며, 페그인터페론 알파-2b와 함께 투여할 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. (A1)

## 유전자형 5형 또는 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

유전자형 5형은 주로 남아프리카에 분포하고 우리나라에서는 발견되지 않았으며, 유전자형 6형 환자는 대부분 동남아와 중국의 남부, 홍콩, 마카오 등에 국한되어 있고 우리나라 만성 C형간염 환자의 약 1%를 차지하고 있다.<sup>352</sup> 현재까지 발표된 연구들에 따르면 HCV 유전자형 5형 및 6형은 페그인터페론 알파와 리바비린 24주 병합요법을 시행하였을 때 SVR률이 70-86%로 유전자형 3형과 비슷하며, 유전자형 1형보다 높다.<sup>353-355</sup> 유전자형 5, 6형도 빈도가 매우 낮아 이를 대상으로 한 연구는 제한적이다.

DAA 제제를 포함한 치료로서 25명의 유전자형 6형 환자를 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료했을 때, 96% (24/25)의 SVR률을 보였다.<sup>340</sup> 유전자형 5형에서 ledipasvir/sofosbuvir 치료에 대한 자료는 없다. In vitro에서 ledipasvir가 유전자형 6형뿐만 아니라 유전자형 5형에서도 효과가 있으므로 실제 환자에서도 효과가 있을 것으로 추정해 볼 수 있으나, 추가적인 연구가 필요하다. Sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 체중에 따른 리바비린 12주 병합요법은 1명의 유전자형 5형과 6명의 유전자형 6형 환자에서 100%의 SVR률을 보였다.<sup>259</sup>

유전자형 5, 6형 간경변증 환자에서 DAA 병합요법시 근거는 부족하지만 유전자형 1형의 치료에 준하여 치료기간을 24주로 늘리거나, 치료기간은 12주로 하면서 체중에 따른 리바비린을 추가하여 SVR률을 높이려는 치료전략을 유전자형 5, 6형에서도 차용할 수 있다. DAA 제제를 사용할 수 없는 경우에는 기존의 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 24주 치료를 고려할 수 있다.

「권고사항」 (표 10)

유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. DAA 병합요법

- 유전자형 5, 6형 만성 C형간염에서 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)를 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증은 치료기간을 24주로 연장하거나, 리바비린(체중 ≥75 kg이면 1,200 mg, 체중 <75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여를 고려할 수 있다. (C1)

2. 인터페론 포함 요법

- 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 sofosbuvir (매일 400 mg)와 페그인터페론 알파(주 1회 피하주사) 및 리바비린(매일, 체중 ≥75 kg이면 1,200 mg, 체중 <75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 투여한다. (B1)
- 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 페그인터페론 알파와 체중에 따른 리바비린을 24주간 투여한다. (A2) 페그인터페론 알파-2a는 체중에 관계없이 180 µg을 주 1회 피하주사하고, 페그인터페론 알파-2b는 1.5 µg/kg로 주 1회 피하주사한다. 체중에 따른 리바비린은 페그인터페론 알파-2a와 함께 투여할 경우에는 환자의 체중이 75 kg 이하이면 리바비린 1,000 mg, 75 kg 초과하면 1,200 mg을 매일 경구 투여하며, 페그인터페론 알파-2b와 함께 투여할 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. (A1)

**Table 10.** Treatment of HCV genotype 4, 5, 6 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Genotype 4		Genotype 5, 6	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk	12 wk + R/24 wk	12 wk	12 wk + R/24 wk
OPr + R	12 wk	24 wk		
Sofosbuvir + R	24 wk			
Sofosbuvir + PR		12 wk		12 wk
PR		48 wk		24 wk

R, weight-based ribavirin; OPr, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; PR, pegylated interferon + ribavirin therapy.

## 비대상성 간경변증의 치료

CTP 점수 12점 이하의 108명의 유전자형 1, 4형의 비대상성 간경변증(CTP 분류 B와 C) 환자들을 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린(초기 용량 600 mg에서 시작하여 증량)을 12주 또는 24주 간 투약하였을 때 SVR률은 각각 87%와 89%였다.<sup>356</sup> 그리고 치료 후 50% 이상에서 CTP 점수와 MELD 점수의 향상을 보였으나 일부는 악화를 보인 경우도 있었고 5%의 환자들은 치료 기간 중 정맥류 출혈로 사망하였다. Grade 3 이상의 약제 부작용은 각각 15%와 34%에서 발생하였다.

대부분이 CTP 분류 B, C인 60명의 환자들(유전자형 1형 45명, 3형 6명, 2/4/6형 9명)에서 daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg에서 시작하여 증량) 12주 병합요법의 SVR률은 83%였다.<sup>357</sup> 이를 유전자 아형별로, 그리고 CTP 등급별로 구분하면, SVR률은 유전자형 1a형에서는 76%, 유전자형 1b형에서는 100%였고, 유전자형 1형의 CTP 분류 B군에서는 92%, C군에서는 50%였다. 유전자형 2/4/6형에서는 89%, 유전자형 3형에서는 83%였다.

유전자형 1형의 CTP 분류 A(101명)와 CTP 분류 B/C(55명) 환자들에서 simeprevir와 sofosbuvir 12주 병합요법(이 중 1/3의 환자들은 리바비린을 병합함)의 치료 효과와 안전성을 비교한 후향적 연구에서 SVR률은 각각 91%와 73%였다.<sup>358</sup> 그리고 CTP 분류 B, C군이 CTP 분류 A군에 비해 투약 조기 종료(11% vs. 1%), 입원이 필요한 부작용 발생(22% vs. 2%), 항생제 치료를 요하는 감염증 발생(20% vs. 1%), 간부전 발생(20% vs. 3%) 비율이 높았으나 이러한 부작용은 치료받지 않은 대조군과 비교하였을 때 약제와의 연관성은 없었다. 그리고 리바비린과의 병합 여부는 SVR에 영향을 미치지 않았다. DAA 중 paritaprevir, dasabuvir와 asunaprevir는 비대상성 간경변증에서 유의한 혈중 농도 변화가 발생하므로 금기이다.

비대상성 간경변증 환자 중 특히 CTP 13점 이상인 경우 DAA의 효과와 안전성은 추가 검증이 필요하다. 또한 간이식을 염두에 두고 있지 않는 비대상성 간경변증 환자에서는 항바이러스 치료의 장기적인 효과가 분명치 않아 치료 전략을 개별화하여

야 한다.

비대상성 간경변증 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법은 치료 성적이 매우 불량하며 부작용 발생도 빈번하다. 국내에서의 소규모 치료 성적을 살펴 보면(총 10명, 유전자형 1형 8명, 유전자형 비1형 2명), 비대상성 간경변증 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 시 SVR률은 20.0%에 불과하였다.<sup>359</sup> 그러므로 비대상성 간경변증 환자 중에서 CTP 분류 B의 환자들은 경험이 많은 의사가 부작용에 대해 적극적으로 모니터링하며 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법을 시도해 볼 수 있는데, 혈중 HCV RNA 농도가 낮거나 HCV 유전자형 2형이나 3형에서 치료 성적이 좋을 것으로 예상된다. 치료는 처음부터 표준 용량으로 시작할 수도 있으나 이 경우 약제 감량이나 투약 중단이 빈번하여 low accelerated dose regimen (페그인터페론 알파-2a 90 µg/wk, 또는 페그인터페론 알파-2b 0.5 µg/kg/wk와 리바비린 600 mg/d로 시작하여 표준 용량 혹은 최대한 견딜 수 있는 용량에 도달할 때까지 2주마다 증량)이 시도되었으며 이 경우 표준 용량으로 시작하였을 때와 치료 효과의 차이는 없었다.<sup>244</sup> CTP 분류 C의 환자들에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법은 사망을 포함한 위중한 합병증의 발생 가능성이 높아 금기이다.<sup>244</sup>

## 「권고사항」 (표 11)

### DAA 병합요법

1. 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증 환자의 치료
  - 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증에서 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 리바비린 부작용이 우려되는 경우 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)를 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
  - 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 리바비린 부작용이 우려되는 경우 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
  - 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증에서 sofosbuvir (400 mg)와 simeprevir (150 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C2)
2. 유전자형 2형 비대상성 간경변증 환자의 치료
  - 유전자형 2형 비대상성 간경변증에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq$  75 kg이면 1,200 mg, 체중  $<$ 75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 16-24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
  - 유전자형 2형 비대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1) 리바비린의 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
3. 유전자형 3형 비대상성 간경변증 환자의 치료
  - 유전자형 3형 비대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1) 리바비린의 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
  - 유전자형 3형 비대상성 간경변증에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq$  75 kg이면 1,200 mg, 체중  $<$ 75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24-48주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C2)

### 인터페론 포함 요법

- CTP 분류 B의 환자들은 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 치료를 시도해 볼 수 있으나 부작용 발생에 주의하여야 한다. (C2) CTP 분류 C의 환자들에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법은 사망을 포함한 위중한 합병증 발생 가능성이 높아 권고하지 않는다. (B1)

**Table 11.** Treatment of decompensated cirrhosis

	Genotype 1, 4, 5, 6	Genotype 2	Genotype 3
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk + R*/24 wk		
Daclatasvir + Sofosbuvir	12 wk + R*/24 wk	12 wk + R*/24 wk	12 wk + R*/24 wk
Sofosbuvir + Simeprevir	12 wk		
Sofosbuvir + R		16-24 wk	24-48 wk

R\*, ribavirin started from 600 mg/d; R, weight-based ribavirin.

# 간이식 및 간외 장기 이식 환자의 치료

## 간이식 전 치료

간이식 당시 HCV RNA가 검출된 환자의 거의 대부분에서는 이식 후 수시간 이내에 HCV 재감염이 일어난다.<sup>360</sup> 따라서 간이식 당시 HCV 감염이 있는 환자들은 감염이 없는 환자들에 비해 간이식 후 이식편 소실률(hazard ratio, 1.30; 95% CI, 1.21-1.39)과 사망률(hazard ratio, 1.23; 95% CI, 1.12-1.35)이 유의하게 높다.<sup>361</sup> HCV 관련 간질환은 간이식 후 악화 속도가 더욱 빨라져 대략 3분의 1의 환자들이 이식 후 5년 이내에 간경변증으로 진행된다.<sup>361,362</sup> 그리하여 이식 전 혹은 후에 HCV를 박멸하는 것은 이식편과 환자의 예후 향상에 있어 매우 중요하다.

이식 전 치료는 이식 후 이식편의 HCV 재발을 예방한다는 본연의 목적 이외에, 비대상성 간경변증 환자들에서 간기능을 개선하여 일부 환자에서는 이식 필요성을 없애거나 이식 시기를 늦출 가능성이 있다.<sup>363</sup> 다만 사체 간이식을 대기하고 있는 환자의 경우 이식 시기를 예측할 수 없어 이식 전 투약 기간이 충분하지 못할 수 있다.

유전자형 1, 2, 3, 4형의 이식 전 환자 61명을 대상으로 하여 48주 혹은 이식 시점까지 sofosbuvir와 리바비린으로 치료한 연구에서,<sup>364</sup> 총 46명이 간이식을 받았고 이식 시점에서 HCV RNA 농도가 25 IU/mL 이하인 사람은 43명이었는데, 이 중 30명(70%)이 이식 후 SVR에 도달하였으며 이식 전 HCV RNA 음성 유지 기간이 치료 반응을 좌우하였다. 이식 전 HCV RNA 음성 유지 기간이 30일 미만이었던 경우 64% (9/14)에서 C형간염이 재발한 반면, 30일 이상이었던 경우는 4% (1/26)에서만 재발하였다.

## 간이식 후 치료

간이식 후 C형간염이 재발한 환자들은 항바이러스 치료의 우선 대상이다. 특히 섬유화 담즙 정체성 감염이 발생하였거나 진행된 간섬유화나 문맥압 항진증이 발생하면 간질환의 급격한 진행과 이식편 손실이 예측되므로 신속히 항바이러스 치료를 시

작하여야 한다.

이식 후 C형간염이 재발한 222명의 유전자형 1, 4형의 환자들을 ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린으로 각각 12주와 24주간 치료하였을 때 SVR률은 F0-F3 섬유화 환자에서는 각각 96%와 98%였고, 대상성 간경변증 환자에서는 양 군 모두 96%였다.<sup>359</sup> CTP 분류 B군에서는 각각 85%, 88%였고, C군에서는 60%, 75%였다.

이식 후 유전자형 1형 환자들 123명에서 simeprevir와 sofosbuvir를 리바비린과 병합하거나 혹은 병합하지 않고 12주간 치료하였을 때 SVR률은 90%였으며, 리바비린의 병합 여부는 SVR률에 영향을 미치지 않았다.<sup>365</sup> Simeprevir는 면역 억제제인 tacrolimus, sirolimus와 함께 사용할 때에는 용량 변경이 필요하지 않지만, cyclosporine은 simeprevir의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있어 병합 투약은 권장되지 않는다.

한편, 이식 후 HCV 재발 환자 53명(유전자형 1형 41명, 2/4/6형 1명, 3형 11명)에서 daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg에서 시작하여 증량) 12주 병합요법의 SVR률은 94%였다.<sup>360</sup> 유전자형 별로는 유전자형 1형 95%, 2/4/6형 100%, 3형 91%였다.

이식 후 F0-F2 섬유화 상태의 유전자형 1형 환자들 34명(유전자형 1a 29명 포함)에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 24주간 투약하였을 때 SVR률은 97%였고, 6%의 환자들에서 심한 약제 부작용을 경험하였으며 사망례는 없었다.<sup>366</sup> 그리고 tacrolimus와 cyclosporine은 ritonavir와 paritaprevir와의 약제간 상호작용 때문에 용량 감량이 필요하였다.

이식 후 HCV가 재발된 환자들에서 인터페론 제제를 포함한 치료를 고려하고 있는 경우에는 이식 후 6개월 이상 경과하고 조직학적으로 만성 C형간염이 증명된 후에 치료를 시작할 것이 권장된다. 그 이유는 이식 직후 HCV가 재발된 급성기의 환자들은 면역 저하가 심하고 전신상태가 아직 회복되지 않았을 가능성이 높으므로 약제 부작용에 잘 견디지 못하고 인터페론 제제 투여에 의한 이식 거부 반응 발생 위험성이 높기 때문이다. 이들에 비해 이식 후 6개월 이상 경과한 환자들은 전신상태가 호전되고 부작용이나 이식 거부 반응 발생 위험이 줄어든다.

이식 후 인터페론 제제를 포함한 항바이러스 치료로 SVR에 도달할 확률은 30-40% 정도이며, 유전자형 2, 3형이 유전자형 1형에 비해 치료 성적이 우수하다.<sup>245,367,368</sup> 그리고 이식 후 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법과 페그인터페론 알

과 단독요법의 치료 성적은 유사한 것으로 보고되었는데(SVR률, 각각 33%와 38%) 이는 리바비린에 대한 잦은 부작용으로 용량 감소나 중단이 빈번하였기 때문으로 생각된다.<sup>369</sup> 빈혈은 치료 중단의 가장 흔한 원인으로 recombinant erythropoietin의 사용이 추천된다.<sup>367,368</sup> 그리고 인터페론 알파 사용과 연관하여 이식 거부 반응이 발생할 수 있기 때문에 인터페론 제제를 포함한 항바이러스 치료 도중 간기능이 악화될 때에는 원인 감별을 위해 간생검이 필요하다.

## 간외 장기 이식 후 치료

HCV 감염이 있는 콩팥이식 환자들은 간섬유화의 진행이 빨라지고 간 관련 사망률이 증가하므로 과거에는 콩팥이식 전에 HCV에 대한 치료를 먼저 할 것을 권고하였다.<sup>370</sup> 하지만 DAA의 도입 후 콩팥 이식 후에도 효과적인 HCV 치료를 기대할 수 있어 콩팥이식 후 HCV 치료를 계획하고 콩팥이식을 먼저 시행하는 전략이 등장하였으며 이에 대해서는 추후 검증이 필요하다.

콩팥이식 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합 치료를 하게 되면 30% 이상에서 이식 거부 반응이 일어나 이식편 손실과 생존율 감소로 이어지므로 DAA를 이용한 치료를 우선적으로 고려한다.<sup>371,372</sup> 그 외에 심장, 폐, 췌장이나 소장, 각막 이식 환자에서 HCV 치료에 대한 자료는 아직까지 거의 없으나 C형간염에 대한 치료가 필요한 경우 DAA를 우선적으로 고려할 수 있다.

### 「권고사항」 (표 12)

1. 간이식 전 환자들은 항바이러스 치료로 이식 후 재발을 예방할 수 있으며, 치료 억제와 용법은 간기능과 HCV 유전자형에 의해 분류된 권고안을 따른다. (B1)
2. 간이식 후 C형간염이 재발한 환자들은 항바이러스 치료의 우선 대상이다. (A1) 특히 섬유화 담즙 정체성 간염이 발생하였거나 진행된 간섬유화나 문맥압 항진증이 발생하면 간질환의 급격한 진행과 이식편 손실이 예측되므로 신속히 항바이러스 치료를 시작한다. (A1)

### 3. DAA 병합요법

#### 유전자형 1, 4형의 간이식 후 환자의 치료

- 유전자형 1, 4형의 간이식 후 환자에서 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 비대상성 간경변증의 경우는 리바비린을 초기용량 600 mg/d로 시작하여 단계적으로 증량한다. (B1) 리바비린 부작용이 우려되는 경우 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)를 24주간 매일 경구 투여한다. (C1)
- 유전자형 1, 4형의 간이식 후 환자에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg으로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 리바비린의 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
- 유전자형 1, 4형의 간이식 후 환자에서 sofosbuvir (400 mg)와 simeprevir (150 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 이 경우 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 추가할 수 있다. (B1)
- 유전자형 1형의 간이식 후 환자에서 간섬유화가 경미한 경우 ombitasvir (25 mg)/paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)와 dasabuvir (500 mg) 및 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (B1)
- 유전자형 4형의 간이식 후 환자에서 ombitasvir (25 mg)/paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12-24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)

#### 유전자형 2형의 간이식 후 환자의 치료

- 유전자형 2형의 간이식 후 환자에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12-24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
- 유전자형 2형의 간이식 후 환자에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg으로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1) 리바비린의 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)

유전자형 3형의 간이식 후 환자의 치료

- 유전자형 3형의 간이식 후 환자에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg으로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1) 리바비린의 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
  - 유전자형 3형의 간이식 후 환자에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
4. 간이식 후 환자에서 DAA를 투약할 때에는 면역 억제제들과의 약제간 상호작용을 신중히 고려하여야 한다. Simeprevir는 cyclosporine과 병합 투여시 혈중 농도가 급상승할 수 있으므로 이 두 약제의 병합 투여는 금기이다. (A2) Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 투약시에는 tacrolimus와 cyclosporine를 감량하여야 하며 mTOR 억제제는 금기이다. (A2)
  5. 간이식 후 환자에서 인터페론 제제가 포함된 치료를 할 때에는 조직학적으로 만성 간염이 확인된 후에 치료를 시작할 것을 권장한다. (B2) 치료 약제로는 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법, 또는 페그인터페론 알파 단독요법을 시행한다. (B2) 인터페론 알파 투여와 관련하여 이식 거부 반응이 발생할 수 있으므로 인터페론 제제가 포함된 항바이러스 치료 중 간기능이 악화될 때에는 원인 감별을 위하여 간생검을 고려한다. (C1)
  6. 간 이외 장기 이식을 받은 환자들에서 C형간염 치료가 필요한 경우에는 DAA 투여를 고려한다. (C1)

**Table 12.** Treatment after liver transplantation

	Genotype 1	Genotype 4	Genotype 2	Genotype 3
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk + R/ 24 wk	12 wk + R/ 24 wk		
Daclatasvir + Sofosbuvir	12 wk + R*/ 24 wk	12 wk + R*/ 24 wk	12 wk + R*/ 24 wk	12 wk + R*/ 24 wk
Sofosbuvir + Simeprevir	12 wk $\pm$ R	12 wk $\pm$ R		
OPr + D or OPr	(OPr + D) 24 wk + R	(OPr) 12-24 wk + R		
Sofosbuvir + R			12-24 wk	24 wk

R, weight-based ribavirin; R\*, ribavirin started from 600 mg/d; OPr + D, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir.

## 급성 C형간염의 치료

급성 C형간염은 바이러스에 노출된 지 6개월 이내의 간염을 의미하며 자연 관해율은 연구에 따라 차이가 있어서 약 20-50%로 다양하게 보고되었다.<sup>74,82,373-375</sup> 인터페론/페그인터페론 알파를 근간으로 하는 치료의 경우 급성 C형간염에서의 SVR률이 만성 C형간염에 비해 월등히 높아서 자연관해의 기회를 가지면서도 만성으로 진행하기 전에 치료하는 전략이 주효했다.<sup>74,376,377</sup> 진단 즉시 인터페론/페그인터페론 알파로 치료하는 것과 진단 후 12주의 관찰 기간을 가진 후 치료하는 것을 비교한 무작위 대조 연구에 따르면 급성 C형간염의 자연관해율과 치료로 획득된 SVR률을 모두 고려하였을 때 12주 때 치료를 시작하는 것은 진단 즉시 시작하는 것에 비해 그 결과가 열등하지 않았다.<sup>378</sup> 다만 급성 C형간염의 진단이 용이하지 않은데, 급성 C형간염에서 HCV 항체는 ALT가 최고로 높고 혈중 HCV RNA치는 떨어지는 시점에서 출현하기 시작하므로 이는 실제 감염이 있는 후 8-12주 이후가 되며 이때에도 대부분의 환자에서는 특별한 증상을 동반하지 않는다.<sup>140</sup> 그러므로 급성 C형간염이 의심되고 HCV 항체가 음성인 경우에는 HCV RNA를 측정하는 것이 진단과 치료에 도움이 된다.

급성 C형간염을 인터페론 알파, 혹은 페그인터페론 알파 단독으로 24주간 치료 하였을 때 SVR률이 80-98%로 높다.<sup>379-385</sup> 이때 리바비린을 추가한 경우에도 SVR률은 페그인터페론 알파-2b 단독 치료에 비해 통계학적으로 의미 있는 증가를 보이지 않았다.<sup>378,381</sup> 현재까지의 연구결과 급성 C형간염의 경우 인터페론 혹은 페그인터페론 알파 단독 요법으로도 높은 SVR을 이룰 수 있어 리바비린 병합의 추가적 이익은 확실하지 않다.

인터페론/페그인터페론 알파로 급성 C형간염 치료 시 적절한 치료 기간에 대한 연구는 아직 부족하다. HCV 유전자형에 관계없이 치료기간을 8주, 12주 및 24주간 나눈 한 무작위 대조 연구(각 군에서 n=34)에서 12주간 치료한 환자의 SVR률은 82.4% 인데 비해 24주간 치료한 군의 SVR률은 91.2%였으나 이는 통계학적으로는 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>385</sup> 그동안 급성 C형간염의 치료 성적이 좋음을 보고한 여러 연

구에서의 치료 기간은 24주였는데,<sup>379,380,384-386</sup> 최근 120여 명의 환자를 대상으로 페그 인터페론 단독 12주, 페그인터페론과 리바비린 병합요법 12주 및 페그인터페론 단독 24주를 비교한 무작위 대조 연구 결과 세 군의 SVR률은 차이가 없었다.<sup>387</sup>

급성 C형간염에서 DAA를 이용한 치료에 대한 연구는 아직 없다. 그러나 DAA를 이용한 만성 C형간염의 SVR률이 매우 높고 부작용이 적은 상황에서 굳이 급성 C형간염을 진단하여 치료할 이유가 없다는 의견도 있다. 따라서 급성 C형간염으로 생각되는 경우 DAA를 이용하여 치료할 예정이라면 자연관해를 기대하면서 6개월 이상 기다리는 전략도 가능하다. 만약 DAA를 이용한 치료를 계획하고 있으나 6개월을 기다리는 전략이 환자의 안전을 위협한다고 판단되는 경우 현재 DAA의 안전성과 효과를 고려할 때 만성 C형간염과 동일한 방법으로 치료할 수 있다.

#### 「권고사항」

1. 급성 C형간염의 치료를 페그인터페론 알파로 시행할 경우 치료 시작 시점은 자연관해의 기회를 갖도록 급성 간염 진단 후 8-12주 연기할 수 있으며, 치료 기간은 12주로 한다. (A2)
2. DAA를 이용한 치료를 고려할 경우, 급성 C형간염 환자의 자연관해를 기다리면서 6개월 이상 경과관찰 후 만성 C형간염에 준하여 치료할 수 있다. (C1)

# 치료 중 및 치료 종료 후 모니터링과 부작용 대처

## 치료 중 및 치료 종료 후 모니터링

치료 순응도가 낮으면 바이러스 돌파 반응, 치료 후 재발, RAV의 발생 등으로 치료 실패율이 높아지므로 치료 전 환자에게 철저한 치료 순응도와 약제 부작용에 대해 교육해야 한다. 치료 기간 동안 정기적으로 외래에 내원해 치료 부작용에 대해 상담하고 적절한 대처를 통해 치료 순응도를 높이려는 노력이 필요하다. 과도한 음주여부가 치료 순응도에 영향을 주므로<sup>388</sup> 치료 시작 전에 절주 또는 금주를 권고하고, 기저 질환으로 여러 약제를 복용하고 있는 경우 DAA와 약제간 상호작용에 대해 확인해야 한다.

만성 C형간염에 대한 항바이러스 치료의 효과를 평가하기 위하여 DAA 치료 시에는 약제에 따라 치료 4주, 8주, 12-24주, 또는 치료 종료 시점 및 치료 후 12주 또는 24주에 HCV RNA를 측정하여 바이러스 반응을 평가한다. 페그인터페론 알파와 리바비린 병합 치료 중 각 개인의 치료 반응을 평가하고 치료 기간을 결정하기 위하여 HCV 유전자형에 따라 치료 4주, 12주, 24주 또는 치료 종료시점 및 치료 후 24주에 혈중 HCV RNA 검사를 시행하여 바이러스 반응을 평가한다.

DAA치료 시 치료 중단 규칙의 근거가 있는 약제로 simeprevir와 페그인터페론 알파 및 리바비린 병합요법시 치료 4주째 HCV RNA > 25 IU/mL인 경우 치료를 중단한다.<sup>290,291</sup> Sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리바비린 12주 병합요법시에도 치료 4주에 HCV RNA가 검출되면 치료를 중단한다.<sup>259,389-391</sup> 인터페론을 포함하지 않는 DAA 치료 시 치료 중단에 명확한 기준은 없으나 치료 4주째 HCV RNA가 25 IU/mL를 넘으면 치료 6주째 재검하고 그 결과 HCV RNA 농도가 4주째에 비해 10배 이상 상승하면 치료를 중단하도록 한다.<sup>124,392</sup> 치료 6주 또는 8주째 HCV RNA가 상승하지는 않으나 여전히 검출되는 경우는 사례별로 치료 중단 여부를 결정할 수 있다.<sup>124,392</sup> 치료 4주째에 HCV RNA가 검출되지 않더라도 치료 4-12주 사이에 바이러스 돌파반응

이 생길 수 있으므로 약제에 따라 치료 8주째에 HCV RNA 검사를 시행하고 HCV RNA 검출 또는 상승이 확인되면 약제를 중단한다.<sup>233</sup>

SVR에 도달한 후에도 HCV에 다시 노출되면 HCV에 재감염 될 수 있는데 주로 주 사용 약물남용자에서 발생한다.<sup>393-397</sup> 따라서, SVR 도달 후에도 추적관찰이 필요한데, SVR에 도달 후 추적검사에서 혈중 HCV RNA가 검출되지 않으면 완치가 유지되는 것으로 간주한다.

SVR에 도달한 경우라도 치료 전 이미 간경변증이나 진행된 간섬유화가 있는 경우 간세포암종의 발생 위험이 잔존하므로<sup>241</sup> 간세포암종 감시검진 및 간경변증의 일반 합병증 관리에 준하여 모니터링해야 한다. SVR에 도달하지 못한 경우 질환 진행과 간세포암종 발생률이 SVR에 도달한 경우에 비해 유의하게 높으므로<sup>241,393</sup> 만성간염 및 간경변증에 준하여 지속 관리가 필요하다.

#### 「권고사항」

1. 치료 전 환자에게 치료 순응도가 SVR 도달에 중요함을 주지시키고 치료 중 약제 복용의 순응도를 정기적으로 확인하여야 하며, 치료 중 새로운 약제를 사용하게 되는 경우 약제 간 상호작용을 반드시 확인하여야 한다. (A1)
2. DAA 치료 중 약제에 따라 치료 4주, 8주, 12-24주 또는 치료 종료시점에 혈중 HCV RNA를 검사한다. (B1) DAA 치료 중 치료 4주째 HCV RNA가 음전되지 않을 경우 (HCV RNA >25 IU/mL), 치료 6주째 재검하여 HCV RNA가 치료 4주째보다 10배 이상 상승하면 치료 중단을 고려한다. (C1)
3. 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 중 각 개인의 치료 반응을 평가하고 치료 기간을 결정하기 위하여 HCV 유전자형에 따라 치료 4주, 12주, 치료종료 시점(24주 또는 48주)에 혈중 HCV RNA 검사를 시행하여야 한다. (B1) 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법시 유전자형 1형은 치료 12주째 EVR이 없으면 치료를 중지한다. (A1) cEVR이 있으면 48주간 치료한다. (A1) pEVR인 경우는 치료 24주째 HCV RNA 검사를 하여 음전되지 않으면 치료를 중단한다. (A1)
4. 만성 C형간염에 대한 항바이러스 치료의 효과를 평가하기 위하여 치료 종료 후 12주 또는 24주째에 혈중 HCV RNA 농도를 측정하여 SVR 도달 여부를 확인하여야 한다. (A1)
5. SVR에 도달한 경우에도 치료 전에 진행된 간섬유화가 있으면 간세포암종 감시검진과 간경변증의 일반 합병증 관리가 필요하다. (B1)
6. SVR에 도달하지 못한 경우, 만성간염 및 간경변증에 준한 관리가 필요하다. (B1)

## 항바이러스 치료 부작용과 대처방법

치료 전에 치료 과정과 치료로 인한 부작용 및 이의 대처법에 대해 환자에게 충분한 교육을 하는 것이 환자가 치료를 지속하는데 도움을 준다. 치료 시작 후 2-4주에 부작용 여부를 확인하고, 이후에는 약 4-12주 간격으로 경과 관찰을 하는 것이 필요하다. DAA는 부작용이 적고 내약성이 좋다. 피로, 두통, 오심 등이 공통적으로 흔히 보고된 부작용이지만 부작용으로 치료를 중단해야 하는 경우는 1% 미만이었다. 각 약제의 부작용에 대한 자세한 기술은 새로운 치료 약제들 편에 소개되어 있다. 치료 시작 후 4주내에 간기능 검사를 실시하여 ALT가 정상 상한치의 10배 이상 상승하거나, ALT의 상승이 경미하더라도 bilirubin의 상승 또는 프로트롬빈 시간의 연장 등 급성 간부전의 가능성이 있으면 치료 중단을 고려할 수 있다.

페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 시 20% 이상의 환자에서 흔하게 발생하는 부작용들은 두통, 발열, 근육통, 근육경직, 관절통, 오심, 식욕부진, 체중 감소, 설사, 탈모, 피부발진, 가려움증, 주사부위 염증, 호흡곤란, 피로감, 불면증, 자각과민성, 우울증 등이다(표 13).<sup>254,261,262,398</sup> 그러나, 이러한 부작용의 빈도는 주로 임상연구에서 선택된 환자들에서 보고되었던 것으로 실제 일반적 임상상황에서는 개별환자에 따라 그 빈도나 양상이 다를 수 있다.<sup>398</sup>

페그인터페론 알파 주사 후 발생하는 부작용은 크게 독감유사증상(flu-like symptoms), 골수기능 억제에 의한 부작용, 신경정신학적 부작용 및 자가면역성 부작용 등으로 나눌 수 있다. 발열, 피로, 근육통, 두통, 오한 등의 독감유사증상은 약 37% 이상 발생하는데,<sup>254,261,262,398</sup> 적절한 해열진통제 투여로 증상을 완화시킬 수 있으며, 대부분 치료 4주나 6주 후에는 이러한 증상이 약화된다.<sup>398</sup> 백혈구 감소증이나 혈소판 감소증은 페그인터페론 알파의 골수기능 억제에 의한 것으로 치료약제 감량의 주요한 원인이며, 간경변증 환자에서 치료를 제한하는 부작용이기도 하다. 페그인터페론 알파의 용량은 심한 부작용이 발생하면 줄이거나 중단해야 하는데, 특히 절대호중구수가  $750/\text{mm}^3$  미만으로 감소하거나 혈소판수가  $50,000/\text{mm}^3$  미만으로 감소하면 용량을 줄이는 것

을 고려하고, 절대호중구수가  $500/\text{mm}^3$  미만으로 감소하거나 혈소판수가  $25,000/\text{mm}^3$  미만으로 감소하면 투여 중단을 고려한다. 이후 절대호중구수와 혈소판수가 적절히 호전되면 감량된 용량으로 다시 투여를 고려하는데, 예를 들어 절대호중구수  $1,000/\text{mm}^3$  이상, 혈소판수  $75,000/\text{mm}^3$  이상으로 회복되면 50%의 용량으로 다시 투여하고, 절대호중구수와 혈소판수를 지속 관찰한다. 백혈구 감소증을 극복하기 위해 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)를 사용하는 것이 감염률을 낮추고 SVR률을 높인다는 증거는 부족하지만 간경변증 환자 등 일부 환자에서 G-CSF 사용을 고려해 볼 수 있다.<sup>399</sup> 한편, 치료 도중 ALT가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 급성 간염악화상태가 발생하거나 패혈증과 같은 심한 세균성 감염 등이 발생하면 치료를 중지한다. Thrombopoietin receptor agonist는 HCV에 의한 간경변증 환자에서 혈소판 수를 치료 전에 상승시킬 수 있지만<sup>400</sup> 아직 이러한 약물사용이 SVR률을 향상시킨다는 증거가 부족하고 한편 약물에 의한 혈전증 위험증가로 문맥혈전증 등을 유발할 가능성에 주의하여야 한다.<sup>401</sup>

불면증, 집중력 저하, 기억장애, 자극과민성 또는 감정둔마(apathy)와 같은 신경정신학적 이상도 페그인터페론 알파에 의해 발생할 수 있는데 특히, 심한 우울증이 발생하게 되면 자살을 기도할 수 있으므로 주의해야 한다.<sup>402</sup> 치료 전에 우울증의 과거력이 있는 경우는 치료의 금기상태가 아닌지 확인하고 치료 중에 우울증 발생에 대해 특히 주의한다. 치료 중 우울증은 약 28%에서 발생하는데,<sup>403</sup> 이 경우 serotonin uptake inhibitor 등과 같은 항우울제를 사용할 수 있고 이를 통해 치료 중단을 줄일 수 있다.<sup>404</sup> 예방적 항우울제의 복용은 치료 중에 발생하는 우울증의 빈도를 낮출 수 있으나 SVR률을 높이지는 못했다.<sup>403-405</sup>

페그인터페론 알파의 면역조절기능에 의해 유발되는 부작용인 갑상선질환은 치료 받는 환자의 약 15-20%에서 발생한다.<sup>398,406</sup> 인터페론 제제에 의한 갑상선 손상은 크게 자가면역성과 비자가면역성으로 나뉘고, 자가면역성은 그레이브스병, 하시모토 갑상선염, 갑상선 자가항체 생성 등으로 분류되고<sup>407</sup> 비자가면역성은 HCV 자체에 의해 갑상선 손상이 발생하는 경우이다.<sup>406-408</sup> 하시모토 갑상선염이 가장 흔하게 발생하는데 대개 갑상선기능 항진증으로 시작해서 갑상선기능 저하증이 되고 치료 종료 후에도 정상화 되지 않을 수 있다.<sup>409-411</sup> 인터페론 제제 투여 중 갑상선기능 항진증이 심할 경우에는 치료 중단을 고려하고,<sup>412</sup> 심하지 않은 경우에는 치료를 유지하며 갑상선

기능 저하증으로 변하는지 주기적으로 관찰하여야 한다. 처음부터 갑상선기능 저하증으로 나타나는 경우에는 갑상선 호르몬제를 투여하며 치료를 유지할 수 있다.<sup>406</sup> 한편, 갑상선기능 이상은 치료 종료 후에도 발생할 수 있으므로<sup>398</sup> 갑상선염 발생 여부를 확인하기 위해 치료 중에는 2-4개월마다, 그리고 치료 후에는 1년간 thyroid stimulating hormone (TSH)과 free thyroxine값을 측정하는 것이 바람직하다.

한편, 페그인테페론 알파에 의해 드물지만 전신홍반루푸스, 제1형 당뇨병, 천식, 폐간질 섬유화 등 다양한 종류의 자가면역 질환이 유발될 수 있다.<sup>413</sup> 갑상선질환이나 당뇨병은 항바이러스 치료로 악화될 수 있으므로 치료 전 이에 대한 기저검사가 필요하다. 이러한 질환이 치료의 절대 금기는 아니며, 잘 관리되고 있는 경우 적극적인 치료를 고려할 수 있다.<sup>398,406</sup> 그 외 페그인테페론 알파와 주로 연관된 부작용은 시야장애, 망막출혈과 부종, 청력장애, 이명, 오심, 구토, 피부 가려움, 체중 감소, 탈모 등이 있으며,<sup>398</sup> 대부분 치료 종료 후에 증상이 개선된다. 여러 연구들에서 치료 중 망막질환의 발생빈도가 약 3.8-30.9%로 다양하게 보고되고 있으며,<sup>414-418</sup> 심각한 시야장애를 일으키는 경우부터 증상이 없는 경우까지 임상양상도 다양하여 망막에 대한 사전검사나 추적검사의 필요성에 대해 논란이 있으나, 고령, 고혈압이나 당뇨병과 같이 망막질환의 위험인자가 있는 경우<sup>418-420</sup> 치료 전에 망막검사를 하여 기저상태를 확인하는 것이 바람직하다.<sup>418</sup> 페그인테페론 알파 치료 중 발생하는 청력손실은 약 1% 미만에서 발생하는데, 치료를 중단하여도 완전히 회복되지 않을 수 있다.<sup>421</sup>

리바비린의 흔한 부작용은 용혈성 빈혈인데, 이는 리바비린의 적혈구에 대한 직접적인 용량 의존성 독성에 의한 것으로 치료 유지에 장애를 초래할 수 있다.<sup>422</sup> 심장질환이나 폐질환이 있을 경우 리바비린에 의해 발생하는 빈혈이 허혈성 심폐질환을 악화시킬 수 있다.<sup>422</sup> 혈색소 10 g/dL 미만의 빈혈이 발생하면 리바비린 감량을 고려하며, 혈색소가 8.5 g/dL 미만으로 감소하면 리바비린 투여 중지를 고려한다. 예를 들어, 혈색소 10 g/dL 미만의 빈혈이 발생하면 리바비린을 한번에 200 mg씩 감량하고, 혈색소가 8.5 g/dL 미만으로 감소하면 리바비린 투여를 중지한다. 이후 빈혈이 호전되면 감량된 용량으로 리바비린을 다시 투여할 수 있다. 빈혈이 심할 경우 recombinant erythropoietin이 사용될 수 있다. 즉, 혈색소 10 g/dL 미만의 빈혈이 발생할 경우 리바비린의 감량이나 중단을 막기 위해 투여해 볼 수 있지만, 이의 사용으로 SVR률을 높인다는 증거는 부족하다.<sup>399,423</sup> 한편, 리바비린은 임신 중 선천성 기형을 유발할 우

려가 있으므로 성별에 관계없이 치료 기간과 치료 후 6개월 동안 피임을 철저히 해야 한다.<sup>424</sup> 그 외 리바비린 투여와 주로 연관된 부작용은 피로, 소양증, 발진, 부비동염, 통풍 등이 있다.

#### 「권고사항」

1. DAA 치료시 개별 약제의 부작용에 주의하고, 기저질환으로 함께 복용하는 약제들과의 상호작용을 모니터링해야 한다. (A1)
2. 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료 시 부작용 대처에 대한 권고사항은 다음과 같다.
  - 치료 부작용 및 독성을 모니터링하기 위해 치료 전 우울증, 심장질환, 폐질환, 고혈압, 당뇨, 갑상선질환, 빈혈 등에 대한 사전검사가 필요하다. (B1)
  - 치료시작 후 2-4주에, 그 이후에는 약 4-12주 간격으로 치료 부작용에 대한 정기적인 경과관찰이 필요하다. (C1)
  - 절대호중구수가  $750/\text{mm}^3$  미만으로 감소하거나 혈소판수가  $50,000/\text{mm}^3$  미만으로 감소하면 페그인터페론 알파의 용량 감량을 고려하며, 절대호중구수가  $500/\text{mm}^3$  미만으로 감소하거나 혈소판수가  $25,000/\text{mm}^3$  미만으로 감소하면 페그인터페론 알파의 투여 중단을 고려한다. 이후 적절히 회복되면 감량된 용량으로 다시 시작할 수 있고, 절대호중구수와 혈소판수를 지속 관찰한다. (C1)
  - 혈색소 10 g/dL 미만의 빈혈이 발생하면 리바비린을 감량하고, 혈색소가 8.5 g/dL 미만으로 감소하면 리바비린 투여를 중지한다. 이후 빈혈이 호전되면 감량된 용량으로 리바비린을 다시 투여할 수 있고, 혈색소를 지속 관찰한다. (C1)
  - 갑상선염 발생 여부를 확인하기 위해서 약 2-4개월마다 TSH와 free thyroxine 값을 측정한다. (C1)
  - 치료 중에 우울증이 발생하는 경우 적절한 개입이 필요하며 증상이 심한 경우 치료를 중단한다. (C1)
  - 성별에 관계없이 리바비린을 포함하는 치료를 받을 경우 치료 중 및 치료가 끝난 후 6개월까지 반드시 피임을 해야 한다. (A1)

**Table 13.** Adverse events of pegylated interferon-alpha (or interferon-alpha) and ribavirin

Possible related drug		Side effects
Pegylated interferon-alpha	Flu-like symptoms	Fatigue, Headache, Fever, Myalgia, Arthralgia
or Interferon-alpha	Bone marrow suppression	Neutropenia, Thrombocytopenia
	Neuropsychiatric symptoms	Depression, Irritability, Insomnia, Apathy
	Autoimmune diseases	Hashimoto thyroiditis, Graves' disease
		SLE, Type 1 DM, Bronchial asthma Pulmonary fibrosis, Interstitial pneumonitis
	Gastrointestinal effects	Nausea, Anorexia, Dyspepsia, Diarrhea
	Dermatologic effects	Alopecia, Rash, Dry skin, Skin itching, Psoriasis
		Dry eye, Dry mouth, Stomatitis, Reaction at injection site
	Ophthalmologic effects	Vision impairment, Retinal swelling, Retinal hemorrhage
Others.	Cough, Hearing loss, Tinnitus, Weight loss	
Ribavirin		Hemolytic anemia, Fatigue, Rash, Skin itching Teratogenic effect

SLE, Systemic lupus erythematosus; DM, Diabetes Mellitus.

## 특수 상황에서의 치료

특수 상황의 환자들을 대상으로 시행된 임상연구들은 상당히 제한점이 많으므로 이들에게서 HCV 항바이러스 치료를 적용할 때에는 각 환자의 개별적 상황을 충분히 고려하여야 한다.

### 주사용 약물남용자

주사용 약물남용은 HCV 전파의 주된 경로로서 정맥주사 약물남용자는 약물 사용력이 없는 사람에 비하여 유의하게 높은 HCV 감염률을 보인다.<sup>37,425,426</sup> 우리나라에서 주사용 약물남용자의 HCV 항체 양성률은 48.4-79.2%로 보고되었다.<sup>23-25,427</sup>

2014년 마약류 범죄백서(대검찰청)에 따르면 향정신성 약품(메트암페타민 등 포함), 대마, 마약(헤로인, 코카인 등 포함)이 주요한 약물로 보고되는데, 이 중에서 향정신성 약품이 81.3%를 차지하며 2011년 이후 지속적으로 증가 추세를 보이고 있다. 이들에게 C형간염 치료는 환자의 간 관련 합병증을 감소시키고 타인에 대한 HCV 전파를 줄이는데 중요한 역할을 한다, 하지만 약물 남용에 대한 적절한 개입이 이루어지지 않을 경우 치료 실패율이 높고 HCV 재감염의 위험도 지속된다. 따라서 이들에게서 C형간염 치료 시에는 환자의 치료 의지를 확인하고 주사용 약물 남용에 관한 정신과적인 상담과 사회적 환경 개선에 관한 다른 전문가들과 협조하는 것이 항바이러스 치료의 순응도를 높일 수 있다.

2,800명 이상의 정맥주사 약물남용자 자료를 메타분석한 결과를 보면, 38.2%의 환자가 정맥주사 약물 남용을 계속하고 있는 상황에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법을 하였을 때 SVR률은 유전자형 1형에서 44.9%, 유전자형 2, 3형에서 70.0%였다.<sup>428</sup> 주사용 약물남용 중인 환자에서 DAA의 효과에 관한 연구는 아직 부족한데 simeprevir와 sofosbuvir는 methadone, buprenorphine와 임상적으로 유의한 약제간 상호작용은 없었고,<sup>429,430</sup> daclatasvir<sup>431,432</sup> 및 ombistavir/paritaprevir/ritonavir와

dasabuvir<sup>433,434</sup>도 methatone, buprenorphine 간에 유의한 약제 간 상호작용은 없었다. 이들을 치료하기 위해 opioid 대체 치료를 할 경우 항우울증제, 항정신병제, 진정제 등도 같이 사용될 수 있는데, sofosbuvir는 이러한 약제와 유의한 약제간 상호작용이 없었지만, simeprevir는 midazolam의 혈중 농도를 증가시키고 triazolam의 효과를 강화시키므로 병합 시에 주의를 요한다. Daclatasvir에 관한 정보는 아직 충분하지 못하다.<sup>429</sup>

### 「권고사항」

1. 현재 주사용 약물을 사용 중인 C형간염 환자의 치료는 일반 환자의 기준에 따르되 약제간 상호작용에 유의한다. (B1)
2. 현재 주사용 약물을 사용 중인 환자의 경우 약물남용에 관한 정신과적인 상담과 사회적 환경 개선에 관한 다른 전문가들과의 협조로 항바이러스 치료의 순응도를 높일 수 있다. (B2)

## 만성 콩팥병 환자

혈액 투석을 받는 환자들에서의 HCV 유병률은 지역에 따라 3%에서 80%까지 다양하게 보고되는데,<sup>435</sup> 1990년대 후반에서 2000년대 초반 조사된 국내 유병률은 5.9-14.7%로 보고되었고<sup>27,28,436</sup> 2014년 ‘대한신장학회 신장부전말기환자 등록사업’ 결과에 따르면 HCV 항체 양성률이 2.2%로 보고되었다.<sup>29</sup>

만성 콩팥병 환자에서 HCV의 감염률은 일반인에 비하여 높으나 모든 환자에게 HCV 항체검사를 시행하지 않으며, 혈노나 단백뇨 또는 한랭글로불린혈증 등 HCV 감염과 관련된 사구체신염의 존재를 의심할 경우에 선별적으로 시행한다. 그러나 유지 혈액투석을 처음 시행하려는 환자나 다른 투석병원에서 전원되는 환자에서는 HCV 항체 검사를 반드시 시행하여야 한다. 또한 기존의 투석 환자의 경우에도 설명되지 않는 ALT 이상이 확인되거나 HCV에 노출이 의심될 때는 HCV 항체 검사를 시행하여야 하고, 반복해서 검사해도 음성이면 HCV RNA 검사를 해야 한다.<sup>245,437</sup> HCV 항체 검사가 음성인 환자의 추적검사 간격은 환자가 속한 투석병원의 HCV 감염률을 고려

하여야 하며 통상 6-12개월 간격으로 시행할 것을 추천한다.

HCV에 감염된 혈액 투석 환자는 간경변증 또는 간세포암종으로의 진행이 빠르고, 혈액 투석을 받지 않는 환자에 비하여 유의하게 높은 사망률을 보인다.<sup>438-440</sup> HCV에 의한 간 손상은 면역 억제에 의해 가속화될 수 있으므로 콩팥이식을 예정하고 있는 환자에서는 HCV 항체 검사를 반드시 시행하여야 하고 HCV 환자에서는 항바이러스 치료를 고려하여야 한다.<sup>429</sup> 이는 HCV 감염자가 콩팥이식을 받은 경우 비감염자에 비해 생존율이 낮고 이식 후 당뇨와 사구체신염의 발생도 증가하기 때문이다. 콩팥이식 후 인터페론 치료는 이식콩팥에 대한 거부반응을 유발할 수 있으므로 금기이지만,<sup>441-447</sup> DAA 사용으로 이식 후에도 안전한 C형간염 치료가 가능하게 되었다.

만성 콩팥병 환자에서 C형간염 치료는 일반환자와 마찬가지로 간질환의 상태 및 치료의 부작용 등을 고려하여 결정한다. 사구체 여과율 30-80 mL/min에 해당하는 콩팥 기능 장애를 가진 환자에서 simeprevir, asunaprevir, daclatasvir, ledipasvir, sofosbuvir 및 ombistavir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir의 사용 시 약제 용량 조절은 필요하지 않다.

사구체 여과율 < 30 mL/min의 심한 콩팥기능 장애를 가진 환자에서 DAA의 효과와 안전성에 대한 자료는 충분하지 못하고, 투석을 하지 않는 사구체 여과율 < 30 mL/min의 환자에서 asunaprevir는 100 mg 하루 1회 복용으로 감량한다. 간경변증이 없고 치료가 긴급하나 콩팥 이식을 빠른 시간 내에 시행할 수 없는 사구체 여과율 < 30 mL/min의 유전자형 1b 환자에서는 ombistavir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 약제 감량 없이 사용이 가능할 것으로 평가되고,<sup>448</sup> 유전자형 2, 3형 환자에서는 페그인터페론 알파와 체중에 따른 리바비린의 사용이 권고될 수 있지만 아직까지는 좀 더 안전성과 효과에 대한 연구가 필요하다.

페그인터페론 알파와 리바비린은 콩팥기능 장애가 있으면 약제 배설 장애가 발생하므로 두 약제 모두 콩팥기능의 장애 정도에 따라 용량을 조절해야 한다. 아울러 리바비린은 혈액 투석을 통하여 제거되지 않기 때문에 만성 콩팥병 환자들에서는 심한 용혈성 빈혈을 유발할 수 있어 사구체 여과율이 50 mL/min 이하인 경우에는 리바비린 사용 시에 주의를 요한다.<sup>449</sup> 사구체 여과율  $\geq$  60 mL/min 인 환자에서는 콩팥질환이 없는 경우와 동일하게 투약하도록 하며, 투석 전 단계의 콩팥기능장애를 가진 경우(사구체 여과율 15-59 mL/min)에는 페그인터페론 알파-2a 135  $\mu$ g 또는 페그인터

페론 알파-2b 1 µg/kg과 함께 리바비린 200-800 mg/d을 하루 두 번으로 나누어서 투여하되 소량에서 점차 증량해 가는 방법이 권고된다.<sup>436</sup> 투석을 받는 환자에서는 인터페론 알파, 또는 페그인터페론 알파를 투여할 수 있으며, 리바비린 병합은 일반적으로 권장되지 않는다. 투석 중인 환자에서 페그인터페론 알파-2a (135 µg/wk)와 저용량의 리바비린(200 mg/d) 병합요법을 시도해 본 연구 결과 SVR률이 7-97%로 다양하며 치료 중단율이 높았다.

HCV 감염과 연관된 한랭글로불린혈증이나 사구체신염 등이 있는 환자에서는 HCV 항바이러스치료를 시행한다. 이 환자 중 신증후군이나 급격한 콩팥기능의 감소 및 혈관염의 심한 전신적 소견이 있는 환자에서는 면역억제제 투여나 혈장교환 등의 치료를 HCV 항바이러스 치료에 선행하여 시행할 수 있다.<sup>450-452</sup>

**「권고사항」**

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. 사구체여과율 30-80 mL/min의 콩팥 기능을 보이는 환자에서 simeprevir, asunaprevir, daclatasvir, ledipasvir, sofosbuvir, ombistavir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 이용한 치료 또는 재치료 시에 약제 용량 조절은 필요하지 않다. (B1)
4. 사구체여과율 30 mL/min 이하의 콩팥 기능을 보이는 환자에서 DAA의 효과와 안전성은 아직 명확하지 않다. (B1)
5. 혈액 투석을 요하지 않는 중한 콩팥기능 장애(사구체 여과율 15-59 mL/min)가 있는 만성 C형간염 환자에서는 부작용을 면밀하게 관찰하면서 감량된 페그인터페론 알파(2a, 135 µg/wk, 또는 2b, 1 µg/kg/wk)와 리바비린(200-800 mg/d) 병합요법을 할 수 있다. (C2)
6. 투석 중인 만성 C형간염 환자에서는 인터페론 알파(2a, 또는 2b, 300만 unit, 주 3회), 또는 감량된 페그인터페론 알파(2a, 135 µg/wk, 또는 2b, 1 µg/kg/wk) 단독으로 치료할 수 있다. (C2)

## 중복감염 환자

### 1. HIV 중복 감염 환자

서구 HIV 감염자에서는 약 25%,<sup>30</sup> 국내 HIV 감염자의 5.0-6.6%가 HCV에 중복 감염되어 있는 것으로 보고되었다.<sup>31,32,453</sup> HIV와 HCV의 중복 감염 빈도가 비교적 높기 때문에 모든 HIV 감염자에서는 HCV에 대한 검사를 시행하여야 하는데 일차적으로는 HCV 항체 검사를 시행한다. 그러나, HIV 감염자의 약 6%에서는 HCV 항체가 생성되지 않을 수 있으므로 HCV 항체 음성이지만 원인 불명의 간질환을 가진 HIV 감염자에서는 HCV RNA 검사를 시행하여야 한다.<sup>454,455</sup> HCV 감염자에서 HIV에 대한 위험인자를 가진 사람은 HIV 검사를 시행한다.

HIV와 HCV의 중복 감염자는 단독 감염자에 비하여 간섬유화의 진행이 흔하고 사망률도 높으며 일반적으로 혈중 HCV RNA 농도가 높다.<sup>262,456-462</sup> 특히 CD4 양성 림프구수가 낮고 면역 기능의 장애가 심할수록 간질환의 진행 속도가 빨라진다.<sup>463</sup> 한편, 항레트로바이러스 치료는 면역 기능을 회복하고 HIV에 의한 면역 활성화와 염증반응을 감소시킴으로써 간 질환의 진행을 늦출 수 있으므로<sup>464-466</sup> 일반적으로 HIV 중복 감염자에서는 CD4 양성 림프구수와 상관없이 항레트로바이러스 치료를 권유하지만, 항레트로바이러스 치료 후 약제간 상호작용과 간독성의 발생위험이 높고, 특히 진행된 간질환 환자에서 이러한 위험성이 더 높으므로 주의가 필요하다.<sup>467,468</sup>

HIV 중복 감염자에서 이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없고 CD4 림프구 수가  $>500/\text{mm}^3$ 인 경우 약제간 상호작용을 피하기 위해 HCV 치료가 완료될 때까지 항레트로바이러스 치료를 연기할 수 있다. CD4 림프구 수가  $<200/\text{mm}^3$ 인 경우 항레트로바이러스 치료는 즉시 시작하여야 하며, 환자가 HIV 치료에 안정화될 때까지 HCV 치료는 연기될 수 있다.<sup>469</sup> HIV 중복 감염자에서 HCV 단독감염자와 동일하게 치료하되 인터페론기반 치료성적이 낮게 보고되었으므로 DAA 치료를 우선적으로 시도한다. 이때, 항레트로바이러스 치료제와의 약제간 상호작용을 반드시 고려하여야 하고(표 14), 이전 치료의 경험, 항레트로바이러스 치료에 대한 약제 순응도 등도 고려하여 HIV 감염치료 전문가와 협진이 필요하다.<sup>470</sup>

**Table 14.** Concomitant Use of HIV and HCV drugs\*

HIV drugs	HCV drugs Sofosbuvir	Ledipasvir/Sofosbuvir	Daclatasvir	Asunaprevir	Simeprevir	Ombitasvir/Ritonavir plus Dasabuvir	Pegylated Interferon	Ribavirin
<b>NRTIs (Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor)</b>								
3TC	O	O	O	NA	O	O	O	O
ABC	O	O	O	NA	O	O	O	O
FTC	O	O	O	NA	O	O	O	O
TDF	O	O <sup>1)</sup>	O	NA	O	O	O	O
ZDV	O	O	O	NA	O	O	X	X
<b>PIs (Protease inhibitor)</b>								
ATV (unboosted)	O	O	O	X	X	O <sup>4)</sup>	O	O
ATV/r or ATV/c	O	O <sup>2)</sup>	O (30 mg)	X	X	O <sup>5)</sup>	O	O
DRV/r or DRV/c	O	O <sup>2)</sup>	O	X	X	X	O	O
FPV or FPV/r	O	O <sup>2)</sup>	O	X	X	X	O	O
LPV/r	O	O <sup>2)</sup>	O	X	X	X	O	O
SQV/r	O	O <sup>2)</sup>	O	X	X	X	O	O
TPV/r	X	X	X	X	X	X	O	O
<b>NNRTIs (Non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor)</b>								
EFV	O	O <sup>3)</sup>	O (90 mg)	X	X	X	O	O
ETR	O	O	O (90 mg)	X	X	X	O	O
NVP	O	O	O	X	X	X	O	O
RPV	O	O	O	O	O	X	O	O
<b>INSTIs (Integrase strand transfer inhibitor)</b>								
DTG	O	O	O	NA	O	O	O	O
EVG/c/TDF/TFC	O	X	O	NA	X	X	O	O
RAL	O	O	O	NA	O	O	O	O
<b>CCR5 (Chemokine receptor 5) antagonist</b>								
MVC	O	O	O	NA	O	X	O	O

\*Presenting information is based on the data available until October 2015.

O = HIV drugs that can be used concomitantly.

X = HIV drugs not recommended.

NA = Data not available.

3TC, lamivudine; ABC, abacavir; FTC, emtricitabine; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; ZDV, zidovudine; ATV, atazanavir; /r, /ritonavir; /c, /cobicistat; DRV, darunavir; FPV, fosamprenavir; LPV, lopinavir; SQV, saquinavir; TPV, tipranavir; EFV, efavirenz; ETR, etravirine; NVP, nevirapine; RPV, rilpivirine; DTG, dolutegravir; EVG, elvitegravir; RAL, raltegravir; MVC, maraviroc.

1) Monitor for TDF toxicity.

2) If PI/r (or ATV/c, DRV/c) is used with TDF, increase of TDF concentrations are expected. If coadministration necessary, monitor for TDF-associated toxicities.

3) If EFV used with TDF/FTC, monitor for TDF toxicity due to increase of TDF concentrations.

4) Reduce ATV dose to 300 mg and take in morning at same time as ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir. If ritonavir cannot be used, choose an alternative HCV regimen.

5) Take ATV 300 mg in morning at same time as ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir; discontinue ritonavir or cobicistat in HIV regimen until HCV therapy completed.

## 1) 치료 약제

**Simeprevir:** Simeprevir는 주요한 약제간 상호작용이 관찰되지 않는 raltegravir, rilpivirine, maraviroc, enfuvirtide, tenofovir, emtricitabine, lamivudine, abacavir, dolutegravir와 사용이 권고된다. Efavirenz, etravirine, nevirapine, cobicistat, 또는 HIV PI와의 동시 사용은 권고되지 않는다.

**리바비린:** HIV 중복감염자의 치료 시에는 단독감염자와 비교하여 리바비린과 연관된 빈혈이 중요한 문제로 대두되는데, 특히 zidovudine (AZT)을 복용하는 환자에서 빈혈이 더 흔하고 심하게 나타나므로 피하는 것이 좋다.<sup>471</sup> 리바비린은 inosine-5-monophosphate dehydrogenase를 억제하여 didanosine (ddI) 독성을 더 악화시킬 수 있고, 리바비린과 ddI를 같이 복용하는 환자들에서 심한 젓산증, 지방증, 췌장염 등이 보고되어 이 두 가지 약제의 동시 사용은 금기이다.<sup>472-474</sup> 따라서, HCV와 중복 감염된 HIV 환자는 AZT와 ddI를 피하여 다른 항레트로바이러스제들을 선택하는 것이 좋다.

**Asunaprevir:** 항레트로바이러스 치료제 중 PI는 asunaprevir의 혈중농도를 증가시킬 수 있어 병합투여를 권고하지 않으며, rilpivirine을 제외한 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)도 asunaprevir 치료효과를 낮추기 때문에 동시 사용이 권고되지 않는다.

**Daclatasvir:** Ritonavir boosted darunavir 또는 ritonavir boosted lopinavir 치료 시에는 daclatasvir의 용량 조절이 필요하지 않다. 그러나 ritonavir boosted atazanavir와 cobicistat를 포함한 항레트로바이러스 치료 시 daclatasvir 하루 30 mg으로 감량해야 하고 반면 efavirenz 또는 etravirine 치료 시에는 daclatasvir 하루 90 mg으로 증량이 필요하다.

**Sofosbuvir:** 항레트로바이러스 치료제(efavirenz, tenofovir, emtricitabine, rilpivirine, ritonavir-boosted darunavir 및 raltegravir)와 임상적으로 유의한 약제간 상호작용은 없으나, tipranavir와는 동시 사용이 권고되지 않는다.

**Ledipasvir와 sofosbuvir:** 항레트로바이러스 치료제로 rilpivirine이나 efavirenz를 tenofovir와 같이 사용하는 환자에서 HCV 중복감염을 치료하기 위해 ledipasvir/sofosbuvir를 선택하게 될 경우 rilpivirine이나 efavirenz의 존재 하에서 ledipasvir/sofosbuvir는 tenofovir의 혈중 농도를 높여 신독성의 위험이 커질 수 있다. 신독성의

위험이 큰 경우(사구체 여과율이 30-60 mL/min이거나 이전 판코니 증후군의 병력이 있었던 경우) 또는 tenofovir와 ritonavir boosted PI가 포함된 항레트로바이러스 치료를 받는 환자에서 ledipasvir/sofosbuvir를 사용할 경우 매 2-4주 간격으로 신기능에 대한 모니터링이 필요하다.<sup>392,475</sup>

**Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir와 Dasabuvir:** Paritaprevir는 OATP1B1 빌리루빈 전달체 억제 효과를 가지므로 간접 빌리루빈을 증가시킬 수 있다. 이 조합은 약물 간 상호작용이 없는 raltegravir, enfuvirtide, tenofovir, emtricitabine, lamivudine, atazanavir, dolutegravir와 사용이 권고된다. Ritonavir는 항레트로바이러스 효과가 있으므로 HIV 중복 감염자에게 HIV에 대한 치료 없이 HCV 치료만 하는 경우 ritonavir에 의한 HIV PI에 대한 저항이 발생할 수 있으므로 HIV 중복 감염자에서 이 조합의 약물 치료를 할 경우 치료 시작 전에 반드시 HIV RNA의 억제가 선행되어야 한다. 특히 이 조합에는 100 mg의 ritonavir가 포함되어 있으므로 ritonavir를 포함한 HIV 치료제를 선택할 경우 ritonavir의 총 용량을 고려해야 하는데, 용량의 조절 후 HCV 치료가 종료되고 나면 다시 원 용량으로 투여한다. Efavirenz, rilpivirine, darunavir, ritonavir boosted lopinavir와의 사용은 권고되지 않는다. 그리고, 이 조합의 약물과 리바비린의 병합은 unboosted HIV PI, rilpivirine, efavirenz와 같이 사용하지 않는다. 이 조합의 약물을 efavirenz, emtricitabine, tenofovir와 같이 쓸 경우 위장관, 신경학적 부작용과 ALT 증가가 발생할 수 있다.<sup>392,476</sup>

## 2) 치료성적

HIV 중복감염된 간경변증이 없는 유전자형 1형 환자 50명에서 초치료로 12주간 ledipasvir/sofosbuvir 치료를 시행하였을 때 98%의 SVR를 보였다.<sup>475</sup> 20%의 간경변증 환자를 포함한 유전자형 1형 또는 4형 C형간염의 초치료 또는 재치료로 12주 동안의 ledipasvir/sofosbuvir 치료를 HIV 중복감염자 335명에서 시행하였을 때 96%의 SVR를 보였다.<sup>477</sup> HIV 중복감염된 간경변증 환자를 포함한 유전자형 1형 환자 63명에게 초치료 또는 재치료로 12주 또는 24주의 ombistavir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 리바비린과 함께 사용하였을 때 91-94%의 SVR를 보였다.<sup>476</sup> 간경변증 환자를 포함한 유전자형 1형 환자 112명과 114명에서 초치료 또는 재치료 24주의 sofosbuvir와 체중에 따른 리바비린을 사용하였을 때 각각 85%와 76%의 SVR를 보

였다.<sup>348,478</sup> 간경변증 환자를 포함한 153명의 HCV(유전자형 1-4형)와 HIV 중복 감염자에서 초치료 또는 재치료 약제로 12주 동안 daclatasvir와 sofosbuvir를 사용하였을 때 97-98%의 SVR를 보였다.<sup>311</sup>

간경변증 환자를 포함한 HCV 유전자형 2 또는 3형 68명에서 초치료로 12주, 2형 또는 3형 41명에서 재치료로 24주의 sofosbuvir와 체중에 따른 리바비린을 사용하였을 때 유전자형 2형에서 88%, 유전자형 3형에서 67%의 SVR를 보여주었다.<sup>478</sup> 동일한 용법으로 간경변증 환자를 포함한 163명의 HIV 중복감염자 중 초치료를 받는 유전자형 2형 환자는 12주, 유전자형 3형과 4형 그리고 재치료를 받는 유전자형 2형 환자에서는 24주 치료를 시행하였을 때 유전자형 2형에서 88%, 유전자형 3형에서 89%, 유전자형 4형에서 84%의 SVR를 보여주었다.<sup>348</sup>

HIV 중복감염인 HCV 유전자형 5형과 6형 환자에서 sofosbuvir를 투여한 임상 자료들은 부족하며, HIV 중복 감염자에서의 재치료, 또는 simeprevir 또는 sofosbuvir를 경험한 환자에서 재치료에 관한 자료들도 아직은 충분하지 않다.

페그인터페론 알파는 HCV 단독 감염자에서 권해지는 용량과 동일하게, 리바비린은 유전자형에 관계없이 체중에 따라 용량을 조절하며(75 kg 미만은 1,000 mg/d, 75 kg 이상은 1,200 mg/d),<sup>479</sup> 치료 기간은 일반적으로 48주를 권한다. 유전자형 2, 3형에서 RVR이 있는 경우 24주 단축 치료도 효과적일 수 있으며, 유전자형 1, 4형에서 pEVR이 있었으나 RVR이 없었던 경우 치료 기간을 60-72주까지 연장하는 것이 도움이 될 수 있다.<sup>479-483</sup>

#### 「권고사항」

1. 모든 HIV 감염자는 HCV 항체검사를 시행하여야 한다. (B1)
2. HCV 항체 양성인 경우, 또는 음성이지만 원인 불명의 간질환을 가진 HIV 감염자에서는 HCV 감염을 확인하기 위하여 혈중 HCV RNA를 검사한다. (B1)
3. HCV 치료를 위해 항레트로바이러스 치료를 중단하지 않는다. (B1)
4. HIV 중복감염자의 치료는 인터페론을 사용하지 않는 DAA 요법을 우선 고려하며 HCV 단독 감염자와 동일하게 치료한다. (B1)
5. HIV 중복감염자에서 DAA를 이용한 HCV 치료 시에는 약제 간 상호작용을 반드시 고려하고, 항레트로바이러스 치료제를 변경할 경우 HIV 감염치료 전문가와 협진한다. (A1)

6. HCV 단독 감염자에서 사용되는 용량의 페그인터페론 알파와 HCV 유전자형에 관계없이 체중에 따라 조절된 리바비린 병합요법으로 48주간 시행할 수 있다. (B2)

## 2. HBV 중복 감염 환자

HBV/HCV 중복감염자는 전 세계적으로 약 1천 5백만 명 가량으로 추산되는데,<sup>484</sup> 국내에서는 HCV 항체 양성자의 2.37%에서 HBV 중복감염이 있는 것으로 보고되었다.<sup>485</sup>

10년 이상의 추적관찰을 통한 자료에서 HCV 단독감염자에서의 간세포암종 발생률은 28%, HBV/HCV 중복감염자에서의 간세포암종 발생률은 45%로, 중복감염자에서 간세포암종의 발생률이 유의하게 높았다.<sup>486</sup> 또한 HBV 감염자에서도 HCV 중복감염이 있으면 HBV 단독 감염에 비해 중증간염과 전격성 간염의 위험도가 증가하고, 간경변증 및 간세포암종의 발생률이 높아진다.<sup>487-489</sup>

HBV 중복감염자에서는 HBV와 HCV의 증식 상태를 각각 평가하고, HCV 감염이 간질환의 주 원인이라면 HCV 단독 감염의 경우와 동일하게 치료를 권하며, 페그인터페론과 리바비린 병합요법의 경우 SVR은 HCV 단독감염자에서의 성적과 유사하다.<sup>490-492</sup> HBV의 중복 감염자에서 치료는 HCV 단독 감염자에서와 동일하며, 자료가 부족한 asunaprevir를 제외한 DAA 사용 시에 B형간염 치료제와의 약제간 상호작용의 위험은 낮지만, ledipasvir는 tenofovir와 같이 사용할 때 신독성을 증가시킬 수 있으므로 신기능에 대한 모니터링이 필요하다(표 15). HCV의 치료 중, 또는 치료 후 HCV RNA가 제거된 이후에 HBV의 재활성화가 일어날 수 있으며,<sup>485,493</sup> HBV의 유일한 증식이 확인되면 이에 대한 경구용 항바이러스제를 투약할 수 있다.<sup>494</sup>

**Table 15.** Concomitant Use of HBV and HCV Drugs\*

HBV drugs \ HCV drugs	Sofosbuvir	Ledipasvir/Sofosbuvir	Daclatasvir	Asunaprevir	Simeprevir	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir	Pegylated Interferon	Ribavirin
Adefovir	O	O	O	NA	O	O	△	NA
Entecavir	O	O	O	NA	O	O	NA	NA
Lamivudine	O	O	O	NA	O	O	△	△
Telbivudine	O	O	O	NA	O	O	X	NA
Tenofovir	O	△	O	NA	O	O	△	△

\*Presenting information is based on the data available until October 2015.

O = No clinical significant interaction expected.

△ = Potential interaction, may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration.

X = These drugs should not be coadministered.

NA = Data not available or has not been assessed.

### 「권고사항」

1. HBV/HCV 중복 감염자에서는 어떤 바이러스가 간질환의 원인이 되는지를 확인한 후 단독 감염과 동일한 기준에 의하여 치료를 권고하며, C형간염의 치료 중 또는 후에 HBV의 유의한 증식이 확인되면 HBV에 대한 경구용 항바이러스제의 투약을 고려한다. (B1)

## 혈우병/지중해빈혈증(Hemophilia/Thalassemia) 환자

혈우병이나 지중해빈혈증 환자들에서 HCV 감염이 동반되면 HCV 감염이 없는 경우에 비하여 사망률과 이환율이 유의하게 높다.<sup>495-499</sup> 따라서 이들에서도 HCV 치료를 적극적으로 고려하여야 한다.

혈액응고인자 VIII 또는 IX가 부족한 혈우병 A와 B는 자발적 출혈 또는 외상 후 출혈의 문제로 인해 여러 번에 걸친 과거 수혈로 HCV에 대한 노출이 많을 수 있다. 혈우병 환자에서 HIV의 중복 감염 여부는 간 이식의 금기가 아니며 간 이식의 적응증은 일반적인 상황과 동일하다.<sup>429</sup>

혈우병 동반과 무관하게 C형간염에서 페그인터페론과 리바바린의 병합요법 성적은 유사하였으며, 출혈과 동반된 부작용의 차이도 보이지 않았다.<sup>500,501</sup>

지중해빈혈증 환자에서는 리바비린에 의해 심한 빈혈이 발생할 수 있어 수혈을 요하는 경우가 30-40%에 달하며 혈색소치를 9-10 g/dL로 유지하기 위해 3-4주마다 수혈이 필요하다는 보고가 있다. 따라서 치료 중 혈액학적 부작용을 확인하기 위한 주의 깊은 모니터링이 필요하지만, 실제로 치료 중단이나 다른 주요 부작용이 더 증가되지는 않았다.<sup>495</sup>

**「권고사항」**

1. 혈액형 환자에서 HCV 치료는 출혈성 질환이 없는 HCV 감염자에서와 동일하다. (A1)
2. 지중해빈혈증 환자에서의 HCV 치료는 리바비린을 포함하지 않은 DAA를 이용한 치료가 권고되며 치료방법은 혈색소병증이 없는 환자와 동일하다. (B1)

**면역억제제 또는 항암화학요법 치료환자**

HCV의 재활성화는 일부 연구에서 HCV RNA의 재출현, 혹은 상승과 함께 ALT의 3배 이상 상승이 있는 경우로 정의한 바 있으나,<sup>502</sup> 아직 공통적으로 마련된 기준은 없으며 대개 혈중 ALT와 HCV RNA 상승을 기준으로 하고 있다.

면역억제제 또는 항암화학요법을 받는 환자에서 HCV의 재활성화는 HBV에 비하여 그 빈도가 매우 낮다고 알려져 있다.<sup>502-506</sup> 예를 들어, 한 연구에서는 B세포 비호치킨 림프종 환자 98명에서 항암치료를 하였을 때 HBV 재활성화율은 38% (3/8)였던 데 비해, HCV 재활성화율은 0% (0/11)였다.<sup>507</sup> 하지만, 또 다른 B세포 비호치킨 림프종 환자 연구에서는, 만성 HCV 감염 환자에서 ALT 상승 빈도가 HCV 감염이 없는 환자에서보다 유의하게 높아(26.3% vs. 2.1%) HCV 재활성화가 실제로 일어나며 임상적으로 유의한 합병증을 일으킬 수 있음을 시사하였다.<sup>508</sup>

HCV 재활성화는 혈액암 환자에서 더 흔하게 발생하는 것으로 보고되었으나<sup>504,509</sup> 고형암이나 조혈모세포 이식 환자에서도 발생하며,<sup>510-513</sup> 아직까지 HCV 재활성화를 예측할 수 있는 위험 인자는 알려지지 않았다. HCV 재활성화와 관련되어 보고된 사망률은 매우 적으나<sup>514</sup> 일단 HCV의 재활성화에 의하여 심한 간염이 발생하면 그로 인

한 사망률은 HBV의 경우와 유사하였다.<sup>515-517</sup>

면역억제제 또는 항암화학요법 중에 HCV 재활성화를 예방할 수 있는 방법은 아직까지 밝혀지지 않았고, 일단 면역억제제 또는 항암화학요법 도중에 HCV 재활성화가 발생하면 해당 약제 중단에 따른 불이익과 HCV 재활성화에 따른 위험성을 개별적으로 평가하여 신중하게 약제 중단을 고려하고 보존적인 치료를 하도록 한다. 추후 DAA를 이용하여 면역억제제 또는 항암화학요법 중 HCV 재활성화 예방과 치료를 도모하기 위한 연구가 필요하다.

## 소아

1996년 6-11세 소아 2,080명을 대상으로 시행한 국내 연구에서 HCV 항체 양성률은 0.82%였다.<sup>518</sup> 소아에서의 HCV 감염은 수혈이나 수직감염에 의한 경우가 가장 흔한 원인으로,<sup>519</sup> 수혈 후 발생하는 C형간염 환자는 1991년 선별 검사 도입 이후 국내 소아 연령에서는 거의 보고되지 않았다. 산모에서 HCV 감염률은 0.49-1.7%이며,<sup>16-18</sup> 국내 5천명과 2만명 이상의 산모를 대상으로 한 연구에서 HCV 항체 양성률은 0.42-0.44%로, HCV 항체 양성인 산모의 57-60%에서 HCV RNA 양성이었다.<sup>19,20</sup>

주산기 동안 HCV 전파는 1-6.2%로 보고되었는데<sup>67,69,520,521</sup> 제왕절개법으로 분만을 해도 HCV 전파의 위험성이 낮아진다는 근거는 약하다.<sup>522</sup> HCV 감염 산모의 모유에서 HCV가 확인되기는 하지만 모유를 통해서 HCV가 전파된다는 근거는 없기 때문에 HCV 감염 산모에서의 모유 수유는 금지되지 않으며, 소아에서 소아로의 수평감염은 드물어 학교생활이나 운동 등의 일상적인 활동을 제한할 필요는 없다.<sup>522</sup>

산모에서 생성된 항체가 신생아에게 전달될 수 있으므로, 소아에서의 항체검사는 18개월이 넘어서 하도록 권고된다.<sup>522-524</sup> 조기 진단을 원하는 경우에는 출생 후 1-2개월이 지난 후에 HCV RNA 검사를 시행할 수 있으나 출생 시 HCV RNA 검사의 민감도는 22%로 낮으므로 민감도가 85%가 되는 생후 6개월 이후에 검사하는 것이 바람직하다.<sup>523,525</sup>

소아에서의 HCV 감염의 자연 경과를 성인에 비하여 좀 더 높은 빈도로 자연적 완해가 이루어지고, 정상 ALT를 보이는 경향이 높으며,<sup>526</sup> 섬유화 진행 속도도 느리고 심한 형태의 간 손상을 보이는 경우도 드물다. 하지만, 소아 환자들은 성인에 비해 비교적 규칙적인 일과를 보내고 치료 순응도가 높은 경향을 보이므로 성인이 될 때까지

기다리지 않고 적극적으로 치료를 하자는 의견도 있다. 지속적으로 혈청 AST 또는 ALT가 높거나 간생검에서 진행된 간섬유화로 평가된 경우 치료를 적극적으로 고려하고, 혈청 AST 또는 ALT가 정상이거나 간생검에서 섬유화가 경하더라도 소아에서는 질병의 진행을 예측할 수 있는 수단이 충분하지 못하므로 치료를 고려할 수 있다.<sup>527</sup>

소아에서의 DAA 사용성적은 아직 충분하지 못하다.<sup>528</sup> 소아에서의 치료에 관한 과거 연구에서는 리바비린의 기형발생 잠재력 때문에 인터페론 알파 단독 치료에 국한되어 있었지만, 리바비린을 추가하였을 때 인터페론 알파 단독 치료와 비교하여 더 높은 SVR률이 보고되었고,<sup>529-533</sup> 성인에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법이 표준 치료법이 된 후 소아에서도 대부분의 연구에서 페그인터페론 알파와 리바비린을 사용하고 있다. 북미와 유럽에서는 3세 이상의 소아에서도 페그인터페론 알파의 사용이 허용되었다.<sup>527</sup>

소아에서 페그인터페론 알파는 2b는 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{wk}$ 의 용량으로, 2a는 180  $\mu\text{g}/1.73 \text{ m}^2/\text{wk}$ 의 용량으로 사용되며, 리바비린은 15 mg/kg/d의 용량으로 하루 2회 나누어 복용하도록 한다. 성인에서와 마찬가지로 유전자형 1, 4형에서는 48주 동안, 유전자형 2, 3형에서 24주 동안 투약한다.<sup>527</sup> 소아에서의 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 후 SVR은 인터페론 알파와 리바비린 병합요법의 결과보다 우수하여 유전자형 1형에서 47-53%, 유전자형 2, 3형에서 80-100%로 보고되었다.<sup>531-533</sup> 좋은 SVR을 예측할 수 있는 인자는 유전자형 2, 3형과 HCV RNA농도 < 600,000 IU/mL이다.<sup>529,532,533</sup>

### 「권고사항」

1. HCV 감염이 의심되는 소아에서의 진단 및 평가는 성인에서와 동일하게 진행한다. (B1)
2. 신생아에서 HCV 감염을 확인하기 위한 HCV 항체 검사는 산모에서 생성된 항체가 신생아에게로 전달될 수 있으므로 생후 18개월 이상 지난 이후에 시행할 것을 권고한다. 조기 진단을 원하는 경우 출생 후 6개월이 지난 후에 HCV RNA 검사를 시행할 수 있다. (B2)
3. HCV에 감염된 3세 이상 소아에서 치료대상 여부 평가는 성인과 동일한 기준을 따른다. (B1)
4. 소아에서의 치료는 페그인터페론 알파-2b,  $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{wk}$ , 또는 페그인터페론 알파-2a,  $180 \mu\text{g}/1.73 \text{m}^2/\text{wk}$ 와 리바비린  $15 \text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ 를 유전자형 1, 4형에서는 48주간, 유전자형 2, 3형에서는 24주간 투여한다. (B1)

## REFERENCES

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
2. Suh DJ, Jeong SH. Current status of hepatitis C virus infection in Korea. *Intervirolgy* 2006;49:70-75.
3. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl):S45-S57.
4. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333-1342.
5. Kim YS, Pai CH, Chi HS, Kim DW, Min YI, Ahn YO. Prevalence of hepatitis C virus antibody among Korean adults. *J Korean Med Sci* 1992;7:333-336.
6. Jeong TH, Jeon TH. PCR prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in the adult population of Ulsan. *J Korean Acad Fam Med* 1998;19:364-373.
7. Na HY, Park MH, Park KS, Sohn YH, Joo YE, Kim SJ. Geographic characteristics of positivity of anti - HCV and Chonnam province: survey data of 6, 790 health screenees. *Korean J Gastroenterol* 2001;38:177-184.
8. Park KS, Lee YS, Lee SG, Hwang JY, Chung WJ, Cho KB, et al. A study on markers of viral hepatitis in adults living in Daegu and Gyungbuk area. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:473-479.
9. Seo WT, Lee SS. A study on positive rate of HBs Ag, HBs Ab and anti-HCV in Korean adults. *Korean J Blood Transfus* 1998;9:259-272.
10. Shin HR. Epidemiology of hepatitis C virus in Korea. *Intervirolgy* 2006;49:18-22.
11. Kim do Y, Kim IH, Jeong SH, Cho YK, Lee JH, Jin YJ, et al. A nationwide seroepidemiology of hepatitis C virus infection in South Korea. *Liver Int* 2013;33:586-594.
12. Kim KA, Jeong SH, Jang ES, Kim YS, Lee YJ, Jung EU, et al. Geographic differences in the epidemiological features of HCV infection in Korea. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:361-367.
13. Oh HB, Hwang YS, Cho YJ, Kim DS, Kim SI. Experience of anti-HCV antibody immunoblot test in Korean blood donors. *Korean J Blood Transfus* 1997;8:1-8.
14. Oh DJ, Park YM, Seo YI, Lee JS, Lee JY. Prevalence of hepatitis C virus infections and distribution of hepatitis C virus genotypes among Korean blood donors. *Ann Lab Med* 2012;32:210-215.
15. Kim MJ, Park Q, Min HK, Kim HO. Residual risk of transfusion-transmitted infection with human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Korea from 2000 through 2010. *BMC Infect Dis* 2012;12:160.
16. Moriya T, Sasaki F, Mizui M, Ohno N, Mohri H, Mishiro S, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. *Biomed Pharmacother* 1995;49:59-64.
17. Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Kaji S, Iitsuka T, Hoshika T, et al. Prospective reevalua-

- tion of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000;182:1511-1514.
18. Claret G, Noguera A, Esteva C, Munoz-Almagro C, Sanchez E, Fortuny C. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection in Barcelona, Spain: a prospective study. *Eur J Pediatr* 2007;166:1297-1299.
  19. Kim YW, Lee JM, Kim GJ, Lee HM, Kim SY, Lee JS, et al. Hepatitis C virus infection in pregnancy. *Korean J Obstet Gynecol* 2000;43:597-603.
  20. Kang MJ, Kim HJ, Park KJ, Kang KH, Ahn HS. Prevalence of HCV infection in pregnant women and vertical transmission. *Korean J Obstet Gynecol* 2004;47:2045-2050.
  21. Lee JM, Lee JM, Yoo HS, Jang UK, Kim DJ, Kim YB, et al. The prevalence of anti-HCV positivity in healthy Korean children. *Korean J Hepatol* 1996;2:160-165.
  22. Kim HS, Choo DH. Prevalence of hepatitis C, B and human immunodeficiency virus among drug users and chronic alcoholic patients in Korea. *Korean J Med* 1997;52:754-762.
  23. Lee SW, Kim SY, Kim JK. Seropositivity of anti-HCV in intravenous drug abusers. *J Korean Acad Fam Med* 1997;18:1508-1518.
  24. Yun H, Kim D, Kim S, Kang S, Jeong S, Cheon Y, et al. High prevalence of HBV and HCV infection among intravenous drug users in Korea. *J Med Virol* 2008;80:1570-1575.
  25. Min JA, Yoon Y, Lee HJ, Choi J, Kwon M, Kim K, et al. Prevalence and associated clinical characteristics of hepatitis B, C, and HIV infections among injecting drug users in Korea. *J Med Virol* 2013;85:575-582.
  26. Macias J, Palacios RB, Claro E, Vargas J, Vergara S, Mira JA, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int* 2008;28:781-786.
  27. Kim H, Kim KT, Yoo JH, Kim BI, Lee SJ, Lee EJ, 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.
  28. Shin YH, Kim HK, Choi SD, Kim YS, Shin HS, Won YJ, et al. Prevalence of anti-HCV in hemodialysis patients in Taegu and Gyeongbuk, Korea. *Korean J Med* 1998;54:640-646.
  29. ESRD Registry Committee, Korean Society of Nephrology. Current renal replacement therapy in Korea: Insan memorial dialysis registry, 2014. *Kidney Res Clin Pract* 2015;117-136.
  30. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajjic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831-837.
  31. Kim O, Kim SS, Park MS, Suh SD, Lee MW, Kim KS, et al. Seroprevalence of sexually transmitted viruses in Korean populations including HIV-seropositive individuals. *Int J STD AIDS* 2003;14:46-49.
  32. Lee SH, Kim KH, Lee SG, Chen DH, Jung DS, Moon CS, et al. Trends of mortality and cause of death among HIV-infected patients in Korea, 1990-2011. *J Korean Med Sci* 2013;28:67-73.
  33. Kim SY, Kook JH, Choi IS, Kim SJ, Kook H, Hwang TJ. Viral hepatitis and change of lymphocyte subpopulation in hemophiliacs in Chonnam KwangJu area. *Korean J Blood Transfus* 2002;13:43-51.

34. Korea Hemophilia Association. 2012 Korean hemophilia annual report. Seoul: Korea Hemophilia Association, 2012.
35. Choi SH. The prevalence of hepatitis C virus infection in leprosy patients. *Korean J Gastroenterol* 1997;30:486-494.
36. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29 Suppl 1:74-81.
37. Williams IT, Bell BP, Kuhnert W, Alter MJ. Incidence and transmission patterns of acute hepatitis C in the United States, 1982-2006. *Arch Intern Med* 2011;171:242-248.
38. La Torre G, Gualano MR, Semyonov L, Nicolotti N, Ricciardi W, Boccia A. Hepatitis C Virus infections trends in Italy, 1996-2006. *Hepat Mon* 2011;11:895-900.
39. Oh HB, Hwang YS, Kim DS, Kim SI, Lee SY, Han KS. Study on the seroincidence of hepatitis C virus infection among blood donors in Korea. *Korean J Blood Transfus* 1997;8:33-41.
40. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148-162.
41. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol* 2007;42:513-521.
42. Shin HR, Kim JY, Kim JI, Lee DH, Yoo KY, Lee DS, et al. Hepatitis B and C virus prevalence in a rural area of South Korea: the role of acupuncture. *Br J Cancer* 2002;87:314-318.
43. Cho EJ, Jeong SH, Han BH, Lee SU, Yun BC, Park ET. Hepatitis C virus (HCV) genotypes and the influence of HCV subtype 1b on the progression of chronic hepatitis C in Korea: a single center experience. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:219-224.
44. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009;50:1142-1154.
45. Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir Ther* 2005;10:1-11.
46. Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion* 2005;45:254-264.
47. Vermeulen M, Lelie N, Sykes W, Crookes R, Swanevelter J, Gaggia L, et al. Impact of individual-donation nucleic acid testing on risk of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus transmission by blood transfusion in South Africa. *Transfusion* 2009;49:1115-1125.
48. Shan H, Ren FR, Zhao HY, Zhang YZ, Wen GX, Yao FZ, et al. A multi-Chinese blood center study testing serologic-negative donor samples for hepatitis C virus and human immunodeficiency virus with nucleic acid testing. *Transfusion* 2007;47:2011-2016.
49. Papatheodoridis G, Hatzakis A. Public health issues of hepatitis C virus infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:371-380.
50. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011;378:571-583.
51. Kermode M. Unsafe injections in low-income country health settings: need for injection safety promotion to prevent the spread of blood-borne viruses. *Health Promot Int* 2004;19:

95-103.

52. Deterding K, Wiegand J, Gruner N, Hahn A, Jackel E, Jung MC, et al. The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. *Z Gastroenterol* 2009;47:531-540.
53. Gutelius B, Perz JF, Parker MM, Hallack R, Stricof R, Clement EJ, et al. Multiple clusters of hepatitis virus infections associated with anesthesia for outpatient endoscopy procedures. *Gastroenterology* 2010;139:163-170.
54. Hayes MO, Harkness GA. Body piercing as a risk factor for viral hepatitis: an integrative research review. *Am J Infect Control* 2001;29:271-274.
55. Ernst E, Sherman KJ. Is acupuncture a risk factor for hepatitis? Systematic review of epidemiological studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1231-1236.
56. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010;14:e928-e940.
57. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(3 Suppl 1):62S-65S.
58. Tomkins SE, Elford J, Nichols T, Aston J, Cliffe SJ, Roy K, et al. Occupational transmission of hepatitis C in healthcare workers and factors associated with seroconversion: UK surveillance data. *J Viral Hepat* 2012;19:199-204.
59. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections. *Am J Infect Control* 1995;23:273-277.
60. Lanphear BP, Linnemann CC Jr, Cannon CG, DeRonde MM, Pendy L, Kerley LM. Hepatitis C virus infection in healthcare workers: risk of exposure and infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:745-750.
61. Ryoo SM, Kim WY, Kim W, Lim KS, Lee CC, Woo JH. Transmission of hepatitis C virus by occupational percutaneous injuries in South Korea. *J Formos Med Assoc* 2012;111:113-117.
62. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology* 2010;52:1497-1505.
63. Yaphe S, Bozinoff N, Kyle R, Shivkumar S, Pai NP, Klein M. Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: a systematic review. *Sex Transm Infect* 2012;88:558-564.
64. Prasad MR, Honegger JR. Hepatitis C virus in pregnancy. *Am J Perinatol* 2013;30:149-159.
65. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S106-S113.
66. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2009;81:836-843.
67. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex--but not elective cesarean section--effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005;192:1872-1879.
68. Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA + /HIV- mothers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:255-260.
69. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feed-

- ing on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. *BJOG* 2001;108:371-377.
70. Indolfi G, Nesi A, Resti M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *J Med Virol* 2013;85:608-614.
  71. Seong MH, Kil H, Kim YS, Bae SH, Lee YJ, Lee HC, et al. Clinical and epidemiological features of hepatitis C virus infection in South Korea: a prospective, multicenter cohort study. *J Med Virol* 2013;85:1724-1733.
  72. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, 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.
  73. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:401-412.
  74. Corey KE, Mendez-Navarro J, Gorospe EC, Zheng H, Chung RT. Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2010;17:201-207.
  75. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625-633.
  76. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000;20:17-35.
  77. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-88.
  78. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992;16:273-281.
  79. Lehmann M, Meyer MF, Monazahian M, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H. High rate of spontaneous clearance of acute hepatitis C virus genotype 3 infection. *J Med Virol* 2004;73:387-391.
  80. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003;37:60-64.
  81. Kim KA, Lee JS, Yang JH, Moon YS, Lee WJ. Natural history of acute symptomatic hepatitis C in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:105-109.
  82. Kim JY, Won JE, Jeong SH, Park SJ, Hwang SG, Kang SK, et al. Acute hepatitis C in Korea: different modes of infection, high rate of spontaneous recovery, and low rate of seroconversion. *J Med Virol* 2011;83:1195-1202.
  83. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.
  84. Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke HD, et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology* 2010;139:1586-1592, 1592.e1.
  85. Rao HY, Sun DG, Jiang D, Yang RF, Guo F, Wang JH, et al. IL28B genetic variants and gender are associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2012;19:173-181.

86. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-1466.
87. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; 48:418-431.
88. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349:825-832.
89. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-148.
90. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-1310.
91. Gomez EV, Rodriguez YS, Bertot LC, Gonzalez AT, Perez YM, Soler EA, et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: a prospective long-term study. *J Hepatol* 2013;58:434-444.
92. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-472.
93. Sinn DH, Paik SW, Kil JS, Kang P, Song SM, Gwak GY, et al. Incidence and risk factors for disease progression in Korean patients with chronic hepatitis C. *Clin Mol Hepatol* 2007; 13(Suppl):S19.
94. Lee SS, Jeong SH, Jang ES, Kim YS, Lee YJ, Jung EU, et al. Prospective cohort study on the outcomes of hepatitis C virus-related cirrhosis in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1281-1287.
95. Zarski JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP, Sturm N, Garcia-Kennedy R, Hodaj E, et al. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003;38:307-314.
96. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120-124.
97. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805-809.
98. Noda K, Yoshihara H, Suzuki K, Yamada Y, Kasahara A, Hayashi N, et al. Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma--its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20(1 Suppl):95A-100A.
99. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2408-2414.
100. Ohki T, Tateishi R, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, et al. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:459-464.

101. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-1364.
102. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Matsumoto K, Saeki A, Yanagi K, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003;97:3036-3043.
103. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol* 2001;34:730-739.
104. Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Hiraide A, Saisho H. Significance of prior hepatitis B virus infection in the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2003;48:1786-1792.
105. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Lin ZY, Tsai JH. Independent and additive effect modification of hepatitis C and B viruses infection on the development of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1996;24:271-276.
106. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-290.
107. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.
108. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Ward JW. Hepatitis C virus testing of persons born during 1945-1965: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2012;157:817-822.
109. Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013;159:349-357.
110. Rein DB, Smith BD, Wittenborn JS, Lesesne SB, Wagner LD, Roblin DW, et al. The cost-effectiveness of birth-cohort screening for hepatitis C antibody in U.S. primary care settings. *Ann Intern Med* 2012;156:263-270.
111. Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y, Akazawa K. Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups. *Tohoku J Exp Med* 2008;215:33-42.
112. Sroczynski G, Esteban E, Conrads-Frank A, Schwarzer R, Muhlberger N, Wright D, et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of screening for hepatitis C virus infection. *Eur J Public Health* 2009;19:245-253.
113. Ki M, Choi HY, Jang ES, Jeong SH. Direct medical cost for hepatitis C virus infection in South Korea, 2009-2013 [Abstract]. *The Liver Week 2015* 2015:110A.
114. Kim DY, Han KH, Jun B, Kim TH, Park S, Ward T, et al. Cost-effectiveness of one-time screening for HCV in South Korea [Abstract]. *The Liver Week 2015* 2015:23A.
115. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:1554-1568.

116. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C, et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat* 2001;8:87-95.
117. Abdel-Hamid M, El-Daly M, El-Kafrawy S, Mikhail N, Strickland GT, Fix AD. Comparison of second- and third-generation enzyme immunoassays for detecting antibodies to hepatitis C virus. *J Clin Microbiol* 2002;40:1656-1659.
118. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S65-S73.
119. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;27:1700-1702.
120. Stramer SL, Caglioti S, Strong DM. NAT of the United States and Canadian blood supply. *Transfusion* 2000;40:1165-1168.
121. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-3):1-13, 15; quiz CE11-14.
122. Moretti M, Pieretti B, Masucci A, Sisti D, Rocchi M, Delprete E. Role of signal-to-cutoff ratios in hepatitis C virus antibody detection. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19:1329-1331.
123. Lee SR, Kardos KW, Schiff E, Berne CA, Mounzer K, Banks AT, et al. Evaluation of a new, rapid test for detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid. *J Virol Methods* 2011;172:27-31.
124. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392-420.
125. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1992;327:1899-1905.
126. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
127. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-264.
128. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000;38:575-577.
129. Meyer zum Buschenfelde KH, Gerken G, Manns M. Hepatitis C virus (HCV) and autoimmune liver diseases. *Arch Virol Suppl* 1992;4:201-204.
130. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA* 2007;297:724-732.
131. Sarrazin C, Teuber G, Kokka R, Rabenau H, Zeuzem S. Detection of residual hepatitis C virus RNA by transcription-mediated amplification in patients with complete virologic response according to polymerase chain reaction-based assays. *Hepatology* 2000;32(4 Pt 1):818-823.
132. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Le Breton V, Le Guludec G, Castelnau C, Akremi R, et al. A new step toward standardization of serum hepatitis C virus-RNA quantification in patients

- with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:726-729.
133. Pradat P, Chossegras P, Bailly F, Pontisso P, Saracco G, Sauleda S, et al. Comparison between three quantitative assays in patients with chronic hepatitis C and their relevance in the prediction of response to therapy. *J Viral Hepat* 2000;7:203-210.
  134. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. Performance of the Abbott real-time PCR assay using m2000sp and m2000rt for hepatitis C virus RNA quantification. *J Clin Microbiol* 2009;47:1726-1732.
  135. Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:3880-3891.
  136. Vermehren J, Yu ML, Monto A, Yao JD, Anderson C, Bertuzis R, et al. Multi-center evaluation of the Abbott RealTime HCV assay for monitoring patients undergoing antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 2011;52:133-137.
  137. Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M, Hezode C, Darthuy F, Remire J, Dhumeaux D. Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. *Hepatology* 2000;32:654-659.
  138. Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO Collaborative Study Group. *Vox Sang* 1999;76:149-158.
  139. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2007;13:2461-2466.
  140. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005;5:215-229.
  141. Wieland SF, Chisari FV. Stealth and cunning: hepatitis B and hepatitis C viruses. *J Virol* 2005;79:9369-9380.
  142. Nguyen TT, Sedghi-Vaziri A, Wilkes LB, Mondala T, Pockros PJ, Lindsay KL, et al. Fluctuations in viral load (HCV RNA) are relatively insignificant in untreated patients with chronic HCV infection. *J Viral Hepat* 1996;3:75-78.
  143. Ferreira-Gonzalez A, Shiffman ML. Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis* 2004;24 Suppl 2:9-18.
  144. Pawlotsky JM, Prescott L, Simmonds P, Pellet C, Laurent-Puig P, Labonne C, et al. Serological determination of hepatitis C virus genotype: comparison with a standardized genotyping assay. *J Clin Microbiol* 1997;35:1734-1739.
  145. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962-973.
  146. 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.
  147. Smith DB, Mellor J, Jarvis LM, Davidson F, Kolberg J, Urdea M, et al. Variation of the hepatitis C virus 5' non-coding region: implications for secondary structure, virus detection and typing. The International HCV Collaborative Study Group. *J Gen Virol* 1995;76(Pt 7):1749-1761.

148. Park JC, Kim JM, Kwon OJ, Lee KR, Chai YG, Oh HB. Development and clinical evaluation of a microarray for hepatitis C virus genotyping. *J Virol Methods* 2010;163:269-275.
149. Chen Z, Weck KE. Hepatitis C virus genotyping: interrogation of the 5' untranslated region cannot accurately distinguish genotypes 1a and 1b. *J Clin Microbiol* 2002;40:3127-3134.
150. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One* 2009;4:e8209.
151. Hong SK, Cho SI, Ra EK, Kim EC, Park JS, Park SS, et al. Evaluation of two hepatitis C virus genotyping assays based on the 5' untranslated region (UTR): the limitations of 5' UTR-based assays and the need for a supplementary sequencing-based approach. *J Clin Microbiol* 2012;50:3741-3743.
152. Cai Q, Zhao Z, Liu Y, Shao X, Gao Z. Comparison of three different HCV genotyping methods: core, NS5B sequence analysis and line probe assay. *Int J Mol Med* 2013;31:347-352.
153. McCormick AL, Macartney MJ, Abdi-Abshir I, Labbett W, Smith C, Irish D, et al. Evaluation of sequencing of HCV core/E1, NS5A and NS5B as a genotype predictive tool in comparison with commercial assays targeting 5'UTR. *J Clin Virol* 2015;66:56-59.
154. Germer JJ, Rys PN, Thorvilson JN, Persing DH. 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.
155. Romano KP, Ali A, Royer WE, Schiffer CA. Drug resistance against HCV NS3/4A inhibitors is defined by the balance of substrate recognition versus inhibitor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:20986-20991.
156. Kuntzen T, Timm J, Berical A, Lennon N, Berlin AM, Young SK, et al. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naive patients. *Hepatology* 2008;48:1769-1778.
157. Lenz O, Fevery B, Verbinnen T, Tambuyzer L, Vijgen L, Peeters M, et al. Resistance analyses of HCV isolates from patients treated with simeprevir in phase 2b/3 studies. [Abstract]. *Hepatology* 2013;58:743A.
158. Lenz O, Verbinnen T, Fevery B, Tambuyzer L, Vijgen L, Peeters M, et al. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. *J Hepatol* 2015;62:1008-1014.
159. Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Seko Y, Kawamura Y, et al. Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b. *J Clin Virol* 2012;54:352-354.
160. Karino Y, Toyota J, Ikeda K, Suzuki F, Chayama K, Kawakami Y, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *J Hepatol* 2013;58:646-654.
161. Pawlotsky JM. Drug resistance: prevalence and clinical implications during the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Liver Disease* 2012;1:58-61.
162. Halfon P, Sarrazin C. Future treatment of chronic hepatitis C with direct acting antivirals: is resistance important? *Liver Int* 2012;32 Suppl 1:79-87.
163. McPhee F, Suzuki Y, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, et al. High Sustained

- Virologic Response to Daclatasvir Plus Asunaprevir in Elderly and Cirrhotic Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b Without Baseline NS5A Polymorphisms. *Adv Ther* 2015;32:637-649.
164. McPhee F, Hernandez D, Yu F, Ueland J, Monikowski A, Carifa A, et al. Resistance analysis of hepatitis C virus genotype 1 prior treatment null responders receiving daclatasvir and asunaprevir. *Hepatology* 2013;58:902-911.
  165. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012;366:216-224.
  166. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2012;55:742-748.
  167. Pasquinelli C, McPhee F, Eley T, Villegas C, Sandy K, Sheridan P, et al. Single- and multiple-ascending-dose studies of the NS3 protease inhibitor asunaprevir in subjects with or without chronic hepatitis C. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1838-1844.
  168. Nguyen LT, Gray E, Dean J, Carr M, Connell J, De Gascun C, et al. Baseline prevalence and emergence of protease inhibitor resistance mutations following treatment in chronic HCV genotype 1-infected individuals. *Antivir Ther* 2015. [Epub ahead of print]
  169. Shepherd SJ, Abdelrahman T, MacLean AR, Thomson EC, Aitken C, Gunson RN. Prevalence of HCV NS3 pre-treatment resistance associated amino acid variants within a Scottish cohort. *J Clin Virol* 2015;65:50-53.
  170. Jensen SB, Serre SB, Humes DG, Ramirez S, Li YP, Bukh J, et al. Substitutions at Hepatitis C Virus Genotypes 2-6 NS3 Residues 155, 156, or 168 Induce Complex Patterns of Protease Inhibitor Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:7426-7436.
  171. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol* 2015. [Epub ahead of print]
  172. Lawitz EJ, Gruener D, Hill JM, Marbury T, Moorehead L, Mathias A, et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled, 3-day, dose-ranging study of GS-5885, an NS5A inhibitor, in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Hepatol* 2012;57:24-31.
  173. Kwon HJ, Xing W, Chan K, Niedziela-Majka A, Brendza KM, Kirschberg T, et al. Direct binding of ledipasvir to HCV NS5A: mechanism of resistance to an HCV antiviral agent. *PLoS One* 2015;10:e0122844.
  174. Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 1997;1:559-568, vi-vii.
  175. U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for post-exposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001;50(RR-11):1-52.
  176. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo CG, et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep* 2012;61(RR-4):1-32.
  177. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Yamazaki C, Okamoto H, Tsuda F, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992;16:1109-1114.

178. Kubitschke A, Bahr MJ, Aslan N, Bader C, Tillmann HL, Sarrazin C, et al. Induction of hepatitis C virus (HCV)-specific T cells by needle stick injury in the absence of HCV-viraemia. *Eur J Clin Invest* 2007;37:54-64.
179. Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis* 2005;25:52-64.
180. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-293.
181. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
182. Park YN, Kim Hg, Chon CY, Park JB, Sohn JH, Yang SH, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis standardized guideline proposed by the Korean study group for the pathology of digestive diseases. *Korean J Pathol* 1999;33:337-346.
183. Levine RA, Sanderson SO, Ploutz-Snyder R, Murray F, Kay E, Hegarty J, et al. Assessment of fibrosis progression in untreated irish women with chronic hepatitis C contracted from immunoglobulin anti-D. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1271-1277.
184. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005;9:383-398, vi.
185. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000;133:665-675.
186. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Le Breton V, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001;34:1000-1005.
187. Shiffman ML, Diago M, Tran A, Pockros P, Reindollar R, Prati D, et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:645-652.
188. Boccatto S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegna L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006;13:297-302.
189. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334-1340.
190. Fontaine H, Nalpas B, Poulet B, Carnot F, Zylberberg H, Brechot C, et al. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001;32:904-909.
191. Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S, Leandro G, Male PJ, Giostra E, et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut* 2004;53:406-412.
192. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:75-85.
193. Olynyk JK, Reddy KR, Di Bisceglie AM, Jeffers LJ, Parker TI, Radick JL, et al. Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995;108:1104-1109.
194. Westin J, Lagging M, Dhillion AP, Norkrans G, Romero AI, Pawlotsky JM, et al. Impact of hep-

- atic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection. *J Viral Hepat* 2007;14:29-35.
195. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallee M, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;40:484-490.
  196. Fontana RJ, Israel J, LeClair P, Banner BF, Tortorelli K, Grace N, et al. Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis C: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2000;31:730-736.
  197. Reiss G, Keeffe EB. Role of liver biopsy in the management of chronic liver disease: selective rather than routine. *Rev Gastroenterol Disord* 2005;5:195-205.
  198. Crockett SD, Kaltenbach T, Keeffe EB. Do we still need a liver biopsy? Are the serum fibrosis tests ready for prime time? *Clin Liver Dis* 2006;10:513-534, viii.
  199. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S152-160.
  200. Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000;32:477-481.
  201. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Prysopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-2618.
  202. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S113-S120.
  203. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, Thabut D, Massard J, Moussalli J, et al. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antivir Ther* 2010;15:617-631.
  204. Colletta C, Smirne C, Fabris C, Toniutto P, Rapetti R, Minisini R, et al. Value of two non-invasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005;42:838-845.
  205. Halfon P, Bourliere M, Deydier R, Botta-Fridlund D, Renou C, Tran A, et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:547-555.
  206. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Harris S, Cross R, Manos MM, et al. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2011;18:23-31.
  207. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:44-48.
  208. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-992.
  209. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007;46:912-921.

210. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004;3:8.
211. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51:1867-1873.
212. Boursier J, Bacq Y, Halfon P, Leroy V, de Ledinghen V, de Muret A, et al. Improved diagnostic accuracy of blood tests for severe fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:28-38.
213. Patel K, Benhamou Y, Yoshida EM, Kaita KD, Zeuzem S, Torbenson M, et al. An independent and prospective comparison of two commercial fibrosis marker panels (HCV FibroSURE and FIBROSpect II) during albinterferon alfa-2b combination therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009;16:178-186.
214. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
215. Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:386-390.
216. Giannini E, Rizzo D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003;163:218-224.
217. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726-736.
218. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325.
219. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
220. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009;16:300-314.
221. Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:163-173.
222. Kim BK, Fung J, Yuen MF, Kim SU. Clinical application of liver stiffness measurement using transient elastography in chronic liver disease from longitudinal perspectives. *World J Gastroenterol* 2013;19:1890-1900.
223. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380-384.
224. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for de-

- tection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008;47:592-595.
225. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-847.
  226. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
  227. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-974.
  228. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013-1021.
  229. Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath PS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology* 2008;47:332-342.
  230. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19:e212-e219.
  231. Lee Y, Lee JM, Lee JE, Lee KB, Lee ES, Yoon JH, et al. MR elastography for noninvasive assessment of hepatic fibrosis: reproducibility of the examination and reproducibility and repeatability of the liver stiffness value measurement. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:326-331.
  232. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593-1601.
  233. Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014;384:1597-1605.
  234. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-221.
  235. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:517-524.
  236. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
  237. Pradat P, Tillmann HL, Sauleda S, Braconier JH, Saracco G, Thursz M, et al. Long-term follow-up of the hepatitis C HENCORE cohort: response to therapy and occurrence of liver-related complications. *J Viral Hepat* 2007;14:556-563.
  238. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005;142:105-114.

239. Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Maruyama T, et al. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study. *J Hepatol* 2013;58: 495-501.
240. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol* 2008;49:175-183.
241. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegno L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579-587.
242. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Antiviral therapy of symptomatic HCV-associated mixed cryoglobulinemia: meta-analysis of clinical studies. *J Med Virol* 2013;85:1019-1027.
243. Feng B, Eknoyan G, Guo ZS, Jadoul M, Rao HY, Zhang W, et al. Effect of interferon-alpha-based antiviral therapy on hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:640-646.
244. Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; 42:255-262.
245. 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.
246. Hagihara H, Nouse K, Kobayashi Y, Iwasaki Y, Nakamura S, Kuwaki K, et al. Effect of pegylated interferon therapy on intrahepatic recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2011;16:210-220.
247. Singal AK, Freeman DH Jr, Anand BS. Meta-analysis: interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32: 851-858.
248. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology* 2013;144:1450-1455.e2.
249. Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2008;47:43-50.
250. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954-960.
251. Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:832-836.
252. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YH, Hou NJ, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:1884-1893.

253. Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:397-404.
254. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
255. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.
256. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005;43:425-433.
257. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086-1097.
258. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007;46:1688-1694.
259. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
260. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669-1679.e3.
261. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
262. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
263. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:120-129.e18.
264. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
265. Park SH, Park CK, Lee JW, Kim YS, Jeong SH, Kim YS, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Korea: a multi-center, retrospective observational study. *Gut Liver* 2012;6:98-106.
266. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129:522-527.
267. Muir AJ, Bornstein JD, Killenbergh PG. Atlantic Coast Hepatitis Treatment Group. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic

- whites. *N Engl J Med* 2004;350:2265-2271.
268. Dai CY, Huang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, et al. Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2009;50:712-718.
269. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-641.
270. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-1109.
271. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010;139:821-827, 827.e1.
272. Lyoo K, Song MJ, Hur W, Choi JE, Hong SW, Kim CW, et al. Polymorphism near the IL28B gene in Korean hepatitis C virus-infected patients treated with peg-interferon plus ribavirin. *J Clin Virol* 2011;52:363-366.
273. Jeong SH, Jung YK, Yang JW, Park SJ, Kim JW, Kwon OS, et al. Efficacy of peginterferon and ribavirin is associated with the IL28B gene in Korean patients with chronic hepatitis C. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:360-367.
274. Jung YK, Kim JH, Ahn SM, Yang JW, Park SJ, Kim JW, et al. Role of interleukin 28B-related gene polymorphisms in chronic hepatitis C and the response to antiviral therapy in Koreans. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:644-650.
275. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069.
276. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-1898.
277. Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S, Gordon SC, Mangia A, Kwo P, et al. Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials. *Hepatology* 2015;62:25-30.
278. Jacobson IM, Kwo PY, Kowdley KV, Yang JC, Zhu Y, Hyland RH, et al. Virologic response rates to all oral fixed-dose combination ledipasvir/sofosbuvir regimens are similar in patients with and without traditional negative predictive factors in phase 3 clinical trials [Abstract]. *Hepatology* 2014;60:1141A-1142A.
279. Bourliere M, Sulkowski MS, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, et al. An integrated safety and efficacy analysis of > 500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin [Abstract]. *Hepatology* 2014;60:239A.
280. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-1603.
281. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983-1992.
282. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombi-

- tasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973-1982.
283. Feld J, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Turquoise-III: safety and efficacy of 12-week ribavirin-free treatment for patients with HCV genotype 1b and cirrhosis [Abstract]. *J Viral Hepat* 2015;22:135A.
284. Kao JH, Peng CY, Chang TT, Heo J, Chu CJ, Lee YJ, et al. All-oral dual Therapy with daclatasvir and asunaprevir in patients in Korea and Taiwan with HCV genotype 1b infection [Abstract]. *Hepatol Int* 2015;9:74A-75A.
285. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756-1765.
286. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Rojter S, Schiff E, et al. A Phase 3, randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of 12 and 8 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and-experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis: OPTIMIST-1 [Abstract]. *J Hepatol* 2015;62:270A.
287. Lawitz E, Matusow G, De Jesus E, Yoshida E, Felizarta F, Ghalib R, et al. A phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve or-experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: Optimist-2 [Abstract]. *J Hepatol* 2015;62:264A-265A.
288. Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population [Abstract]. *Hepatology* 2014;60:220A.
289. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013;381:2100-2107.
290. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403-413.
291. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:414-426.
292. Afdhal NH, McHutchison JG, Zeuzem S, Mangia A, Pawlotsky JM, Murray JS, et al. Hepatitis C pharmacogenetics: state of the art in 2010. *Hepatology* 2011;53:336-345.
293. Jeong SW, Kim JD, Woo HY, You CR, Lee SW, Song MJ, et al. Impact of adherence to peginterferon-ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients on achieving a sustained virologic response. *Korean J Hepatol* 2009;15:338-349.
294. Kang MJ, Jung EU, Park SW, Choi P, Kim JH, Park SJ, et al. Effects of pegylated interferon and

- ribavirin in Korean patients with chronic hepatitis C virus infection. *Korean J Hepatol* 2008;14:318-330.
295. Kwon JH, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Byun KS, Paik SW, et al. Assessment of the efficacy of reducing peginterferon alpha-2a and ribavirin dose on virologic response in Koreans with chronic hepatitis C. *Korean J Intern Med* 2009;24:203-211.
296. Park SH, Park CK, Lee JW, Kim YS, Jeong SH, Kim YS, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Korea: a multi-center, retrospective observational study. *Gut Liver* 2012;6:98-106.
297. Sinn DH, Shin SR, Kil JS, Kim J, Gwak GY, Choi MS, et al. Efficacy of peg-interferon-alpha-2a plus ribavirin for patients aged 60 years and older with chronic hepatitis C in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:469-476.
298. Park SY, Rim MY, Yo IK, Ha MS, Kim JS, Lee JW, et al. Efficacy of peginterferon and ribavirin combination therapy of chronic hepatitis C: a pooled analysis. *Korean J Gastroenterol* 2012;60:306-314.
299. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600-609.
300. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-1493.
301. Ahn SH, Jeong S, Paik S, Yang J, Mo H, Ga B, et al. Korean patients with genotype 1 and 2 HCV infection achieved over 97% sustained virologic response following 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir or sofosbuvir plus ribavirin [Abstract]. *Hepatol Int* 2015;9:572.
302. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:645-653.
303. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015;15:397-404.
304. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604-1614.
305. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147:359-365.e1.
306. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014;59:2083-2091.
307. Pol S, Bourlière M, Lucier S, De Ledinghen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, et al. Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER [Abstract]. *J Hepatol* 2015;62

- (Suppl 2):S258.
308. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:27-35.
  309. Kao JH, Ahn SH, Chien RN, Jeong SH, Peng CY, Lim YS, et al. P0809: 98% SVR12 in Korean and Taiwanese patients with chronic genotype 2 HCV infection receiving 12 weeks of sofosbuvir plus ribavirin: results from an international, multicenter phase 3 study. *J Hepatol* 2015;62:S638.
  310. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-1877.
  311. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in patients coinfectd with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:714-725.
  312. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007;46:971-981.
  313. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993-999.
  314. Ferenci P, Brunner H, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Strasser M, et al. A randomized, prospective trial of ribavirin 400 mg/day versus 800 mg/day in combination with peginterferon alfa-2a in hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Hepatology* 2008;47:1816-1823.
  315. Lee S, Kim IH, Kim SH, Kim SW, Lee SO, Lee ST, et al. Efficacy and tolerability of pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin versus pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin in treatment-naive chronic hepatitis C patients. *Intervirology* 2010;53:146-153.
  316. Diago M, Shiffman ML, Bronowicki JP, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Pappas SC, et al. Identifying hepatitis C virus genotype 2/3 patients who can receive a 16-week abbreviated course of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1897-1903.
  317. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Färkkilä M, Buw MR, Mørch K, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology* 2008;47:1837-1845.
  318. Poynard T, Munteanu M, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, et al. FibroTest is an independent predictor of virologic response in chronic hepatitis C patients retreated with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in the EPIC(3) program. *J Hepatol* 2011;54:227-235.
  319. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352:2609-2617.
  320. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-134.

321. Aghemo A, Rumi MG, Monico S, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, et al. The pattern of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin treatment failure in cirrhotic patients depends on hepatitis C virus genotype. *Antivir Ther* 2009;14:577-584.
322. Marciano S, Gadano AC. How to optimize current treatment of genotype 2 hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2014;34 Suppl 1:13-17.
323. Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* 2012;56:2039-2050.
324. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007;56:553-559.
325. Dalgard O, Bjørø K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47:35-42.
326. Mecenate F, Barbaro G, Pellicelli A, Barlattani A, Mazzoni E, Bonaventura ME, et al. Comparison of peg-interferon alfa-2a and ribavirin for 12 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3: The cleo trial. *Hepatology* 2007;46:828A.
327. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993-2001.
328. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, et al. 97% Sustained virologic response in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection receiving sofosbuvir in combination with ribavirin for 12 weeks: results from a phase 3 multicenter study. *Hepatology* 2014;60:671A.
329. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-1023; discussion 1947.
330. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC Jr, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2453-2462.
331. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, Aceti A, Bartolozzi D, Blanc PL, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients. *Gastroenterology* 2006;130:1098-1106.
332. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, Krajden M, Bain VG, Peltekian K, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. *Gut* 2006;55:1631-1638.
333. Gonçalves FL Jr, Moma CA, Vigani AG, Angerami AF, Gonçalves ES, Tozzo R, et al. Retreatment of hepatitis C patients with pegylated interferon combined with ribavirin in non-responders to interferon plus ribavirin. Is it different in real life? *BMC Infect Dis* 2010;10:212.
334. Sagir A, Heintges T, Akyazi Z, Oette M, Erhardt A, Häussinger D. Relapse to prior therapy is the most important factor for the retreatment response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2007;27:954-959.

335. Krawitt EL, Ashikaga T, Gordon SR, Ferrentino N, Ray MA, Lidofsky SD, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:243-249.
336. Cheruvattath R, Rosati MJ, Gautam M, Vargas HE, Rakela J, Balan V. Pegylated interferon and ribavirin failures: is retreatment an option? *Dig Dis Sci* 2007;52:732-736.
337. Foster GR, Pianko S, Cooper C, Brown A, Forton D, Nahass RG. Sofosbuvir plus Peg-IFN/RBV for 12 weeks vs sofosbuvir/RBV for 16 or 24 weeks in genotype 3 HCV-infected patients and treatment-experienced cirrhotic patients with genotype 2 HCV: the Boson Study. *J Hepatol* 2015;62:S259-S260.
338. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127-1135.
339. Hezode C, De Ledinghen V, Fontaine H, Zoulim F, Lebray P, Boyer N, et al. LP05: Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV genotype 3 infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program. *J Hepatol* 2015;62:S265-S266.
340. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology* 2015;149:1454-1461, e1.
341. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:401-408.
342. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34-44.
343. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:769-775.
344. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618-1628. e2.
345. Alfaleh FZ, Hadad Q, Khuroo MS, Aljumah A, Algamedi A, Alashgar H, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Saudi patients commonly infected with genotype 4. *Liver Int* 2004;24:568-574.
346. Ruane PJ, Ain D, Stryker R, Meshrekey R, Soliman M, Wolfe PR, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *J Hepatol* 2015;62:1040-1046.
347. Doss W, Shiha G, Hassany M, Soliman R, Fouad R, Khairy M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treating Egyptian patients with hepatitis C genotype 4. *J Hepatol* 2015;63:581-585.
348. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavir-

- in for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multi-centre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet* 2015;385:1098-1106.
349. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1049-1054.
  350. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015;385:2502-2509.
  351. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol* 2015;62:1047-1055.
  352. Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis C: genotypes 4 to 9. *Clin Liver Dis* 2005;9:411-426, vi.
  353. Yuen MF, Lai CL. Response to combined interferon and ribavirin is better in patients infected with hepatitis C virus genotype 6 than genotype 1 in Hong Kong. *Intervirology* 2006;49:96-98.
  354. Tsang OT, Zee JS, Chan JM, Li RS, Kan YM, Li FT, et al. Chronic hepatitis C genotype 6 responds better to pegylated interferon and ribavirin combination therapy than genotype 1. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:766-771.
  355. Nguyen NH, VuTien P, Garcia RT, Trinh H, Nguyen H, Nguyen K, et al. Response to pegylated interferon and ribavirin in Asian American patients with chronic hepatitis C genotypes 1 vs 2/3 vs 6. *J Viral Hepat* 2010;17:691-697.
  356. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-659.
  357. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. LO8 : Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: phase 3 ALLY-1 study. *J Hepatol*;62:S261-S262.
  358. Saxena V, Nyberg L, Pauly M, Dasgupta A, Nyberg A, Piasecki B, et al. Safety and efficacy of simeprevir/sofosbuvir in hepatitis C-infected patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:715-725.
  359. Cheong HR, Woo HY, Heo J, Yoon KT, Kim DU, Kim GH, et al. Clinical efficacy and safety of the combination therapy of peginterferon alpha and ribavirin in cirrhotic patients with HCV infection. *Korean J Hepatol* 2010;16:38-48.
  360. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680-687.
  361. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-896.
  362. Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, Córdoba J, Argüello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: re-

- relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250-256.
363. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:427-437.
  364. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R Jr, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100-107.e1.
  365. Pungpapong S, Aqel B, Leise M, Werner KT, Murphy JL, Henry TM, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology* 2015;61:1880-1886.
  366. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014;371:2375-2382.
  367. Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642-650.
  368. Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M, García-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:1746-1756.
  369. Angelico M, Petrolati A, Lionetti R, Lenci I, Burra P, Donato MF, et al. A randomized study on Peg-interferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:1009-1017.
  370. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008;49:613-624.
  371. Bonacci M, Londoño MC, Esforzado N, Forns X, Sotoca JM, Campistol JM. Antiviral treatment with sofosbuvir and simeprevir in a kidney transplant recipient with HCV-decompensated cirrhosis: viral eradication and removal from the liver transplant waiting list. *Transpl Int* 2015;28:1345-1349.
  372. Huard G, Kim B, Patel A, Aljarallah B, Perumalswami P, Odin JA, et al. Early safety and efficacy profiles of renal transplant recipients with chronic hepatitis C treated with Sofosbuvir and Ribavirin. *Hepatology* 2014;60(S1):540A-541A.
  373. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxí A, Cammà C. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003;39:1056-1062.
  374. Wang CC, Krantz E, Klarquist J, Krows M, McBride L, Scott EP, et al. Acute hepatitis c in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis* 2007;196:1474-1482.
  375. McGovern BH, Nagami EH, Birch CE, Bowen MJ, Reyor LL, Chung RT, et al. Rate of sustained virologic response in relation to baseline hepatitis C virus (HCV) RNA level and rapid virologic clearance in persons with acute HCV infection. *J Infect Dis* 2009;200:877-881.
  376. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006;130:632-638.
  377. Deuffic-Burban S, Castel H, Wiegand J, Manns MP, Wedemeyer H, Mathurin P, et al. Immediate vs. delayed treatment in patients with acute hepatitis C based on IL28B polymorphism: a model-based analysis. *J Hepatol* 2012;57:260-266.

378. Deterding K, Grüner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:497-506.
379. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-1457.
380. Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004;39:1213-1219.
381. Kamal SM, Ismail A, Graham CS, He Q, Rasenack JW, Peters T, et al. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004;39:1721-1731.
382. Broers B, Helbling B, François A, Schmid P, Chuard C, Hadengue A, et al. Barriers to interferon-alpha therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. *J Hepatol* 2005;42:323-328.
383. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, et al. Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol* 2005;42:329-333.
384. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology* 2006;43:250-256.
385. Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, Fehr J, Abdel Moneim A, Khalifa KE, et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology* 2006;43:923-931.
386. Doyle JS, Deterding K, Grebely J, Wedemeyer H, Sacks-Davis R, Spelman T, et al. Response to treatment following recently acquired hepatitis C virus infection in a multicentre collaborative cohort. *J Viral Hepat* 2015;22:1020-1032.
387. Santantonio T, Fasano M, Sagnelli E, Tundo P, Babudieri S, Fabris P, et al. Acute hepatitis C: a 24-week course of pegylated interferon  $\alpha$ -2b versus a 12-week course of pegylated interferon  $\alpha$ -2b alone or with ribavirin. *Hepatology* 2014;59:2101-2109.
388. Sublette VA, Douglas MW, McCaffery K, George J, Perry KN. Psychological, lifestyle and social predictors of hepatitis C treatment response: a systematic review. *Liver Int* 2013;33:894-903.
389. Mishra P, Florian J, Qi K, Zeng W, Naeger LK, Donaldson E, et al. FDA perspective on sofosbuvir therapy for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who did not respond to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2014;147:1196-1200.
390. Pol S, Sulkowski MS, Hassanein T, Gane EJ, Liu L, Mo H, et al. Sofosbuvir plus pegylated interferon and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus in whom previous therapy with direct-acting antivirals has failed. *Hepatology* 2015;62:129-134.
391. Steinebrunner N, Sprinzl MF, Zimmermann T, Wörns MA, Zimmerer T, Galle PR, et al. Early virological response may predict treatment response in sofosbuvir-based combination therapy of chronic hepatitis c in a multi-center "real-life" cohort. *BMC Gastroenterol* 2015;15:97.

392. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932-954.
393. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:509-516.e1.
394. Backmund M, Meyer K, Edlin BR. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2004;39:1540-1543.
395. Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 5:S336-338.
396. Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, et al. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend* 2008;93:148-154.
397. Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1281-1284.
398. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350-1359.
399. Thévenot T, Cadranel JF, Di Martino V, Pariente A, Causse X, Renou C, et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:377-383.
400. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357:2227-2236.
401. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee JW, Andriulli A, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2012;367:716-724.
402. Janssen HL, Brouwer JT, van der Mast RC, Schalm SW. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:241-243.
403. Udina M, Castellví P, Moreno-España J, Navinés R, Valdés M, Fornis X, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1128-1138.
404. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;344:961-966.
405. de Kneegt RJ, Bezemer G, Van Gool AR, Drenth JP, Hansen BE, Droogleever Fortuyn HA, et al. Randomised clinical trial: escitalopram for the prevention of psychiatric adverse events during treatment with peginterferon-alfa-2a and ribavirin for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1306-1317.
406. Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:1051-1066; x-xi.
407. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of in-

- terferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 2006;43:661-672.
408. Marazuela M, García-Buey L, González-Fernández B, García-Monzón C, Arranz A, Borque MJ, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:635-642.
  409. Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, Weintraub B, Murray LM, Hoofnagle JH. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. *Gastroenterology* 1992;102:2155-2160.
  410. Martocchia A, Labbadia G, Paoletti V, Gargano S, Grossi A, Trabace S, et al. Hashimoto's disease during interferon-alpha therapy in a patient with pre-treatment negative anti-thyroid autoantibodies and with the specific genetic susceptibility to the thyroid disease. *Neuro Endocrinol Lett* 2001;22:49-52.
  411. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, Manganella G, Rotondi M, Tuccillo C, et al. Long-term outcome of interferon-alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1925-1929.
  412. Wong V, Fu AX, George J, Cheung NW. Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:793-798.
  413. Gutkowski K, Gutkowska D, Bilkiewicz T. Interferon therapy in chronic viral hepatitis; an autoimmunity dilemma. *Przegl Lek* 2007;64:148-152.
  414. Panetta JD, Gilani N. Interferon-induced retinopathy and its risk in patients with diabetes and hypertension undergoing treatment for chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:597-602.
  415. Malik NN, Sheth HG, Ackerman N, Davies N, Mitchell SM. A prospective study of change in visual function in patients treated with pegylated interferon alpha for hepatitis C in the UK. *Br J Ophthalmol* 2008;92:256-258.
  416. Chisholm JA, Williams G, Spence E, Parks S, Keating D, Gavin M, et al. Retinal toxicity during pegylated alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C: a multifocal electroretinogram investigation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:723-732.
  417. Sene D, Touitou V, Bodaghi B, Saadoun D, Perlemuter G, Cassoux N, et al. Intraocular complications of IFN-alpha and ribavirin therapy in patients with chronic viral hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2007;13:3137-3140.
  418. Vujosevic S, Tempesta D, Noventa F, Midena E, Sebastiani G. Pegylated interferon-associated retinopathy is frequent in hepatitis C virus patients with hypertension and justifies ophthalmologic screening. *Hepatology* 2012;56:455-463.
  419. Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, Kobayashi Y, Yasuda K, Koike K, et al. Risk factors for retinopathy associated with interferon alpha-2b and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12:3756-3759.
  420. Schulman JA, Liang C, Kooragayala LM, King J. Posterior segment complications in patients with hepatitis C treated with interferon and ribavirin. *Ophthalmology* 2003;110:437-442.
  421. Formann E, Stauber R, Denk DM, Jessner W, Zollner G, Munda-Steindl P, et al. Sudden hearing loss in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon/ribavirin. *Am*

- J Gastroenterol 2004;99:873-877.
422. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000;31:997-1004.
  423. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-1311.
  424. Kochhar DM, Penner JD, Knudsen TB. Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;52:99-112.
  425. Bravo MJ, Vallejo F, Barrio G, Brugal MT, Molist G, Pulido J, et al. HCV seroconversion among never-injecting heroin users at baseline: no predictors identified other than starting injection. *Int J Drug Policy* 2012;23:415-419.
  426. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006;144:705-714.
  427. Kim HS, Choo DH. Prevalence of anti-HCV among drug users in Korea. *Korean J Med* 1996;50:194-200.
  428. Dimova RB, Zeremski M, Jacobson IM, Hagan H, Des Jarlais DC, Talal AH. Determinants of hepatitis C virus treatment completion and efficacy in drug users assessed by meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:806-816.
  429. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199-236.
  430. Grebely J, Robaeys G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy* 2015;26:1028-1038.
  431. Garimella T, Wang R, Luo WL, Wastall P, Kandoussi H, Demicco M, et al. Evaluation of drug-drug interaction between daclatasvir and methadone or buprenorphine/naloxone. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19628.
  432. Garimella T, Wang R, Luo WL, Wastall P, Kandoussi H, DeMicco M, et al. Assessment of drug-drug interactions between daclatasvir and methadone or buprenorphine-naloxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5503-5510.
  433. Menon RM, Badri PS, Wang T, Polepally AR, Zha J, Khatri A, et al. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *J Hepatol* 2015;63:20-29.
  434. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, Rustgi V, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r 4and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol* 2015;63:364-369.
  435. Liu CH, Kao JH. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:228-239.
  436. Bang BK, Choi BS, Kim HW, Kim SK, Yang CW, Kim YS, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis B and hepatitis C virus infection on renal transplant recipients over 15 years. *Korean J Nephrol* 2002;21:423-434.

437. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008;(109):S1-99.
438. 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.
439. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999;354:93-99.
440. 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.
441. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78:745-750.
442. Aroldi A, Lampertico P, Montagnino G, Passerini P, Villa M, Campise MR, et al. Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. *Transplantation* 2005;79:1132-1136.
443. 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.
444. Kamar N, Mariat C, Delahousse M, Dantal J, Al Najjar A, Cassuto E, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation: a French multicentre observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1986-1993.
445. 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.
446. Roth D, Cirocco R, Zucker K, Ruiz P, Viciano A, Burke G, et al. De novo membranoproliferative glomerulonephritis in hepatitis C virus-infected renal allograft recipients. *Transplantation* 1995;59:1676-1682.
447. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:2535-2542.
448. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. LO1: Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: The RUBY-I study. [Abstract]. *J Hepatol* 2015;62(Suppl 2):S257.
449. 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.
450. 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.
451. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, Donada C, Di Gennaro G, Maso LD, 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.
452. 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.
453. Lee SH, Kim KH, Lee SG, Cho H, Chen DH, Chung JS, et al. Causes of death and risk factors for mortality among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Korea. *J Korean Med Sci* 2013;28:990-997.
  454. Bonacini M, Lin HJ, Hollinger FB. Effect of coexisting HIV-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:340-344.
  455. Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Elias A, Branger M, Courtois F, Level R, et al. Hepatitis C virus (HCV) viremia in human immunodeficiency virus-seronegative and -seropositive patients with indeterminate HCV recombinant immunoblot assay. *J Infect Dis* 1994;170:433-435.
  456. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-456.
  457. Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM, Mandalaki T, De Moerloose P, White GC 2nd, et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion-associated infections. *Blood* 2002;100:1584-1589.
  458. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, Vlahov D, Cohn S, Hoover DR, et al. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis* 1996;174:690-695.
  459. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-450.
  460. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-497.
  461. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
  462. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632-1641.
  463. Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708-1713.
  464. Tien PC. Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program; National Hepatitis C Program Office. Management and treatment of hepatitis C virus infection in HIV-infected adults: recommendations from the Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2338-2354.
  465. Avidan NU, Goldstein D, Rozenberg L, McLaughlin M, Ferenci P, Masur H, et al. Hepatitis C viral kinetics during treatment with peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV coinfecting patients as a function of baseline CD4+ T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52:452-458.

466. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, Higgins Y, Brinkley SC, de Oca RM, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 2007;21:2209-2216.
467. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006;44:47-55.
468. Macías J, Berenguer J, Japón MA, Girón JA, Rivero A, López-Cortés LF, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;50:1056-1063.
469. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA, Rockstroh JK, Clumeck N, Clotet B, et al. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:36-49.
470. Sulkowski MS. Management of acute and chronic HCV infection in persons with HIV coinfection. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl):S108-S119.
471. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, Moorehead L, Ball L, Sulkowski MS. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat* 2006;13:683-689.
472. Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, Khoo SH, Back DJ. Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1231-1236.
473. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;357:280-281.
474. Salmon-Céron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001;357:1803-1804.
475. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA* 2015;313:1232-1239.
476. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA* 2015;313:1223-1231.
477. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:705-713.
478. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 2014;312:353-361.
479. Núñez M, Miralles C, Berdún MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:972-982.
480. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.
481. Cargnel A, Angeli E, Mainini A, Gubertini G, Giorgi R, Schiavini M, et al. Open, randomized, multicentre italian trial on PEG-IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic

- hepatitis C in HIV-coinfected patients on HAART. *Antivir Ther* 2005;10:309-317.
482. Santin M, Shaw E, Garcia MJ, Delejido A, de Castro ER, Rota R, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22:315-320.
  483. Núñez M, Camino N, Ramos B, Berdún MA, Barreiro P, Losada E, et al. Impact of ribavirin exposure on early virological response to hepatitis C therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2005;10:657-662.
  484. Fernández-Montero JV, Soriano V. Management of hepatitis C in HIV and/or HBV co-infected patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:517-530.
  485. Kim YJ, Lee JW, Kim YS, Jeong SH, Kim YS, Yim HJ, et al. Clinical features and treatment efficacy of peginterferon alfa plus ribavirin in chronic hepatitis C patients coinfecting with hepatitis B virus. *Korean J Hepatol* 2011;17:199-205.
  486. Chiamonte M, Stroffolini T, Vian A, Stazi MA, Floreani A, Lorenzoni U, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999;85:2132-2137.
  487. Lee LP, Dai CY, Chuang WL, Chang WY, Hou NJ, Hsieh MY, et al. Comparison of liver histopathology between chronic hepatitis C patients and chronic hepatitis B and C-coinfected patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:515-517.
  488. Sagnelli E, Pasquale G, Coppola N, Scarano F, Marrocco C, Scolastico C, et al. Influence of chronic coinfection with hepatitis B and C virus on liver histology. *Infection* 2004;32:144-148.
  489. Benvegnù L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994;74:2442-2448.
  490. Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:919-928.
  491. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49:688-694.
  492. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, Yu ML, Lu SN, Wu SS, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009;136:496-504.e3.
  493. Collins JM, Raphael KL, Terry C, Cartwright EJ, Pillai A, Anania FA, et al. Hepatitis B virus reactivation during successful treatment of Hepatitis C virus with Sofosbuvir and Simeprevir. *Clin Infect Dis* 2015;61:1304-1306.
  494. Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. HEP-NET B/C Coinfection Study Group. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1487-1490.
  495. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Hepatitis C Working Party, McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D, Bowden S, Chow WC, et al. Asian Pacific

- Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:615-633.
496. Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infect Dis* 2006;6:226-233.
  497. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede-Bolder A, Heijnen L, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2006;4:510-516.
  498. Zhang M, Rosenberg PS, Brown DL, Preiss L, Konkle BA, Eyster ME, et al. Correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among people with hemophilia. *Blood* 2006;107:892-897.
  499. Maor Y, Bashari D, Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, Schapiro JM, et al. Non-invasive biomarkers of liver fibrosis in haemophilia patients with hepatitis C: can you avoid liver biopsy? *Haemophilia* 2006;12:372-379.
  500. Honda T, Katano Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, et al. Comparison of the efficacy of ribavirin plus peginterferon alfa-2b for chronic hepatitis C infection in patients with and without coagulation disorders. *J Med Virol* 2013;85:228-234.
  501. Yang SY, Lee HW, Lee YJ, Park SJ, Yoo KY, Kim HJ. Highly effective peginterferon  $\alpha$ -2a plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in hemophilia in Korea. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:125-130.
  502. Ozguroglu M, Bilici A, Turna H, Serdengeçti S. Reactivation of hepatitis B virus infection with cytotoxic therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 2004;21:67-72.
  503. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
  504. Kawatani T, Suou T, Tajima F, Ishiga K, Omura H, Endo A, et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2001;67:45-50.
  505. Markovic S, Drozina G, Vovk M, Fidler-Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2925-2930.
  506. Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol* 2002;3:333-340.
  507. Faggioli P, De Paschale M, Tocci A, Luoni M, Fava S, De Paoli A, et al. Acute hepatic toxicity during cyclic chemotherapy in non Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 1997;82:38-42.
  508. Nosotti L, D'Andrea M, Pitidis A, Pimpinelli F, Dessanti ML, Pisani F, et al. Hepatitis C virus infection prevalence and liver dysfunction in a cohort of B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Scand J Infect Dis* 2012;44:70-73.
  509. Takai S, Tsurumi H, Ando K, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in hematological malignancies and liver injury following chemotherapy. *Eur J Haematol* 2005;74:158-165.
  510. de Pree C, Giostra E, Galetto A, Perrin L, Zulian GB. Hepatitis C virus acute exacerbation during chemotherapy and radiotherapy for oesophageal carcinoma. *Ann Oncol* 1994;5:861-862.

511. Melisko ME, Fox R, Venook A. Reactivation of hepatitis C virus after chemotherapy for colon cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16:204-205.
512. Fan FS, Tzeng CH, Hsiao KI, Hu ST, Liu WT, Chen PM. Withdrawal of immunosuppressive therapy in allogeneic bone marrow transplantation reactivates chronic viral hepatitis C. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:417-420.
513. Kanamori H, Fukawa H, Maruta A, Harano H, Kodama F, Matsuzaki M, et al. Case report: fulminant hepatitis C viral infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med Sci* 1992;303:109-111.
514. Vento S, Cainelli F, Mirandola F, Cosco L, Di Perri G, Solbiati M, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet* 1996;347:92-93.
515. Nakamura Y, Motokura T, Fujita A, Yamashita T, Ogata E. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987-1991. *Cancer* 1996;78:2210-2215.
516. Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, Meloni G, Arcese W, Bandini G, et al. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:295-300.
517. Hamaguchi M, Yamada H, Gondo H, Takemoto Y, Morishima Y, Kodera Y. Retrospective study on the impact of hepatitis B and hepatitis C virus infection on hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Int J Hematol* 2002;75:324-331.
518. Lee JM, Lee JM, Yoo HS, Jang UK, Kim DJ, Kim YB, et al. The prevalence of anti-HCV positivity in healthy Korean children. *Korean J Hepatol* 1996;2:160-165.
519. Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, Molleston JP, Gonzalez-Peralta RP, Rosenthal P, et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. *Hepatology* 2013;58:1580-1586.
520. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol* 2005;43:515-525.
521. Airoidi J, Berghella V. Hepatitis C and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:666-672.
522. Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1998;101(3 Pt 1):481-485.
523. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005;192:1880-1889.
524. Palomba E, Manzini P, Fiammengo P, Maderni P, Saracco G, Tovo PA. Natural history of perinatal hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 1996;23:47-50.
525. Polywka S, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J Med Virol* 2006;78:305-310.
526. Guido M, Ruge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998;115:1525-1529.
527. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in in-

- fants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:838-855.
528. El Sherbini A, Mostafa S, Ali E. Systematic review with meta-analysis: comparison between therapeutic regimens for paediatric chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:12-19.
  529. González-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, Molleston J, Murray KF, Jonas MM, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology* 2005;42:1010-1018.
  530. Wirth S, Lang T, Gehring S, Gerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1280-1284.
  531. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013-1018.
  532. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010;52:501-507.
  533. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, Haber BA, Jonas MM, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:450-458.e1.

# 별첨 1. C형간염 진료 가이드라인 권고사항 및 치료법 정리표

## 예방

1. HCV에 감염된 사람이 혈액, 장기, 조직, 정액 등을 공유하지 않도록 한다. (A1)  
HCV에 감염된 사람은 칫솔, 구강위생용품, 면도기, 손톱깎이 및 피부에 상처를 줄 수 있는 도구를 개별 사용하고 출혈이 있는 상처는 다른 사람에게 혈액노출이 되지 않게 관리하도록 교육한다. (C1)
2. 주사용 약물남용자에게는 이를 중단하도록 권한다. (A1) 이들에게 HCV 감염 경로에 대해 교육하고 HCV 감염 여부를 정기적으로 검사하도록 한다. (B1)
3. 의료행위 및 문신, 피어싱, 침술을 포함한 침습적 시술을 시행할 경우 일회용 또는 적절히 소독된 재료를 사용하고 도구들에 대한 적절한 세척과 소독이 필요하다. (B1)
4. HCV에 감염된 사람이 한 명의 상대방과 지속적인 성관계를 가지고 있는 경우에는 HCV가 성행위를 통해 전염될 가능성이 낮으므로 C형간염이 있다는 이유만으로 성행위 방식을 바꾸는 것은 추천하지 않는다. (B1) 그러나, 성행위 상대방이 다수인 경우에는 HCV 감염을 예방하기 위해 콘돔을 사용할 것을 권한다. (B1)
5. 임산부의 산전진찰 동안 HCV 감염의 위험인자가 발견되거나 C형간염이 의심되면 HCV 항체검사를 시행하여야 한다. (B1) HCV에 감염되었다고 해서 임신이나 모유수유를 제한하거나 제왕절개와 같은 특정한 출산방법을 선택하도록 권유하지는 않는다. (B2)

## 자연경과

1. 만성 C형간염 환자들은 간경변증과 간세포암종 발생에 대한 지속적인 관리가 필요하다. (A1)

2. 알코올, 비만, 인슐린 저항성은 질병의 진행과 연관이 있으므로, 만성 C형간염 환자들에게 단주 또는 절주를 권하고, (B1) 운동과 식이조절을 통해 적정 체중을 유지하도록 한다. (B1)
3. HBV와 HAV에 대한 항체가 없는 만성 C형간염 환자들은 HBV와 HAV에 대한 예방접종을 시행한다. (C1)

## 선별검사, 진단 및 중증도 평가

1. 우리나라에서 HCV 선별검사는 고위험군 뿐 아니라 HCV 유병률이 증가하는 40대 이상의 인구에서 시행할 것을 고려한다. (C1)
2. 급성 또는 만성간염이 의심되면 HCV 감염여부 확인을 위해 HCV 항체를 검사한다. (A1)
3. HCV 항체 양성자에서는 혈중 HCV RNA를 검사하여 HCV 감염을 확진한다. (A1)
4. HCV 항체는 음성이어도 급성 C형간염이 의심되거나 면역억제 상태에서 원인미상의 간질환이 있으면 혈중 HCV RNA를 검사한다. (A1)
5. 항바이러스 치료 전에는 HCV RNA 정량검사와 HCV 유전자형 및 유전자아형 (1a/1b) 검사를 시행한다. (A1)
6. HCV 감염혈액이나 체액에 노출된 경우 즉시 HCV 항체와 혈청 ALT를 검사하며, HCV 항체가 음성이면 조기 진단을 위해 4-6주에 HCV RNA 검사를 시행하고, 초기 검사에서 모두 음성이더라도 노출 후 4-6개월에 HCV 항체와 혈청 ALT 추적 검사를 한다. (B2)
7. 항바이러스 치료 전에 간질환 중증도를 평가한다. (A1)
8. 항바이러스 치료 시작시기 결정과 예후 판정을 위해 간생검을 시행할 수 있고, (B1) 비침습적 간섬유화 검사를 사용할 수 있다. (B1)

## 치료 목표

1. 만성 C형간염 치료의 궁극적 목표는 HCV를 박멸하여 HCV 감염으로 인한 간경변증의 합병증, 간세포암종, 간의 합병증의 발생 및 이로 인한 사망을 예방하는

것이다. (A1)

2. 만성 C형간염의 단기 치료 목표는 치료 종료 12주 또는 24주째 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태인 SVR에 도달하는 것이다. (A1)

## 치료 대상

1. 치료 금기가 없는 모든 C형간염 환자는 치료의 대상으로 고려한다. (A1)
2. F3 이상의 진행된 섬유화(대상성 및 비대상성 간경변증 포함) 환자는 우선적으로 치료한다. (A1)
3. 간이식 전후 환자는 우선적으로 치료한다. (A1)
4. 혼합한랭글로불린혈증, 사구체신염 등 HCV 감염과 연관된 심각한 간의합병증을 동반한 환자는 우선 치료한다. (A1)
5. 치료 여부는 간질환의 중증도, 간의 합병증, 치료 성공 확률, 심각한 부작용 발생 가능성, 동반 질환유무, 환자의 치료 의지 등을 고려하여 개별화해야 한다. (B1)
6. 간질환 이외의 질환으로 기대 여명이 짧은 환자들에게 HCV 치료는 권고되지 않는다. (B1)

## 새로운 치료 약제들, direct acting antivirals (DAA)

1. DAA 치료 시 각 약제의 특성을 이해하고, 간기능 및 콩팥기능 등을 고려하여 적절한 약제를 선택한다. (A1)
2. DAA는 다양한 약제와 약제간 상호작용을 유발할 수 있으므로 반드시 치료 전 사용하고 있는 모든 약제에 대하여 상호작용 여부를 확인해야 한다. (A1)

## 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

### 1. 치료 경험이 없는 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

#### 1) DAA 병합요법

- 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)를 12주간 매일 경구 투여한다. (A1)

- 유전자아형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 ombitasvir (25 mg)/paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)와 dasabuvir (500 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1)
- 유전자아형 1a형 만성 C형간염에서 ombitasvir (25 mg)/paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)와 dasabuvir (500 mg) 및 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증은 리바비린을 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (A1)
- 유전자아형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 asunaprevir (200 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여하되, 치료 전 내성관련 변이 검사를 시행하고 변이가 검출될 경우 다른 약제로 치료한다. (A1)
- 유전자형 1형 만성 C형간염에서 sofosbuvir (400 mg)와 simeprevir (150 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증은 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 추가하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증에서 리바비린 부작용이 우려되는 경우에는 sofosbuvir (400 mg)와 simeprevir (150 mg)을 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (B1)
- 유전자형 1형 만성 C형간염에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증은 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 추가하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증에서 리바비린 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (B1)

## 2) 인터페론 포함 요법

- 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 sofosbuvir (매일, 400 mg)와 페그인터페론 알파(주 1회 피하주사) 및 리바비린(매일, 체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 투여한다. (A2)
- 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 페그인터페론 알파와 리바비린을 병합하여 48주간 투여한다. (A2) 페그인터페론 알파-2a는 체중에 관계없이 180  $\mu$ g을 주 1회 피하주사하고, 리바비린은 75 kg 이하이면 1,000 mg, 75 kg 초과하면 1,200 mg을 매일 경구 투여한다, 페그인터페론 알파-2b는 1.5  $\mu$ g/kg로 주 1

회 피하주사하고, 리바비린은 체중이 65 kg 미만은 800 mg, 65-85 kg은 1,000 mg, 85-105 kg은 1,200 mg, 105 kg을 초과하면 1,400 mg을 투여한다. 유전자형 1형은 치료 4주째 RVR이 있고 치료 전 HCV RNA 농도가 400,000 IU/mL 미만이며, 치료 실패 예측인자(진행된 간섬유화 또는 간경변증, 비만이나 인슐린 저항성 등)가 없는 경우 24주간의 단축치료를 고려한다. (B1) 치료 12주째 EVR이 없으면 치료를 중지한다. (A1) cEVR이 있으면 48주간 치료한다. (A1) pEVR인 경우는 치료 24주째 HCV RNA 검사를 하여 음전되지 않으면 치료를 중지한다. (A1)

## 2. 치료 경험이 있는 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

(이 가이드라인에서 “치료 경험이 있는”이라 함은 이전에 DAA를 포함하지 않고 인터페론 또는 페그인터페론 알파 단독 및 리바비린의 치료 경험을 지칭한다. 이들은 과거 치료를 시작했으나 다양한 요인(치료 무반응 또는 부분 무반응, 재발, 바이러스 돌파현상 및 약제 부작용이나 낮은 순응도 등)에 의해 SVR에 도달하지 못한 환자들이 모두 포함한다. 또, 유전자형 1형이지만 그 아형이 구분되지 않는 경우에는 1a형에 준해서 치료하며, 유전자아형에 관계없는 약제 사용이 추천된다.)

- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 1형 만성 C형간염에서 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)를 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증은 치료 기간을 24주로 연장하거나, (A1) 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 추가하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자아형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 ombitasvir (25 mg)/paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)와 dasabuvir (500 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자아형 1a형 만성 C형간염에서 ombitasvir (25 mg)/paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)와 dasabuvir (500 mg) 및 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증은 치료기간을 24주로 연장한다. (A1)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자아형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 asunaprevir (200 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여하

되, 치료 전 내성관련변이 검사를 시행하고 변이가 검출될 경우 다른 약제로 치료한다. (A1)

- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 1형 만성 C형간염에서 sofosbuvir (400 mg)와 simeprevir (150 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변 증은 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 추가하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증에서 리바비린 부작용이 우려되는 경우에는 sofosbuvir (400 mg)와 simeprevir (150 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (B1)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 1형 만성 C형간염에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변 증은 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 추가하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증에서 리바비린 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (B1)

## 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

### 1. 치료 경험이 없는 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

#### 1) DAA 병합요법

- 유전자형 2형 만성 C형간염에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증에서 치료 기간을 16주로 연장할 수 있다. (C1)
- 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)

#### 2) 인터페론 포함 요법

유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 페그인터페론 알파와 리바비린을 24주간 투여한다. (A2) 페그인터페론 알파-2a는 180  $\mu\text{g}$ 을, 페그인터페론 알파-2b는 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 주 1회 피하 주사한다. (A1) 리바비린은 체중에 관계없이 800 mg

을 매일 경구 투여한다. (A2) 치료 4주째 RVR이 있고 다른 치료실패예측 인자가 없는 경우에는 치료 기간을 16주로 단축하는 것을 고려할 수 있다. (B2) 단, 치료 기간을 단축하는 경우에는 24주 치료에 비해 재발률이 높음에 주의한다. (A2)

## 2. 치료 경험이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염에서는 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증에서 치료기간을 16-24주로 연장한다. (A1)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 sofosbuvir (매일 400 mg)와 페그인터페론 알파(주 1회 피하주사) 및 리바비린(매일, 체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 치료한다. (B1)

## 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

### 1. 치료 경험이 없는 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

#### 1) DAA 병합요법

- 유전자형 3형 만성 C형간염에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증에서도 동일한 요법으로 치료한다. (B1)
- 유전자형 3형 만성 C형간염에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증에서 동일한 병합요법에 리바비린을 추가하거나 추가하지 않고 24주간 연장 투여할 수 있다. (B2)

## 2) 인터페론 포함 요법

- 유전자형 3형 만성 C형간염에서 sofosbuvir (400 mg)와 페그인터페론 알파(주 1회 피하주사) 및 리바비린(매일, 체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 투여한다. (A1) 대상성 간경변증에서도 동일한 요법으로 치료한다. (B1)
- 유전자형 3형 만성 C형간염에서 페그인터페론 알파와 리바비린을 24주간 투여한다. (A2) 페그인터페론 알파-2a는 180  $\mu\text{g}$ 을, 페그인터페론 알파-2b는 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 주 1회 피하 주사한다. (A1) 리바비린은 체중에 관계없이 800 mg을 매일 경구 투여한다. (A1)

## 2. 치료 경험이 있는 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 sofosbuvir (400 mg)와 페그인터페론 알파(주 1회 피하주사) 및 리바비린(매일, 체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 치료한다. (A1)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 3형 만성 C형간염에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (A1) 대상성 간경변증에서 동일한 병합요법에 리바비린을 추가하거나 추가하지 않고 24주간 연장 투여한다. (B2)
- 이전에 치료 경험이 있는 유전자형 3형 만성 C형 간염에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(매일, 체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주간 치료할 수 있다. (B2) 이와 동일한 병합요법은 대상성 간경변증에서는 낮은 SVR률을 보이므로 다른 치료 방법을 고려한다. (B1)

## 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

### 1. DAA 병합요법

- 유전자형 4형 만성 C형간염에서 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)를 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증은 치료기간을 24주로 연장하거나,

리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg,  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여를 고려할 수 있다. (C1)

- 유전자형 4형 만성 C형간염에서 ombitasvir (25 mg)/paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg,  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증은 치료기간을 24주로 연장하는 것을 고려할 수 있다. (C1)
- 유전자형 4형 만성 C형간염에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (B1)

## 2. 인터페론 포함 요법

- 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 sofosbuvir (매일 400 mg)와 페그인터페론 알파(주 1회 피하주사) 및 리바비린(매일, 체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 투여한다. (B1)
- 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 페그인터페론 알파와 체중에 따른 리바비린을 48주간 투여한다. (A2) 페그인터페론 알파-2a는 체중에 관계없이 180  $\mu$ g을 주 1회 피하주사하고, 페그인터페론 알파-2b는 1.5  $\mu$ g/kg로 주 1회 피하주사한다. 체중에 따른 리바비린은 페그인터페론 알파-2a와 함께 투여할 경우에는 환자의 체중이 75 kg 이하이면 리바비린 1,000 mg, 75 kg 초과하면 1,200 mg을 매일 경구 투여하며, 페그인터페론 알파-2b와 함께 투여할 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. (A1)

## 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

### 1. DAA 병합요법

- 유전자형 5, 6형 만성 C형간염에서 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)를 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 대상성 간경변증은 치료기간을 24주로 연장하거나, 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12

주간 매일 경구 투여를 고려할 수 있다. (C1)

## 2. 인터페론 포함 요법

- 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 sofosbuvir (매일 400 mg)와 페그인터페론 알파(주 1회 피하주사) 및 리바비린(매일, 체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 투여한다. (B1)
- 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증에서 페그인터페론 알파와 체중에 따른 리바비린을 24주간 투여한다. (A2) 페그인터페론 알파-2a는 체중에 관계없이 180  $\mu$ g을 주 1회 피하주사하고, 페그인터페론 알파-2b는 1.5  $\mu$ g/kg로 주 1회 피하주사한다. 체중에 따른 리바비린은 페그인터페론 알파-2a와 함께 투여할 경우에는 환자의 체중이 75 kg 이하이면 리바비린 1,000 mg, 75 kg 초과하면 1,200 mg을 매일 경구 투여하며, 페그인터페론 알파-2b와 함께 투여할 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. (A1)

## 비대상성 간경변증의 치료

### 1. DAA 병합요법

1) 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증 환자의 치료

- 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증에서 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 리바비린 부작용이 우려되는 경우 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)를 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
- 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 리바비린 부작용이 우려되는 경우 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
- 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증에서 sofosbuvir (400 mg)와 simeprevir (150 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C2)

2) 유전자형 2형 비대상성 간경변증 환자의 치료

- 유전자형 2형 비대상성 간경변증에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 16-24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
- 유전자형 2형 비대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1) 리바비린의 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)

3) 유전자형 3형 비대상성 간경변증 환자의 치료

- 유전자형 3형 비대상성 간경변증에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1) 리바비린의 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
- 유전자형 3형 비대상성 간경변증에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24-48주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C2)

2. 인터페론 포함 요법

- CTP 분류 B의 환자들은 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 치료를 시도해 볼 수 있으나 부작용 발생에 주의하여야 한다. (C2) CTP 분류 C의 환자들에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법은 사망을 포함한 위중한 합병증 발생 가능성이 높아 권고하지 않는다. (B1)

간이식 및 간의 장기 이식 환자의 치료

- 간이식 전 환자들은 항바이러스 치료로 이식 후 재발을 예방할 수 있으며, 치료약제와 용법은 간기능과 HCV 유전자형에 의해 분류된 권고안을 따른다. (B1)
- 간이식 후 C형간염이 재발한 환자들은 항바이러스 치료의 우선 대상이다. (A1) 특

히 섬유화 담즙 정체성 간염이 발생하였거나 진행된 간섬유화나 문맥압 항진증이 발생하면 간질환의 급격한 진행과 이식편 손실이 예측되므로 신속히 항바이러스 치료를 시작한다. (A1)

### 3. DAA 병합요법

#### 1) 유전자형 1, 4형의 간이식 후 환자의 치료

- 유전자형 1, 4형의 간이식 후 환자에서 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 비대상성 간경변증의 경우는 리바비린을 초기용량 600 mg/d로 시작하여 단계적으로 증량한다. (B1) 리바비린 부작용이 우려되는 경우 ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)를 24주간 매일 경구 투여한다. (C1)
- 유전자형 1, 4형의 간이식 후 환자에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg으로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 리바비린의 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
- 유전자형 1, 4형의 간이식 후 환자에서 sofosbuvir (400 mg)와 simeprevir (150 mg)를 병합하여 12주간 매일 경구 투여한다. (B1) 이 경우 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 추가할 수 있다. (B1)
- 유전자형 1형의 간이식 후 환자에서 간섬유화가 경미한 경우 ombitasvir (25 mg)/paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)와 dasabuvir (500 mg) 및 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주간 매일 경구 투여한다. (B1)
- 유전자형 4형의 간이식 후 환자에서 ombitasvir (25 mg)/paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg이면 1,200 mg, 체중  $< 75$  kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12-24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)

#### 2) 유전자형 2형의 간이식 후 환자의 치료

- 유전자형 2형의 간이식 후 환자에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq 75$  kg

이면 1,200 mg, 체중 < 75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12-24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)

- 유전자형 2형의 간이식 후 환자에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg으로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1) 리바비린의 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)

### 3) 유전자형 3형의 간이식 후 환자의 치료

- 유전자형 3형의 간이식 후 환자에서 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg) 및 리바비린(초기 용량 600 mg으로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1) 리바비린의 부작용이 우려되는 경우에는 daclatasvir (60 mg)와 sofosbuvir (400 mg)를 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)
- 유전자형 3형의 간이식 후 환자에서 sofosbuvir (400 mg)와 리바비린(체중  $\geq$  75 kg이면 1,200 mg, 체중 < 75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주간 매일 경구 투여할 수 있다. (C1)

4. 간이식 후 환자에서 DAA를 투약할 때에는 면역 억제제들과의 약제간 상호작용을 신중히 고려하여야 한다. Simeprevir는 cyclosporine과 병합 투여시 혈중 농도가 급상승할 수 있으므로 이 두 약제의 병합 투여는 금기이다. (A2) Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 투약시에는 tacrolimus와 cyclosporine를 감량하여야 하며 mTOR 억제제는 금기이다. (A2)

5. 간이식 후 환자에서 인터페론 제제가 포함된 치료를 할 때에는 조직학적으로 만성 간염이 확인된 후에 치료를 시작할 것을 권장한다. (B2) 치료 약제로는 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법, 또는 페그인터페론 알파 단독요법을 시행한다. (B2) 인터페론 알파 투여와 관련하여 이식 거부 반응이 발생할 수 있으므로 인터페론 제제가 포함된 항바이러스 치료 중 간기능이 악화될 때에는 원인 감별을 위하여 간생검을 고려한다. (C1)

6. 간 이외 장기 이식을 받은 환자들에서 C형간염 치료가 필요한 경우에는 DAA 투여를 고려한다. (C1)

## 급성 C형간염의 치료

1. 급성 C형간염의 치료를 페그인터페론 알파로 시행할 경우 치료 시작 시점은 자연관해의 기회를 갖도록 급성 간염 진단 후 8-12주 연기할 수 있으며, 치료 기간은 12주로 한다. (A2)
2. DAA를 이용한 치료를 고려할 경우, 급성 C형간염 환자의 자연관해를 기다리면서 6개월 이상 경과관찰 후 만성 C형간염에 준하여 치료할 수 있다. (C1)

## 치료 중 및 치료 종료 후 모니터링

1. 치료 전 환자에게 치료 순응도가 SVR 도달에 중요함을 주지시키고 치료 중 약제 복용의 순응도를 정기적으로 확인하여야 하며, 치료 중 새로운 약제를 사용하게 되는 경우 약제 간 상호작용을 반드시 확인하여야 한다. (A1)
2. DAA 치료 중 약제에 따라 치료 4주, 8주, 12-24주 또는 치료 종료시점에 혈중 HCV RNA를 검사한다. (B1) DAA 치료 중 치료 4주째 HCV RNA가 음전되지 않을 경우(HCV RNA > 25 IU/mL), 치료 6주째에 재검하여 HCV RNA가 치료 4주째보다 10배 이상 상승하면 치료 중단을 고려한다. (C1)
3. 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 중 각 개인의 치료 반응을 평가하고 치료 기간을 결정하기 위하여 HCV 유전자형에 따라 치료 4주, 12주, 치료종료 시점(24주 또는 48주)에 혈중 HCV RNA 검사를 시행하여야 한다. (B1) 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법시 유전자형 1형은 치료 12주째 EVR이 없으면 치료를 중지한다. (A1) cEVR이 있으면 48주간 치료한다. (A1) pEVR인 경우는 치료 24주째 HCV RNA 검사를 하여 음전되지 않으면 치료를 중단한다. (A1)
4. 만성 C형간염에 대한 항바이러스 치료의 효과를 평가하기 위하여 치료 종료 후 12주 또는 24주째에 혈중 HCV RNA를 측정하여 SVR 도달 여부를 확인하여야 한다. (A1)
5. SVR에 도달한 경우에도 치료 전에 진행된 간섬유화가 있으면 간세포암종 감시 검진과 간경변증의 일반 합병증 관리가 필요하다. (B1)
6. SVR에 도달하지 못한 경우, 만성간염 및 간경변증에 준한 관리가 필요하다. (B1)

## 항바이러스 치료 부작용과 대처방법

1. DAA 치료시 개별 약제의 부작용에 주의하고, 기저질환으로 함께 복용하는 약제들과의 상호작용을 모니터링해야 한다. (A1)
2. 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료시 부작용 대처에 대한 권고사항은 다음과 같다.
  - 치료 부작용 및 독성을 모니터링하기 위해 치료 전 우울증, 심장질환, 폐질환, 고혈압, 당뇨, 갑상선질환, 빈혈 등에 대한 사전검사가 필요하다. (B1)
  - 치료시작 후 2-4주에, 그 이후에는 약 4-12주 간격으로 치료 부작용에 대한 정기적인 경과관찰이 필요하다. (C1)
  - 절대호중구수가  $750/\text{mm}^3$  미만으로 감소하거나 혈소판수가  $50,000/\text{mm}^3$  미만으로 감소하면 페그인터페론 알파의 용량 감량을 고려하며, 절대호중구수가  $500/\text{mm}^3$  미만으로 감소하거나 혈소판수가  $25,000/\text{mm}^3$  미만으로 감소하면 페그인터페론 알파의 투여 중단을 고려한다. 이후 적절히 회복되면 감량된 용량으로 다시 시작할 수 있고, 절대호중구수와 혈소판수를 지속 관찰한다. (C1)
  - 혈색소 10 g/dL 미만의 빈혈이 발생하면 리바비린을 감량하고, 혈색소가 8.5 g/dL 미만으로 감소하면 리바비린 투여를 중지한다. 이후 빈혈이 호전되면 감량된 용량으로 리바비린을 다시 투여할 수 있고, 혈색소를 지속 관찰한다. (C1)
  - 갑상선염 발생 여부를 확인하기 위해서 약 2-4개월마다 TSH와 free thyroxine 값을 측정한다. (C1)
  - 치료 중에 우울증이 발생하는 경우 적절한 개입이 필요하며 증상이 심한 경우 치료를 중단한다. (C1)
  - 성별에 관계없이 리바비린을 포함하는 치료를 받을 경우 치료 중 및 치료가 끝난 후 6개월까지 반드시 피임을 해야 한다. (A1)

## 특수 상황에서의 치료

### 1. 주사용 약물남용자

- 현재 주사용 약물을 사용 중인 C형간염 환자의 치료는 일반 환자의 기준에 따르되

약제간 상호작용에 유의한다. (B1)

- 현재 주사용 약물을 사용 중인 환자의 경우 약물남용에 관한 정신과적인 상담과 사회적인 환경 개선에 관한 다른 전문가들과의 협조로 항바이러스 치료의 순응도를 높일 수 있다. (B2)

## 2. 만성 콩팥병 환자

- 혈액 투석이나 콩팥 이식 등의 콩팥 대체 치료를 준비하는 만성 콩팥병 환자에서는 향후 치료와 관리를 계획하기 위하여 HCV 항체 검사를 시행한다. (B1)
- HCV 항체 양성인 경우, 또는 음성이지만 원인 불명의 간질환을 가진 만성 콩팥병 환자에서는 HCV 감염을 확인하기 위하여 혈중 HCV RNA를 검사한다. (B1)
- 사구체여과율 30-80 mL/min의 콩팥 기능을 보이는 환자에서 simeprevir, asunaprevir, daclatasvir, ledipasvir, sofosbuvir, ombistavir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 이용한 치료 또는 재치료 시에 약제 용량 조절은 필요하지 않다. (B1)
- 사구체여과율 30 mL/min 이하의 콩팥 기능을 보이는 환자에서 DAA의 효과와 안전성은 아직 명확하지 않다. (B1)
- 혈액 투석을 요하지 않는 중한 콩팥기능 장애(사구체 여과율 15-59 mL/min)가 있는 만성 C형간염 환자에서는 부작용을 면밀하게 관찰하면서 감량된 페그인터페론 알파(2a, 135 µg/wk, 또는 2b, 1 µg/kg/wk)와 리바비린(200-800 mg/d) 병합요법을 할 수 있다. (C2)
- 투석 중인 만성 C형간염 환자에서는 인터페론 알파(2a, 또는 2b, 300만 unit, 주 3회), 또는 감량된 페그인터페론 알파(2a, 135 µg/wk, 또는 2b, 1 µg/kg/wk) 단독으로 치료할 수 있다. (C2)

## 3. 중복감염 환자

### 1) HIV 중복 감염 환자

- 모든 HIV 감염자는 HCV 항체검사를 시행하여야 한다. (B1)
- HCV 항체 양성인 경우, 또는 음성이지만 원인 불명의 간질환을 가진 HIV 감염자에서는 HCV 감염을 확인하기 위하여 혈중 HCV RNA를 검사한다. (B1)

- HCV 치료를 위해 항레트로바이러스 치료를 중단하지 않는다. (B1)
- HIV 중복감염자의 치료는 인터페론을 사용하지 않는 DAA 요법을 우선 고려하며 HCV 단독 감염자와 동일하게 치료한다. (B1)
- HIV 중복감염자에서 DAA를 이용한 HCV 치료 시에는 약제간 상호작용을 반드시 고려하고, 항레트로바이러스 치료제를 변경할 경우 HIV 감염치료 전문가와 협진한다. (A1)
- HCV 단독 감염자에서 사용되는 용량의 페그인터페론 알파와 HCV 유전자형에 관계없이 체중에 따라 조절된 리바바린 병합요법으로 48주간 시행할 수 있다. (B2)

## 2) HBV 중복 감염 환자

- HBV/HCV 중복 감염자에서는 어떤 바이러스가 간질환의 원인이 되는지를 확인한 후 단독 감염과 동일한 기준에 의하여 치료를 권고하며, C형간염의 치료 중 또는 후에 HBV의 유의한 증식이 확인되면 HBV에 대한 경구용 항바이러스제의 투약을 고려한다. (B1)

## 4. 혈우병/지중해빈혈증(Hemophilia/Thalassemia) 환자

- 혈우병 환자에서 HCV 치료는 출혈성 질환이 없는 HCV 감염자에서와 동일하다. (A1)
- 지중해빈혈증 환자에서의 HCV 치료는 라바비린을 포함하지 않은 DAA를 이용한 치료가 권고되며 치료방법은 혈색소병증이 없는 환자와 동일하다. (B1)

## 5. 소아

- HCV 감염이 의심되는 소아에서의 진단 및 평가는 성인에서와 동일하게 진행한다. (B1)
- 신생아에서 HCV 감염을 확인하기 위한 HCV 항체 검사는 산모에서 생성된 항체가 신생아에게로 전달될 수 있으므로 생후 18개월 이상 지난 이후에 시행할 것을 권고한다. 조기 진단을 원하는 경우 출생 후 6개월이 지난 후에 HCV RNA 검사를 시행할 수 있다. (B2)

- HCV에 감염된 3세 이상 소아에서 치료대상 여부 평가는 성인과 동일한 기준을 따른다. (B1)
- 소아에서의 치료는 페그인터페론 알파-2b,  $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{wk}$ , 또는 페그인터페론 알파-2a,  $180 \mu\text{g}/1.73 \text{ m}^2/\text{wk}$ 와 리바비린  $15 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d}$ 를 유전자형 1, 4형에서는 48주간, 유전자형 2, 3형에서는 24주간 투여한다. (B1)

Treatment of HCV genotype 1 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Genotype 1b		Genotype 1a	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Treatment naïve				
Ledipasvir/sofosbuvir		12 wk		12 wk
OPr+D		12 wk	12 wk + R	24 wk + R
Daclatasvir + Asunaprvir		24 wk		
Sofosbuvir + Simeprevir	12 wk	12 wk + R/24 wk	12 wk	12 wk + R/24 wk
Daclatasvir + Sofosbuvir	12 wk	12 wk + R/24 wk	12 wk	12 wk + R/24 wk
Sofosbuvir + PR		12 wk		12 wk
PR		24-48 wk		24-48 wk
PR experienced				
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk	12 wk + R/24 wk	12 wk	12 wk + R/24 wk
OPr+D		12 wk	12 wk + R	24 wk + R
Daclatasvir + Asunaprvir		24 wk		
Sofosbuvir + Simeprevir	12 wk	12 wk + R/24 wk	12 wk	12 wk + R/24 wk
Daclatasvir + Sofosbuvir	12 wk	12 wk + R/24 wk	12 wk	12 wk + R/24 wk

OPr+D, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir; R, weight-based ribavirin; PR, pegylated interferon + ribavirin therapy.

Treatment of HCV genotype 2 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naïve		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Sofosbuvir + R	12 wk	16 wk	12 wk	16-24 wk
Daclatasvir + Sofosbuvir		12 wk		12 wk
Sofosbuvir + PR				12 wk
PR	16-24 wk	24 wk		

PR, pegylated interferon alpha + ribavirin 800 mg therapy; R, weight-based ribavirin.

Treatment of HCV genotype 3 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naïve		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Sofosbuvir + R		24 wk	24 wk	
Daclatasvir + Sofosbuvir	12 wk	24 wk±R	12 wk	24 wk±R
Sofosbuvir + PR		12 wk		12 wk
PR	16-24 wk	24 wk		

PR, pegylated interferon alpha + ribavirin 800 mg therapy; R, weight-based ribavirin.

Treatment of HCV genotype 4, 5, 6 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Genotype 4		Genotype 5, 6	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk	12 wk + R/24 wk	12 wk	12 wk + R/24 wk
OPr + R	12 wk	24 wk		
Sofosbuvir + R	24 wk			
Sofosbuvir + PR		12 wk		12 wk
PR		48 wk		24 wk

R, weight-based ribavirin; OPr, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; PR, pegylated interferon + ribavirin therapy.

Treatment of decompensated cirrhosis

	Genotype 1, 4, 5, 6	Genotype 2	Genotype 3
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk + R*/24 wk		
Daclatasvir + Sofosbuvir	12 wk + R*/24 wk	12 wk + R*/24 wk	12 wk + R*/24 wk
Sofosbuvir + Simeprevir	12 wk		
Sofosbuvir + R		16-24 wk	24-48 wk

R\*, ribavirin started from 600 mg/d; R, weight-based ribavirin.

Treatment after liver transplantation

	Genotype 1	Genotype 4	Genotype 2	Genotype 3
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk + R/ 24 wk	12 wk + R/ 24 wk		
Daclatasvir + Sofosbuvir	12 wk + R*/ 24 wk	12 wk + R*/ 24 wk	12 wk + R*/ 24 wk	12 wk + R*/ 24 wk
Sofosbuvir + Simeprevir	12 wk±R	12 wk±R		
OPr + D or OPr	(OPr + D) 24 wk + R	(OPr) 12-24 wk + R		
Sofosbuvir + R			12-24 wk	24 wk

R, weight-based ribavirin; R\*, ribavirin started from 600 mg/d; OPr + D, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir.

## 별첨 2. 2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인 개정 경과

2015년 4월 9일 2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인 개정위원 구성

개정위원장: 정숙향(서울의대)

- 개정위원:
- 정숙향(서울의대), 김영석(순천향의대): 서론, 역학, 예방과 자연경과, 진단 및 중증도 평가
  - 김경아(인제의대), 광금연(성균관의대): 치료목표와 대상, 치료반응의 정의와 예측인자, 비대상성 간경변증의 치료, 간이식 및 간의 장기 이식 환자의 치료, 면역억제제 또는 항암화학요법 치료환자
  - 박상훈(한림의대), 이병석(충남의대), 박준용(연세의대), 윤기태(부산의대): 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료, 새로운 약제들
  - 이정일(연세의대), 정영길(고려의대): 유전자형 2, 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료, 급성 C형간염의 치료
  - 김창욱(가톨릭의대), 조은영(원광의대): 유전자형 4, 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료, 치료 중 및 치료 종료 후 모니터링과 부작용 대처
  - 정우진(계명의대), 김정환(건국의대): 주사용 약물남용자, 만성 콩팥병 환자, HIV, HBV 중복 감염자, 혈우병, 지중해빈혈증 환자, 소아
  - 박대원(고려의대 감염내과): 자문

- 2015년 5월 2일 1차 개정위원회(대한간학회 사무실)
- 2015년 6월 27일 2차 개정위원회(대한간학회 사무실)
- 2015년 8월 1일 3차 개정위원회(대한간학회 사무실)
- 2015년 8월 22일 4차 개정위원회(대한간학회 사무실)
- 2015년 10월 2일 5차 개정위원회(원주 한솔 오크밸리)
- 2015년 10월 3일 6차 개정위원회(원주 한솔 오크밸리)
- 2015년 10월 24일 7차 개정위원회(서울 밀레니엄 힐튼 호텔)
- 2015년 10월 20일 대한간학회 자문위원회 개최(웨스틴조선 서울호텔)

**자문위원:** 김동준(한림의대), 김병익(성균관의대), 김병호(경희의대), 김주현(가천의대), 김홍수(순천향의대), 백승운(성균관의대), 변관수(고려의대), 양진모(가톨릭의대), 이명석(한림의대), 이영상(울산의대), 이준성(인제의대), 최문석(성균관의대), 탁원영(경북의대), 한광협(연세의대), 황성규(차의과대)

- 2015년 10월 30일 대한간학회 공청회 개최(서울아산병원 서관 3층 강당)
- 2015년 11월 21일 대한간학회 이사회 승인
- 2015년 11월 26일 대한간학회 추계학술대회에서 발표
- 2016년 3월 25일 가이드라인 영문판 Clinical and Molecular Hepatology 게재

## 별첨 3. 개정위원회 위원들의 최근 2년의 이해관계 상충정보

**정숙향:** 한국 BMS 자문 위원, 한국 Gilead 자문위원, 한국 애브비 자문 위원, 한국 BMS, 한국 Gilead, 한국 애브비, 한국 MSD, 한국 베링거 잉겔하임, 주식회사 파마킹, Kowa company 후원 연구

**곽금연:** 한국 메나리니 후원 강의, 한국 Gilead, 한국 BMS, 한국 MSD, 한국 베링거 잉겔하임, Medigen, 녹십자, 한국 안센, Eisai, KOWA, 크레아젠, 부광약품, 이노셀, 한국오즈카제약, 동아에스티, 바이엘코리아 후원 연구

**김경아:** 한국 BMS, 한국 Gilead 후원 연구

**김영석:** 한국 BMS 자문 위원, 한국 Gilead, 한국 BMS, 바이엘코리아, 유한양행, 필립스 코리아 후원강의, 한국 Gilead 자문 위원, 한국 Gilead, 한국 BMS, 한국 MSD, 한국 Roche, Gambro, 한미제약, 한국오즈카제약, 테라젠이텍스, 바이엘헬스케어, Inventive health Korea, 부광약품, 일동제약, 한국페링, Shionogi 후원연구

**김정한:** 한국 MSD 자문 위원

**김창욱:** 한국 Gilead 자문 위원, 한국 BMS, 대웅제약, 한국 Roche, 동아제약, 유한양행 후원 강의, BMS, Gilead, 유한양행, 한독제약, 대웅제약, 파마킹, 파미셀, 케이티앤지생명과학 후원 연구

**박상훈:** 유한양행, 한국 BMS 제약, 한국 Bayer 후원강의, 한독약품, 유한양행, 한국 BMS 제약 후원연구

**박준용:** 유한양행 후원 강의, 한국 BMS 제약, Gilead 제약, Bayer, CJ : 후원 연구

- 윤기태:** 한국 Gilead, 한국 BMS, 한국 Roche, 한국 MSD, 한국 Bayer, 한독약품, 보령제약, 동아ST, 유한양행, GSK 후원 강의, Gilead Science, BMS, Roche, MSD, Janssen, Bayer, Boehringer ingelheim, Abbvie, Arrowhead, Inovio, Eisai Pharmaceutical Company, Shionogi, KOWA Pharmaceutical Company, Medigen Biotechnology, Jennerex, Sillajen 후원 연구
- 이병석:** 한국 BMS, 보령, 로슈, 한국 MSD, 태준 후원 강의, 한국 Gilead, 유한, 보령, Roche, MSD, BMS, 파미셀, 일동, 삼일, 부광, 동아ST, 한독, 바이엘헬스, 종근당 후원 연구
- 이정일:** Gilead Asia-Pacific 자문 위원, 한국 BMS, 한국 Gilead 후원 강의, 한국 MSD, 한국 BMS제약, 한국 Gilead, 한국 Bayer, 한국 Roche, KOWA Pharmaceutical Company, Eisai Pharmaceutical Company, 노보텍아시아코리아, EPS International Korea, 한국 릴리, 일동제약, 파미셀 주식회사, Medigen Biotechnology 후원 연구
- 정영걸:** 유한양행, 한국 BMS 제약, 보령제약, 후원강의, 부광약품, 일동제약, 한독약품, 한국 BMS 제약, Gilead, 후원 연구
- 정우진:** BMS 자문 위원, 한국 BMS, 한국 Gilead, 한국 GSK 후원 강의, 한국 MSD, 한국 BMS제약, 한국 Bayer, 한국 Roche, (주)부광약품, 대웅제약, 삼일제약 후원 연구
- 조은영:** 길리어드, BMS 후원강의, 유한양행, 로슈 후원연구

## 2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인

발행인 한 광 협  
편집인 정 숙 향

인쇄일 2015년 12월 28일  
발행일 2015년 12월 31일

발행처 대한간학회  
서울시 마포구 마포대로 53, A1201호(마포트라펠리스)  
Tel : (02) 703-0051 Fax : (02) 703-0071  
E-mail : kasl@kams.or.kr Homepage : <http://www.kasl.org>

인쇄처 도서출판 진기 획  
서울특별시 중구 수표로 6길 26 (동성빌딩)  
Tel : (02) 2266-7078 (代) Fax : (02) 2277-5194  
E-mail : jinlk@chol.com Homepage : <http://jindnp.com>