

2004년 대한간학회 C형 간염 치료 가이드라인*

대한간학회**

The Korean Association for The Study of The Liver

서 론

C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)는 Flaviviridae 과 (family) Hepacivirus 속 (genus)에 속하는 바이러스로, 외피를 가진 외가닥의 RNA 바이러스이다.¹ HCV는 유전자의 변이가 빠르게 일어나는 바이러스로 6개의 유전자형으로 구분된다(유전자형 1-6형).² HCV 감염은 전 세계적으로 약 3%, 즉 1억 7천만여 명의 인구가 감염되어 있고, 이들이 지속적으로 주요 감염원이 되고 있어 심각한 보건 문제로 떠오르고 있다.³ HCV의 전염 경로는 주로 수혈이나 각종 시술 혹은 마약 남용 등에 의해 혈액을 통해 전염된다. 1989년 HCV 유전자가 처음 클로닝된 이후 혈액에서 효소면역법(enzyme immunoassay, EIA)에 의한 진단이 (HCV 항체 검사) 가능해지면서⁴ 대부분의 나라에서 수혈 전 혈액 선별 검사에 HCV 항체 검사가 포함되어 있으므로 현재 수혈에 의한 HCV 감염은 드물다.

HCV에 감염되면 15-45%의 환자에서는 급성 간염을 앓고 회복된다. 그러나 55-85%의 환자들은 만성 간염으로 진행하여, HCV는 간경변증 및 간세포암을 일으키는 주요 원인이 된다.⁵ 만성 간염에서 간경변증으로 진행되는 것을 차단하고 나아가 간세포암의 발생을 줄이기 위한 노력으로 적극적인 항바이러스 치료가 권고된다.⁶⁻⁸

* 본 가이드라인은 바이러스성 간염의 진료, 연구, 교육에 실제적 참고가 되도록 전문가들의 의견을 모은 것이며 바이러스성 간염 진료의 표준지침은 아니다. 각 환자 진료에서 최선의 선택은 경우에 따라 차이가 있을 수 있다. 본 가이드라인은 대한간학회가 만들었으며, 허락 없이 수정, 변형, 무단전제 될 수 없다.

** 책임저자: 이영상(울산의대 소화기내과)

공동저자: 황성규(포천중문의대), 김주현(가천의대), 김동준(한림의대), 김병익(성균관의대), 윤승규(가톨릭의대), 정숙향(원자력병원), 최문석(성균관의대)

우리나라에서 HCV 감염의 현황

우리나라 성인 검진자에서 3세대 EIA로 측정한 HCV 항체 양성률은 0.4-2.1%로 보고되었고, 50대 및 60대에 가장 높은 유병률을 보였다.^{9,10} 초등학생들에서 HCV 항체 양성률은 0.82%로 보고되었다.¹¹ 또한 우리나라 헌혈자에서 3세대 EIA로 측정한 HCV 항체 양성률은 0.34%로 보고되었고 지역에 따라 0.08%에서 0.74%까지 차이를 보이고 있다.¹² HCV 감염의 고위험군으로 알려진 혈우병 환자에서는 40-60%,^{13,14} 혈액 투석 환자에서는 5-20%,^{15,16} 정맥 약물 남용자에서는 80% 내외,¹⁷ 나병 환자에서는 67.7%의 높은 HCV 항체 양성률을 보이고 있다.¹⁸

우리나라에서 흔한 HCV 유전자형은 1b(59%-45%), 2a(26%-51%)이고^{19,20} 유전자형에 따라 간질환의 심한 정도에 유의한 차이는 없었고, 유전자형 1형에서 2형보다 혈청 HCV RNA치가 유의하게 높았다.^{21,22} 우리나라 만성 C형 간염 환자에서 항바이러스 치료 성적을 살펴보면 지속적 바이러스 반응 (sustained virological response, SVR)이 인터페론 알파 단독 치료 후에는 19% 내외,²³ 인터페론 알파와 리바비린 병합 치료 후에는 38%-59%로 보고되었으며,²⁴⁻²⁶ 치료 반응을 예측하는 지표는 바이러스의 유전자형과 치료 전 혈중 HCV RNA치였다.^{26,27} 아직 pegylated 인터페론(페그 인터페론)의 치료 성적은 보고되지 않았으나, 임상 연구 중에 있으므로 곧 보고될 것으로 기대된다.

HCV가 우리나라 만성 간질환을 일으키는 원인적 역할을 살펴보면 간경변증 환자의 12% 내외, 간세포암 환자의 15% 내외에서 HCV 항체 양성으로, B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV)에 뒤이어 우리나라 사람의 만성 간질환을 일으키는 주요 원인임을 알 수 있다.^{28,29}

C형 만성간염 치료의 필요성

HCV에 감염된 환자들의 55%-85%가 만성 감염 상태로 이행하며, 이들 중 5-20%의 환자들 20-25년의 기간을 거치면서 간경변증으로 진행하게 된다.⁵ 간경변증으로 진행한 환자는 연간 1-5%의 발생률로 간세포암이 생긴다.³⁰ 만성 C형 간염의 경과를 사람에 따라 매우 다양하게 나타나는데 일반적으로 감염될 당시의 나이가 40세 이상이거나, 남자, 하루 50 g 이상의 알코올을 섭취하는 사람에서 간경변증으로 진행할 위험이 높다.^{31,32} 그 외에도 후천성 면역 결핍증 바이러스 (human immunodeficiency virus, HIV)나³³ HBV에 동시 감염된 사람,³⁴ 지방간염이나 제2형 당뇨병을 동반하는 경우³⁵ 병의 경과가 빨리 나빠진다고 알려져 있다. 만성 C형 간염의 병리 소견에서 간섬유화 정도는 간경변증으로 진행될 것을 예측하는 가장 중요한 지표이다.^{36,37} 대한 병리학회가 정한 간 섬유화 2단계 (문맥역 섬유화)이상의 섬유화는 향후 그 환자가 간경변증으로 진행할 위험이 높으므로 적극적인 치료를 해야 할 필요성을 제시한다.³⁸ 치료의 목적은 궁극적으로 간경변증 및 간암의 발생과 진행을 막기 위해 HCV를 박멸하는 것이다.

C형 간염 치료 가이드라인 제정의 목적

1989년에 HCV가 처음 클로닝되어 진단이 가능해졌던 이후 불과 15년 동안 많은 연구가 진행되고 새로운 약제들이 개발되고 있어, C형 간염의 진단과 치료도 빠르게 변화하고 있다.³⁹⁻⁴¹ 우리나라에서는 1991년 이후 HCV 항체 검사를 헌혈 전 검사로 도입하여 수혈 후 감염의 위험은 거의 사라졌다고 생각된다. 그러나 경미한 소화불량 증세에도 바늘로 손을 따서 피를 흘리는 등의 관혈적인 시술이 보편화된 우리 문화를 고려하건데, 아직 효과적인 백신이 개발되지 않은 상황에서 HCV의 예방을 위한 노력이 무엇보다도 선행되어야 한다.

다양한 진단 검사법들이 검증되고 있고 치료 약제의 선택도 점차 다양해지고 있는 현 시점에서, 진단과 치료에 대한 좀더 체계적인 지침을 만들어 우리나라 C형 간염 환자의 진단과 치료, 나아가서는 C형 간염의 예방에 도움을 주고자 대한 간학회에서 본 가이드라인을 마련하였다. 이 가이드라인은 경직된 표준 진료 지침은 아니며, C형 간염 환자를 진료하는 의사들에게 적절히 사용되도록 작성되었다. 가이드라인의 내용은 최신 지견에 근거한 진단 및 치료법을 간학회 관련 위원들이 중점적으로 정리하고, 전문 자문 위원들의 검토와 공청회를 통한 의견 수렴을 거쳐 한국 현실에 맞추고자 노력하였다.

만성 C형 간염의 치료 대상 환자의 선택

모든 만성 C형 간염 환자가 치료의 대상이 될 수 있으나, 병의 자연 경과를 고려하고 치료에 따르는 부작용과 비용 등을 고려할 때, 치료로 가장 도움을 받는 대상 환자군을 선택하는 것이 이상적이다. 그러나 이러한 원칙을 개별 환자에게 적용하는 것이 쉽지만은 않다. 따라서 대상 환자를 선택할 때 금기증을 숙지하고 치료의 효과와 한계, 치료 약제의 부작용에 대한 지식을 가지고, 환자와 충분히 대화하여 환자의 치료 의지를 확인한 후에 치료가 이루어져야 한다.^{7,8,42,43}

널리 인정되고 있는 치료 대상 환자는 정성 검사로 혈청 HCV RNA 양성인 18세 이상의 만성 C형 간염 환자로서, 생화학적 검사에서 혈중 ALT가 정상 상한치보다 높거나, 치료 전에 시행한 간 생검 병리소견에서 2단계 이상의 섬유화를 보이는 경우이며, 대상성 간경변증 환자도 치료의 대상이 된다.

치료의 금기증은 조절이 안 된 우울증, 간 이외 장기 이식 수혜자, 자가 면역성 간염이나 인터페론으로 악화될 수 있는 질환, 조절이 안 된 갑상선 기능 이상, 심하고 조절이 안 된 동반질환 (고혈압, 심부전, 관상동맥질환, 당뇨병, 만성기관지염, 등), 심하고 조절이 안 된 빈혈(Hemoglobin < 10 g/dl), 호중구 감소증 (절대호중구수, absolute neutrophil count, ANC < 750 /mm³), 혈소판 저하증 (혈소판 수치 < 50,000/mm³), 진행 중인 알코올 중독자나 정맥 주사 약물 남용자, 임신 중이거나 피임을 못할 경우, 해당 약제 과민성이 있을 경우, 치료를 원치 않을 때, 등을 들 수 있다.

위에 언급한 치료 적응증과 금기증에 모두 포함되지 않는 환자군, 예를 들어 정상 ALT치를 가진 환자, 급성 C형 간염 환자, HIV 혹은 HBV와 중복 감염된 환자, 간이식 후 환자, 신장 질환이 있는 환자, 정맥 주사 약물 남용자, 등의 경우는 치료 개별화 환자군으로 분류하여 따로 기술하였다. 이들에서의 치료는

환자의 상태나 의지에 따라 치료를 할 수도, 하지 않을 수도 있다.

권고 사항

① 만성 C형 간염 치료의 적응증

- 1) 혈청 HCV RNA 양성이고, 혈청 ALT치가 정상 상한치보다 높은 경우
- 2) 혈청 HCV RNA 양성이고, 간조직 검사에서 2단계 이상의 섬유화가 있는 경우
- 3) 혈청 HCV RNA 양성이고, 대상성 간경변증이 있는 경우

② 만성 C형 간염 치료의 금기증

- 1) 조절이 안 된 우울증
- 2) 간 이외 장기 이식 수혜자
- 3) 자가 면역성 간염이나 인터페론으로 악화될 수 있는 질환
- 4) 조절이 안 된 갑상선 기능 이상
- 5) 심하고 조절이 안 된 동반질환 (고혈압, 심부전, 관상동맥질환, 당뇨병, 만성기관지염, 등)
- 6) 조절이 안 된 빈혈(Hemoglobin < 10g/dl), 호중구 감소증(absolute neutrophil count, ANC < 750 /mm³), 혈소판 저하증 (혈소판 수치 < 50,000/mm³)
- 7) 진행 중인 알코올 중독자나 정맥 주사 약물 남용자
- 8) 임신 중이거나 피임을 못할 경우
- 9) 해당 약제 과민성이 있을 경우
- 10) 치료를 원치 않을 때

③ 치료 개별화 환자군

- 1) 정상 ALT치를 가진 환자
- 2) 급성 C형 간염 환자
- 3) HBV와 HCV 중복 감염된 환자
- 4) HIV와 HCV 중복 감염된 환자
- 5) 간이식 후 환자
- 6) 신장 질환이 있는 환자
- 7) 정맥주사 약물 남용자

C형 간염의 진단적 검사

HCV 감염의 진단과 경과 관찰을 위한 검사에는 간접 검사와 직접 검사의 두 가지 종류가 있다. 간접 검사는 HCV에 특이한 항체를 검출하는 혈청학적 검사를 말하며, 직접 검사는 HCV의 유전자나 구성 성분을 정성적으로 혹은 정량적으로 검출하거나 유전자형을 분석하는 방법을 말한다. 이러한 검사들은

HCV 감염을 진단하고, 치료 방법을 결정하며, 치료에 대한 바이러스 반응을 평가하는데 중요한 역할을 한다.⁴⁴ 임상에서 그동안 많이 사용되었거나 현재 널리 사용되는 검사로는 HCV 항체 검사, HCV RNA 정성 및 정량 검사, HCV 유전자형 검사, 면역집적법과 간조직 검사 등이 있다.

HCV 항체 검사

현재 가장 널리 쓰이고 있는 3세대 EIA 검사는 HCV의 core, NS3, NS4, NS5 단백질에 위치한 다양한 항원 결정기(epitope)에 대한 혈청의 항체들을 검출한다.⁴⁴ 면역 기능이 정상인 환자의 경우 3세대 EIA 검사의 민감도와 특이도는 각각 99% 이상이다.⁴⁵ 일반적으로 만성 C형 간염 환자에서는 HCV 항체 검사와 HCV RNA 정성 검사가 모두 양성으로 나오지만, 혈액 투석 환자나 면역 기능이 심하게 저하된 환자에서는 HCV RNA가 양성임에도 불구하고 HCV 항체는 음성으로 나올 수 있다.⁴⁶

HCV 항체 검사는 HCV 감염의 고위험군에 대한 선별 검사, 급성 및 만성 C형 간염이 의심되는 경우에 일차 검사로 시행한다.⁴⁶⁻⁴⁸ 미국간학회의 가이드라인에는 믿을 만한 방법으로 HCV 검출 검사가 시행되고 혈액성분 제제에 대한 바이러스 비활성화법을 시행한 시점을 명기하여 그 시점 이전에 혈액, 혈액성분 제제 또는 장기이식을 받은 경우 HCV 항체 검사를 받아야 한다고 하였다. 그러나 우리나라의 경우 이러한 시점에 대한 명확한 정보를 얻기가 어려워 그 시점을 명기하지 않았다. 그리고 성행위나 정맥주사 약물 남용 등 HCV 감염의 위험도를 높이는 행동에 대한 사회문화적인 인식 및 법 규범이 서구와는 차이가 있어 우리나라 사정에 맞게 수정하였다.

HCV RNA 정성 검사

HCV RNA 정성 검사는 대부분의 HCV RNA 정량 검사에 비하여 더 민감하며, 검출 한계는 50 IU/ml (Amplicor HCV v2.0; Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA Cobas Amplicor HCV v2.0; Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA) 혹은 10 IU/mL (Versant HCV RNA Qualitative Assay Bayer Corp., Tarrytown, NJ)이다. 검사의 특이도는 98-99%에 이른다.^{48,49}

HCV RNA 정성 검사는 HCV 항체 양성인 환자, 원인 미상의 간질환을 가진 면역 기능이 억제된 환자 중 HCV 항체 음성인 경우, 급성 C형 간염이 의심되는 환자, 항바이러스 치료 종료 시와 종료 24주 후에 시행할 것이 권고 되고 있다.⁷ 특히, 항바이러스 치료는 HCV RNA가 검출된 환자에서만 시행하여야 하므로 치료 여부를 결정하기 전에 HCV RNA 정성 검사가 양성임이 확인되어 있어야 한다.⁴⁴ HCV RNA 검사가 한번 음성으로 나왔더라도 바이러스혈증을 완전히 배제할 수는 없으며 추적 재검사가 필요하다. 또한, 급성 C형 간염의 자연 소실 판정을 위해서는 검사를 반복 시행하는 것이 도움이 된다.⁵⁰

HCV RNA 정량 검사

HCV RNA 정량 검사는 유전자형에 무관하게 98-99%의 특이도를 보인다.⁵¹⁻⁵⁷ 검출 상한보다 높은 수준의 바이러스를 가진 검체는 1/10 혹은 1/100로 희석한 후 재검사한다. HCV RNA 정량 검사는 0.5 log 혹은

3배 미만의 오차를 보일 수 있다.⁵⁸ 바이러스혈증의 수준은 C형 간염의 진행 정도와 유의한 상관관계가 없고, 항바이러스 치료를 시행하지 않은 환자의 자연 경과와도 별 관련이 없으므로, 항바이러스 치료를 시행하지 않은 환자에서는 HCV RNA 정량검사를 시행할 필요가 없다.⁴⁴

혈청 HCV RNA 농도는 항바이러스 치료에 대한 반응 예측 인자로 인정되고 있다.⁴⁴ 페그 인터페론과 리바비린의 병합 치료 전에는 유전자형에 관계없이 HCV RNA 정량검사가 권고 되며, 유전자형이 1형인 경우 초기 바이러스 반응 여부를 보기 위하여 치료 12주째에 HCV 정량 검사가 권고 되나, 유전자형이 2,3형인 경우에는 치료 중 HCV 정량 검사는 권장되고 있지 않다.^{7,40}

HCV 유전자형 검사

HCV 유전자형(genotype)에는 1형부터 6형까지가 알려져 있으며 아형(subtype)은 소문자로 표시한다(예 1a, 1b, 1c). HCV 유전자형은 항바이러스 치료 반응을 예측하는 주요 인자이며, 항바이러스 치료의 기간과 약물의 용량을 결정하는데 중요한 정보를 제공하므로 항바이러스 치료 전에 반드시 시행하여야 한다.^{39,40,59} HCV 유전자형은 C형 간염의 자연 경과 예측에는 도움이 되지 않으므로, 항바이러스 치료를 고려하지 않는 환자에서 유전자형 검사를 반드시 시행할 필요는 없다.⁴⁴

면역집적법(Recombinant Immunoblot Assay, RIBA)

면역집적법은 HCV 항원이 코팅된 nitrocellulose strip을 이용하여 혈청내 HCV 특이 항체를 검출하는 방법이다.⁴⁴ 면역 기능이 정상인 만성 간질환 환자에서 3세대 EIA법으로 검사한 HCV 항체가 양성이면 면역 집적법을 이용한 확인 검사는 불필요하다. 그러나 HCV 항체가 양성이면서 HCV RNA는 음성인 경우 보완적인 검사로 이용될 수 있다.⁶⁰

간조직 검사

항바이러스 치료 여부를 결정하기 위해 간조직 검사가 반드시 필요한 것은 아니지만, 치료 추천 여부에 영향을 미칠 때는 간조직 검사를 시행해야 하며, 예후에 관한 정보를 얻기 위해서도 간조직 검사를 시행할 수 있다. 특히, HCV 유전자형이 1형인 경우와 혈청 ALT가 정상인 경우 항바이러스 치료 여부를 결정하는 데 도움이 될 수 있다.³⁶⁻³⁸

권고 사항

④ HCV 항체 검사를 시행해야 하는 경우

- 1) 급성 및 만성 C형 간염이 의심되는 환자
- 2) HCV 감염 양성인 공여자로부터 수혈 받은 사람
- 3) 공여자에 대한 HCV 선별 검사가 시행되기 전에 혈액이나 혈액성분 제제를 수혈 받거나 장기 이식을 받은 사람

- 4) 혈우병 환자
 - 5) 혈액투석 환자
 - 6) HCV 감염자와 성적 접촉을 가진 경우
 - 7) HCV에 감염된 산모에서 태어난 어린이
 - 8) 정맥주사 약물 남용자 혹은 그러한 과거력이 있는 경우
 - 9) HIV 감염자
 - 10) HCV 양성인 혈액에 오염된 주사 바늘에 찔리거나 점막이 노출된 보건 의료 종사자
 - 11) HBV와 HCV의 중복 감염이 의심되는 경우
 - 12) 원인 미상의 혈청 ALT 치 상승 소견을 보이는 경우
- ⑤ HCV RNA 정성 검사를 시행해야 하는 경우
- 1) HCV 항체 양성자
 - 2) HCV 항체가 음성인 원인 미상의 간질환을 가진 환자 중 혈액투석 중이거나 면역 기능이 저하된 경우
 - 3) 급성 C형 간염이 의심되는 경우
 - 4) 항바이러스 치료 종료 시와 종료 24주 후, 이후 추적 관찰 중 임상이가 필요하다고 판단되는 경우
- ⑥ HCV RNA 정량 검사를 시행해야 하는 경우
- 1) HCV 유전자형이 1형인 경우, 항바이러스 치료 전과 항바이러스 치료 12주째 초기 바이러스 반응 (early virologic response, EVR) 여부를 알아보기 위해 시행한다.
 - 2) 1형 이외의 유전자형을 가진 경우에도 항바이러스 치료 전에 HCV RNA 정량 검사를 가급적 시행할 것을 권고한다.
- ⑦ HCV 유전자형 검사는 항바이러스 치료 전에 필수적인 검사이다.
- ⑧ 면역집적법은 일반적으로 추천되지 않는다.
- ⑨ 항바이러스 치료 전 간조직 검사는 다음과 같은 사항을 고려하여 시행 여부를 결정한다.
- 1) 항바이러스 치료 전, 간의 염증 및 섬유화 정도를 판정하고 예후에 관한 정보를 얻으며 항바이러스 치료를 권유할 지에 관한 근거 자료를 얻기 위해 가급적 간조직 검사를 시행하는 것을 권장한다.
 - 2) 유전자형이 1형인 경우와 ALT가 정상일 때 간조직 검사의 유용성이 크다.
 - 3) 간조직 검사가 항바이러스 치료 여부를 결정하기 위해 필수 불가결한 것은 아니다.

산모-태아 감염시 진단 검사

산모의 항체가 자궁 내 태아에게 수동적으로 전달되어 출생 후 수개월에서 1년 후까지 남아 있을 수 있으므로 HCV 항체 검사를 생후 12-18개월 이후에 시행할 것을 추천하고 있다. 단, 조기 진단이 필요할 시에는 HCV RNA 정성 검사를 생후 1개월 이후에도 시행할 수 있다.^{58,61-63}

권고 사항

- ⑩ HCV에 감염된 산모에서 태어난 태아의 감염 여부를 알아보기 위하여, HCV 항체 검사를 생후 18개월에 시행하고 양성인 경우 HCV RNA 정성 검사를 시행한다.

급성 C형 간염 및 직업성 노출시 진단 검사

원인 미상의 급성 간염 환자의 경우 HCV 항체 검사와 HCV RNA 정성 검사를 시행해야 한다.⁴⁷ 보건 의료 종사자가 HCV 양성인 혈액에 오염된 주사 바늘에 찔리거나 점막이 노출되어 감염된 경우 혈청 HCV RNA는 1-2주 내에 검출되며 HCV 항체는 8주경에 검출된다.³⁹ HCV 감염이 급성인지 혹은 만성인지 여부를 판정하기 위하여 HCV 항체 검사 및 HCV RNA 정성 검사를 동시에 시행한다.⁶⁴⁻⁶⁶

권고 사항

- ⑪ 원인 미상의 급성 간염 환자의 경우 HCV 감염 여부를 알아보기 위하여 HCV 항체 검사 및 HCV RNA 정성 검사를 시행한다.
- ⑫ 보건 의료 종사자가 HCV에 감염된 혈액 등에 노출되었을 경우에는 노출 2주 후 HCV 항체 검사 및 HCV RNA 정성 검사를 시행한다.

C형 간염 환자 및 보호자를 위한 가이드라인

HCV의 주요 감염원은 HCV에 감염된 혈액이나 혈액 제제이다. 미국의 경우 과거에는 수혈에 의한 감염이 주 감염 경로이었으나 C형 간염에 대한 관리가 체계적으로 이루어지고 있는 현재에는 정맥주사 남용이 가장 중요한 감염 경로이다.⁶⁷⁻⁶⁸ HCV 전파의 다른 경로로는 HCV에 감염된 상대자와의 성교, HCV 양성인 혈액에 오염된 주사 바늘에 찔리거나 점막이 노출되는 경우, 주산기 감염 등이 있다.⁶⁹⁻⁷¹

WHO와 바이러스성 간염 예방위원회의 보고에 의하면 HCV에 감염된 사람은 피부를 뚫는 어떠한 도구도 타인과 공유해서는 안 된다.³ 정맥주사 약물 남용자는 이를 중단해야 하며, 주사기, 주사바늘, 물, 솜, 알코올 스펀지 등을 재사용하거나 다른 사람과 같이 사용하는 경우 C형 간염의 전파 위험성이 높으며 사용한 주사바늘을 함부로 버리는 경우 다른 사람이 우연히 바늘에 찔려 감염될 수 있음에 유의하여야 한다. 성 상대가 한 명인 경우 성행위로 인한 C형 간염 바이러스 전파의 위험은 전혀 없는 것은 아니지만 드물게 발생하기 때문에, 지속적인 성관계에 있을 경우에는 콘돔을 새로이 사용하기 시작하는 등 성행위 방식을 바꿀 필요는 없다. 하지만, 당사자가 원하는 경우에는 감염의 위험을 줄이기 위해 라텍스 콘돔을 사용하여도 좋으며, 성행위 상대방이 다수인 경우에는 C형 간염 바이러스 감염을 예방하기 위해 콘돔을 사용할 것을 강력히 권유한다.^{67,68}

임산부를 대상으로 C형 간염에 대한 일률적인 선별 검사를 시행하는 것은 추천되지 않지만, 산전 진찰 동안 C형 간염 바이러스 감염의 위험 인자(예, 수혈의 과거력, 정맥 주사 약물 남용 등)가 발견되면 C형

간염에 대한 검사를 시행하여야 한다. C형 간염 바이러스에 감염되었다고 해서 임신이나 모유 수유를 제한하거나 특정한 출산 방법을 선택하도록 권유하지는 않는다.^{3,7}

권고 사항

- ⑬ C형 간염 바이러스에 감염된 사람은 타인에게 간염 바이러스를 전파하지 않도록 다음과 같은 사항을 준수하여야 한다.
 - 1) C형 간염 바이러스에 감염된 사람은 칫솔, 구강 위생용품, 면도기, 손톱 깎기 및 피부에 상처를 줄 수 있는 어떠한 도구도 따로 사용하여야 하며 출혈이 있는 상처는 다른 사람이 혈액에 노출되지 않도록 잘 관리해야 한다.
 - 2) 정맥주사 약물 남용자는 이를 중단하도록 해야 한다.
 - 3) 한 명의 상대방과 지속적인 성관계를 가지고 있는 경우에는 C형 간염 바이러스가 성행위를 통해 전염될 가능성이 낮으며, C형 간염이 있다는 이유만으로 굳이 성행위 방식을 바꾸는 것을 추천하지는 않는다. 다만, 성관계를 통해 전파될 가능성이 전혀 없는 것은 아니므로 본인들이 원하는 경우에는 감염의 위험을 줄이기 위해 라텍스 콘돔을 사용하여도 좋다. 성행위 상대방이 다수인 경우에는 C형 간염 바이러스 감염을 예방하기 위해 콘돔을 사용할 것을 강력히 권한다.
 - 4) 임신부의 산전 진찰 동안 C형 간염 바이러스 감염의 위험 인자가 발견되거나 C형 간염이 의심되면 HCV 항체 검사를 시행하여야 한다. C형 간염 바이러스에 감염되었다고 해서 임신이나 모유 수유를 제한하거나 특정한 출산 방법을 선택하도록 권유하지는 않는다.

치료 목표와 치료 반응의 정의

치료의 목표는 HCV를 박멸하여 HCV 감염의 합병증을 예방하는 것이다.^{7,50,72} 따라서 치료 반응은 HCV RNA 정성 검사의 결과로 판정한다.

1. 지속적 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR): 치료 종료 시점과 치료 종료 후 6개월에 혈청 HCV RNA가 검출되지 않는 것으로 정의되며, HCV가 박멸된 것으로 간주한다. 치료 후 SVR을 보인 환자에서 간조직 검사에서 섬유화의 정도를 비롯한 간 조직 소견이 호전되었다.⁶
2. 초기 바이러스 반응(early virologic response, EVR): 치료 후 12주째에 HCV RNA가 2 log₁₀ 감소하거나 소실되는 것으로 정의되며, HCV 유전자형 1형에서 EVR은 SVR의 중요한 예측 인자이다.
3. 치료 종료 반응(end of treatment response, ETR): 치료 종료 시점에 HCV RNA가 검출되지 않는 경우
4. 재발(relapse): 치료 중 HCV RNA가 검출되지 않다가, 치료 종료 후 다시 검출되는 것
5. 무반응(nonresponse, NR): 치료 중에도 HCV RNA가 일정한 수준으로 지속하는 경우
6. 부분 반응(partial response, PR): HCV RNA가 2 log₁₀까지 감소하지만 완전히 박멸되지 않는 경우

C형 간염의 항바이러스 치료

만성 C형 간염의 최적의 치료

만성 C형 간염의 치료는 과거 인터페론 단독치료로부터 최근의 페그 인터페론과 리바비린의 병합요법에 이르기까지 실제적인 향상이 있어 왔다.^{7,8,43,50,72} 현재 표준 치료로 널리 인정되는 페그 인터페론 주1회 피하주사와 리바비린 경구투여를 병합 치료하였을 때 55% 이상의 SVR이 보고되었다.⁷ 페그 인터페론은 인터페론 분자에 불활성의 polyethylene glycol을 결합시킴으로써 신장 제거율을 감소시키고 인터페론의 대사를 변화시켜 반감기를 길게 하여 주 1회 피하주사로 기존의 주 3회 인터페론 주사보다 우수하게 혈중농도를 장시간 일정하게 유지할 수 있다.^{7,72,73} 우리나라에서 허가받은 제제는 40-kd, 페그 인터페론 알파-2a (Pegasys, Hoffmann-La Roche)와 12-kd, 페그 인터페론 알파-2b (Peg-Intron, Schering-Plough Co)가 있다.

대규모 무작위 대조 임상시험에서, 페그 인터페론(주1회 피하주사)와 리바비린 병합 요법이 기존의 인터페론(주3회 피하주사)과 리바비린 병합요법이나 페그 인터페론 단독투여보다 높은 SVR을 보여주었다.³⁹⁻⁴¹ 페그 인터페론 알파-2b의 용량은 체중에 따라 조정하였고(FDA에서 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 승인) 리바비린은 하루 800 mg으로 병용 투여 하였으며, 페그 인터페론 알파-2a는 180 μg 의 고정된 양을, 고용량의 리바비린(75 kg 이하에서 하루 1000 mg, 75 kg 초과할 때 하루 1200 mg)과 함께 병용투여 하였다. 두 가지 페그 인터페론 제제는 무작위 대조임상시험에서 비슷한 양의 리바비린 용량을 사용하여 효능을 비교 평가하지는 않았지만, 치료 반응과 부작용은 큰 차이가 없었다.

치료 기간과 리바비린 용량은 페그 인터페론 알파-2a 180 μg 을 투여 받은 다기관 무작위 대조군 연구에서 HCV 유전자형이 1형인 경우 SVR은 고용량 리바비린 (75 kg 이하에서 하루 1000mg, 75 kg 초과할 때 하루 1200 mg)으로 48주 동안 치료한 환자에서 가장 높았다(바이러스 양이 낮은 경우 $\leq 2 \times 10^6$ copies/mL, SVR 61%; 바이러스 양이 높은 경우 $> 2 \times 10^6$ copies/mL, SVR 46%). 반면에 HCV 유전자형이 2, 3형인 환자에서는 치료 전 HCV RNA 농도에 관계없이 페그 인터페론 알파-2a와 리바비린을 하루 800 mg 24주간만 투여하여도 SVR은 73-81%의 좋은 결과를 보였다.³⁹⁻⁴¹

항바이러스 치료 반응 예측 인자

항바이러스 치료 후 SVR을 보일 가능성은 치료 전의 환자 특성과 EVR을 통해 예측할 수 있다. 모든 전향적 임상시험에서 HCV 유전자형은 치료 반응의 가장 강력한 예측 인자이다.

페그 인터페론 알파-2b와 리바비린을 투여한 무작위 대조 연구에서 SVR은 HCV 유전자형이 2형 혹은 3형인 경우, 치료 전 HCV RNA 농도가 낮을 때, 나이가 어릴수록, 체중이 적을수록, 간 조직 생검 소견에서 섬유화의 병기가 낮은 (가교상 섬유화와 간경변이 없는) 경우에 높았다. 페그 인터페론 알파-2a와 리바비린 병합요법 환자에서 SVR과 관련된 독립적인 요소는 유전자형이 1형이 아닌 경우, 40세 이하, 몸무게 75 kg 이하였다.⁴⁰

페그 인터페론 알파-2a와 리바비린 병합 요법으로 치료한 결과 유전자형이 1형인 환자에서 바이러스 농도가 높은 경우에는($> 2 \times 10^6$ copies/mL 혹은 800,000 IU/mL) SVR이 41%인 반면, 바이러스 농도가 낮

은 경우에는($\leq 2 \times 10^6$ copies/mL) 56%였다. 반면에 페그 인터페론 알파-2a와 리바비린 병합요법을 받은 유전자형이 2형과 3형인 환자에서는 바이러스 농도가 높은 경우 SVR 이 74%였고, 바이러스 농도가 낮은 경우 81%였다.⁴⁰

초기 바이러스 반응, 즉 EVR은 페그 인터페론과 리바비린 병합 요법에서 SVR을 예측하는데 유용하다고 평가되었다. 페그인터페론 알파-2a와 리바비린 병합 요법 환자에서는 치료 12주에 측정된 HCV RNA의 농도가 치료 전 HCV RNA 농도 보다 적어도 2 log₁₀ 이하 감소한 EVR을 보인 환자의 65%는 SVR이 있었던 반면, EVR이 없었던 환자의 97%는 SVR이 없었다. 비슷한 양상으로 페그 인터페론 알파-2b와 리바비린 병합 요법 환자에서 EVR을 보인 환자의 72%에서 SVR이 있었고, EVR이 보이지 않았던 환자는 SVR이 전혀 없었다.^{74,75}

항바이러스 치료의 부작용

일반적으로 페그 인터페론 알파와 리바비린 병합 요법의 부작용의 빈도와 종류는 기존의 인터페론과 리바비린 병합 요법에서 확인된 것들과 비슷하다. 치료 받은 환자의 75%가 다음에 언급하는 전신 부작용 가운데 하나 이상을 경험하였다.^{76,77}

1. 인터페론 알파와 전형적으로 연관된 부작용: 독감 유사 증상(flu like symptom; 발열, 피로, 근육통, 두통, 오한), 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 우울증, 화를 잘 냄, 집중과 기억장애, 시야 장애, 불면증, 청력 장애, 이명, 갑상선 기능 저하 혹은 항진증, 오심, 구토, 피부 가려움, 체중 감소, 폐간질 섬유화, 탈모 등이 있다.
2. 리바비린과 전형적으로 연관된 부작용: 용혈성 빈혈, 피로, 소양증, 발진, 부비동염, 선천성 기형, 통풍 등이 있다. 리바비린은 임신 중 선천성 기형을 유발할 우려가 있으므로 남녀를 불문하고 치료 기간과 치료 후 6개월 동안 피임을 철저히 해야 한다.

인터페론 알파 및 리바비린과 관련된 사망의 원인으로는 자살과 심근 경색, 패혈증, 뇌졸중이 보고되었다. 부작용은 치료 첫째 주에 더 심한 경향이 있고, 아세트아미노펜(하루 2 gm 미만)과 NSAID 등 진통제, 세로토닌 흡수억제제와 같이 사용될 수 있다. 리바비린과 인터페론에 의한 빈혈과 백혈구 감소증의 부작용의 치료 목적으로 epoetin과 G-CSF 같은 성장 인자들이 사용되기도 하였다. 그러나 이러한 성장 인자들의 효과는 아직 충분히 입증되지 않았다.

권고 사항

- ⑭ 유전자형에 관계없이 SVR에 도달할 가능성이 가장 높은 치료 방법은 페그 인터페론과 리바비린의 병합 요법이다. 하지만 페그 인터페론을 사용할 수 없는 환자에서는 기존의 인터페론과 리바비린의 병합치료도 고려할 수 있다. 치료는 환자의 간질환 상태에 따라 부작용의 가능성, 치료 반응 및 다른 동반질환 등을 고려한다.
- ⑮ HCV 유전자형이 1형인 경우 항바이러스 치료
 - 1) 페그 인터페론과 리바비린을 48주 동안 사용한다.

- 2) 페그 인터페론 알파-2a (Pegasys, Roche)는 체중과 무관하게 180 μ g을, 페그인터페론 알파-2b (Peg-Intron, Schering-Plough)는 Kg당 1.5 μ g을 주1회 피하 투여한다.
 - 3) 리바비린 하루 용량은 체중 75 Kg 미만이면 1000 mg, 75 kg 이상이면 1200 mg을 사용한다. 체중에 따라 감량할 수 있으며, 추후 연구 결과에 따라 용량 조절이 가능하다.
 - 4) HCV RNA 정량 검사는 치료 시작 전과 치료 12주에 시행한다. 치료 종료 시와 종료 후 6개월째 HCV RNA 정성검사를 시행한다.
 - 5) EVR이 없으면 끊는 것을 고려할 수 있다.
 - 6) 치료 종료 시 HCV RNA가 음성으로 전환되었더라도 종료 24주 후에 HCV RNA를 재검사하여 SVR을 확인해야 한다.
- ⑩ HCV 유전자형이 2,3형인 경우 항바이러스 치료
- 1) 페그 인터페론과 리바비린을 24주간 사용한다.
 - 2) 페그 인터페론 알파-2a (Pegasys, Roche)는 체중과 무관하게 180 μ g을, 페그 인터페론 알파-2b (Peg-Intron, Schering-Plough)는 Kg당 1.5 μ g을 주1회 피하 투여한다.
 - 3) 리바비린 용량은 하루 800 mg을 사용한다.
 - 4) 치료 종료 시 HCV RNA가 음성으로 전환되었더라도 종료 24주 후에 HCV RNA를 재검사 하여 SVR을 확인해야 한다.
- ⑪ 이전 치료에 실패한 환자에서 재치료
- 1) 심한 섬유화나 간경변이 있고, 기존의 인터페론 단독 혹은 리바비린 병합 치료에 반응이 없었던 무반응군이나 재발군에서 페그 인터페론과 리바비린의 병합 치료를 고려한다.
 - 2) 이전의 페그 인터페론과 리바비린 병합 치료(제약회사가 다르더라도)에 실패한 환자에서는 페그 인터페론과 리바비린의 재치료는 고려하지 않는다.
- ⑫ 항바이러스 치료 전.후의 추적 검사 항목
- 1) 치료 전
 - ① HCV RNA 정량 검사
 - ② HCV 유전자형 검사
 - ③ 간기능 검사, CBC, BUN/Cr, 소변검사
 - ④ 갑상선 기능검사
 - ⑤ 임신 반응검사(가임여성)
 - ⑥ 심장검사(노년층)
 - ⑦ 간조직 검사 (선택 권장 사항)
 - 2) 치료 기간 중
 - ① CBC: 치료 첫 1개월간은 1-2 주 간격, 이후로는 2-4주 간격
 - ② 간기능 검사: 2-4주 간격

- ③ 갑상선 기능 검사: 3-6개월 간격
- ④ HCV RNA 정량 검사: 12주째 (유전자형이 1형인 경우)

3) 치료 후

- ① HCV RNA 정성 검사: 치료 종료 시와 종료 6개월 후
- ② 간기능 검사, 갑상선 기능 검사 등은 임상 양상에 따라 유동적으로 검사

19) 페그 인터페론의 용량 조절 지침

- 1) 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 혈청 ALT 상승 등의 부작용의 정도에 따라 단계적으로 감량하거나 중단한다. 투여량을 감량하거나 중단한 이후, 용량 조절에 이르게 한 이상반응이나 상황이 해결되거나 개선된 경우 다시 원래 용량 혹은 단계적으로 증량할 수 있다.
- 2) 절대 호중구 수(ANC)가 낮은 경우
 - ① $ANC < 750 \text{ cells/mm}^3$: 용량 감량
 - ② $ANC < 500 \text{ cells/mm}^3$: 투약을 중지하고, ANC가 1000 cells/mm^3 이상으로 회복 시 50%의 용량으로 치료를 다시 시작하고, 호중구 수를 지속 관찰.
- 3) 혈소판 수가 낮은 경우
 - ① 혈소판 $< 50,000 \text{ cells/mm}^3$: 50% 감량
 - ② 혈소판 $< 30,000 \text{ cells/mm}^3$: 투약 중지

20) 리바비린의 용량 조절 지침

- 1) 혈색소가 10 g/dL 미만으로 감소하면 용량을 단계적으로 감량하고 8 g/dL 미만으로 감소하면 투약을 중지한다.
- 2) 리바비린 투약을 중지한 환자의 경우, 남은 치료 기간 동안 페그 인터페론 단일 요법으로 투약을 지속할 수 있다. 빈혈이 회복되면 임상주의 판단에 따라 리바비린을 재투여할 수 있다.

21) 혈청 ALT 상승에 대한 용량 조절

치료 전에 비해 ALT 상승이 계속되는 경우 일차적으로 투여량을 50% 감량한다. 용량을 감량해도 ALT 수치 상승이 계속되거나, 빌리루빈 증가 또는 간 대상부전(decompensation)의 증거가 동반되는 경우에는 투약을 중지한다.

치료 개별화 환자군

정상 ALT를 가진 HCV 감염자

정상 ALT에 대한 판정은 환자를 6개월 이상 관찰했을 때 ALT가 3회 이상 정상 범위에 있다는 것이 확인된 경우를 말한다. 정상 ALT를 가진 HCV 감염자를 치료할 것인가에 대해서는 의견이 일치하지 않는다.⁷⁸⁻⁸¹ 치료를 반대하는 이유로는 지속적으로 ALT가 정상인 사람은 ALT가 비정상인 사람에 비해 일반적

으로 간질환이 덜 심하고, 대부분의 정상 ALT를 가진 HCV 감염자에서 간질환의 진행이 흔치 않으며, 현재 치료법의 효과에 대한 의문 등을 들 수 있다. 그러나 정상 ALT치를 가진 HCV 감염자라 할지라도 간조직 검사를 시행하면 1-10%에서 가교상 섬유화 또는 간경변증이 있으며 상당수에서 이 보다는 약한 섬유화가 자주 관찰된다.^{78,81-84} 비록 경미한 간섬유화를 가진 HCV 감염자에서 간질환이 진행되는 것은 드물다 하더라도, 지속적으로 정상 ALT를 가진 HCV 감염자에서 조직학적 그리고 임상적으로 진행되는 간질환이 있다는 것이 증명되었으며 이런 경우에 치료가 필요하다.^{83,85}

정상 ALT를 가진 HCV 감염자에서 알파 인터페론과 리바비린의 병합 요법에 대한 반응률은 비정상적인 ALT를 가진 만성 C형 간염에 대한 반응률과 유사하다.

권고 사항

- ② 정상 혈청 ALT를 가진 HCV 감염자는 간조직 검사를 시행할 수 있으며 조직 검사상 간질환의 중증도에 따라 치료를 결정할 수 있다. 치료를 할 경우 약에 의한 부작용, 치료에 대한 반응, HCV 유전자형, 동반된 질환의 유무 등을 고려하여 개인별로 결정한다.

급성 C형 간염 환자

급성 C형 간염 환자의 치료에 대한 보고는 많지 않은데 대부분의 환자에서 증상이 나타나지 않아 병원에 오지 않으며 더욱이 증상을 보이는 경우 자연 관해 가능성이 높다.^{64,86} 또한 급성 C형 간염에 대한 특이적인 진단 검사가 없는 것도 치료의 제한점이다.

인터페론 알파 단독치료를 시행했던 17개의 다양한 연구에서 62%의 환자에서 SVR을 보였으나, 치료받지 않는 환자에서는 12%에서 추적 관찰 동안 자연적인 관해를 보였다.⁸⁷ 고용량의 인터페론(하루 5-10 백만 단위)을 적어도 12주 동안 투여하였거나 ALT치가 정상화될 때 까지 투여하였던 연구에서는 SVR을 83%-100%까지 보고하였다.⁸⁸⁻⁹⁰ 이것들은 놀랄만한 결과이지만 대부분의 연구들은 대조 연구가 아니었으며, 자연 관해를 더 많이 보이는 황달이 있는 환자들이 주로 포함되었고, 일부 연구에서는 치료가 진단 이후 단기간 내에 시작되어 자연 관해의 기회를 남겨두지 않았다. 그러므로 급성 C형 간염에 치료에 대하여 고려되어야 할 점은 다음과 같다. (1) 급성 C형 간염의 자연 관해가 드물지 않다면 어느 시점이 치료개시에 가장 적절한가? (2) 어떠한 치료 방법이 가장 적절한가? (3) 적절한 치료 기간은 무엇인가?

최근 독일에서⁹¹ 다양한 형태의 치료 즉, 인터페론 단독, 인터페론과 리바비린 병합, 페그 인터페론 단독, 페그 인터페론과 리바비린 병합이 급성 C형 간염 환자들에게 시도되었다. 무증상의 급성 C형 간염 환자에서는 자연적인 바이러스의 소실이 없었으며 반면에 증상이 있었던 환자의 52%에서 자연적인 바이러스의 소실이 주로 12주 내에 관찰되었다. 자연적으로 바이러스의 소실이 보이지 않았던 환자들에 대한 치료는 3-6개월에 시작하였고 SVR은 81%에서 보였다. 전반적으로 91%에서 자연적으로 또는 치료를 통해 바이러스가 소실되었다. 저자들은 증상이 있는 급성 간염 환자의 치료는 첫 12주까지 연기하여 자연적 관해를 기다려 불필요한 치료를 줄일 것으로 권고하였고, 증상이 없는 간염 환자에서는 가능한 빨리 치료를 시작하도록 결론지었다. 급성 간염에 대한 치료의 효과는 인터페론 단독으로도 매우 높으므로 증상

발현 후 자연 관해를 2-4개월 기다린 이후에 치료를 고려할 수 있다.

권고 사항

- ㉔ 급성 C형 간염의 치료 시점이나 치료 기간에 대한 분명한 제안은 아직 없으나 자연 관해를 위해 급성 발병 이후 2-4개월 동안 관찰 후 치료를 시작하여 적어도 6개월 이상 치료하는 것이 합당하다. 급성 C형 간염 치료에서 표준적인 인터페론 단독치료 혹은 페그 인터페론을 사용하며 리바비린의 병합 사용은 선택적으로 고려되어야 한다.

HBV와 HCV 중복 감염자

B형과 C형 간염은 전파 경로에서 유사한 부분이 많아 HBV 감염 호발 지역에서는 많은 수의 환자들이 B형과 C형 간염에 중복 감염되어 있고,⁹²⁻⁹⁹ 중복 감염된 경우 단독 감염보다 간경변이나 간암으로 진행할 위험성이 더 높다.^{92,94,100-105} 그러나 B형과 C형 간염에 동시 감염된 환자들은 거의 대부분의 B형이나 C형 간염에 대한 치료효과를 검증하기 위한 임상시험에 제외되어 있어 아직 효과적인 치료법이 제시되지 못하고 있다.^{7,8,42,103,106}

B형과 C형 간염의 중복 감염에서 혈청 HCV RNA가 양성이면서 HBV DNA가 음성이거나 낮은 역가일 때의 간염의 활성도는 HCV에 의한 것일 가능성이 높으며, 높은 역가의 HBV DNA가 있으나 HCV RNA는 음성이거나 낮은 역가일 때의 간염의 활성도는 HBV에 의한 것일 가능성이 더 높다. 각각의 경우 어떤 치료를 해야 하는지는 아직 확정된 바가 없으나, 간염의 주된 원인을 우선 치료할 것을 권유한다. 두 종류의 바이러스가 모두 활동성 복제를 나타내는 경우에는 먼저 HCV를 제거하고, 치료 후에도 여전히 HBV DNA가 양성인 경우에는 다시 HBV 치료를 진행한다.¹⁰⁷ 그러나 B형과 C형 간염의 중복 감염이 있는 경우 고용량의 인터페론 치료가 강력히 추천되며,¹⁰³ 치료기간의 연장, 페그 인터페론의 사용, 새로운 항바이러스 제제의 탐색 등도 고려되어야 한다.

일반적으로 증식하는 HBV는 HCV 증식을 강력히 억압하며, HBV의 증식이 감소하면 HCV의 증식이 다시 시작된다. 반면, HCV의 증식은 부분적으로 HBV의 증식을 억압한다.⁹⁴ 활동적인 HBV의 증식이 있을 경우 HCV에 대한 항체 형성이 억압될 수 있기 때문에¹⁰⁸ B형 간염에 C형 간염이 중복 감염(superinfection) 된 경우의 진단은 anti-HCV 단독으로는 충분치 않다.

권고 사항

- ㉔ B형과 C형 간염의 중복 감염에서의 치료는 아직 확정된 바가 없으나 간염의 주된 원인 바이러스를 우선 치료할 것을 권유한다.

HIV와 HCV가 중복 감염된 환자

HIV와 HCV는 서로 중복 감염될 빈도가 높고, 중복 감염된 경우 각각 치료가 다르기 때문에 모든 HIV

감염자에서 반드시 C형 간염 검사를 해야 하며, HIV 감염의 위험인자를 가진 HCV 감염자에서도 반드시 HIV 검사를 해야 한다. 이 때 HCV에 대한 검사는 anti-HCV를 검사하고, 양성일 경우 HCV RNA를 확인한다. 그러나 HIV 감염자의 6%에서 anti-HCV를 만들지 못하므로, 원인미상의 간질환에서 anti-HCV가 음성인 경우 HCV RNA를 반드시 검사해야 한다.^{109,110}

중복 감염된 경우 간질환의 진행 경과가 더 빠르며, 간경변의 위험도가 대략 2배 정도이다.^{111,112} HCV 감염이 HIV 치료제(HAART ; highly active antiretroviral therapy)의 간독성을 증가시키므로 C형 간염의 치료는 HAART의 순응도를 높일 수 있다.¹¹³ HIV와 HCV 중복 감염자에서는 HCV 단독 감염자의 치료 성적에 비해 SVR에 이를 가능성이 더 낮다.¹¹⁴⁻¹¹⁶

최근에 시행된 대규모 연구 예비결과는 HIV 감염자에서 표준 인터페론과 리바비린의 병합요법보다 페그 인터페론과 리바비린의 병합요법의 SVR이 확실히 더 높다는 것을 보여준다.¹¹⁶⁻¹¹⁸

리바비린은 inosine-5-monophosphate dehydrogenase를 억압하여 didanosine(ddI)의 항 HIV 효과를 증강시키고 독성을 증가시킨다.^{119,120} 리바비린의 사용은 제한적인 골수 기능을 가지고 있거나 zidovudine이나 stavudine을 투여 중인 환자에서 주의를 기울여야 한다. 가능하다면 ddI는 리바비린 투여 전에 동등한 다른 항바이러스제제로 대체되어야 한다.

인터페론 알파 치료는 용량 의존적으로 백혈구 수와 CD4⁺ 림프구 수를 감소시키지만, 기회 감염의 발생이 증가하지는 않는다.¹²¹⁻¹²⁴

비대상성 간질환(Child's B와 C)을 가진 경우 치료 대상이 아니며 간이식이 고려되어야 한다.¹²⁵

권고 사항

- ㉔ 심각한 간질환의 가능성이 있는 HIV/HCV 중복 감염자에서 C형 간염 치료는 반드시 시행되어야 하며, 초기치료는 페그 인터페론과 리바비린을 48주간 사용한다. 이때 치료의 부작용이 일어날 가능성이 높으므로 주의 깊게 관찰되어야 한다.

간 이식 후 환자

동종이식 거부반응을 막기 위해 투여되는 면역 억제제는 간이식 후 HCV 감염 환자의 간질환 상태를 악화시킬 수 있다. HCV 감염이 없는 간이식에 비해 HCV 감염이 있는 간이식에서 이식 장기 생존율은 낮으며, 신이식에서도 마찬가지로 10년 후 이식 장기의 생존율이 낮다.¹²⁶⁻¹²⁸ 간 이외의 다른 장기 이식을 받은 환자에서 면역억제가 치명적인 간질환을 일으킨다는 증례보고가 있었으며, 신이식에서 인터페론이 이식신의 거부반응을 일으킬 수 있어,¹²⁹⁻¹³¹ 치료에 분명한 이점이 없는 경우에는 심장, 폐, 신이식 환자에서 인터페론 치료는 불필요하다.

간이식 환자에서 인터페론 치료 후 이식 거부반응이 일어나는 경우는 많지 않다. 일반적으로 면역기능이 정상인 경우보다 간이식 환자에서 간질환이 더 빨리 진행하기 때문에 많은 전문가들은 항바이러스 치료를 권유한다. 항바이러스 치료는 조직학적, 생화학적 간염이 재발하기 전에 미리 시도될 수도 있고, 재발이 생긴 후에 시작할 수도 있다.

간이식 후 효과적인 HCV 치료가 필요함에도 불구하고 인터페론 기반의 치료 성적은 실망스럽다. 치료 기간 동안 HCV RNA가 검출 되지 않더라도 치료 후 SVR의 비율은 낮다.^{132,133} 대부분의 보고된 연구들은 인터페론을 단일 치료나 리바비린과 병합하여 시도하였으며, 최근에 페그 인터페론과 리바비린을 이용한 연구가 지속되고 있다.

권고 사항

- ㉔ 간이식 후 HCV 감염의 치료는 부작용이 흔하므로 주의를 요하며 이식의 경험이 많은 의사의 지휘 하에 시행되어야 한다. 항바이러스 치료는 일반적으로 심장, 폐, 신이식을 받은 환자에서는 금기이다.

신장질환을 가진 환자

신장질환 환자들은 수혈, 혈액투석, 드물지만 신장 이식 과정 등을 통해 HCV에 감염될 위험이 높다. 혈액투석을 받는 환자의 HCV 유병률은 미국에서 평균 8.6%로 보고되었지만 센터에 따라서는 40%에 가까운 유병률을 보인다.¹³⁴ 국내에서는 혈액투석 환자에서 HCV 유병률은 5-20%로 보고되었다.^{15,16}

혈액투석 환자에서 HCV 감염은 사망의 위험이 증가되며,¹³⁵ 신장 이식 후 장기적인 생존율(patient survival)과 이식신 생존율(graft survival)에 나쁜 영향을 준다.^{126,127,136-138} 따라서 현재의 치료는 신장 이식의 대상이 되는 환자들에서 HCV를 제거하는데 초점을 맞추고 있다.

신기능 부전이 있는 환자에서 치료의 필요성이 높다고 판단되는 경우 간조직 검사가 시행될 수 있다. 이론적으로는 혈액투석을 받는 환자에서 간조직 검사는 출혈의 위험성이 있으나 실제로 간조직 검사와 연관된 심각한 부작용은 아주 드물게 보고되었다.^{139,140}

리바비린은 혈액투석을 받고 있는 환자에서는 금기인데, 보통의 투석으로는 약물이 제거되지 않고 축적되어 용혈성 빈혈을 가져오기 때문이다.¹⁴¹ 리바비린은 현재 신장 청소율이 50 mL/min 이하인 경우 사용하지 않으며, 경도 또는 중등도의 신기능 감소 환자에 대한 치료에 대해서는 아직 연구가 필요하다. 따라서 신부전 환자에서 리바비린은 금기이며 인터페론 알파 단독치료를 한다. 페그 인터페론은 투석을 받고 있는 HCV 감염 환자의 치료에 사용될 수 있지만 용량을 반드시 감소시켜야 한다.

권고 사항

- ㉕ 신부전 또는 말기 신장 질환 환자에서 HCV 의 치료 필요성이 높은 경우 인터페론만으로 치료할 수 있으며, 혈액투석 환자에서 페그 인터페론 알파 단독 요법을 고려하고 부작용을 주의 깊게 관찰한다. 신부전 환자에서 리바비린 치료를 시행해서는 안 된다.

정맥 주사 약물 남용자

정맥 주사 약물 남용은 HCV 전파의 주요한 경로로 서구사회에서는 새로운 증례의 60%가 이 경로로 전파된다. 우리나라에서도 정맥 주사 약물 남용자에서 HCV 유병률이 80% 내외로 매우 높아 젊은 연령층

에서 HCV 감염의 주요 경로가 되고 있다.¹⁷⁾

빈번하게 마약을 투여하는 사람들은 C형 간염 치료를 하고자 하는 의지가 적으며, 치료에 협조가 부족하고, 임신에 대하여 주의를 덜 기울이며, 규칙적으로 병원을 방문하지 못한다. 또한 한 다기관 연구에서 HCV에 감염된 절반의 젊은 정맥주사 약물 남용자들이 중등 또는 심한 우울증을 가지고 있었다.¹⁴²⁾ 인터페론 투여시 주사바늘의 사용과 우울증의 악화로 인해 마약 사용이 다시 재발될 것이라는 염려가 있다. 결론적으로 이러한 요인들은 치료의 이점을 줄이고 치료의 위험을 높인다.

그러나 일부 정맥 주사 약물 남용자들은 C형 간염 치료를 받고자 하는 의지와 능력을 가지고 있다.¹⁴³⁻¹⁴⁶⁾ C형 간염 치료는 자세한 경과 관찰이 가능하고, 피임을 할 수 있으며, 치료를 받을 의지가 있는 사람에게만 고려될 수 있다. 치료는 마약을 사용하지 않는 사람들과 같이 HCV 유전자형, 질환의 병기 등을 고려해서 결정한다. 마약을 더 이상 사용하지 않을 것인지 치료 약제를 지속적으로 투여할 의지와 능력이 있는지에 대하여는 약물 남용으로부터 회복된 기간과 연관되어 있으며, 시간이 지날수록 뚜렷이 개선된다. C형 간염의 자연경과가 느린 점을 고려하면, 약물 남용으로부터 회복이 될 때까지 치료를 유보하는 것이 합리적이며, C형 간염 치료가 도움이 될 수 있도록 치료 전 정신과적 상담 등을 시행할 수 있다.

권고 사항

- ㉘ 정맥주사 약물 남용자에서 HCV 감염의 치료는 본인이 치료를 받기 원하며 면밀한 추적관찰이나 피임을 시행할 의지와 능력이 있다면 가능하다. 지속적인 약물 남용에 대한 주의와 이에 따른 정신과적 상담은 만성 C형 간염 치료에 대한 중요한 보조 치료이다.

2004년 대한간학회 C형 간염 치료 가이드라인 제정 과정

2004년 1월 13일 제6대 대한간학회 회장 서동진 교수께서 2004년 사업으로 간염 치료 가이드라인 제정을 제시

2004년 2월 10일 대한간학회 간염 치료 가이드라인 제정위원회 초안 마련

2004년 3월 12일 2004년 대한간학회 제1차 평의원회에서 가이드라인 제정 취지 및 위원회 구성, 일정 등을 보고

제정 위원장: 대한간학회 회장 (서동진)

제정 기획 및 진행: 대한간학회 학술위원장 (박중원)

C형 간염 분과 위원장: 이영상

C형 간염 분과 위원: 황성규, 김주현, 김동준, 김병익, 윤승규, 정숙향, 최문석

2004년 4월 9일 소공동 롯데호텔서 제정위원회 임명장 수여 및 1차 회의

2004년 5월 12일(2차), 6월 23일(3차), 7월 21일(4차), 8월 29-30일(5차), 9월 4일(6차) 회의를 개최

2004년 9월 14일 서울아산병원 동관6층 세미나실에서 자문위원회 개최

자문위원: 이창홍, 정규원, 김세중, 정정명, 유병철, 한광협, 이정일, 조성원

2004년 10월 9일 가톨릭의과대학연구원1003호에서 가이드라인 제정을 위한 공청회 형식의 워크숍을 개최하여 의견 수렴

2004년 10월 29일 최종 가이드라인 작성

참고문헌

1. Gary LD. Hepatitis C. In: Schiff E, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. Schiff's disease of the liver. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003;807-861.
2. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. Hepatology 1995; 21:570-583.
3. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium, J Viral Hepat 1999;6:35-47.
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-born non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989;244:359-362.
5. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 2002;36(5 suppl 1):S35-S46.
6. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2000;32:1131-1137.
7. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. AASLD practice guideline. Hepatology 2004;39:1147-1171.
8. EASL international consensus conference on hepatitis C. Paris, Consensus Statement. J Hepatology 1999;30:956-961.
9. 박경식, 이영석, 이석근, 황준영, 정우진, 조광범, 등. 대구, 경북 지역 성인의 바이러스성 간염 표지자 양성률에 관한 연구-건강검진 수진자를 대상으로. 대한소화기학회지 2003;41:473-479.
10. 나호영, 박민호, 박근수, 손용해, 주영은, 김세중. 광주, 전남지역 건강 검진자들에서 C형 간염 바이러스 항체 및 B형 간염 바이러스 항원 양성률의 지역적 특성. 대한소화기학회지. 2001;38:177-184.
11. 이재명, 이종민, 윤희승, 장웅기, 김동준, 김용범, 등. 한국 어린이에서의 anti-HCV 양성률. 대한간학회지 1996;2:160-165.
12. 오홍범, 황유성, 조연정, 김두성, 김상인. 국내 헌혈자에서의 항-HCV 항체 면역 불꽃 검사 경험. 대한수혈학회지 1997;8:1-8.
13. 김소연, 국진화, 최익선, 김석주, 국훈, 황태주. 광주, 전남지역 혈우병 환자의 간염 바이러스 감염 및 면역 기능의 변화. 대한수혈학회지 2002;13:43-51.
14. 강신혜, 문혜란. 혈우병 환자에서 HCV항체 양성률에 관한 연구. 대한혈액학회지. 1992;27:61-67.
15. 김향, 김기택, 유종현, 김병익, 이상중, 이은주, 등. 혈액투석 중인 만성 신부전 환자에서 C형 간염 바이러스 항체 양성률과 위험인자. 대한내과학회지 1997;52:833-840.
16. 신영호, 김양식, 김효규, 최성대, 신현수, 원영준, 등. 대구, 경북 지역 혈액투석 환자에서 C형간염의 유병률. 대한내과학회지 1998;54:640-646.
17. 김효석, 추동호. 우리나라 약물남용자와 만성 음주자에서의 C형, B형 간염바이러스 및 HIV 유병률. 대한내과학회지 1997;52:754-762.
18. 최성호. 나환자에서 Hepatitis C virus의 감염 양상. 대한소화기학회지 1998;30:486-494.
19. 이근찬, 김형건, 박능화, 원선영, 정영화, 이영상, 등. 만성 C형 간질환에서 line probe assay법에 의한 HCV genotype의 분포. 대한간학회지 1998;4:244-253.
20. Lee DS, Sung YC, Whang YS. Distribution of HCV genotypes among blood donors, patients with chronic liver disease, hepatocellular carcinoma, and patients on maintenance hemodialysis in Korea. J Med Virol 1996;49:55-60.
21. Han CJ, Lee HS, Kim HS, Choe JH, Kim CY. Hepatitis C virus genotypes in Korea and their relationship to clinical outcome in type C chronic liver diseases. Korean J Intern Med. 1997;12:21-27.
22. 김영아, 김현숙, 한광협. C형 간염 바이러스 혈청형과 HCV RNA 정량적 분석. 대한임상병리학학회지. 1998;18:259-264.

23. 이현주, 서정일, 박찬원. C형 간염 환자에 대한 Interferon alpha 치료 효과. 대한간학회지. 1996;2:166-175.
24. 윤병철, 김형주, 김길수, 유호대, 이상욱, 한병훈. 만성C형 활동성 간염에서 인터페론과 리바비린 병합요법의 치료 효과. 대한소화기학회지. 2001;37:203-209.
25. 서동진, 박능화, 정영화, 이영상. 만성 C형 간염 환자에서 인터페론 $\alpha 2a$, 리바비린 및 UDAC 병합요법의 효과. 대한간학회지. 1998;4:109-119
26. 최원혁, 백승운, 최문석, 이준혁, 고광철, 유병철. EASL 권고안에 따른 한국인 만성 C형 간염 환자의 초치료. 대한간학회지 2003;9(suppl 3):S53.
27. 김연수, 권소영, 서동진, 이창홍. 만성 C형 간질환에서 interferon 치료 반응에 영향을 미치는 인자. 대한간학회지 1996;2:176-185.
28. Kim YS, Um SH, Ryu HS, Lee JB, Lee JW, Park DK, et al. The prognosis of liver cirrhosis in recent years in Korea. J Korean Med Sci 2003;18:833-841.
29. 김주현, 김연수, 서동진. 한국인 간세포암 환자에서 HBsAg 및 anti-HCV의 발현상. 대한내과학회지. 1994;46:181-190.
30. 이효석, 이준행, 최문석, 김정룡. 우리나라 B형 및 C형 바이러스성 간경변증 환자에서의 간세포암 발생률의 비교에 대한 전향적 연구. 대한간학회지 1996;2:21-28.
31. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2001;34:809-816.
32. Poynard T, Ratzu 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;34:730-9.
33. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. Hepatology 2001;34:1193-1199.
34. Pontisso P, Gerotto M, Benvegna L, Chemello L, Alberti A. Co-infection by hepatitis B virus and hepatitis C virus. Antivir Ther 1998;3(suppl 3):137-142.
35. Ong JP, Younossi ZM, Speer C, Olano A, Gramlich T, Boparai N. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease. Liver 2001;21:266-271.
36. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The longterm pathological evolution of chronic hepatitis C. Hepatology 1996;23:1334-1340.
37. 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.
38. 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.
39. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet 2001;358:958-965.
40. 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.
41. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004;140:346-355.
42. Core working party for Asia-Pacific consensus on hepatitis B and C. Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. J Gastroenterol Hepatol 2000;15:825-841.
43. Wejstal R, Alaeus A, Fischler B, Reichard O, Uhnöo I, Weiland O. Chronic hepatitis C: updated Swedish Consensus. Scand J Infect Dis 2003;35:445-451.
44. Pawlotsky J-M. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. Hepatology 2002;36:S65-S73.
45. Colin C, Lanor D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. J Viral Hepat 2001;8:87-95.
46. 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.
47. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1999;30:956-961.
 48. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:1554-1568.
 49. 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;32:818-823.
 50. Meeting reports: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C 2002 (June 10,12,2002). *Gastroenterology* 2002;123:2082-2099.
 51. Pawlotsky JM, Martinot-Peignoux M, Poveda JD, Bastie A, Le Breton V, Darthuy F, Remire J, et al. Quantification of hepatitis C virus RNA in serum by branched DNA-based signal amplification assays. *J Virol Methods* 1999;79:227-235.
 52. Yu ML, Chuang WL, Dai CY, Chen SC, Lin ZY, Hsieh MY, Wang LY, et al. Clinical evaluation of the automated Cobas Amplicor HCV Monitor test version 2.0 for quantifying serum hepatitis C virus RNA and comparison to the Quantiplex HCV version 2.0 test. *J Clin Microbiol* 2000;38:2933-2939.
 53. Gerken G, Rothaar T, Rumi MG, Soffredini R, Trippler M, Blunk MJ, Butcher A, et al. Performance of the Cobas Amplicor HCV Monitor test, version 2.0, an automated reverse transcription-PCR quantitative system for hepatitis C virus load determination. *J Clin Microbiol* 2000;38:2210-2214.
 54. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Le Breton V, Le Guludec G, Castelnau C, Akremi R, Marcellin P. A new step toward standardization of serum hepatitis C virus-RNA quantification in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:726-729.
 55. Lee SC, Antony A, Lee N, Leibow J, Yang JQ, Soviero S, Gutekunst K, et al. Improved version 2.0 qualitative and quantitative AMPLICOR reverse transcription-PCR tests for hepatitis C virus RNA: calibration to international units, enhanced genotype reactivity, and performance characteristics. *J Clin Microbiol* 2000;38:4171-4179.
 56. Pradat P, Chossegras P, Bailly F, Pontisso P, Saracco G, Saulea S, Thursz M, 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.
 57. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Comparison of three quantitative HCV RNA assays. Accuracy of baseline viral load to predict treatment outcome in chronic hepatitis C. *Scand J Infect Dis* 1998;30:441-446.
 58. Wejstal R, Widell A, Mansson AS, Hermodsson S, Norkrans G. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1992;117:887-890.
 59. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, Jensen DM, Sette H, Ramadori G, et al. Peginterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002;36(Suppl. 1):3.
 60. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J, Soussy CJ, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;27:1700-1702.
 61. Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Thiers V, Deforges L, Girollet PP, Guillot F, Huraux C, et al. Lack of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-seronegative women: a prospective study with hepatitis C virus RNA testing. *Hepatology* 1993;17:772-777.
 62. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, Ujiie N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994;330:744-750.
 63. Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):96-100.
 64. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(suppl 1):S21-S29.
 65. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, Purcell RH. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991;325:98-104.

66. Puoti M, Zonaro A, Ravaggi A, Marin MG, Castelnovo F, Cariani E. Hepatitis C virus RNA and antibody response in the clinical course of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1992;16:877-881.
67. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(suppl 1):S93-S98.
68. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(suppl 1):S99-S105.
69. 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.
70. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998;47(RR-19):1-39.
71. Jonas MM. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(suppl 1):S173-S178.
72. Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003;38 Suppl 1:S104-S118.
73. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, Fried MW, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-438.
74. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S145-S151.
75. 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.
76. Russo MW and Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:1711-1719.
77. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237-244.
78. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P, Badalamenti S, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002;36(4 pt 1):973-977.
79. Gholson CF, Morgan K, Catinis G, Favrot D, Taylor B, Gonzalez E, Balart L. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels: a clinical histologic study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1788-1792.
80. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Le Breton V, Levy S, 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.
81. Rai R, Wilson LE, Astemborski J, Anania F, Torbenson M, Spoler C, Vlahov D, et al. Severity and correlates of liver disease in hepatitis C virus-infected injection drug users. *Hepatology* 2002;35:1247-1255.
82. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):S47-S56.
83. Hui CK, Belaye T, Montegrande K, Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminases. *J Hepatol* 2003;38:511-517.
84. Alberti A, Morsica G, Chemello L, Cavalletto D, Noventa F, Pontisso P, Ruol A. Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *Lancet* 1992;340:697- 698.
85. Persico M, Persico E, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L, Palmentieri B, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000;118:760-764.
86. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999;29:908-914.
87. Alberti A, Boccato S, Vario A, Benvegnu L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(suppl 1):S195-S200.
88. Vogel W, Graziadei I, Umlauf F, Datz C, Hackl F, Allinger S, Grunewald K, et al. High-dose interferon-alpha2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C: a pilot study. *Dig Dis Sci* 1996;41(suppl):81S-85S.
89. Pimstone NR, Powell JS, Kotfila R, Primstone DJ, Davidson L. High dose (780MU/52 weeks) interferon monotherapy is highly effective treatment for acute hepatitis C [abstract]. *Gastroenterology* 2000;118:A960.
90. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-1457.
91. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut WW, et al. Acute

- hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-88.
92. Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995;22:1101-1108.
 93. Sato S, Fujiyama S, Tanaka M, Yamasaki K, Kuramoto I, Kawano S, Sato T, Mizuno K, Nonaka S. Coinfection of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1994;21:159-166.
 94. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Lobello S, Chiaramonte M, Stroffolini T, Colucci G, Rizzeto M. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *J Hepatol* 2003;39:1036-1041.
 95. Kim BS, Park YM. Prevalence of hepatitis C related to liver disease in Korea. *Gastroenterol Jpn* 1993;28(suppl 5):17-22.
 96. Chen DS, Kuo GC, Sung JL, Lai MY, Sheu JC, Chen PJ, et al. Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: the Taiwan experience. *J Infect Dis* 1990;162:817-822.
 97. Doi T, Yamada G, Endo H, et al. Hepatitis type C virus infection in patients with type B chronic liver disease. *Gastroenterol Jpn* 1992;27:617-623.
 98. Sagnelli E, Felaco FM, Filippini P, Scolastico C, Rapicetta M, Stroffolini T, Piccinino F. Multiple hepatitis virus infections in chronic HBsAg carriers in Naples. *Arch Virol* 1997;142:445-451.
 99. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003;37:568-576.
 100. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, Chien RN, Yeh CT, Chu CM. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2004;126:1024-1029.
 101. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost-Bezeaux F, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998;28:27-33.
 102. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-354.
 103. Villa E, Grottola A, Buttafoco P, Colantoni A, Bagni A, Ferretti I, Cremonini C, Bertani H, Manenti F. High doses of alpha-interferon are required in chronic hepatitis due to coinfection with hepatitis B virus and hepatitis C virus: long term results of a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2973-2977.
 104. Bonino F, Oliveri F, Colombatto P, et al. Impact of interferon-alpha therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis: Results of an international survey. *J Viral Hepat* 1997;4(suppl 2):79-82.
 105. Sun CA, Wu DM, Lin CC, Lu SN, You SL, Wang LY, Wu MH, Chen CJ. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2003;157:674-682.
 106. Liu CJ, Chen PJ, Chen DS. A forgotten population with chronic hepatitis C infection: subjects coinfecting with hepatitis B virus. *Hepatology* 2004;40:266-268.
 107. 중화의학회 간병학 분회 / 중화의학회 전염병 및 기생충학회 분회. C형 간염 방제 지침. http://www.infectcma.org.cn/news_info.asp?id=19
 108. Chu CM, Yeh CT, Sheen IS, Liaw YF. Acute hepatitis C virus (HCV) infection in chronic carriers of hepatitis B virus (HBV): the impact of underlying active HBV replication on persistence of HCV infection and antibody responses to HCV. *Gut* 2002;51:95-99.
 109. 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.
 110. Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Elias A, Branger M, Courtois F, Level R, Erlinger S, 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.
 111. Thomas DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2002;36(suppl 1):S201-S209.
 112. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Kozel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-569.
 113. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in

- adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
114. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, Gonzalez J, Castro A, Castilla J, Martinez-Odriozola P, et al. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. Hepatitis-HIV Spanish Study Group. *Clin Infect Dis* 1996;23:585-591.
 115. Soriano V, Bravo R, Garcia-Samaniego J, Castilla J, Gonzalez J, Castro A, Llibre JM. Relapses of chronic hepatitis C in HIV-infected patients who responded to interferon therapy. Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *AIDS* 1997;11:400-401.
 116. Chung R, Anderson J, Volberding P, Robbins G, Liu T, Sherman K, Peters M, Koziel M, et al. A Randomized, Controlled Trial of PEG-Interferonalpha-2a plus Ribavirin vs Interferon-alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-co-infected Persons: Follow-up Results of ACTG A5071. Abstract 110. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2004. San Francisco, CA.
 117. Perronne C, Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel F, Morand P, et al. Final results of ANRS HC02-RIBAVIC: A Randomized Controlled Trial of Pegylated-Interferon-alfa-2b plus Ribavirin vs Interferonalpha-2b plus Ribavirin for the Initial Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV Co-Infected Patients. Abstract 117LB. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2004. San Francisco, CA.
 118. Torriani FJ, Rockstroh J, Rodriguez-Torres M, Lissen E, Gonzalez J, Lazzarin A, Carosi G, et al. Final Results of APRICOT: A Randomized, Partially Blinded, International Trial Evaluating Peginterferon-alfa-2a+ Ribavirin vs Interferon-alfa-2a+ Ribavirin in the Treatment of HCV in HIV/HCV Co-infection. Abstract 112. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2004. San Francisco, CA. <http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/112.htm>
 119. 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.
 120. Lefeuvre A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;357:280-281.
 121. Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL, Landau A, Chaix ML, Fontaine H, Bochet M, et al. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000;47:694-697.
 122. Landau A, Batisse D, Piketty C, Jian R, Kazatchkine MD. Lack of interference between ribavirin and nucleosidic analogues in HIV/HCV coinfecting individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. *AIDS* 2000;14:1857-1858.
 123. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996;24:38-47.
 124. Lane HC, Davey V, Kovacs JA, Feinberg J, Metcalf JA, Herpin B, Walker R, et al. Interferon-alpha in patients with asymptomatic human immunodeficiency virus (HIV) infection. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1990;112:805-811.
 125. Roland ME, Havlir DV. Responding to organ failure in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2003;348:2279-2281.
 126. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, Kyo M, Fukunishi T, Kokado Y, Okuyama A, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998;66:471-476.
 127. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, Thibault V, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257-263.
 128. Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:666-678.
 129. Koenig P, Vogel W, Umlauf F, Weyrer K, Prommegger R, Lhotta K, Neyer U, et al. Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. *Kidney Int* 1994;45:1507-1509.
 130. Mancini C, Gaeta A, Lorino G, Filadoro F, Marinucci G, Bachetoni A, Pretagostini R, et al. Alpha interferon therapy in patients with hepatitis infection undergoing organ transplantation. *Transplant Proc* 1989;21(1 pt 2):2429-2430.

131. Chan TM, Lok AS, Cheng IK, Ng IO. Chronic hepatitis C after renal transplantation. Treatment with alpha-interferon. *Transplantation* 1993;56:1095-1098.
132. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, Chevallier M, Elliott M, Baulieux J, Pouyet M, et al. Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1997;26:500-504.
133. Shakil AO, McGuire B, Crippin J, Teperman L, Demetris AJ, Conjeevaram H, Gish R, et al. A pilot study of interferon alfa and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1253-1258.
134. Tokars JI, Alter MJ, Miller E, Moyer LA, Favero MS. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States. 1994. *ASAIO J* 1997;43:108-119.
135. Stehman-Breen CO, Emerson S, Gretch D, Johnson RJ. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1998;32:629-634.
136. Djordjevic V, Kostic S, Stefanovic V. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1998;79:229-231.
137. Morales JM, Munoz MA, Castellano G, Colina F, Fuertes A, Andres A, Campo C, et al. Impact of hepatitis C in long-functioning renal transplants: a clinicopathological follow-up. *Transplant Proc* 1993;25(1 part 2):1450-1453.
138. Ynares C, Johnson HK, Kerlin T, Crowe D, MacDonell R, Richie R. Impact of pretransplant hepatitis C antibody status upon long-term patient and renal allograft survival: a 5- and 10-year follow-up. *Transplant Proc* 1993; 25(1 part 2):1466-1468.
139. Furusyo N, Hayashi J, Kanamoto-Tanaka Y, Ariyama I, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S. Liver damage in hemodialysis patients with hepatitis C virus viremia: a prospective 10-year study. *Dig Dis Sci* 2000;45:2221-2228.
140. Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA, Stravitz RT, King AL, Post AB, Mills AS, et al. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3576-3582.
141. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis* 1999;19(suppl 1):17-24.
142. Golub ET, Latka M, Hagan H, Havens JR, Hudson SM, Kapadia F, Campbell JV, et al. Screening for depressive symptoms among HCV-infected injection drug users: examination of the utility of the CES-D and the beck' depression inventory. *J Urban Health* 2004;81:278-90.
143. Sylvestre DL. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: an interim analysis. *Drug Alcohol Depend* 2002;67:117-123.
144. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, Heldwein W, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003;37:443-451.
145. Stein MD, Maksad J, Clarke J. Hepatitis C disease among injection drug users: knowledge, perceived risk and willingness to receive treatment. *Drug Alcohol Depend* 2001;61:211-215.
146. Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology* 2001;34:188-193.