



바이러스 간염(Viral Hepatitis) (2)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

요약

현재까지 간염을 일으키는 바이러스에는 A, B, C, D, E 및 F형이 알려져 있으며 이외에도 간염의 원인이 되는 새로운 바이러스들이 계속 발견되고 있다. 이들 바이러스 중 B, C, D형은 만성 간 질환을 일으키며, 특히 B형 간염바이러스는 국내 만성 간 질환의 가장 흔한 원인이며, 성인의 3~5% 정도는 B형 간염바이러스 보유자로 알려져 있다. C형 간염바이러스의 경우에도 1% 정도가 항체 보유자이며, D형은 국내에서는 매우 드물다.

간염 바이러스 B, C, D형은 주로 혈액을 매개로 감염되고, A, E형은 주로 수인성 경로로 전파되며 A형 간염의 경우 드물게 혈액 매개로 전파가 가능하다. A, B형 간염 바이러스의 경우 백신이 개발되어 있어 예방이 가능하다.

만성 B형 간염 경구용 항바이러스제는 핵산 유사체의 분류에 따라 nucleoside analog(뉴클레오시드 유사체)와 nucleotide analog(뉴클레오티드 유사체)로 나누는데, nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(NRTI)로는 L-nucleoside analog 계통(lamivudine, telbivudine, clevudine), cyclopentane 계통(entecavir)과 nucleotide analog reverse transcriptase inhibitor(NtRTI)로는 acyclic phosphonate 계통(adefovir, tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide fumarate, besifovir dipivoxil maleate)이 있다. 주사용 항바이러스제는 peginterferon- α 등이 있다.

이들 약제들은 다시 높은 유전자 장벽(high genetic barrier)의 약제와 낮은 유전자 장벽(low genetic barrier)의 약제로 분류하며, 이 중 높은 유전자 장벽의 약제가 임상적 선호된다. 높은 유전자 장벽의 약제에는 entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide fumarate, besifovir dipivoxil maleate가 있고 HBeAg 양성 및 음성 만성 B형간염 환자의 1차 치료약제로 권고된다. 특히 entecavir, tenofovir disoproxil fumarate는 장기간 사용으로 효과와 장기간의 안전성이 검증되었다.

이 중 Tenofovir alafenamide fumarate(제품명: 베믈리디 정, Vemlidy[®])는 acyclic phosphonate 계통의 nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(NARTI)로 2016년 11월 미 FDA에서 ‘대상성 간질환을 동반한 성인 만성 B형 바이러스간염 치료’에 승인받았으며 2017년 국내에서 ‘성인의 만성 B형 간염 치료’에 승인되었다. 이 약제는 성인에서 1일 1회 1정을 식사와 함께 투여하며 경증, 중등증 또는 중증 신장에 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 말기 신장에 환자(크레아티닌 청소율 추정치 15mL/min 미만)에서의 사용은 권장되지 않는다.

또한 Besifovir dipivoxil maleate(제품명: 베시보 정, Besivo[®])는 acyclic nucleotide phosphonate로서 2017년 ‘성인에서의 만성 B형 간염 치료’에 승인된 28번째 국내 개발 신약이다. 이 약제는 성인에서 1일 1회 1정 경구투여하며 이 약 복용 시 혈청 L-카르니틴의 저하를 막기 위해 L-carnitine 660mg을 함께 투여한다.

만성 C형 간염 경구용 항바이러스제의 경우, 직접 항바이러스제(direct antiviral agent, DAA)는 페그인터페론-리바비린 치료에 병합함으로써 항바이러스 효과를 높이고 바이러스 저항과 페그인터페론의 사용량을 낮출 목적으로 처음 개발되었다. 특히 페그인터페론 관련 부작용은 간경변 환자 또는 간 이식 환자에서의 HCV의 치료에 많은 지장을 주었으나 DAA와의 리바비린과의 병합요법으로 인터페론을 사용하지 않는 ‘인터페론을 포함하지 않는 치료법(interferon free regimen)’이 가능하게 되었다.

이에 따라 2013년 미 FDA로 부터 기존 항바이러스의 기전과 달리 바이러스가 증식되는 과정 중 한 곳에 직접 작용해 바이러스 증식을 억제하는 기전의 DAA가 신약으로 승인되면서 만성 HCV 치료에 새로운 전기를 마련하게 되었다.

DAA는 NS3/NS4A 단백질해효소 억제제, NS5A 억제제 및 NS5B 중합효소 억제제의 단일제와 복합제로 구분할 수 있다. DAA 단일제에는 NS3/NS4A 단백질해효소 억제제로서 asunaprevir(제품명: 순베프라 캡슐, Sunvepra[®]) 등이 있고, NS5A 억제제로서 daclatasvir(제품명: 다클린자 정, Daklinza[®]) 등이 있으며, NS5B 중합효소 억제제로서 sofosbuvir(제품명: 소발디 정, Sovaldi[®]), dasabuvir(제품명: 엑스비라 정, Exviera[®]) 등이 있다.

또한 DAA 복합제에는 sofosbuvir+ledipasvir(제품명: 하보니 정, Harvoni[®]), elbasvir+grazoprevir(제품명: 제파티어 정, Zepatier[®]) 또는 pibrentasvir+Glecaprevir(제품명: 마비렛 정, Maviret[®]), ombitasvir+paritaprevir+ritonavir(제품명: 비키라, Viera[®]) 등이 있다.

이와같이 최근 만성 바이러스 간염 치료제들이 속속 개발되면서 치료 성적의 만족도가 증가하고 만성 간

경변 및 간암으로 진행이 대폭 줄어들었고 치료약제 선택의 폭이 매우 넓어질 것으로 예상해 본다.

약물요법

■ B형 간염 바이러스 간염

■ 치료목표

치료 목표는 HBV 증식을 억제하여 염증을 완화시키고 간섬유화를 방지하여 간경변증과 간세포암종 발생을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다. 아울러 HBsAg 소실을 위해 HBV DNA 불검출 상태를 지속적으로 유지하는 것이 이상적 치료 목표이다. 따라서 HBeAg 양성 간염 환자의 경우 정상 ALT 수치, HBV DNA 불검출과 HBsAg 및 HBeAg의 혈청 소실 혹은 혈청 전환, HBeAg 음성 간염 환자의 경우 정상 ALT 수치, HBV DNA 불검출과 HBsAg 혈청 소실 혹은 전환이 최종 치료 목표이다.

■ 항바이러스제의 기전

현재 모든 HBV 치료제는 핵산 유도체[nucleot(s)ide analog]로서 pregenomic RNA(pgRNA)가 capsid 안에서 polymerase에 의해 DNA로 전환될 때 바이러스의 신생 DNA 가닥에 끼어 들어가 합성을 중단시켜 바이러스 증식을 억제시킨다. 하지만 이들 약제 등은 1년 이상 장기 투여하는 경우 다수의 경우에서 내성 변이바이러스가 발생하는 문제가 있다.

■ 항바이러스제의 약제 내성 기전

HBV의 polymerase 중심부는 DNA 합성이 중심이 되는 활성 부위(active site)가 있는데, 이 부위에 약제마다 특징적인 아미노산의 변이가 생기면 입체장애(steric hindrance)가 생겨 약제가 끼어 들어갈 수 없게 되어 내성을 일으키게 된다. 결국 약제마다 장기 투약 시 생기는 내성의 특징 및 원인 돌연변이가 다르기 때문에 각 약제마다 투여 후 돌연변이 발생을 지속적으로 모니터링하여 최적의 항바이러스제를 선택하는 것이 치료에 있어 가장 중요하다. 또한 HBV가 한 약제에 대해 내성이 생기면 비슷한 원리로 작용하는 다른 약제에 대해서도 교차내성이 생길 수 있다.

특정 변이종 선택에는 증식능 뿐만 아니라 투여되고 있는 약제에 대한 저항성도 큰 영향을 미치는데 저항성이 강할 경우 해당 약제가 변이종 바이러스의 증식을 억제하지 못한다. 항바이러스제의 유전자 장벽은 해당 약제에 대한 내성을 나타내기 위하여 필요한 바이러스 유전자 변이의 개수로서 유전자 장벽이 높을수록 내성 발생 가능성이 작아진다.

또한 약제의 바이러스 증식 억제능(antiviral potency)도 항바이러스 내성 발생에 크게 영향을 미친다. 따라서 바이러스 증식 억제능이 높고 유전자 장벽이 높은 경구용 항바이러스제(entecavir, tenofovir)나 peginterferone을 첫 치료 약제로 사용하는 것이 중요하다.

■ 약물치료 원칙

항바이러스 약제 중 lamivudine과 telbivudine은 장기 치료 시 내성 발생률이 높아서, 치료에 대한 반응이 좋으리라고 기대되거나 단기간의 치료가 계획된 경우를 제외하고는 선호하지 않으며, clevudine은 효과와 안전성에 관한 장기간 추적 관찰 데이터가 부족하여 선호되지 않는다. 또한 adefovir는 다른 경구용 항바이러스제에 비하여 항바이러스 효과가 약하고 1년 이상 사용 시 내성 발생이 증가하는 경향이 있다.

현재 만성 B형 간염의 경구 초치료 약제(initial therapy)는 entecavir, tenofovir이며, 이들 약제는 강력한 항바이러스 효과와 낮은 내성 발현율을 보이는 상당히 안전한 프로파일이 보고되고 있다. 또한 주사제인 peginterferon α 도 단독으로 사용하는 것을 우선적으로 고려한다.

이 약제는 FDF와 동일한 유전자 장벽을 보일 것으로 예상하며 변이 바이러스의 출현과 이의 영향에 대해서는 추가적인 연구와 부작용 등 임상자료의 축적이 필요하다.

■ 치료반응의 정의

1. 반응(Response)

1) 바이러스 반응(Virologic response)

바이러스 반응은 혈청 HBV DNA가 real-time PCR 검사법으로 검출이 되지 않는 경우이다.

2) 지속 바이러스 반응(Maintained virologic response)

지속 바이러스 반응은 추적 관찰 기간 중 바이러스 반응이 도달한 이후 혈청 HBV DNA 미검출 상태가 지속되는 경우이다.

3) 부분 바이러스 반응(Partial virologic response)

부분 바이러스 반응은 혈중 HBV DNA가 감소하였으나, realtime PCR 검사법으로 바이러스가 검출되는 경우이다.

4) 혈청 반응(Serologic response)

혈청 반응은 HBeAg 양성 만성 간염에서 HBeAg 혈청 소실 또는 전환이 일어났을 경우를 HBeAg 혈청 반응이라 하며, HBsAg이 혈청 소실 또는 전환이 일어났을 경우에는 HBsAg 혈청 반응이라 한다.

5) 바이러스 돌파(Virologic breakthrough)

바이러스 돌파는 항바이러스 치료 중 가장 낮게 측정된 혈청 HBV DNA보다 1log10IU/mL 이상 증가하였을 경우이거나 미검출 상태에서 다시 HBV DNA가 혈청에서 검출되는 것으로 정의되며 보통 생화학 돌파(biochemical breakthrough)에 선행한다.

6) 생화학 반응(Biochemical response)

생화학 반응은 ALT가 정상 상한치 이내로 정상화되는 것이며, 생화학 돌파는 항바이러스 치료 중 정상화되었던 ALT가 다시 정상 상한치 이상으로 상승하는 것이다.

2. 내성(Resistance)

경구용 항바이러스제 내성은 HBV의 아미노산 서열의 치환이 일어나 해당 약제에 대한 감수성이 떨어지는 것이다.

1) 유전자형 내성(Genotypic resistance)

유전자형 내성은 항바이러스제에 대한 내성을 보이는 돌연변이 바이러스가 환자의 혈청에서 발견되는 경

우이다.

2) 표현형 내성(Phenotypic resistance)

표현형 내성은 발견된 돌연변이 바이러스의 약제에 대한 감수성 저하를 in vitro 검사에서 확인하는 경우이다.

3) 교차 내성(Cross resistance)

교차 내성은 한 가지 약제에 의해 유발된 내성 변이가 노출된 적이 없는 다른 약제에도 감수성 저하를 보이는 경우이다.

■ C형 간염 바이러스 간염

■ 약물치료 원칙

만성 C형 간염 치료는 interferon(또는 peginterferon)과 ribavirin 병용요법이 주된 치료법으로 오랫동안 사용되어 왔다. 하지만 고령 환자나 비대상성 간경변증이 동반되어 있는 경우는 사용하기 어렵고 약제의 부작용, 주사 투약의 복잡함, 48주라는 긴 치료 기간 등 여러 제한점이 있었다.

최근 HCV의 구조와 생활사를 기반으로 직접 바이러스에 작용하는 경구용 항바이러스제(direct acting agent, DAA)의 개발로 interferon 주사 없이도 CHC를 치료할 수 있는 경구용 약제들이 개발되었다. Interferon을 사용하지 않는 DAAs는 높은 치료 효과와 안전성 외에도 짧은 치료 기간과 간편한 복용법 등 많은 장점을 가지고 있다.

현재 대부분의 DAAs의 경우 처음에는 interferon과 ribavirin 병용요법에 추가함으로써 항바이러스 효과를 높이고, 바이러스 저항을 낮추는 동시에 interferon의 용량을 낮출 목적으로 개발되었다. 특히 interferon 관련 부작용으로 인한 간경변증 또는 이식 환자의 경우 CHC의 치료에 여러 어려움이 있었다. 하지만 DAAs는 높은 항바이러스효과를 가지며 전신 부작용이 적어 'interferon을 포함하지 않는 치료법(interferon free regimen)'이 가능하게 되었다.

■ 약제의 특징

▲ 기존치료

1. Interferon

Interferon은 바이러스나 여러 가지 cytokine(IL-1, IL-2, TNF- α)과 같은 다양한 자극에 반응하여 면역 세포에서 합성되는 작은 단백 물질로 바이러스의 복제를 억제하고, T 림파구의 면역반응을 증진시키는 역할을 한다. 즉 세포막의 interferon 수용체에 결합해서 여러 가지 단백질의 생산을 유도하며 이들에 의해 항바이러스 작용, 세포증식 억제 작용, 면역 조절 작용을 나타낸다. Interferon은 α , β , γ 의 세 종류가 있고, α 는 바이러스에 감염된 백혈구에서, β 는 바이러스에 감염된 섬유아세포나 상피세포, γ 는 활성화된 T 림파구에서 만들어진다.

Peginterferon은 interferon에 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol, PEG)를 결합시켜 반감기를 길게 하여 장시간 혈중 농도를 유지시키는 약제이다. PEG 분자량에 따라 peginterferon은 α 2a와 2b로 구분하는데, 두 약제간의 효과 차이는 거의 없으나, α 2a가 임상에서 상대적으로 더 많이 사용되고 있다.

2. Ribavirin

Ribavirin은 guanosine(ribonucleic) 유사체로 대사되어 purin RNA nucleotide와 유사해지는 전구물질이며 이로써 바이러스 복제에 필요한 RNA 대사를 방해하는 항바이러스 기전을 가진다. 즉 RNA 바이러스의 합성과 mRNA 바이러스의 capping을 중지시키는 nucleoside 합성 억제제이다.

※ 기존 치료의 문제점

Peginterferon의 경우, 거의 1년간 매주 피하주사를 하여야 하므로 환자들이 주사에 대한 부담감이 있고, 주사부위 반응 등의 이상 반응도 보고되고 있다. Ribavirin의 경우, 투약하는 환자에서 빈혈의 이상 반응이 자주 보고되어 헤모글로빈 수치 모니터링이 권장되고 이에 따라 환자를 지속적으로 모니터링해야 하는 번거로움이 있다. 따라서 peginterferon·ribavirin 병합 요법시 많은 부작용 발생으로 전체 치료환자의 약 10~20%가 치료를 중단하고 있다.

Peginterferon·ribavirin 병합 요법에서 나타나는 흔한 부작용은 두통, 발열, 근육통, 근육경직, 관절통, 오심, 식욕부진, 체중 감소, 설사, 탈모, 피부발진, 가려움증, 주사 부위 염증, 호흡곤란, 피로감, 불면증, 자극 과민성, 우울증 등이다.

▲ Direct antiviral agent(DAA)

DAA는 페그인터페론·리바비린 치료에 병합함으로써 항바이러스 효과를 높이고 바이러스 저항과 페그인터페론의 사용량을 낮출 목적으로 처음 개발되었다. 특히 페그인터페론 관련 부작용은 간경변 환자 또는 간 이식 환자에서의 HCV의 치료에 많은 지장을 주었으나 DAA과의 리바비린과의 병합요법으로 인터페론을 사용하지 않는 ‘인터페론을 포함하지 않는 치료법(interferon free regimen)’이 가능하게 되었다.

2014년 말, 국내 처음으로 경구 치료제인 boceprevir가 소개되었다. 보세프레비르는 NS3/4A 단백질분해효소 억제제로서 기존의 페그인터페론·리바비린과 병합하여 3제 요법으로 사용되어 유전자 1형의 HCV 치료 성공률을 증가시킬 수 있었다. 하지만 여전히 페그인터페론이 필요한 치료방법일 뿐만 아니라 빈혈이나 발진 등의 약제 부작용이 심해 일부 환자에서만 제한적으로 시도되고 있다.

2015년 4월, 범 유전자형 NS5A 억제 복합체 억제제인 다클라타스비르(Daclatasvir, 제품명: 다클린자)와 NS3/4A 단백질분해효소 억제제인 아수나프레비르(Asunaprevir, 제품명:순베프라)가 승인되면서 국내 처음으로 인터페론 없는 경구 치료법인 다클라타스비르·아수나프레비르 병합 요법(탁순요법)이 탄생하였다. 이는 치료 경험이 없는 환자에서 SVR12(치료 종료 후 12주째 지속되는 바이러스 반응률, 기능적 완치)이 90%에 이르렀다. 기존 치료에 무반응이거나, 불내약성 혹은 부적합한 환자에서는 SVR12이 82%였고, 이러한 효과는 환자의 연령, 성별, 인종, 간경변 유무에 상관없이 비슷하게 나타났다. 전반적으로 중대한 이상 반응(SAE) 발생률은 5~7%, 이상 반응(AE)으로 인한 시험중단율은 1~3% 이었다. 무엇보다도 페그인터페론과 리바비린 없이 경구 약물로만 이루어진 치료법이라는 점에서 의미가 있다.

이어 NS5B 중합효소 억제제 sofosbuvir, NS5A 억제제 ledipasvir와 sofosbuvir를 포함하는 고정 용량 단일 정제 ledipasvir+sofosbuvir가 승인되었다. 현재 elbasvir+grazoprevir, ombitasvir+paritaprevir+ritonavir, glecaprevir+pibrentasvir 등이 승인되어 있다.

■ 진단검사 및 평가방법

1. HCV 항체 검사

혈청이나 혈장에서 HCV 항체를 검출하는 것은 HCV 감염의 고위험군에 대한 선별 검사, 그리고 급성 및 만성 C형 간염의 진단을 위한 일차검사이다

2. HCV RNA 검사

HCV RNA 검사는 정성검사와 정량검사로 분류된다. 정성검사의 검출한계는 50IU/mL로 과거의 정량검사보다 민감하여 진단을 위해서는 정성적 방법을 사용하고 치료의 추적관찰을 위해서는 정량적 방법을 사용하였다. 그러나 실시간 중합효소 연쇄반응법(real-time PCR)과 transcription-mediated amplification (TMA)이 도입되면서 HCV RNA 정량 값의 측정 범위가 넓어지고 유전자형에 무관하게 높은 진단의 특이도를 보이므로 현재 정량 HCV RNA 검사가 널리 사용되고 있다.

3. HCV 약제 내성검사

다양한 종류의 DAA가 치료에 이용되면서 C형간염 치료성적은 향상되었으나 이와 더불어 DAA에 내성을 보이는 아미노산 변이도 발견되어 일부 약제를 사용하는 경우 치료 전 약제 내성검사가 필요하다.

4. 치료반응 평가

1) 치료종료 바이러스 반응(End-of-treatment response, ETR)

치료 종료 시점에 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태이다.

2) 지속적 바이러스 반응(Sustained virological response, SVR)

치료 종료 12주 또는 24주째 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태이다.

3) 급속 바이러스 반응(Rapid virological response, RVR)

치료 4주째 검출 한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태이다.

4) 조기 바이러스 반응(Early virological response, EVR)

치료 12주째 혈중 HCV RNA가 치료 전 기저값에 비해 2 log 이상 감소하거나 검출 한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으로 검출되지 않는 상태이다. 완전 조기 바이러스 반응(complete EVR, cEVR)은 치료

12주째 검출 한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태이고 부분 조기 바이러스 반응(partial EVR, pEVR)은 HCV RNA가 2 log 이상 감소하였으나 검출되는 상태이다. pEVR에 도달한 유전자형 1형 HCV 감염환자 중 치료 24주째 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 경우를 지연 바이러스 반응(delayed virological response, DVR)이다. 또한 치료 무반응(null response)은 치료 12주째 혈중 HCV RNA가 2 log 미만으로 감소하는 상태이며, 부분 무반응(partial nonresponse)은 치료 12주째 혈중 HCV RNA가 2 log 이상 감소하나 12~24주 사이에 HCV RNA가 검출되는 상태이다.

5) 바이러스 돌파현상(Breakthrough)

치료 중 소실되었던 혈중 HCV RNA가 재출현하는 상태이다.

6) 재발(Relapse)

치료 종료 후 소실되었던 혈중 HCV RNA가 재출현하는 상태이다.

국내 진료 가이드라인

■ 대한간학회 만성B형간염 진료 가이드라인(2018)

근거 수준(후속 연구를 통하여 해당 근거 연구에 대한 평가가 바뀔 가능성)

A: 바뀔 가능성이 가장 낮은 수준

B: 바뀔 가능성이 있는 중간 수준

C: 바뀔 가능성이 높은 수준

권고 등급(근거 수준, 연구의 질적 측면, 연구 결과의 임상적 파급효과 및 사회경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 일반화하여 적용시킬 수 있는 정도)

1: 강한 권고 등급

2: 약한 권고 등급

■ 만성 B형 간염 예방

만성 B형 간염에 대한 예방에는 비감염자에서 B형 간염의 이환을 방지하고, HBV 만성 감염자에서 질병의 진행과 합병증의 발생을 최소화하기 위한 다각도의 노력이 포함된다.

1. HBsAg 및 anti-HBs가 음성인 경우 B형간염 예방접종을 시행한다. (A1) 단, anti-HBc 양성인 경우와 과거 접종 후 anti-HBs가 소실된 경우 예방접종이 반드시 필요치는 않으나 B형간염 감염 위험군에 해당한다면 접종 또는 추가 접종을 시행할 수 있다. (B1)
2. 만성 HBV 감염자인 임산부에서 출생한 신생아는 출생 즉시 B형간염 면역글로불린과 예방접종을 시행한다. (A1)
3. 만성 BV 감염자에서 A형 간염 항체가 없는 경우 A형 간염 예방접종을 시행한다. (A1)
4. 만성 HBV 감염자는 금주해야 한다. (A1)
5. 만성 HBV 감염자에게 금연을 권고한다. (B1)
6. 만성 HBV 감염자에서는 대사증후군 또는 지방간질환의 동시 발생 예방을 위하여 적절한 체중을 유지하고, 당뇨와 고지혈증을 포함한 대사성 합병증에 대해 치료한다. (B1)

■ 만성 B형 간염의 치료대상

▲ 만성 B형 간염, 면역 관용기

1. HBeAg 양성이며, 혈청 HBV DNA $\geq 10^7$ IU/mL으로 매우 높고, 지속적으로 정상 ALT를 보이며, 간생검에서 염증 및 섬유화가 없는 면역 관용기의 경우 항바이러스제의 치료 대상이 되지 않는다. (B1)
2. HBeAg 양성이며, 지속적으로 정상 ALT를 보이더라도, 연령이 30~40세 이상이거나, 혈청 HBV DNA $< 10^7$ IU/mL이거나, 비침습적 방법에서 임상적으로 유의한 간섬유화를 시사하는 소견이 있거나, ALT가 정상 상한치의 경계에 있는 경우에는 간생검을 시행하여 치료 여부를 결정할 수 있다. (B2)

▲ HBeAg 양성 및 HBeAg 음성 만성 B형간염, 면역 활동기

1. 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL 인 HBeAg 양성 간염 또는 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 HBeAg 음성 간염의 경우, ALT가 정상 상한치의 2배 이상이면 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) ALT가 정상 상한치의 1~2배 사이인 경우, 추적 관찰하거나 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증 괴사 혹은 문맥 주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) 간생검이 곤란한 경우 비침습적 방

법의 간염유화 검사로 평가할 수 있다. (B1)

2. 면역 활동기의 HBeAg 양성 및 HBeAg 음성의 만성 간염 환자에서 ALT의 정상 상한치 5~10배 이상의 급격한 상승, 황달, PT의 연장, 복수, 간성혼수 등 간부전의 소견을 보이는 급성 악화의 경우 즉각적인 경구용 항바이러스제 치료를 시작한다. (A1)

3. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 HBeAg 음성 간염의 경우에는 ALT가 정상 상한치 이내이면, 추적 관찰하거나 염증 및 섬유화 정도를 간생검이나 비침습적 방법으로 확인하여 치료 여부를 결정할 수 있다. (B2)

▲ 만성 B형 간염, 면역 비활동기

1. 혈청 HBV DNA $< 2,000$ IU/mL이며, ALT가 정상 상한치 이내이고, 진행성 간염유화의 증거가 없는 면역 비활동기는 치료 대상이 되지 않는다. (B1)

▲ 대상성 간경변증

1. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 대상성 간경변증의 경우에는 ALT에 관계없이 항바이러스 치료를 시작한다. (A1)

2. 혈청 HBV DNA $< 2,000$ IU/mL이더라도 혈청 HBV DNA가 검출되는 대상성 간경변증의 경우에는 ALT에 관계없이 항바이러스 치료를 고려한다. (B1)

▲ 비대상성 간경변증

1. 비대상성 간경변증의 경우 혈청 HBV DNA가 검출되면, ALT와 관계없이 경구용 항바이러스제 치료를 시작하며, 간이식을 고려해야 한다. (A1)

■ 만성 B형 간염의 치료전략

1. 만성 HBV 감염 환자의 치료는 내성 발현의 유전자 장벽이 높은 경구용 항바이러스제 단독요법 또는 페그인터페론 알파 단독 치료를 권장한다. (A1)

2. 대상성 간경변증 환자의 치료는 내성 발현의 유전자 장벽이 높은 경구용 항바이러스제 단독요법을 권장한다. (A1) 페그인터페론 알파 사용은 간기능이 좋은 경우에 간기능 악화와 약물 부작용 등에 주의하며 신중하게 고려할 수 있다. (B2)
3. 비대대상성 간경변증 환자의 치료는 내성 발현의 유전자 장벽이 높은 경구용 항바이러스제 단독요법을 권장한다. (A1) 페그인터페론 알파 치료는 간부전 위험성 때문에 금기이다. (A1)

※ 유전자 장벽이 높은 경구용 항바이러스제

Entecavir, Tenofovir, Besifovir

■ 만성 B형 간염 약제 내성의 치료

1. 경구용 항바이러스 치료 중에 바이러스 돌파가 발생하면 환자의 약물 순응도 확인 및 약제 내성검사를 시행해야 한다. (A1)
2. 내성 치료는 바이러스 돌파가 관찰되고 유전자형 내성이 확인되면 가급적 빨리 시작한다. (A1)
3. 라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘 등 뉴클레오시드 유사체 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어 단독 치료로 전환한다. (A1)
4. 엔테카비어 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어 단독 치료로 전환하거나, 테노포비어를 추가한다. (A1)
5. 아데포비어 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어 단독 치료로 전환하거나 테노포비어/엔테카비어 병합 치료로 전환한다. (A1)
6. 테노포비어 내성 만성 B형간염에 대해서 엔테카비어를 추가한다. (B1)
7. 다약제 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어/엔테카비어 병합 치료 또는 테노포비어 단독 치료로 전환한다. (A1)

■ 대한 간학회 C형 간염 가이드라인(2017)

근거 수준(후속 연구를 통하여 해당 근거 연구에 대한 평가가 바뀔 가능성)

A: 바뀔 가능성이 가장 낮은 수준

B: 바뀔 가능성이 있는 중간 수준

C: 바뀔 가능성이 높은 수준

권고 등급(근거 수준, 연구의 질적 측면, 연구 결과의 임상적 파급효과 및 사회경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 일반화하여 적용시킬 수 있는 정도)

1: 강한 권고 등급

2: 약한 권고 등급

■ 유전자형 1형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

▲ 치료 경험이 없는 유전자형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 없고, HIV 중복 감염이 없으며, 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만인 경우 8주 치료할 수 있다(B1).
2. Elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1).
3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 리바비린을 추가하여 12주 치료하거나 리바비린 없이 24주 치료할 수 있다(B1).
5. 치료 전 NS5A RAS가 검출되지 않으면 daclatasvir와 asunaprevir를 병합하여 24주 치료하고(A2), NS5A RAS가 검출되면 다른 약제로 치료한다(A1).
6. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
7. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

▲ 치료 경험이 있는 유전자형 1b형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. 간경변증이 없으면 ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 리바비린을 추가하여 12주 치료하거나, 리바비린 없이 24주 치료할 수 있다(B1).

2. Elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1).
3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 리바비린을 추가하여 12주 치료하거나 리바비린 없이 24주 치료할 수 있다(B1).
5. 치료 전 NS5A RAS가 검출되지 않으면 daclatasvir와 asunaprevir를 병합하여 24주 치료하고(A2), NS5A RAS가 검출되면 다른 약제로 치료한다(A1).
6. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
7. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

Table 6. Treatment of HCV genotype 1b infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk (8 wk*)	12 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk
Elbasvir/grazoprevir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +dasabuvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk
Daclatasvir+asunaprevir	24 wk	24 wk	24 wk	24 wk
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk

HCV, hepatitis C virus; PR, pegylated interferon alpha+ribavirin; R, weight-based ribavirin

*Without liver cirrhosis, without HIV co-infection, and HCV RNA <6×10⁶ IU/mL.

▲ 치료 경험이 없는 유전자형 1a형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 없고, HIV 중복 감염이 없으며, 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만인 경우 8주 치료할 수 있다(B1).

2. 치료 전 elbasvir에 대한 RAS가 검출되지 않으면 elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1). RAS가 검출되면 리바비린을 추가하여 16주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 24주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 치료 기간을 24주로 연장하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).
5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료한다(A1).
6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

▲ 치료 경험이 있는 유전자형 1a형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나, ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료한다(A1).
2. 치료 전 elbasvir에 대한 RAS가 검출되지 않으면 elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1). RAS가 검출되면 리바비린을 추가하여 16주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린을 병합하여 24주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우는 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 24주 치료하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).
5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료한다(A1).
6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

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

	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Ledipasvir/sofosbuvir	12wk (8wk*)	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk
Elbasvir/grazoprevir	12 wk (16 wk+R if RAS**+)	12 wk (16 wk+R if RAS**+)	12 wk (16 wk+R if RAS**+)	12 wk (16 wk+R if RAS**+)
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir+dasabuvir	12 wk+R	24 wk+R	12 wk+R	24 wk+R
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk	24 wk/12 wk+R	12 wk	24 wk/12 wk+R
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk

HCV, hepatitis C virus; PR, pegylated interferon alpha+ribavirin; wk, weeks; R, weight-based ribavirin; RAS, resistance-associated substitution.

*Without liver cirrhosis, without HIV co-infection, and HCV RNA $<6 \times 10^6$ IU/mL.

**NS5A RAS.

■ 유전자형 2형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

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

1. 간경변증이 없으면 sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 16주 치료할 수 있다(B1).
2. Daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).
5. 페그인터페론 알파 및 리바비린을 병합하여 24주 치료할 수 있다(A2).

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

1. 간경변증이 없으면 sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 16~24주 치료할 수 있다(B1).
2. Daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

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

	Treatment naive		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	12 wk	12 wk
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
PR	24 wk	24 wk		

HCV, hepatitis C virus; PR, pegylated interferon alpha+ribavirin 800 mg; R, weight-based ribavirin; wk, weeks.

■ 유전자형 3형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

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

1. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우에는 리바비린을 추가하여 24주 병합 치료할 수 있다(B1).
2. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우에는 glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우에는 리바비린을 추가하여 12주 치료한다(A1).

4. 간경변증이 동반된 경우 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 8주 치료한다(A1).

5. 페그인터페론 알파 및 리바비린을 병합하여 24주 치료할 수 있다(A2).

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

1. 간경변증이 없으면 daclatasvir, sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우에는 24주 치료할 수 있다(B1).

2. 간경변증이 동반된 경우 elbasvir/grazoprevir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).

3. Glecaprevir/pibrentasvir로 16주 치료할 수 있다(B1).

4. Sofosbuvir/velpatasvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1).

5. 간경변증이 동반된 경우 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir로 8주 치료한다(A1).

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

	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk	24 wk+R	12 wk+R	24 wk+R
Elbasvir/grazoprevir+sofosbuvir				12 wk
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	16 wk	16 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk+R	12 wk+R	12 wk+R
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir		8 wk		8 wk
PR	24 wk	24 wk		

HCV, hepatitis C virus; PR, pegylated interferon alpha+ribavirin 800 mg; wk, weeks; R, weight-based ribavirin.

■ 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

▲ 치료 경험이 없는 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1).

2. Elbasvir/grazoprevir로 12주 치료한다(A1).
3. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 리바비린을 병합하여 12주 치료한다(A1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우는 daclatasvir와 sofosbuvir로 24주 치료하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).
5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

▲ 치료 경험이 있는 유전자형 4형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 리바비린을 추가하여 12주 치료한다(A1).
2. Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나 ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).
3. Elbasvir/grazoprevir로 치료 시 이전 페그인터페론 알파와 리바비린 치료 반응이 재발이었던 경우 12주 치료하고, 치료 중 실패(무반응, 부분 반응 및 바이러스 돌파)였던 경우 리바비린을 추가하여 16주 치료할 수 있다(B1).
4. 간경변증이 없으면 daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1). 간경변증이 동반된 경우는 daclatasvir와 sofosbuvir로 24주 치료하거나 리바비린을 추가하여 12주 치료할 수 있다(B1).
5. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
6. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

Table 10. Treatment of HCV genotype 4 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk
Elbasvir/grazoprevir	12 wk	12 wk	12 wk (relapse), 16 wk+R (on-treatment failure)	12 wk (relapse), 16 wk+R (on-treatment failure)
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir	12 wk+R	12 wk+R	12 wk+R	12 wk+R
Sofosbuvir+daclatasvir	12 wk	24 wk/12 wk+R	12 wk	24 wk/12 wk+R
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk

HCV, hepatitis C virus; PR, pegylated interferon+ribavirin; wk, weeks; R, weight-based ribavirin; on-treatment failure, including failure to suppress and breakthrough.

■ 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

▲ 치료 경험이 없는 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료한다(A1).
2. Daclatasvir와 sofosbuvir를 병합하여 12주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).
5. 페그인터페론 알파와 리바비린으로 24주 치료할 수 있다(A2).

▲ 치료 경험이 있는 유전자형 5, 6형 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

1. Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나 ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).

2. Daclatasvir, sofosbuvir와 리바비린을 병합하여 12주 치료하거나 daclatasvir와 sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).
3. 간경변증이 없으면 glecaprevir/pibrentasvir로 8주 치료한다(A1). 간경변증이 동반된 경우는 12주 치료한다(A1).
4. Sofosbuvir/velpatasvir로 12주 치료한다(A1).

Table 11. Treatment of HCV genotype 5 or 6 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

	Treatment naive		PR experienced	
	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk
Sofosbuvir+daclatasvir	12 wk	12 wk	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk
Glecaprevir/pibrentasvir	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
PR	24 wk	24 wk		

HCV, hepatitis C virus; PR, pegylated interferon+ribavirin; wk, weeks; R, weight-based ribavirin.

■ 비대상성 간경변증의 치료

▲ 일반적 권고사항

1. C형간염 바이러스 혈증이 있는 모든 비대상성 간경변증(CTP 분류 B 또는 C) 환자는 전문가 또는 간이식 기관에게 의뢰한다(C1).
2. 간이식 대기 시간이 6개월을 초과하거나 간이식이 가능하지 않은 경우는 치료를 할 수 있다(B1).
3. 간이식 대기자 또는 심한 간기능 저하를 보이는 환자를 치료할 경우 약제 부작용, 독성 등에 대하여 면밀히 모니터링한다(B1).
4. 단백질해효소 억제제(PI)는 부작용 때문에 비대상성 간경변증 환자에게 사용하지 않는다(A1).

▲ DAA 병합요법

1. 유전자형 1, 4, 5, 6형 비대상성 간경변증 환자의 치료

(1) Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).

(2) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).

(3) Sofosbuvir/velpatasvir와 리바비린(체중 ≥ 75 kg이면 1,200 mg, 체중 < 75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), sofosbuvir/velpatasvir로 24주 치료할 수 있다(B1).

2. 유전자형 2, 3형 비대상성 간경변증 환자의 치료

(1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).

(2) Sofosbuvir/velpatasvir와 리바비린(체중 ≥ 75 kg이면 1,200 mg, 체중 < 75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), sofosbuvir/velpatasvir로 24주 치료할 수 있다(B1).

Table 12. Treatment of decompensated cirrhosis

	Genotype 1, 4, 5, 6	Genotype 2, 3
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk+R*/24 wk	
Daclatasvir+sofosbuvir	12 wk+R*/24 wk	12 wk+R*/24 wk
Sofosbuvir/velpatasvir	12 wk+R/24 wk	12 wk+R/24 wk

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

■ 간이식 및 간외 장기 이식 환자의 치료

▲ 일반적 권고사항

1. 간이식 전 항바이러스 치료로 이식 후 재발을 예방할 수 있으며 치료 약제와 용법은 간기능과 HCV 유전자형에 의해 분류된 권고안을 따른다(A1).

2. 간이식이 가능한 MELD 점수 20-25점 이하의 비대상성 간경변증 환자는 간이식 전에 가능한 한 빨리 치료하고, MELD 점수 20-25점을 초과하는 비대상성 간경변증 환자는 간이식을 먼저 시행하고 이식 후 C형간염이 재발하면 치료할 수 있다(B1).
3. 간이식 후 C형 간염이 재발한 환자는 항바이러스 치료의 우선 고려대상이다(A1).
4. 항바이러스 치료는 간이식 후 수개월 내 임상 경과가 안정화되면 가능한 한 빨리 시작한다 (A1). 특히 섬유화 담즙 정체성 간염이 발생하였거나 진행된 간섬유화나 문맥압 항진증이 발생하면 간질환의 급격한 진행과 이식편 손실이 예측되므로 신속히 항바이러스 치료를 시작한다(A1).

▲ DAA 병합요법

1. 유전자형 1, 4, 5, 6형의 간이식 후 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료
 - (1) Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린(체중 ≥ 75 kg이면 1,200 mg, 체중 < 75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).
 - (2) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(B1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).
 - (3) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).
 - (4) 유전자형 1형의 간이식 후 환자에서 간섬유화가 F0-F2일 때 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린(체중 ≥ 75 kg이면 1,200 mg, 체중 < 75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).
2. 유전자형 1, 4, 5, 6형의 간이식 후 비대상성 간경변증의 치료
 - (1) Ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적으로 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(A1), ledipasvir/sofosbuvir로 24주 치료할 수 있다(B1).
 - (2) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(B1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료할 수 있다(B1).

3. 유전자형 2형의 간이식 후 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

- (1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(C1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).
- (2) Sofosbuvir와 리바비린(체중 ≥ 75 kg이면 1,200 mg, 체중 < 75 kg이면 1,000 mg)을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).
- (3) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).

4. 유전자형 2형의 간이식 후 비대상성 간경변증의 치료

- (1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(C1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).
- (2) Sofosbuvir와 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).

5. 유전자형 3형의 간이식 후 만성 C형간염 및 대상성 간경변증의 치료

- (1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(B1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).
- (2) Glecaprevir/pibrentasvir로 12주 치료할 수 있다(B1).

6. 유전자형 3형의 간이식 후 비대상성 간경변증의 치료

- (1) Daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린(초기 용량 600 mg/d로 시작하여 단계적 증량)을 병합하여 12주 치료하거나(B1), 리바비린 없이 daclatasvir와 sofosbuvir을 병합하여 24주 치료를 고려할 수 있다(C2).

7. 간이식 후 환자에서 DAA를 투약할 때에는 면역 억제제들과 약물상호작용을 신중히 고려하여야 한다

(A1).

8. 간 이외 장기 이식을 받은 환자에서 C형간염 치료가 필요한 경우에는 DAA 투여를 고려한다(A1).

Table 14. Treatment after liver transplantation

	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4, 5, 6
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
Glecaprevir/pibrentasvir**	12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
Sofosbuvir		24 wk+R		
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir+dasabuvir	24 wk+R (F0-F2)			

wk, weeks; R, weight-based ribavirin in chronic hepatitis and compensated cirrhosis, ribavirin started from 600 mg/d in decompensated cirrhosis; R*, ribavirin started from 600 mg/d.

**Not indicated in decompensated cirrhosis.

참고자료

국내 식약처 허가사항
미 FDA 허가사항
요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제)과 심사지침(2018)
대한간학회 만성B형간염 진료 가이드라인(2018)
대한 간학회 C형 간염 가이드라인(2017)
Korean J Clin Microbiol 2003 ; 6(2) : 89-96
The Korean Journal of Hepatology 2007 ; 13 : 447 - 488
대한내과학회지: 제 76 권 제 2 호 2009
J Korean Med Assoc 2009; 52(8): 831 - 837
Korean J Gastroenterol, Vol. 57 No. 3, March 2011
대한내과학회지: 제 85 권 제 3 호 2013
Korean J Gastroenterol Vol. 62 No. 1, 78-81, 2013
대한내과학회지: 제 86 권 제 5 호 2014
2014년 대한간학회 춘계 Single Topic Symposium
대한내과학회지: 제 88 권 제 6 호 2015
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016
대한내과학회지: 제 88 권 제 6 호 2015
각종 인터넷 자료