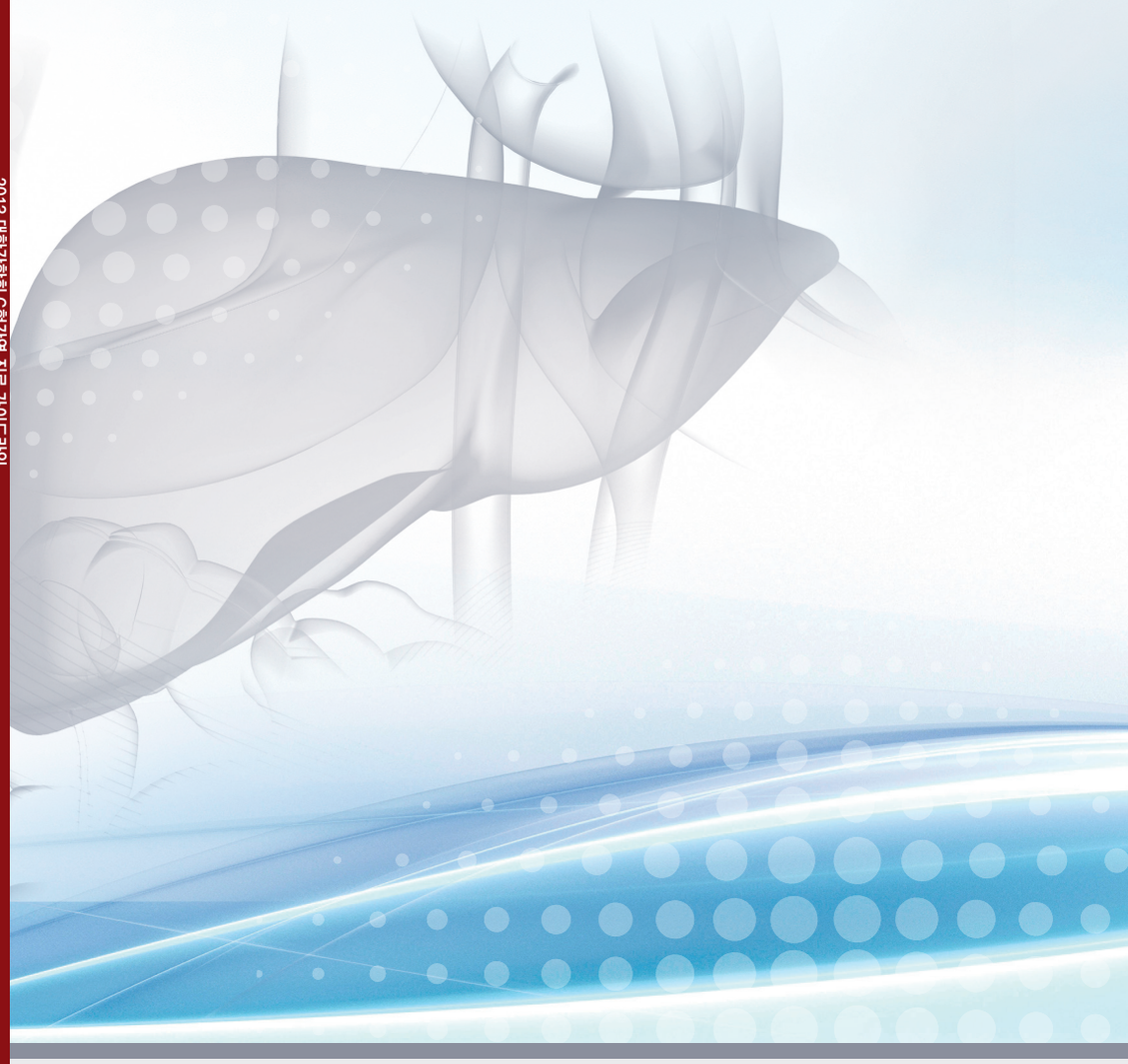
The Korean Association for the Study of the Liver

2013 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인

대한간학회



2013 대한간학회
C형간염 진료 가이드라인

대 한 간 학 회

2013 대한간학회

C형간염 진료 가이드라인

목 차

1 서 론
5 역 학
10 예 방
13 자연경과
16 진단 및 중증도 평가
24 치료목적
25 치료대상
28 치료반응의 정의
31 치료반응 예측 인자
33 만성 C형간염의 치료
34 유전자형 1, 4형 만성 C형간염의 치료
40 유전자형 2, 3형 만성 C형간염의 치료
44 유전자형 6형 만성 C형간염의 치료
45 급성 C형간염의 치료
47 치료 부작용 모니터링과 대처
53 특수 상황에서의 치료
66 참고문헌
104 별첨 1
112 별첨 2
114 별첨 3

서 론

개정 취지

2004년 대한간학회 C형간염 치료 가이드라인이 처음 제정되었다. 이후 역학과 예후, 치료반응의 정의와 치료반응에 따른 치료전략 및 치료 결과 등에 대한 많은 연구결과가 발표되었다. 더욱이 최근 새로운 항바이러스 치료제, direct acting antivirals (DAA)가 개발되어 임상 적용되면서 C형간염의 치료는 빠르게 발전하고 있다. 이에 대한간학회는 지난 가이드라인 제정 이후 최근까지 축적된 국내외 연구결과와 전문가 의견을 종합하여 근거중심에 기반하여 가이드라인을 개정하였다.

대상집단 및 독자층

이 가이드라인의 대상집단은 C형간염으로 새로 진단되거나 기존에 진단되어 치료받고 있는 환자들이다. 만성 C형간염 및 간경변증 환자뿐 아니라 급성 C형간염 환자군을 포함하였고 특수상황으로 분류할 수 있는 정맥주사 약물남용자, 만성 콩팥병 환자, HIV나 B형간염바이러스와 C형간염이 중복감염된 환자군 및 소아 C형간염 환자군도 대상으로 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 진료가이드라인 개정위원회는 동 학회 소속의 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의 9인으로 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 최근까지 발표된 국내외 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)은 수정된 GRADE 체계(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)에 의해 분류하였다(Table 1).[1] 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 결

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.

론이 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 권고 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 진료가이드라인 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. 유전자형 1, 4형 만성 C형간염 환자를 어떻게 치료할 것인가?
6. 유전자형 2, 3, 6형의 만성 C형간염 환자를 어떻게 치료할 것인가?
7. 급성 C형간염 환자를 어떻게 치료할 것인가?
8. 항바이러스 치료 부작용 모니터링과 대처는 어떻게 하는가?
9. 특수 상황에서의 치료(간경변증, 간이식 및 간외 장기 이식 환자, 면역억제제 또는 항암화학요법 치료환자, 정맥주사 약물남용자, 만성 콩팥병 환자, HIV 또는 HBV 중복 감염자, 혈우병 및 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 AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and

Evaluation II)의 기준에 따라 가이드라인의 질을 평가하였다. 원고 작성시 감염내과전문의 1인, 신장내과전문의 1인 및 소아청소년과 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

2013 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인은 2013년 11월 21일 대한간학회 추계학술대회에서 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. 또한, 2013년 현재 DAA가 우리나라에서 시판 허가가 나지 않은 상태이므로 향후 DAA 사용이 용이해지면 이 가이드라인의 부분적 개정이 진행될 예정이다.

역 학

C형간염바이러스(Hepatitis C virus, HCV)는 우리나라에서 급, 만성 간염, 간경변증 및 간세포암종의 주요 원인 중 하나이다.[2] 2013년 현재 C형간염은 우리나라 법정감염병 분류에서 지정감염병에 속하며 표본감시대상이다. 아직 효과적인 백신이 개발되어 있지 않으므로 우리나라의 역학을 이해하고 전염경로를 차단하기 위한 예방대책이 국민보건에 중요하다.

HCV 유병률

2005년 세계적인 HCV 항체 유병률은 2.8%로, 약 1억8천5백만 명이 HCV 항체 양성으로 추산된다.[3,4] 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 남미지역이다.[4]

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.[5] 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 193,000 명의 HCV 항체 양성자가 있을 것으로 추산되었다.[6-10]

2009년 국내 29개 검진센터에서 20세 이상 성인 검진자 291,314명을 대상으로 3세대 EIA법을 이용한 연구에서 연령, 성별, 지역을 보정한 국내 HCV 항체 양성률은 0.78%였다.[11] 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

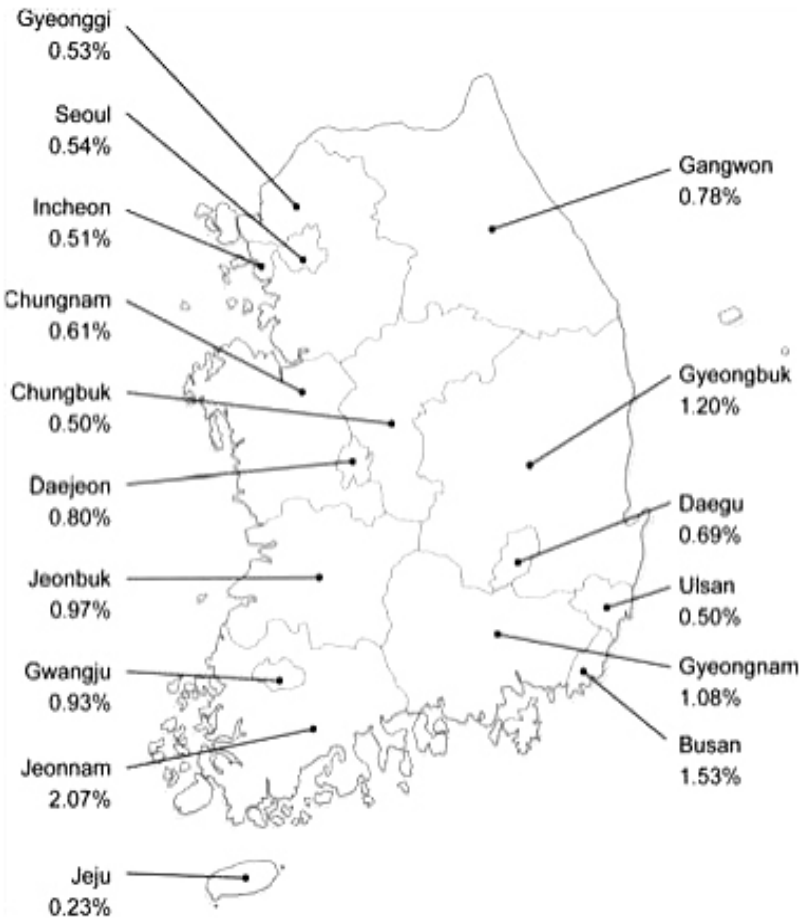


Figure 1. Map of South Korea showing age and sex-adjusted anti-HCV seroprevalence in each area.[11]

2.31%). 또한, 지역에 따라 HCV 항체 양성률이 차이를 보여 서울과 경기도를 포함한 대부분의 지역에서는 0.50-1.20%였으나, 부산과 전남 지역의 경우에는 각각 1.53%, 2.07%로 높았으며 제주도의 경우에는 0.23%로 낮게 나타났다(그림 1). 한편, 2012년도부터 국민건강영양조사 검진 항목에 HCV 항체검사가 포함되어 우리나라 인구에서 HCV 유병률 결과가 곧 발표될 것으로 기대된다.

2. 헌혈자, 임신부 및 소아의 유병률

1997년 국내 2,040,151명의 헌혈자들에서 3세대 EIA법을 이용한 HCV 항체 양성률은 0.34%였다.[12] 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.[13] 우리나라에서는 2005년 2월부터 헌혈혈액 선별검사에 HCV에 대한 핵산검사법(nucleic acid test)을 시행하면서 수혈을 통한 HCV 감염위험도가 2000/2001년의 경우 1/81,431 건에서 2009/2010년의 경우 1/2,984,415건으로 감소하였다.[14]

산모에서 HCV 감염률은 0.49-1.7%이며,[15-17] 5천명 이상의 산모를 대상으로 한 국내 보고에서는 HCV 항체 양성률이 0.42-0.44%였고,[18,19] HCV 항체 양성인 산모의 57-60%에서 HCV RNA 양성이었다.[18,19]

국내 소아와 청소년들에서 HCV 유병률에 관한 연구는 매우 부족하며, 1996년 서울에 거주하는 2,080명의 6-11세 어린이들을 대상으로 3세대 EIA법을 이용한 HCV 항체 양성률이 0.82%로 보고되었다.[20] 그러나 이후 소아와 청소년을 대상으로 진행된 연구가 없어서 최근 국내 소아나 청소년들에서 HCV 유병률을 파악하기는 어렵다.

3. 고위험군의 유병률

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

국내 정맥주사 약물남용자에서 HCV 항체 양성률은 48.4-79.2%로 보고되었다.[21-24] 1997년 185명의 정맥주사 약물남용자들에서 HCV 항체 유병률은 79.2%로 보고되었고[21] 최근 발표된 연구에서는 2007년부터 2010년 사이 국내 318명의 정맥주사 약물남용자들에서 HCV 항체 유병률은 48.4%이었으며, HCV 항체 양성자들 중 98.1%에서 HCV RNA가 양성이었다.[24] 한편, 정맥주사 약물남용이 아닌 코카인 흡입관을 공유하는 경우에도 HCV 유병률이 정맥주사 약물남용자와 비슷한 것으로 보고되었다.[25]

1997년과 1998년 혈액투석을 받는 200명 이상의 만성 콩팥병 환자들을 대상으로 한 국내 연구들에서 HCV 항체 유병률은 5.9-14.7%였고[26,27] 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.[28-30]

2002년 104명의 혈우병환자들에서 3세대 EIA법으로 검사한 HCV 항체 유병률은 42.3%였고, HCV 감염 위험은 환자의 나이 및 혈우병의 중증도와 연관이 있었다.[31] 한국혈우재단이 발표한 2012년 연차보고서에 따르면 혈우병환자들에서 HCV 항체 유병률은 430/2,148(20.0%), HCV RNA 양성률은 118/2,148(5.5%)였다.[32]

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.[33]

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[34] 미국의 경우 1982년-1989년 사이 십만 명 당 7.4명에서 1994년-2006년 사이에는 십만 명 당 0.7명으로 감소하였으며,[35] 이탈리아의 경우 1996년 십만 명 당 2.02명에서 2006년 십만 명 당 0.55명으로 감소하였다.[36] 한편, 국내에서 1994년부터 1996년까지 2회 이상의 헌혈자들을 대상으로 HCV 항체 양성자 발생률을 조사한 결과 연간 헌혈자 십만 명 당 13.8명으로 추산되었다.[37] 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.[14] 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.[38,39] 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.[40,41]

만성 C형간염의 자연경과 또는 간이식 후 경과에서 HCV 유전자형의 역할, 즉 유전자형 1형이 다른 유전자형보다 간질환의 진행속도가 빠른가에 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.[42] HCV 유전자형은 항바이러스 치료성적을 결정하는 가장 중요한 인자로 1, 4형이 2, 3, 6형보다 항바이러스 치료성적이 낮다.[43]

예 방

HCV 전염경로

HCV 전염은 비경구적으로 이루어지며 주요 전염경로는 HCV에 오염된 혈액 또는 혈액제제의 수혈이나 장기이식, 정맥주사 약물남용, 불안전한 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 선별검사가 도입되면서 수혈에 의한 HCV 전염 위험은 극히 낮아졌다.[44-46] 최근 HCV 유병률이 낮은 미국과 유럽 등 주요 선진국의 경우 정맥주사 약물남용이 HCV 감염의 가장 중요한 전염경로인데[47] 서구의 정맥주사 약물남용자에서 HCV 유병률은 50%-90%까지 높게 보고되었다.[48] 한편 중등도 내지 높은 HCV 유병률을 보이는 개발도상국들의 경우 오염된 주사기의 재사용이나 여러 차례 사용하는 약병이나 주사용 백 등의 불안전한 주사행위나, 소독이 적절히 시행되지 않은 외과수술, 내시경 검사, 치과치료 등과 같은 비위생적 의료시술이 HCV 전염의 주된 요인으로 보고되었다.[49-51] 또한, 소독이 적절히 되지 않은 피어싱(piercing), 침술, 문신 등도 여러 메타분석에서 HCV 전염의 위험요인으로 밝혀졌다.[52-54] 오염된 주사바늘에 찔리는 경우와 같이 일회성 소량의 경피적 노출을 통한 HCV 감염 위험은 외국의 보고에서는 1.8% (0-7%)이고[55-58] 국내보고에서는 0.92%이다.[59] 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.[60,61] HCV 감염 산모로부터 신생아로의 수직감염률은 1-6.2%로 보고되었는데,[62,63] HCV RNA 양성 여부에 관계없이 HCV 항체가 양성인 산모의 경우 수직감염률은 1.7%, HCV RNA가 양성인 산모의 경우 4.3%(3.9-7.1%)였다.[63,64] 수직감염의 위험은 남아보다 여아, HIV 양성 산모, 산모의 혈중 HCV RNA 농도가 높은 경우에 더 증가하였다.[65] 제왕절개수술이 HCV 수직감염을 예방하지 못하였으며,[65,66] 모유 수유를 통한 HCV 전염 가능성은 매우 낮아 유두에 상처가 있거나 출혈하는 경우가 아니라면 모유 수유를 제한

할 필요는 없다.[67] 형제간이나 HCV 감염자의 가족 내 접촉을 통한 수평감염이 일어난다는 이전의 보고들은 대부분 근거수준이 낮다.[68]

2007년부터 2011년 사이 국내 5개 대학병원에서 전향적으로 진행된 1,173명의 HCV 환자군과 534명의 대조군의 비교연구에서는[69] 정맥주사 약물남용, 주사바늘 찔림, 1995년 이전 수혈, 문신, 나이가 국내 HCV 감염의 독립적인 위험요인으로 보고하였다.[69]

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. 정맥주사 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. 임산부를 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. 보건의료시설에서는 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. 정맥주사 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.[70,71] 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.[72-74] 감염경로에 따라 자연회복률에 차이를 보여 수혈을 통한 급성 C형간염은 12%에서 자연회복을 보인 반면 수혈을 통하지 않은 경우 29-52%에서 자연회복을 보였다.[74-76] HCV 감염의 자연회복과 관련된 요인으로 황달과 같은 증상을 동반한 간염, 여자, 낮은 바이러스 농도, 유전자형 3형 등이 알려져 있다.[75-77] 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.[78] 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.[79]

최근 연구에서 interleukin 28B (IL28B) 단일염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)이 급성 HCV 감염 후 바이러스 제거와 강력한 연관성이 있음이 밝혀졌다.[80-82] IL28B 유전자는 염색체 19번에 위치하며 interferon-lamda-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, $p<10^{-12}$).[83] 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.[71,84-86] 간경변증 환자의 경우 연간 1-4.9%에서 간세포암종이 발생하고,[87-89] 연간 3-6%에서 비대상 간경변증으로 진행하며,[71,88-90] 전체적인 사망률은 연간 2-4%이다.[71,88-90] 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.[91] 3년, 5년, 10년 누적 질병의 진행률은 6.3%, 12.9%, 26.1%였다. 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%, $p<0.05$).

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.[71] 만성 C형간염자에서 과다한 알코올 섭취는 간경변증의 발생 및 진행과 강한 연관성이 있으며 간세포암종 발생 위험을 증가시킨다.[86,92-95] 간내 지방축적, 인슐린 저항성과 비만은 만성 C형간염 환자에서 간섬유화의 진행 및 간세포암종의 발생 위험을 증가시킨다.[96-99] 만성 HCV 감염자에서 HIV나 HBV에 중복감염된 경우 HCV 단독감염에 비해 간질환의 진행이 빠르고 간세포암종의 발생 위험이 증가한다.[100-102] 또한, HCV에 의한 만성 간질환자에서 A형 간염 바이러스(HAV)에 중복감염될 경우 간부전의 위험이 높아진다.[103] 만성 C형간염의 진단 시 병리소견에서 간섬유화 정도는 간경변증으로 진행을 예측하는 가장 중요한 지표이다(진단편 참조).[86,100] 간섬유화 정도가 1단계인 경우 15년

에 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 HCV 감염자들에게 단주 또는 절주를 권하고, (B1) 운동과 식이조절을 통해 적정 체중을 유지하도록 한다. (B1)
3. HBV와 HAV에 대한 항체가 없는 만성 HCV 감염자들은 HBV와 HAV에 대한 예방접종을 시행한다. (C1)

진단 및 중증도 평가

HCV 감염여부 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 2에 정리하였다

진단

1. 혈청검사

1) HCV 항체 검사

혈청이나 혈장에서 HCV 항체(anti-HCV)를 검출하는 것은 HCV 감염의 고위험군에 대한 선별검사, 그리고 급성 및 만성 C형간염의 진단을 위한 일차검사이다.[104] 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.[105-107] HCV 항체검사의 signal to cutoff (S/CO) ratio가 3.8 이상이면 면역탁본법(recombinant immunoblot assay, RIBA)을 이용한 검사결과도 95%에서 양성을 보인다.[108-110] 하지만 S/CO ratio가 높아도 모두 진양성은 아니며 장비에 따라 기준이 되는 S/CO ratio가 다를 수 있다.[111] 최근에는 EIA 보다 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 20분이내 신속하게 HCV 항체유무를 진단할 수 있는 현장검사(point-of-care test)도 있다.[112]

HCV에 감염 후 HCV 항체가 양성으로 검출되는 평균시간은 8-9주이며 97% 이상

의 감염자에서 6개월내에 HCV 항체가 양전된다.[113,114] 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. 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 위음성률이 높으므로[3,105,115] 이런 환자들에서는 C형간염의 진단을 위해서 HCV RNA 검사가 필요하다. 반면 자가면역질환을 가진 경우에는 위양성률이 높다.[116]

2) 면역탁본법(recombinant immunoblot assay, RIBA)

RIBA는 4개의 HCV 항원이 코팅된 니트로셀룰로스띠(nitrocellulose strip)를 이용하여 혈청 내 HCV 특이항체를 검출한다.[114] EIA나 CLIA를 이용한 HCV 항체검사가 양성인 경우 HCV 항체검사의 위양성 여부를 확인하기 위해 특이도가 높은 RIBA를 시행할 수 있으나 민감도가 낮다.[110,117] 최근에는 만성 C형간염이 의심되는 환자에서 HCV 항체가 양성이면 확진을 위하여 바로 HCV RNA 검사를 시행하므로 RIBA의 진단적 역할은 사라져가고 있다.

2. 바이러스 검사

1) 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.[104,110,118] 그러나 실시간 중합효소연쇄반응법(real-time PCR)과 transcription-mediated amplification (TMA)이 도입된 이후 HCV RNA 정량하한값이 12-15 IU/mL 로 매우 예민하고 정량상한값도 7-8 log IU/mL에 이를 정도로 측정범위가 넓으며 유전자형에 무관하게 98-99%의 진단특이도를 보이므로[104,119-124] 최근에는 진단 및 치료반응 평가에 정량 HCV RNA 검사가 널리 사용된다.[125,126]

WHO는 1997년부터 혈청 HCV RNA의 측정단위를 HCV copies 수보다는 국제표

준인 IU를 사용하도록 권고하였다.[127,128] 그러나 IU/mL 단위를 사용하더라도 동일한 검체를 서로 다른 시약으로 검사하면 검사결과간에 약간의 차이가 발생하므로[129] 치료 전과 치료기간, 치료 후에 가급적 동일한 시약을 이용하여 검사하는 것이 좋다.[114,125]

HCV에 감염된 후 2주가 경과하면 혈액에서 HCV RNA가 검출되기 시작하고[74] 이후 빠르게 증가하여 정점지속(plateau)을 이루지만, ALT가 최고로 상승된 시점 이후에 HCV RNA는 ALT와 거의 같이 감소하기 시작한다.[130] 만성간염으로 진행되면 혈중 HCV RNA는 항정상태(steady state)를 유지한다.[130,131] 혈중 HCV RNA의 양은 간의 염증이나 섬유화 정도와 유의한 상관관계가 없고 항바이러스 치료를 하지 않은 상태에서는 시간이 경과하여도 거의 변화가 없다.[132,133]

2) HCV 유전자형 (genotype) 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.[134] 1형부터 6형까지 6개의 HCV 유전자형이 있으며 유전자아형(subtype)은 소문자로 1a, 1b 등으로 표시한다. HCV 유전자형간에는 염기서열이 31-33% 이상 서로 차이가 나고, 유전자아형간에는 20-25% 차이가 난다.[135] 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.[136] 대부분의 유전자형 검사는 염기서열이 잘 보존되어 있는 5'-untranslated region (5'-UTR)과 HCV core 부위를 분석한다.[137] 5'-UTR 부위를 분석하는 검사법을 이용하면 유전자형을 잘못 판정할 가능성이 3% 미만이지만 유전자아형을 잘못 동정할 가능성은 10-25%로 특히 1a와 1b 유전자아형을 구분하지 못하는 경우가 많다.[138-140] 인터페론 제제와 리바비린을 투여하는 병합요법에서는 유전자아형에 따라 치료의 선택이 달라지지 않으나 바이러스에 직접 작용하는 direct acting antiviral agents (DAA)의 투여 시에는 유전자아형의 확인이 필요할 수 있다.[140] 혈청 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.[141]

3) HCV 약제내성검사

HBV와는 다르게 HCV의 경우 약제 내성검사가 아직 임상 검사실에서 시행되지 않고 있다. 다양한 종류의 DAA가 치료에 이용되면서 C형간염 치료성적은 향상되었으나

Table 2. Interpretation of HCV Assays[114]

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

이와 더불어 DAA에 내성을 보이는 아미노산 변이도 발견되어[142] 향후 이들 약제를 사용하는 경우 약제내성검사가 임상적으로 필요할 수 있다.

HCV 항체 선별 검사 대상

일반적으로 C형간염 선별검사는 1992년 이전에 수혈이나 장기이식을 받은 경우, 정맥주사 약물남용자, 혈액투석 환자, HIV 감염자, 혈우병 환자, 한센병 환자, HCV 감염 산모에서 태어난 아이, HCV 양성인 혈액에 오염된 주사 바늘에 찔리거나 점막이 노출

Table 3. Recommended persons for HCV infection screening[114]

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.

된 보건 의료 종사자 등 고위험군에서 하도록 권고된다(Table 3).[114] 그러나 2012년 미국에서는 비용대비효과를 고려하여 고위험군은 물론 1945-1965년 사이에 태어난 성인 모두도 일생에 한번 선별검사를 받도록 선별검사대상의 확장을 권고하였다.[143-145] 일본의 연구에서도 C형간염항체 선별검사가 고위험군은 물론 일반인구군 모두에서 비용대비 효과적이었으나[146] 유럽의 연구에서는 C형간염 유병률이 높은 인구군에서만 비용대비 효과적이었다.[147] 이와 같이 국가별로 역학적 특성과 보건의료체계가 다르므로 비용대비 효과 연구에 따른 우리나라 실정에 맞는 선별검사 전략이 필요하다.

우발적 노출 시 진단

보건의료종사자가 우발적으로 HCV 감염혈액에 노출된 후 HCV 감염률이 외국에서는 1.8%, (0-7%),[57,58,148-152] 우리나라에서는 0.92%로 보고되었다.[59] 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 음성이더라도 노출 후 4-6개월에 HCV 항체와 혈청 ALT 추적검사를 한다.[125,149] 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 치료반응과 예후에 차이가 있고 간세포암종에 대한 감시검사 전략도 달라지므로 간경변증 유무를 확인하는 것이 중요하다.

1. 간생검

간생검을 통해 간손상의 등급과 병기를 파악할 수 있다.[114,153] 세계적으로 가장 많이 쓰이는 등급체계는 METAVIR,[154] Ishak[155] 점수체계가 있으며 우리나라에서는 대한병리학회 소화기병리 연구회에서 제안한 등급체계를[156] 이용한다(Table 4). 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

Table 4. Comparison of Scoring Systems for Histological Stage[114]

Stage	Metavir[154]	Ishak[155]	Korean Study Group for the Pathology of Digestive Diseases[156]
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	

fibrosis, 이하 F2로 표기) 미만의 경도 섬유화를 보이면 치료를 미룰 수 있다.[74,157,158] 이 경우에는 4-5년 후 다시 간생검을 하여 질병의 진행여부를 확인하고 치료개시를 결정한다.[159] 유전자형 1형이면서 지속적으로 혈청 ALT가 정상인 환자군의 약 5-30%에서는 심한 섬유화가 동반되어 있으므로[160-163] 이들에서 치료여부를 결정하는데 간생검이 유용하다.[86,164,165] 간세포 내 지방침착과[153,166,167] 과도한 철분침착이[168] 있으면 치료반응이 불량할 것을 시사하지만 치료의 금기증은 아니다.[169-171] 간생검도 시행하지 않았고 치료도 받지 않은 경우에는 지속적인 모니터링을 해야 하며 혈청 ALT의 상승과 간질환 진행의 증거가 있으면 간생검과 치료개시를 고려해야 한다.[114]

2. 비침습적 섬유화 검사

간생검이 간질환상태를 파악하는 표준검사로 인정받고 있으나,[172,173] 침습적 검사이므로 합병증이 발생할 수 있으며[174,175] 표본추출오차가 발생할 수 있고[176] 조직판독에는 숙련자가 필요하고 의료비용이 많이 소요된다. 따라서 AST, ALT, 프로트롬빈 시간,

혈소판, 콜레스테롤 등을 이용하여 산출하는 aspartate aminotransferase-platelet ratio index (APRI), AST/ALT 비(AAR), Forns' index와 α-2 macroglobulin과 haptoglobin 등의 간섬유화의 간접표지자를 이용한 FibroTest, Hepascore, FibroMeter가 있고 hyaluronic acid와 tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 등의 직접 표지자를 이용한 FibroSpect II, Enhanced Liver Fibrosis test와 같은 다양한 혈액검사가 간 섬유화의 정도를 알아보기 위해 개발되었다.[177-188]

APRI는 (AST/upper limit of normal for AST)×100/platelet count ($\times 10^9$/L)라는 공식을 이용하여 계산하는 것으로 만성 C형간염 환자에서 APRI가 1.5를 초과하면 Ishak 점수 3 이상의 의미 있는 섬유화를 예측하는 area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) 값은 0.80이며 APRI가 2를 초과하면 간경변증ㄱ을 예측할 수 있는 AUROC 값은 0.89로 보고되었다.[189] AAR의 정상치는 0.8 정도이나 간섬유화가 진행됨에 따라 증가하여 만성 C형간염에서 AAR이 1이상이면 간경변증의 양성예측률은 73.7-100%로 알려져 있다.[182,190,191]

순간탄성도 측정을 이용하여 섬유화 정도를 파악할 수 있으나[192-195] 2013년 현재 FDA의 승인을 받지 못했으며 비만한 환자에서는 측정이 불가능한 경우가 많고 급성간염과 같이 섬유화는 심하지 않아도 염증괴사가 심한 경우에 순간탄성도가 실제보다 높은 경우가 많아 아직 간생검을 대체하지 못한다.[196,197] 만성 C형간염의 경우 F2 이상의 의미 있는 섬유화를 판정하는 cutoff 값은 7.1-8.8 kPa로 연구마다 차이가 있고 AUROC가 0.79-0.83으로 보고되었으며,[198] cutoff 값 12.5-14.6 kPa에서 간경변증 진단의 AUROC는 0.95-0.97이었다(양성예측도 77-78%, 음성예측도 95-97%).[177,184,192,198-202]

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.[203-205]

권고사항

1. 급성 또는 만성간염이 의심되면 HCV 감염여부 확인을 위해 HCV 항체를 검사한다. (A2)
2. HCV 항체 양성자에서는 혈중 HCV RNA를 검사하여 HCV 감염을 확진한다. (A1)
3. HCV 항체는 음성이어도 급성 C형간염이 의심되거나 면역억제 상태에서 원인미상의 간질환이 있으면 혈중 HCV RNA를 검사한다. (B1)

4. 항바이러스 치료 전에는 HCV RNA 정량검사와 HCV 유전자형 검사를 시행한다. (A1)
5. 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)
6. 항바이러스 치료 전에 간질환 중증도를 평가한다. (B1)
7. 항바이러스 치료 시작시기 결정과 예후 판정을 위해 간생검을 시행할 수 있고, (B2) 비침습적 간섬유화 검사를 사용할 수 있다. (C2)

치료목적

만성 C형간염 치료의 목표는 HCV를 박멸하여 간경변증의 합병증과 간세포암종의 발생을 막고 궁극적으로 이로 이한 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 24주에 검출 한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태인 지속바이러스반응(sustained virological response, SVR)에 도달하는 것이다. SVR에 도달하면 99% 이상의 환자에서 혈중 HCV가 지속적으로 검출되지 않아,[206,207] SVR은 실질적 HCV 박멸로 간주된다. SVR에 도달한 환자의 90% 이상에서 조직학적 간섬유화가 호전되거나 최소한 악화되지 않으며,[208,209] 간경변증의 합병증 발생률이 SVR이 없는 군에 비하여 유의하게 감소하며[210] 간세포암종의 발생이 감소하고[211,212] 생존율이 향상된다.[213,214]

권고사항

1. 만성 C형간염 치료의 궁극적 목표는 HCV를 박멸하여 HCV 감염으로 인한 간경변증의 합병증과 간세포암종의 발생 및 이로 인한 사망을 예방하는 것이다. (A1)
2. 만성 C형간염의 단기 치료 목표는 치료 종료 24주에 검출 한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태인 SVR에 도달하는 것이다. (A1)

치료대상

만성 C형간염 환자에서 치료의 금기증이 없으면 누구나 치료의 대상이 될 수 있다. 그러나, 병의 자연 경과를 고려할 때 치료에 따르는 이득과 위험을 저울질하여 이득이 클 경우 치료의 대상이 된다. 일반적으로 간섬유화 단계 F2 이상이면 적극적으로 치료를 권하는데, 간섬유화가 진행한 경우(F3-4) 치료를 가급적 빨리 시작하는 것이 좋다. 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.

페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법시 심각한 부작용이 예상되는 치료의 절대적 금기는 조절되지 않는 우울증이나 정신질환; 조절되지 않는 자가면역질환; 간 이외의 고형장기이식; 치료되지 않은 갑상선 질환; 임신 중이거나 피임의 의지가 없는 경우; 조절되지 않는 고혈압, 심부전, 관상동맥질환, 조절되지 않는 당뇨, 만성 폐색성 폐질환 등의 심각한 내과 질환; 2세 이하; HCV 치료제에 과민성이 있는 경우 등이다(Table 5).

비대상성 간경변증 환자, 간이식 환자, 정맥주사 약물남용자, 만성 콩팥질환, HIV 중

Table 5. Contraindications to the treatment with peginterferon-alpha and ribavirin[114]

Uncontrolled psychiatric illness or depression
Uncontrolled autoimmune disease
Transplantation of solitary organ except liver
Untreated thyroid illness
Pregnancy or unwilling to comply with adequate contraception
Severe concurrent medical illness such as poorly controlled hypertension, heart failure, significant coronary heart disease, poorly controlled diabetes mellitus, and chronic obstructive pulmonary disease
Age ≤ 2 years
Hypersensitivity to peginterferon-alpha or ribavirin

복감염, 18세 미만, 간생검에서 간섬유화가 없거나 경미한 경우 등에서는 개별 환자에 따라 이득과 위험을 고려하여 치료를 결정하여야 한다(Table 6). 향후 더 효과적이면서 부작용이 적은 DAA가 임상에 적용될 것으로 예상되므로 치료 금기나 개별 치료군의 대상이 달라질 수 있다.

6개월에 걸쳐 적어도 1개월 간격으로 2-3회 시행한 ALT 값이 40 IU/mL 이하인 경우를 지속 정상 ALT군으로 정의한다. 지속 정상 ALT군은 대체로 ALT 상승군에 비하여 조직학적으로 경미한 섬유화 소견을 보이지만,[215,216] 지속 정상 ALT 값을 보이는 환자의 약 5-30%는 진행된 섬유화 소견을 보이고 간경변증이 동반된 경우도 있다.[217-219] 국내 연구에서도 치료받지 않은 정상 ALT군에서 간질환의 진행이 관찰되었으며, 정상 ALT군 내에서도 ALT 값이 23 IU/mL 이상일 때 그 미만인 사람보다 간질환 진행 위험도가 더 높았다.[220] 따라서, 정상 ALT 값의 재정립이 필요하며, 정상 ALT 군일지라도 조직학적으로 진행된 섬유화를 보이면 적극적으로 치료해야 한다. 정상 ALT군의 SVR률은 비정상 ALT군의 SVR률과 비슷하다.[221,222]

65-70세 이상의 고령자의 경우, 진행된 간질환을 보이는 경우가 흔하여 치료의 필요성이 높으나,[223] 치료 부작용이 더 흔하며 SVR률이 낮은 것으로 알려져 있다.[224,225] 그러나, 고령자에서도 C형 간염 치료가 간암 발생을 낮추고 생존율을 향상시킬 수 있다.[226,227] 최근에는 60-65세 이상의 고령자에서 특히 유전자형 2형의 경우 SVR률이 50대와 비슷하다는 연구들이 있다.[228,229] 70세 이상 만성 C형간염 환자의 치료에 대한 자료는 거의 없어 추가 연구가 필요하며, 치료여부 결정은 일반적인 원칙을 따른다.

Table 6. Persons for whom therapy should be individualized[114]

Acute hepatitis C
No or mild fibrosis on liver biopsy
Decompensated cirrhosis
Liver transplant recipients
Current users of illicit drugs or alcohol
Chronic renal disease
Coinfection with HIV
Age less than 18 years

권고사항

1. 치료 금기가 없는 모든 C형간염 환자는 치료의 대상으로 고려한다. (A2)
2. 치료 여부는 간질환의 중증도, 치료 성공 확률, 심각한 부작용 발생 가능성, 동반 질환유무, 환자의 치료 의지 등을 종합적으로 고려하여 개별화해야 한다. (B1)

치료반응의 정의

페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법은 상당한 부작용과 비용을 동반한다. 한편, 치료 중 혈중 HCV RNA 소멸 시기가 빠를수록 SVR률이 높아진다.[230] 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.

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.[231-233] 유전자형 2,3형 만성 C형간염 환자에서 RVR 유무에 따른 SVR 예측률은 각각 85-86.5%와 54-58.3%이다.[232,234]

조기 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.[235-237] 따라서 EVR이 없으면 치료를 중단함으로써 치료에 따르는 부작용과 비용을 줄일 수 있다. EVR은 치료 12주째 검출 한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으로 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.[238,239] 치료 무반응(null response)은 치료 12주째 혈중 HCV RNA가 2 log 미만으로 감소하는 상태로 정의되며, 부분 무반응 (partial nonresponse)은 치료 12주째 혈중 HCV RNA가 2 log 이상 감소하나 12-24주 사이에 HCV RNA가 검출되는 상태이다. 치료 종료 시점에 검출 한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태를 치료종료 바이러스 반응(end-of-treatment response, ETR)이라 정의한다. 치료 종료 24주째 검출 한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태를 SVR로 정의한다. 치료 종료 12주째 평가한

Table 7. Definitions of virological responses during therapy[114,125]

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 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	

SVR(SVR12)이 치료 종료 24주에 평가한 SVR과 거의 일치한다는 보고가 있고[240] 최근 신약 임상 시험에서는 SVR12으로 치료 효과를 평가하기도 한다. 치료 중 소실되었던 혈중 HCV RNA가 재출현하면 바이러스 돌파현상(breakthrough), 치료 종료 후 소실되었던 혈중 HCV RNA가 재출현하면 재발(relapse)로 정의한다(Table 7).

권고사항

1. 치료 중 각 개인의 치료 반응을 평가하고 치료 기간을 결정하기 위하여 HCV 유전자형에 따라 치료 4주, 12주, 24주 등에 검출한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA 검사를 시행하여야 한다. (B1)
2. 만성 C형간염에 대한 항바이러스 치료의 효과를 평가하기 위하여 치료 종료 시점과 종료 후 24주째에 혈중 HCV RNA를 측정하여 SVR 도달 여부를 확인하여야 한다. (A1)

치료반응 예측 인자

각 환자에서 항바이러스 치료를 시작하기 전 SVR률을 예측하면 치료 여부와 시작 시기를 결정하는데 도움을 줄 수 있다. 치료 전 SVR을 예측하는 가장 중요한 인자는 HCV 유전자형,[235,241,242] 조직학적 섬유화 정도,[243] 그리고 숙주의 IL28B 유전적 다형성이다.[243,244] HCV 유전자형 1형 환자의 SVR률은 40-60%인데 비해 2, 3형 환자의 SVR률은 약 70-80%이다.[235,245] 조직학적으로 섬유화 단계 F0-F2군이 F3-F4군에 비하여 SVR률이 약 2.7배 높다.[243] 혈중 HCV RNA가 400,000-800,000 IU/mL 이하이면 그 이상인 경우보다 SVR률이 약 2.4-2.7배 높다.[231,243,246] 40세 이상의 고령[235], 흑인,[247] 체중 > 70 kg,[235,241] 인슐린 저항성[248,249] 등의 조건이 있으면 SVR률이 낮아진다.

최근의 연구 결과 숙주의 IL28B 유전적 다형성이 강력한 SVR 예측인자로 밝혀졌다.[243,244,250] IL28B 유전자의 SNP, 즉 rs12979869 위치의 C 또는 T allele 여부에 따라 SVR이 달라진다. 유전자형 1형의 SVR률은 백인에서 각각 CC형 69%, CT형 33%, TT형 27%이고, 흑인에서 각각 48%, 15%, 13%였다.[243,250] 유전자형 1형 HCV에 감염된 국내 환자의 경우 SVR률이 CC형에서는 73-88%, CT형에서는 0-40%였다.[251-253] 인종마다 유전적 다형성의 분포가 달라 CC형이 우리나라에서는 약 88-89%를 차지하는데 비해,[251-253] 흑인에서 17%로 상대적으로 드물며, 백인에서는 37%이다.[243] 따라서 서구에서는 치료 전 SVR을 예측하기 위해 IL28B 유전자형 검사를 실시하는 기관이 많지만 우리나라에서는 약 90%의 인구가 CC형을 보이므로 어떤 대상군에서 이 검사의 유용성이 높은지에 대한 연구가 필요하다. IL28B 근처의 rs8099917 유전적 다형성도 SVR에 영향을 미치며 TT형에서 TG 또는 GG형에서보다 SVR률이 높다.[254]

치료 중 SVR을 예측하는 지표로는 RVR이 가장 강력하여,[231,232] RVR이 있으면 그렇지 않은 군에 비해 SVR이 9배 증가한다.[243] 한편 EVR은 SVR의 강력한 음성 예측인자로, EVR이 없으면 SVR에 도달할 가능성이 3%로 매우 낮다.[236] 또한 치료 약제에 대한 순응도가 80% 이상일 때 SVR이 증가하므로,[255] 순응도를 점검하고 유지하려는 노력을 통하여 SVR률을 높일 수 있다.

Table 8. Predictors of SVR

Pretreatment Predictors	On-treatment Predictors
Genotype	RVR
IL28B genetic polymorphism	EVR
Stage of fibrosis	Treatment adherence
Baseline HCV RNA levels	
Age, Ethnicity, Insulin resistance, Obesity	

만성 C형간염의 치료

C형 간염의 치료는 빠른 속도로 발전하고 있다. 인터페론 6개월 요법으로 SVR률이 약 10%이었던 초기 성적에 비해 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 SVR률은 약 54-56%가 되었고 boceprevir나 telaprevir를 추가한 3제요법으로 SVR률은 약 75%까지 증가하였다.[235,241,256-259]

우리나라에서는 아직 DAA가 인가되지 않아 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법이 2013년 현재 표준치료이며 치료에 따르는 부작용을 줄이고 효과를 유지하기 위한 치료 반응에 따른 요법이 사용되고 있다. 곧 우리나라에서도 강력한 항바이러스 효과와 상대적으로 부작용이 적은 DAA들을 포함한 약제들로 치료하게 될 전망이다. DAA는 바이러스 생활사의 특정부위에 작용하는데 그 작용 부위에 따라 NS3/4A 단백분해효소억제제, NS5A 억제제, NS5B 중합효소억제제 등이 있고, 숙주에 작용하는 약제(host-targeting antiviral agents)에는 cyclophylline A 억제제, miR-122 억제제 등 다양한 약물들이 개발되고 있으며 기존의 표준치료에 추가하여 3제 또는 4제 요법으로 치료하거나 페그인터페론 알파가 포함되지 않고 경구약제들만의 병합요법도 가능할 것으로 예상된다.[260,261] 아직 충분한 연구결과가 보고되지 않았으나 일부 연구들은[262,263] 90%에 가까운 SVR률을 보고하고 있고 치료기간도 단축될 것으로 예상되나 높은 가격, 약제 내성, 약물 상호작용 및 새로운 부작용 등의 문제점도 고려하여야 한다.

유전자형 1, 4형 만성 C형간염의 치료

치료 경험이 없는 유전자형 1, 4형 만성 C형간염 환자의 치료

2013년 현재 우리나라에서 유전자형 1, 4형 만성 C형간염의 표준치료는 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 48주 치료한다.[235,241,242] 페그인터페론 알파에는 페그인터페론 알파-2a (pegasys, Hoffmann-La Roche, USA)와 페그인터페론 알파-2b (peg-Intron, MSD, USA)의 두 종류가 현재 시판되고 있는데, 페그인터페론 알파-2a는 40-kd 크기의 polyethylene glycol (PEG)를, 페그인터페론 알파-2b는 12-kd 크기의 PEG를 각각 인터페론에 결합시켜 반감기를 길게 하여 장시간 혈중 농도를 유지함으로써 주 1회 피하주사로 기존의 주 3회 인터페론 주사보다 효과적인 치료가 가능하게 하였다.[264] 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. 리바비린은 체중에 따라 용량을 조절한다. 대부분의 연구에서 페그인터페론 알파-2a 투여 시에는 체중 75 kg 이하의 환자에게는 리바비린 1,000 mg/d, 75 kg을 초과할 때는 1,200 mg/d으로 투여하고, 페그인터페론 알파-2b 투여 시는 체중 65 kg 미만은 800 mg/d, 65-85 kg은 1,000 mg/d, 85-105 kg은 1,200 mg/d, 105 kg을 초과하면 1,400 mg/d으로 투여하였다.

유전자형 1형 만성 C형간염 환자들에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 치료하였을 때 미국 또는 유럽에서 SVR률은 40-50%로 보고되었으나,[265] 우리나라 환자들에서 SVR률은 53.6-69.5%이었고[228,245,266-268] 10개의 국내 연구를 pooled analysis 한 결과 SVR률은 62.7%로 보고되어 서구에 비해 상대적으로 좋은 치료성적을 보였다.[269] 이는 치료에 좋은 반응을 보이는 IL28B 유전자형의 빈도가 백인이나 흑인에 비해 우리나라 사람에서 유의하게 높다는 사실과 관련이 있다.[81,244,252,254,270,271]

유전자형 4형 만성 C형간염 환자는 유전자형 1형과 같이 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 48주간 치료하며 이 경우 SVR률은 72%로 보고되었다.[272] 국내에는 유전자형 4형에 대한 치료성적 보고가 없다.

치료반응에 따른 요법(Response-guided therapy)의 적용

유전자형 1형 만성 C형간염 환자 중에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료 4주째 RVR을 보이면 치료기간을 48주에서 24주로 단축시킬 수 있는가에 대한 연구가 시도되었다. 그 결과 치료 전 HCV RNA 농도가 낮고 RVR이 있으면 24주 치료와 48주 치료의 SVR률은 각각 77.2-100%, 85-92.4%로 다양하였는데 대부분 24주 치료의 SVR률이 48주에 비해 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다.[230,231,273-276] 그리고 연구마다 HCV RNA 농도의 낮고 높음의 기준이 400,000-800,000 IU/mL로 일률적이지 않았으며, 대상환자수도 적었다. 최근 RVR을 보이는 환자들만을 대상으로 시행한 무작위 대조 연구들을 메타분석한 2개의 연구 결과 48주 치료에 비해 24주 치료가 SVR률이 낮고 재발률이 높지만, 치료 전 HCV RNA 농도가 400,000 IU/mL 미만인 경우에는 두 치료군 사이에 SVR률의 유의한 차이가 없었다.[277,278] 따라서 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 치료실패 예측인자가 없는 경우 치료기간을 24주로 단축할 것을 고려한다.[230] 한편, 유전자형 4형 환자에서 RVR을 보일 경우 치료 전 바이러스 농도에 관계없이 24주 치료가 48주 치료와 비슷한 SVR률을 보였다.[275,279]

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.[235,236,280] 그러나 pEVR이면서 치료 24주 검사에서 HCV RNA가 음성이면 일반적으로 48주 치료하지만 치료기간을 72주까지 연장하면 SVR률이 약 10-20% 정도 추가로 증가한다는 보고가 있으므로,[238,239,278,281] 부작용이나 순응도 등 환자의 여러 면을 고려하여 신중하게 연장치료를 결정한다. RVR은 없으나 cEVR이 있는 경우 SVR률은 약 62-70%로 보고되었는데[230,237,239,275] 이 경우 72주로 연장 치료를 하여도 SVR률 증가는 없었다.[238,278]

치료 경험이 있는 유전자형 1, 4형 만성 C형간염 환자의 치료

이전 치료에 실패한 환자들은 재발과 무반응으로 구분한다. 초치료 후 재발한 경우, 즉 이전에 인터페론 알파 단독, 인터페론 알파와 리바비린 병합요법, 또는 페그인터페론 알파 단독으로 치료한 경험이 있는 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 재치료하면 SVR률이 31-47%이었으므로 재치료를 고려할 수 있다.[282-284] 그러

나 페그인터페론 알파와 리바비린으로 초치료하였으나 재발한 경우 동일한 약제로 재치료할 경우 SVR률은 23%에 불과하므로 이 경우 재치료는 환자와 상의하여 신중하게 결정하여야 한다.[284]

초치료가 인터페론 알파 단독, 인터페론 알파와 리바비린 병합요법, 또는 페그인터페론 알파 단독으로 치료하였으나 무반응을 보인 경우 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 재치료하면 SVR률은 8-28%로 매우 낮으므로 재치료의 결정은 신중하게 내려야 한다.[282-286] 초치료로 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법을 사용했으나 무반응자의 경우 동일한 약제로 재치료를 하였을 때 SVR률은 4-8%로 재치료를 권하지 않으며[284,287] 향후 DAA를 사용할 수 있을 때까지 치료를 연기한다.

재치료 시에 cEVR, pEVR, EVR이 없는 경우 각각 SVR률이 35.1-49%, 3.5-12%, 0-1%이므로 cEVR은 치료지속 여부를 결정하는데 유용한 지표로 사용할 수 있다.[284,287,288]

진행된 간섬유화 또는 간경변증 환자에서 저용량 페그인터페론 알파 유지요법은 장기 합병증 발생을 감소시키지 못하여 권장되지 않는다.[285,289]

유전자형 1형 만성 C형간염 환자에서 DAA를 포함한 치료 성적

1. Boceprevir 또는 telaprevir 포함 3제요법의 치료 성적

2011년부터 2013년 현재까지 미국과 유럽에서 유전자형 1형 만성 C형간염의 표준치료는 페그인터페론 알파, 리바비린, 그리고 경구 단백분해효소억제제(protease inhibitor)인 boceprevir나 telaprevir를 병합한 3제요법이다. 그러나 2013년 현재 국내에서는 boceprevir와 telaprevir가 아직 승인되지 않았다.

Boceprevir를 사용한 2개의 3상 연구와[257,290] telaprevir를 사용한 3개의 3상 연ㄸ구[258,259,291] 결과, 치료경험이 없는 환자, 과거 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 후 재발했던 환자, 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법에 무반응자에서 SVR률은 각각 63-75%, 69-88%, 29-33%로 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법보다 초치료에서는 약 25-30%, 재치료에서는 약 25-60%의 추가적인 치료성적의 향상을 보였다.

그러나 boceprevir나 telaprevir가 포함된 3제요법으로 치료할 때 기존의 치료보다 부작용이 많았다.[257-259,290,291] 특히 boceprevir는 이상미각(dysgeusia), 빈혈, 호중구감소증 등이 흔히 나타났고, telaprevir는 피부 발진, 빈혈, 항문직장증상(anorectal

symptom: discomfort, pruritus) 등이 흔히 나타났다. 그리고 하루 3회 다량의 약을 복용해야 하는 불편감으로 순응도가 떨어질 수 있고 이로 인한 약제 내성 발현 위험성도 유의해야 한다. Boceprevir와 telaprevir는 시토크롬 P-450 시스템(cytochrome P450: CYP2C, CYP3A4, CYP1A)에서 대사되어 많은 약제와 약물 상호작용을 하므로 치료 전 반드시 현재 사용하고 있는 모든 약물에 대해 상호작용여부를 파악하여야 한다. 그 정보는 여러 웹사이트(예: www.hep-druginteractions.org)에서 얻을 수 있다. 높은 비용부담이 동반되는 치료이므로 당장 치료해야 할 환자와 추후 이러한 문제점들이 개선된 약제가 시판된 후 치료할 환자들을 구별하는 것이 중요한 이슈가 되고 있다.

2. 그 외 새로운 치료제의 현황

페그인터페론 람다는 페그인터페론 알파와는 다른 수용체에 작용하는데 인터페론 람다수용체는 간세포에 주로 분포하고 있다. 한 임상연구에서 페그인터페론 람다가 페그인터페론 알파보다 RVR률이 높았고, 혈액학적 부작용 및 독감증상, 근육통 등의 부작용이 유의하게 낮게 발생하였다.[292] 새로운 DAA에는 NS3/4A 단백분해효소억제제(asunaprevir, faldaprevir, ABT-450 등), NS5A 억제제(daclatasvir 등), NS5B 중합효소억제제(sofosbuvir, deleobuvir, ABT-333 등)가 있고, 숙주에 작용하는 약제에는 cyclophylline A 억제제, miR-122 억제제(miravirsen) 등이 임상시험 중이다.[221,260-263,293-295] 이들은 복용이 간편하고(단, miravirsen은 주사제), 부작용은 적으며, 항바이러스 효과도 더 강력하다. 치료경험이 없는 유전자형 1, 4, 5, 6형(5, 6형은 총 7명) 만성 C형간염 환자 327명(17%의 간경변증 환자가 포함됨)을 대상으로 시행된 3상 연구에서 페그인터페론 알파, 리바비린과 함께 nucleotide analogue HCV NS5B 중합효소억제제인 sofosbuvir를 포함한 3제요법으로 12주간 치료한 결과 치료종료 후 12주째 반응률(SVR12)이 90%임을 보고하였다.[263]

페그인터페론 알파를 제외하고 이러한 약제들만으로 치료하는 임상시험들도 많이 진행되고 있는데 약제들의 조합에 따라 SVR률의 차이가 크고, 유전자아형(1a vs 1b)에 따라 치료성적에 차이가 날 수 있다.[261,262,293,295,296] 따라서 향후 이러한 새로운 약제들 중 어떤 조합이 가장 효과적인지, 이들 약제들의 부작용이나 약제 내성 발현에 대한 연구결과도 주목된다.

권고사항

1. 치료 경험이 없는 유전자형 1형 또는 4형 만성 C형간염의 항바이러스 치료(그림 2)
   1) 페그인터페론 알파와 리바비린을 병합하여 48주간 투여한다. (A1)
      페그인터페론 알파-2a는 체중에 관계없이 180 μg을 주 1회 피하주사하고, 리바비린은 75 kg 이하이면 1,000 mg, 75 kg을 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 경구 투여한다. (A1)
   2) 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)
   3) 유전자형 4형은 RVR이 있으면 치료 전 바이러스 농도에 상관없이 24주간 치료를 고려할 수 있다. (B2)
   4) 치료 12주째 EVR이 없으면 치료를 중지한다. (A1) cEVR이 있으면 48주간 치료한다. (A1) pEVR인 경우는 치료 24주째 HCV RNA 검사를 하여 음전되지 않으면 치료를 중지하고, (A1) 음전되면 72주로 연장 치료를 고려할 수 있다. (B2)
2. 치료 경험이 있는 유전자형 1형 또는 4형 만성 C형간염의 항바이러스 치료
   1) 이전에 인터페론 알파 단독, 인터페론 알파와 리바비린 병합요법, 또는 페그인터페론 알파 단독으로 치료한 경험이 있는 환자에서 재발했거나 치료 무반응인 경우 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 재치료를 고려할 수 있다. (B2)
   2) 이전에 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 치료하였으나 치료에 실패한 경우에는 동일한 약제로 재치료하는 것은 권장되지 않는다. (A2)
   3) 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 치료 실패한 경우 저용량 페그인터페론 알파 유지요법은 권장되지 않는다. (A1)
3. 유전자형 1형 환자의 초치료 및 재치료에서 페그인터페론 알파 및 리바비린과 함께 boceprevir 또는 telaprevir를 포함하는 3제요법이 권장된다. (A1) 추후 더 효과적인 DAA 치료에 대한 연구결과에 따라 우리나라 환자들에서도 이러한 약제들을 포함한 치료법을 적용하는 것이 바람직하다.

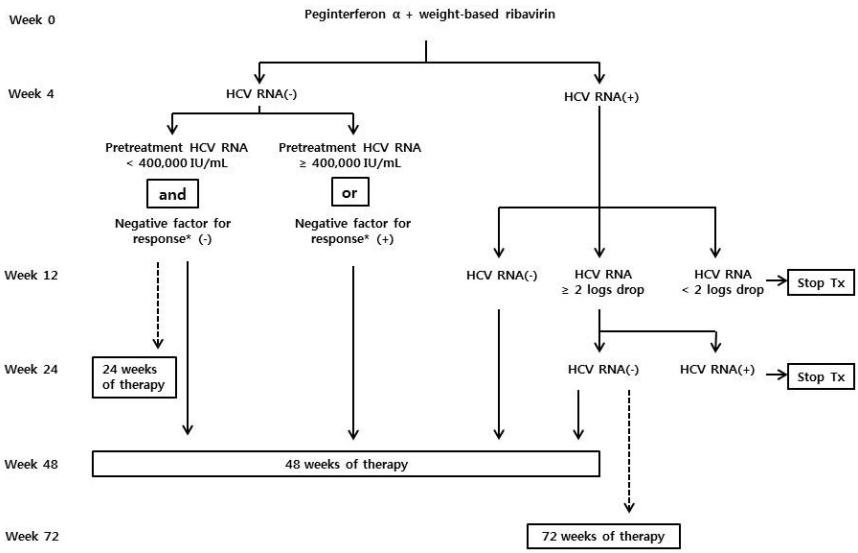


Figure 2. Treatment algorithm for patients with genotype 1 chronic HCV infection. This algorithm applies to genotype 4 at a B2 grade of evidence. The dotted lines indicated weaker strength of recommendation compared with the solid lines.

*Negative factors for response include advanced liver fibrosis or cirrhosis, obesity, insulin resistance.

유전자형 2, 3형 만성 C형간염의 치료

치료 경험이 없는 유전자형 2, 3형 만성 C형간염 환자의 치료

유전자형 2, 3형 만성 C형간염의 표준 치료는 24주간 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법이다.[235,241,242,297-299] 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 관계 없이 800 mg의 고정된 용량을 매일 투여하며, 체중에 따라 리바비린의 용량을 다르게 결정하는 것이 고정된 용량을 투여하는 것보다 더 효과적이라는 증거는 부족하다.[241,242,297] 우리나라 유전자형 2형 만성 C형간염 환자들에서 표준치료 후 SVR률은 80% 이상이다.[245,300] 유전자형 3형 만성 C형간염은 국내에 드물어 치료성적에 대한 보고가 부족한데, 해외의 경우[235,242,278,297] 유전자형 3형에서의 SVR률이 2형에서보다 약 10-20% 정도 더 낮게 보고된다.[246,299,301-303]

치료 반응에 따른 요법의 적용

유전자형 2, 3형 만성 C형간염 환자에서 총 치료기간을 24주 대신 12～16주로 단축하였을 때 SVR률이 동등할 것인가에 대한 8개의 연구는[246,301-307] 치료기간이나 페그인터페론 알파 및 리바비린 용량, RVR이 있는 환자의 비율 등이 상이하여 연구결과를 직접 비교하기 어렵다. 각각 350명 이상의 유전자형 2형 만성 C형간염 환자들을 대상으로 16주 치료와 24주 치료를 비교한 연구에서는 16주 치료군의 SVR률 65%에 비해 24주 치료군의 SVR률이 82%로 유의하게 높았다.[303] 그러나 이 연구에서는 치료 기간을 결정함에 있어서 RVR 유무는 고려하지 않고 치료기간을 무작위로 배정하여 결과 해석에 주의를 요한다. 한편 이 연구에서 유전자형 3형 환자의 경우 16주 치료군의 SVR률이 61%, 24주 치료군의 SVR률은 71%로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 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 SVR률의 차이는 통계적으로 유의하지 않았지만, 재발률의

경우 16주 치료군에서 17%로 24주 치료군의 5%에 비해 유의하게 높았다.[305] 이 연구에서는 페그인터페론 알파와 함께 1,000-1,200 mg의 높은 용량의 리바비린을 사용하여 단축치료를 하였는데 24주 치료와 동등한 SVR률을 얻었음에도 불구하고 높은 재발율을 보였다. 치료 기간 외에 재발을 예측할 수 인자로는 진행된 간섬유화, 치료 전 높은 바이러스 농도, 환자의 체중, 성별 및 나이 등이 제시되었으나,[246,305,306] 이러한 인자들에 따른 재발률의 차이가 없다는 결과도 있어서[301,303] 이에 대한 연구가 더 필요하다. 결론적으로 유전자형 2, 3형 만성 C형간염 환자들에서 RVR이 있는 경우, 치료 전 혈중 HCV RNA 농도가 낮고, 진행된 간섬유화나 간경변증이 없고, 다른 치료실패예측 인자들이 없으면 16주로 치료를 단축할 수 있으나 재발률이 높음을 고려한 신중한 결정이 필요하다. 진행된 섬유화나 간경변증이 있는 환자에서는 RVR이 있고 치료 전 HCV RNA가 낮더라도 치료기간의 단축은 고려하지 않는다.

한편 유전자형 2, 3형 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.[242]

치료 경험이 있는 유전자형 2, 3형 만성 C형간염 환자의 치료

유전자형 2, 3형 만성 C형간염 환자 중에서 이전에 리바비린과 병합하거나 또는 병합하지 않고 인터페론 알파를 근간으로 한 치료를 받았던 환자나 페그인터페론 알파 단독요법으로 치료 받았던 환자 중 SVR이 없었던 경우에 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 재치료할 수 있다.[282-286,308-310] 이전에 인터페론을 기반으로 치료 후 재발한 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합용법으로 재치료하면 SVR률이 54.8-67.0%로 보고되어 무반응 환자에서 재치료 후 SVR률 39.3-53.0%에 비해 더 높은 경향을 보였다.[282,284] 2, 3형의 재치료 시 적절한 치료 기간에 대한 연구는 충분치 않으나, 기존의 연구에서는 24주 혹은 48주동안 임의로 정하여 재치료를 시행하였고,[282-285,308,310] 치료 기간에 따른 효과를 비교한 연구는 없었다. 페그인터페론 알파와 리바비린 병합 요법으로 24주간 치료하였으나 재발한 환자에서 다시 동일한 약제로 48주간 치료한 한 연구결과에서(n=92) SVR률은 57%였다.[284] 그러나 이러한 재치료에 대한 근거가 부족하여 현재로서는 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 치료하였으나 SVR이 없었던 환자에서, 특히 무반응자에서는 페그인터페론의 종류를 바꾸는 것

을 포함한 동일한 약제로 재치료하는 것을 권장하지 않는다.

유전자형 2, 3형 만성 C형간염 환자에서 새로운 치료법

유전자형 2, 3형은 페그인터페론 알파와 리바비린의 24주 치료로도 높은 SVR을 이룰 수 있으나 일부 SVR 획득에 실패한 환자나 페그인터페론 알파를 근간으로 하는 치료법을 시행 받을 수 없는 환자에서는 새로운 치료법이 요구되고 있다.

치료 경험이 없는 유전자형 2형 만성 C형간염 환자 70명을 대상으로 시행한 3상 임상시험에서 페그인터페론 알파 없이 HCV NS5B 중합효소 억제제의 일종인 sofosbuvir와 리바비린 2제 요법으로 12주간 치료한 결과 치료 후 12주째 HCV RNA 음전율(SVR12)은 97%였다.[263] 또한 이전 치료에 실패한 유전자형 2형 환자 32명을 대상으로 sofosbuvir와 리바비린 2제요법으로 16주간 치료하였을 때에는 치료 후 12주째 HCV RNA 음전율(SVR12)이 94%였다.[311] 그러므로 향후 표준 치료에 부작용을 보인 환자에서뿐 아니라 치료에 실패한 환자에서도 인터페론이 제외된 DAA를 포함한 병합요법의 효과가 기대된다.

권고사항

1. 치료 경험이 없는 유전자형 2, 3형 만성 C형간염의 항바이러스 치료(그림 3)
   1) 페그인터페론 알파와 리바비린을 24주간 투여한다. (A1)
   2) 페그인터페론 알파-2a는 180 μg을, 페그인터페론 알파-2b는 1.5 μg/kg을 주 1회 피하 주사한다. (A1) 리바비린은 체중에 관계없이 800 mg을 매일 경구 투여한다. (A2)
   3) 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 2, 3형 만성 C형간염의 항바이러스 치료
   1) 이전에 인터페론 알파 단독, 인터페론 알파와 리바비린 병합요법, 또는 페그인터페론 알파 단독으로 치료했으나 재발, 또는 치료 무반응인 경우 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 재치료할 수 있다. (B2)
   2) 이전에 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 치료하였으나 무반응이었던 경우 동일한 약제로 재치료하는 것은 권장하지 않는다. (B2)

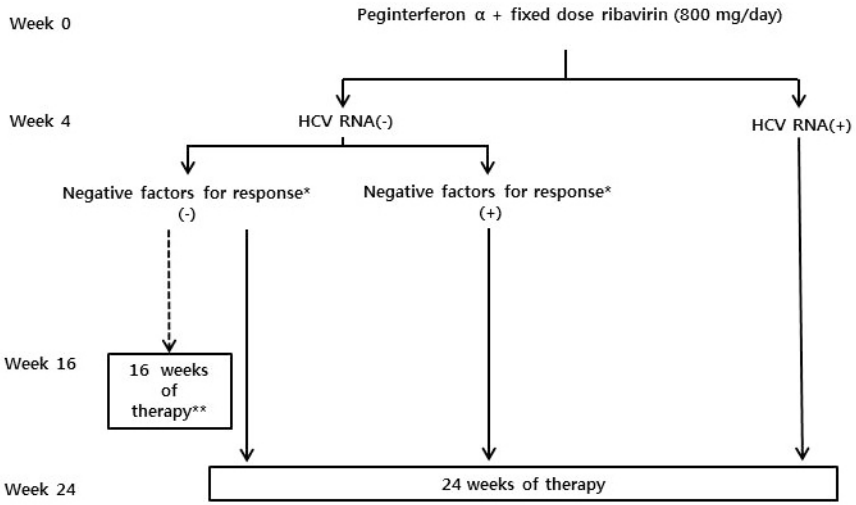


Figure 3. Treatment algorithm for patients with genotype 2, 3 chronic HCV infection. The dotted lines indicate weaker strength of recommendation compared with the solid lines. *Negative factors for response may include advanced fibrosis, cirrhosis and others. **The shortened therapy may result in higher relapse rate.

유전자형 6형 만성 C형간염의 치료

유전자형 6형 환자는 대부분 동남아와 중국의 남부, 홍콩, 마카오 등에 국한되어 있고 우리나라 만성 C형간염 환자의 약 1%를 차지하고 있다.[312] 현재까지 발표된 연구들에 따르면 HCV 유전자형 6형은 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법을 시행하였을 때 SVR률이 70.0-85.7%로 유전자형 3형과 비슷하며, 유전자형 1형보다 높다.[313-315]

페그인터페론 알파와 함께 투여되는 리바비린의 최적 용량에 대하여 고정용량과 체중에 따라 조절된 용량의 효과를 비교한 연구는 없다. 그러나 유전자형 6형에 대한 연구 중 페그인터페론 알파를 근간으로 했던 모든 연구에서 리바비린을 체중에 따라 조절된 용량을 사용하였다.[314-320]

두 개의 무작위 대조군 연구에서 유전자형 6형의 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 시 24주 치료군의 SVR은 48주 치료군과 통계학적 차이를 보이지 않았다.[72,80,318,320-323] 항바이러스 치료에 실패한 유전자형 6형 환자의 재치료에 대한 연구는 없다.

권고사항

1. 치료 경험이 없는 유전자형 6형 만성 C형간염의 항바이러스 치료
   1) 페그인터페론 알파와 리바비린을 24주간 투여한다. (A1)
   2) 페그인터페론 알파-2a는 체중에 관계없이 180 μg을, 페그인터페론 알파-2b는 1.5 μg/kg을 주 1회 피하 주사한다. (A1) 리바비린은 페그인터페론 알파-2a와 함께 투여할 경우에는 환자의 체중이 75 kg 이하이면 리바비린 1,000 mg, 75 kg 이상이면 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 경구 투여한다. (B2)

급성 C형간염의 치료

급성 C형간염의 자연 관해율은 연구에 따라 차이가 있어서 약 20-50%로 다양하게 보고되었다.[72,80,321-323] 그러므로 급성 C형간염을 진단 즉시 치료할 수도 있지만 진단 후 8-12주 정도 기다리면서 자연관해의 기회를 가지는 치료 전략이 있다.[72,324,325] 진단 즉시 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.[326] 다만 급성 C형간염의 진단이 용이하지 않다는 문제가 있는데, 특히 만성 C형간염의 급성 악화와의 감별이 어려울 경우 만성 C형간염에 준하여 치료를 할 수 있다.

급성 C형간염에서 HCV 항체는 ALT가 최고로 높고 혈중 HCV RNA치는 떨어지는 시점에서 출현하기 시작하므로 이는 실제 감염이 있은 후 8-12주 이후가 되며 이때에도 대부분의 환자에서는 특별한 증상을 동반하지 않는다.[130] 그러므로 급성 C형 간염이 의심되고 HCV 항체가 음성인 경우에는 HCV RNA를 측정하는 것이 진단과 치료에 도움이 된다.

급성 C형간염은 인터페론 알파, 혹은 페그인터페론 알파 단독으로 24주간 치료 하였을 때 SVR률이 80-98%로 높다.[327-333] 페그인터페론 알파-2b에 리바비린을 추가한 경우에도 SVR률은 페그인터페론 알파-2b 단독 치료에 비해 통계학적으로 의미 있는 증가를 보이지 않았다.[326,329] 현재까지의 연구결과 인터페론 혹은 페그인터페론 알파 단독 요법으로도 높은 SVR을 이룰 수 있어 리바비린 병합의 추가적 이익은 확실하지 않다.

급성 C형간염의 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.[333] 하지만 급성 C형간염의 치료 성적이 좋음을 보고한 여러 연구에서의 치료 기간이 24주였기 때문에 추후 24주 치료에 반하는 더 확실한 증거가 제시될 때까지 치료 기간은 24주를 권장한다.[327,328,332,333]

권고사항

1. 급성 C형간염 환자에서는 항바이러스 치료를 고려한다. (A1)
2. 치료 시작 시점은 자연관해의 기회를 갖도록 급성 간염 진단 후 8-12주 연기할 수 있다. (B2)
3. 급성 C형간염의 치료는 페그인터페론 알파 단독 치료를 우선적으로 고려하며, (B1) 치료 기간은 24주로 한다. (B2)

치료 부작용 모니터링과 대처

항바이러스 치료 부작용 모니터링의 필요성

페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 시 많은 환자가 부작용을 경험한다. 치료의 부작용 때문에 전체 치료환자의 약 10-20%가 치료를 중단하고, 추가로 약 20-30%의 환자들이 치료약제 용량을 줄이게 된다.[334,335] 페그인터페론 알파와 리바비린을 이용한 만성 C형간염 치료에서 두 약제를 모두 80% 이상의 용량을 투여하고 계획된 치료기간의 80% 이상을 치료 받은 경우의 SVR률(63%)은 두 약제 중 어느 하나를 80% 미만으로 치료 받은 경우의 SVR률(52%)보다 유의하게 높았다.[255] 따라서, 치료 부작용에 대한 적극적인 모니터링과 대처로 약제 중단이나 감량의 경우를 줄여 치료성적을 향상시킬 수 있다.

항바이러스 치료 부작용과 대처방법

페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법시 20% 이상의 환자에서 흔하게 발생하는 부작용들은 두통, 발열, 근육통, 근육경직, 관절통, 오심, 식욕부진, 체중 감소, 설사, 탈모, 피부발진, 가려움증, 주사부위 염증, 호흡곤란, 피로감, 불면증, 자극과민성, 우울증 등이다.[235,241,242,336] 그러나, 이러한 부작용의 빈도는 주로 임상연구에서 선택된 환자들에서 보고되었던 것으로 실제 일반적 임상상황에서는 개별환자에 따라 그 빈도나 양상이 다를 수 있다.[336]

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,[235,241,242] 적절한 해열진통제 투여로 증상을 완화시킬 수 있으며, 대부분 치료 4주나 6주 후에는 이러한 증상이 약화된다.[336] 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/mm^3 미만으로 감소하거나 혈소판수가 50,000/mm^3 미만으로 감소하면 용량을 줄이는 것을 고려하고, 절대호중구수가 500/mm^3 미만으로 감소하거나 혈소판수가 25,000/mm^3 미만으로 감소하면 투여 중단을 고려한다. 이후 절대호중구수와 혈소판수가 적절히 호전되면 감량된 용량으로 다시 투여를 고려하는데, 예를 들어 절대호중구수 1,000/mm^3 이상, 혈소판수 75,000/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.[337] 한편, 치료 도중 ALT가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 급성 간염 악화 상태가 발생하거나 패혈증과 같은 심한 세균성 감염 등이 발생하면 치료를 중지한다. Thrombopoietin receptor agonist는 HCV에 의한 간경변증 환자에서 혈소판 수를 치료 전에 상승시킬 수 있지만[338] 아직 이러한 약물사용이 SVR률을 향상시킨다는 증거가 부족하고 한편 약물에 의한 혈전증 위험증가로 문맥혈전증 등을 유발할 가능성에 주의하여야 한다.[339]

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.[340] 치료 전에 우울증의 과거력이 있는 경우는 치료의 금기상태가 아닌지 확인하고 치료 중에 우울증 발생에 대해 특히 주의한다. 치료 중 우울증은 약 28%에서 발생하는데,[341] 이 경우 serotonin uptake inhibitor 등과 같은 항우울제를 사용할 수 있고 이를 통해 치료 중단을 줄일 수 있다.[342] 예방적 항우울제의 복용은 치료 중에 발생하는 우울증의 빈도를 낮출 수 있으나 SVR률을 높이지는 못했다.[341-343]

페그인터페론 알파의 면역조절기능에 의해 유발되는 부작용인 갑상선질환은 치료받는 환자의 약 15-20%에서 발생한다.[336,344] 인터페론 제제에 의한 갑상선 손상은 크게 자가면역성과 비자가면역성으로 나뉘고, 자가면역성은 그레이브스병, 하시모토 갑상선염, 갑상선 자가항체 생성 등으로 분류되고[345] 비자가면역성은 HCV 자체에 의해 갑상선 손상이 발생하는 경우이다.[344-346] 하시모토 갑상선염이 가장 흔하게 발생하는데 대개 갑상선기능 항진증으로 시작해서 갑상선기능 저하증이 되고 치료 종료 후에도 정상화되지 않을 수 있다.[347-349] 인터페론 제제 투여 중 갑상선기능 항진증이 심할 경우에는 치료 중단을 고려하고,[350] 심하지 않은 경우에는 치료를 유지하며 갑상선기능 저하증으로 변하는지 주기적으로 관찰하여야 한다. 처음부터 갑상선기능 저하증으로 나타나는 경우에는 갑상선 호르몬제를 투여하며 치료를 유지할 수 있다.[344] 한편, 갑상선기

능 이상은 치료 종료 후에도 발생할 수 있으므로[336] 갑상선염 발생 여부를 확인하기 위해 치료 중에는 2-4개월마다, 그리고 치료 후에는 1년간 thyroid stimulating hormone (TSH)과 free thyroxine 값을 측정하는 것이 바람직하다.

한편, 페그인터페론 알파에 의해 드물지만 전신홍반루푸스, 제1형 당뇨, 천식, 폐간질 섬유화 등 다양한 종류의 자가면역 질환이 유발될 수 있다.[351] 갑상선질환이나 당뇨는 항바이러스 치료로 악화될 수 있으므로 치료 전 이에 대한 기저검사가 필요하나, 이러한 질환이 치료의 절대 금기는 아니며, 잘 관리되고 있는 경우 적극적인 치료를 고려할 수 있다.[336,344] 그 외 페그인터페론 알파와 주로 연관된 부작용은 시야장애, 망막출혈과 부종, 청력장애, 이명, 오심, 구토, 피부 가려움, 체중 감소, 탈모 등이 있으며,[336] 대부분 치료 종료 후에 증상이 개선된다. 여러 연구들에서 치료 중 망막질환의 발생빈도가 약 3.8-30.9%로 다양하게 보고되고 있으며,[352-356] 심각한 시야장애를 일으키는 경우부터 증상이 없는 경우까지 임상양상도 다양하여 망막에 대한 사전검사나 추적검사의 필요성에 대해 논란이 있으나, 고령, 고혈압이나 당뇨와 같이 망막질환의 위험인자가 있는 경우[356-358] 치료 전에 망막검사를 하여 기저상태를 확인하는 것이 바람직하다.[356] 페그인터페론 알파 치료 중 발생하는 청력손실은 약 1% 미만에서 발생하는데, 치료를 중단하여도 완전히 회복되지 않을 수 있다.[359]

리바비린의 흔한 부작용은 용혈성 빈혈인데, 이는 리바비린의 적혈구에 대한 직접적인 용량 의존성 독성에 의한 것으로 치료 유지에 장애를 초래할 수 있다.[360] 심장질환이나 폐질환이 있을 경우 리바비린에 의해 발생하는 빈혈이 허혈성 심폐질환을 악화시킬 수 있다.[360] 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.[337,361] 한편, 리바비린은 임신 중 선천성 기형을 유발할 우려가 있으므로 남녀를 불문하고 치료 기간과 치료 후 6개월 동안 피임을 철저하게 해야 한다.[362] 그 외 리바비린 투여와 주로 연관된 부작용은 피로, 소양증, 발진, 부비동염, 통풍 등이 있다.

치료 전에 치료 과정과 치료로 인한 부작용 및 이의 대처법에 대해 환자에게 충분한 교육을 하는 것이 환자가 치료를 지속하는데 도움을 준다. 치료를 시작 후 2-4주에 여러 부작용 여부를 확인하고, 이후에는 약 4-12주 간격으로 경과관찰을 하는 것이 필요하다.

권고사항

1. 치료 부작용 및 독성을 모니터링하기 위해 치료 전 우울증, 심장질환, 폐질환, 고혈압, 당뇨, 갑상선질환, 빈혈 등에 대한 사전검사가 필요하다. (B1)
2. 치료시작 후 2-4주에, 그 이후에는 약 4-12주 간격으로 치료 부작용에 대한 정기적인 경과관찰이 필요하다. (C1)
3. 절대호중구수가 750/mm^3 미만으로 감소하거나 혈소판수가 50,000/mm^3 미만으로 감소하면 페그인터페론 알파의 용량 감량을 고려하며, 절대호중구수가 500/mm^3 미만으로 감소하거나 혈소판수가 25,000/mm^3 미만으로 감소하면 페그인터페론 알파의 투여 중단을 고려한다. 이후 적절히 회복되면 감량된 용량으로 다시 시작할 수 있고, 절대호중구수와 혈소판수를 지속 관찰한다. (C2)
4. 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. (C2)
5. 갑상선염 발생 여부를 확인하기 위해서 약 2-4개월마다 TSH와 free thyroxine 값을 측정한다. (C1)
6. 치료 중에 우울증이 발생하는 경우 적절한 개입이 필요하며 증상이 심한 경우 치료를 중단한다. (C1)

치료 후 모니터링

SVR에 도달한 후에도 HCV에 노출되면 HCV에 재감염 될 수 있다. 주로 정맥주사 약물남용자에서 발생한다[363-366] 따라서, SVR 후에도 재감염 또는 재출현의 가능성이 있으므로 추적관찰이 필요한데, SVR을 이룬 후 추적검사에서 혈중 HCV RNA를 측정하여 지속적으로 검출되지 않으면 완치가 유지되는 것으로 간주할 수 있다.

SVR에 도달한 경우라도 치료 전 이미 간경변증이나 진행된 간섬유화가 있는 경우 간세포암종의 발생 위험이 잔존하므로[214] 간경변증의 일반 합병증 관리 및 간세포암종 감시전략에 준하여 모니터링해야 한다. SVR에 도달하지 못한 경우 질환 진행과 간세포암종 발생률이 SVR에 도달한 경우에 비해 유의하게 높으므로[214,367] 만성간염에 준한 꾸준한 관리가 필요하다.

권고사항

1. SVR에 도달한 경우, 추적검사에서 혈중 HCV RNA가 지속적으로 검출되지 않으면 SVR이 유지되는 것으로 본다. (C1)
2. SVR에 도달한 경우에도 치료 전에 진행된 간섬유화가 있는 경우, 만성간염에 준한 지속적인 관리가 필요하다. (B1)
3. SVR에 도달하지 못한 경우, 만성간염에 준한 지속적인 관리가 필요하다. (B1)

Table 9. Adverse events of pegylated interferon-alpha (or interferon-alpha) and ribavirin

Possible related drug	Side effects	
Pegylated interferon-alpha or interferon-alpha	Flu-like symptoms	Fatigue
		Headache
		Fever
		Chill
		Myalgia
		Arthralgia
	Bone marrow suppression	Neutropenia
		Thrombocytopenia
	Neuropsychiatric symptoms	Depression
		Irritability
		Insomnia
		Apathy
	Autoimmune diseases	Hashimoto thyroiditis
		Graves' disease
		Systemic lupus erythematosus
		Type 1 diabetes mellitus
		Bronchial asthma
		Pulmonary fibrosis
		Interstitial pneumonitis
	Others	
	Gastrointestinal	Nausea

Possible related drug	Side effects	
		Anorexia
		Dyspepsia
		Diarrhea
	Dermatologic	Alopecia
		Rash
		Dry skin
		Skin itching
		Dry eye
		Dry mouth
		Stomatitis
		Psoriasis
		Reaction at injection site
	Ophthalmologic	Vision impairment
		Retinal swelling
		Retinal hemorrhage
	Respiratory	Cough
	Etc.	Hearing loss
		Tinnitus
		Memory impairment
		Weight loss
Ribavirin		Hemolytic anemia
		Fatigue
		Rash
		Skin itching
		Teratogenic effect

특수 상황에서의 치료

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

간경변증

1. 대상성 간경변증 환자의 치료

대상성 간경변증 환자는 비대상성 간경변증으로의 진행과 간세포암종의 발생 등 HCV 감염으로 인한 장기 합병증의 가능성이 높으므로 절대적 금기증이 없는 한 적극적으로 항바이러스 치료를 시행할 것이 권장된다. 간경변증 및 진행된 간섬유화 환자에서 항바이러스 치료에 의해 SVR에 도달하면 간질환으로 인한 사망률과 간세포암종 발생 빈도가 낮아지기 때문이다.[211,214,368,369]

그러나 간경변증 및 진행된 간섬유화 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료 시, SVR률은 간섬유화가 경미한 환자에서보다 유의하게 낮다. 국내 연구 결과는 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 분류 A 간경변증 환자에서 SVR률을 유전자형 1형에서 20.8%, 유전자형 2형에서 52.6%로 보고하고 있다.[370] 아울러 간경변증 환자들은 다른 환자들에 비해 고령인 경우가 많고 항바이러스 치료 중 부작용이 흔히 발생하므로 투약 중 철저한 감시와 부작용에 대한 대비가 필요하다. 간경변증 환자들은 문맥압 항진증과 비장과다증으로 백혈구와 혈소판수가 낮으며, 투약 중 빈혈, 호중구 감소증, 혈소판 감소증과 같은 혈액학적 부작용이 더 빈번하게 발생하여 이 경우에는 recombinant erythropoietin이나 G-CSF와 같은 성장인자의 사용이 부작용 극복에 도움이 될 수 있다.[371] 유전자형 1형의 대상성 간경변증 환자에서 초치료 혹은 재치료 시 boceprevir, 혹은 telaprevir를 포함한 삼제 요법은 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법보다 SVR이 좋은 경향을 보였고, 또한 “치료 반응에 따른 요법”보다 48주 치료가 SVR률이 더 높았다.[258,291,372] 따라서 추후 DAA의 국내 사용이 가능해지면 간경변증 환자에서 치료 효과의 향상을 기대할 수 있을 것으로 여겨진다.

간경변증 환자들은 항바이러스 치료 후 SVR에 도달하더라도 간세포암종의 발생 가능성이 있으므로 간경변증의 합병증에 대한 추적과 간세포암종 발생에 대한 감시 검사를 지속적으로 받아야 한다.

2. 비대상성 간경변증 환자의 치료

비대상성 간경변증 환자는 대상성 간경변증 환자에 비해 치료 성적이 더욱 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.[373] 그러므로 비대상성 간경변증 환자 중에서 CTP 분류 B의 환자들은 경험이 많은 의사에 의해 부작용에 대한 적극적 모니터링과 함께 조심스럽게 치료를 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 절반 이상의 환자에서 용량 감소나 투약 중단이 필요하므로 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)에 따르는 것이 신중한 접근이다.[374] CTP 분류 C의 환자들은 사망을 포함한 위중한 합병증의 발생 가능성이 높아 현재의 페그인터페론 알파와 리바비린 병합 요법은 금기이다.[374] 그리고 아직까지 비대상성 간경변증 환자들에 있어서 DAA의 효과와 안전성은 입증되지 않았다.

권고사항

1. CTP 분류 A에 속하는 대상성 간경변증 환자는 비대상성 간경변증으로의 진행과 간세포암종의 발생 등 HCV 감염으로 인한 장기 합병증의 가능성을 줄이기 위하여 절대적 금기증이 없는 한 적극적으로 항바이러스 치료를 고려한다. (A1)
2. 간경변증 환자들은 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 중 문맥압 항진증 및 비장과다증과 연관된 혈액학적 부작용이 발생할 확률이 높아 투약 중 철저한 감시와 이에 대한 대비가 필요하다. (A2) 이 때 혈액학적 부작용 극복에 성장인자의 사용이 도움을 줄 수 있다. (C2)
3. 간경변증 환자들은 SVR에 도달한 이후에도 간경변증의 합병증에 대한 추적과 간세포암종 발생에 대한 정기적 감시 검사를 지속적으로 받도록 한다. (B1)

4. CTP 분류 B의 환자들은 경험이 많은 의사에 의해 조심스럽게 치료를 시도해 볼 수 있으나 부작용 발생에 주의하여야 한다. (C2) 치료는 페그인터페론 알파와 리바비린 표준 용량, 혹은 저용량으로부터 시작한다. (C2)
5. CTP 분류 C의 환자들에서 현재의 페그인터페론 알파와 리바비린 병합 요법은 사망을 포함한 위중한 합병증 발생 가능성이 높아 권고하지 않는다. (C1)

간이식 및 간외 장기 이식 환자

1. 간이식 후 치료

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.[375] 간이식 당시 HCV RNA가 검출된 환자의 거의 대부분에서 이식 후 수시간 이내에 HCV 재감염이 일어난다.[376] HCV 관련 간질환은 간이식 후 악화 속도가 더욱 빨라져 대략 3분의 1의 환자들이 이식 후 5년 이내에 간경변증으로 진행한다.[375,377] 하지만 이식 후 HCV를 성공적으로 퇴치하게 되면 이식편과 환자의 생존율을 모두 향상시킬 수 있다.[378]

이식 후 HCV에 재감염된 환자들은 이식 후 6개월 이상 경과하고 조직학적으로 만성 C형간염이 증명된 후에 치료를 시작할 것이 권장된다. 그 이유는 이식 직후 재감염된 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 후에 진행된 간섬유화(numerous septa without cirrhosis)나 문맥압 항진증이 발생하면 간질환의 급격한 진행과 이식편 손실을 예측할 수 있으므로 조속히 항바이러스 치료를 시작한다.[379,380] 문맥압 항진증이 동반되지 않은 문맥역에 국한된 섬유화가 있는 경우라면 항바이러스 치료 결정은 치료 성공 가능성과 합병증 발생 위험성을 저울질하여 결정한다.

이식 후 항바이러스 치료로 SVR에 도달할 확률은 30-40% 정도이며, 유전자형 2형 또는 3형이 유전자형 1형에 비해 치료 성적이 우수하다.[378,381,382] 그리고 이식 후 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료와 페그인터페론 알파 단독요법의 치료 성적은 유사한 것으로 보고되었는데(SVR률, 각각 33%와 38%) 이는 리바비린에 대한 잦은 부작용으로 용량 감소나 중단이 빈번하였기 때문으로 생각된다.[383] 빈혈은 치료 중

단의 가장 흔한 원인으로 recombinant erythropoietin의 사용이 추천된다.[381,382] 이식 거부 반응은 간혹 인터페론 알파 사용과 연관하여 발생할 수 있다. 따라서 항바이러스 치료 도중 간기능이 악화될 때에는 원인 감별을 위해 간생검이 필요하다. 간이식 후 재발한 만성 C형간염 환자들에 있어서 boceprevir 혹은 telaprevir 삼제요법의 치료 중 24주 째 virological response는 50-60% 정도로 보고되었다.[384]

2. 간외 장기 이식 후 치료

HCV 감염이 있는 콩팥이식 환자들은 간섬유화의 진행이 빨라지고 간 관련 사망률이 증가하므로 콩팥이식 전에 간경변증의 존재 여부를 확인하여야 한다.[385] 간경변증의 진단을 위하여서는 간혹 간생검이 필요한데, 말기 신부전 환자에서는 혈소판 기능 장애로 인한 높은 출혈 경향 때문에 간생검 시행에 의한 출혈성 합병증의 우려가 있다. 하지만, 그간 말기 신부전 환자에서 경피적 간생검 후 심각한 부작용의 발생은 매우 드물게 보고되었으며, 정상 신기능 환자들에 비해 부작용의 빈도가 유의하게 높지 않았다.[386] 출혈성 합병증의 우려가 있는 경우 생검 전 desmopressin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP) 0.3 mg/kg을 투여하기도 한다.[387]

콩팥이식 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 치료를 하게 되면 30% 이상에서 이식 거부 반응이 일어나 이식편 손실과 생존율 감소로 이어지므로 생명을 위협하는 섬유화 담즙 정체성 간염이 발생한 경우를 제외하고는 인터페론을 포함한 치료는 절대 금기이며, 콩팥이식 대기자들은 이식 전에 HCV에 대한 치료를 먼저 받는 것을 고려한다.[388]

심장 이식 환자에서 HCV 치료 성적은 한 증례 모음에서 인터페론을 이용한 2명의 성공적인 치료 사례를 보고하였으나[389] 아직은 자료가 부족하여 생명을 위협하는 섬유화 담즙 정체성 간염을 제외하고는 치료를 추천하지 않는다. 그 외에 폐, 췌장이나 소장, 각막 이식 환자에서의 HCV 치료에 대한 자료는 전무하다.

권고사항

1. 간이식 후 HCV에 재감염된 환자들은 조직학적으로 만성 간염이 확인된 후에 치료를 시작할 것이 권장된다. (B2) 간이식 후 진행된 간섬유화나 문맥압 항진증이 발생하면 간질환의 급격한 진행과 이식편 손실이 예측되므로 조속히 항바이러스 치료를 시작한다. (B2) 항바이러스 치료로는 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법, 또는 페그인터페론 알파 단독요법을 시행한다. (B2)

2. 인터페론 알파 투여와 연관하여 이식 거부 반응이 발생할 수 있으므로 항바이러스 치료 중 간기능이 악화될 때에는 원인 감별을 위하여 간생검이 필요하다. (C1)
3. 인터페론 제제를 포함한 항바이러스 치료는 콩팥, 심장, 폐이식을 받은 환자에서는 생명을 위협하는 섬유화 담즙정체성 간염이 발생한 경우를 제외하고는 절대 금기이다. (C1)

면역억제제 또는 항암화학요법 치료환자

HCV의 재활성화의 정의는 아직 공통적으로 마련된 기준이 없으나 대개는 혈중 ALT와 HCV RNA를 기준으로 하며, 일부 연구에서는 HCV RNA의 재출현, 혹은 상승과 함께 ALT의 3배 이상 상승이 있는 경우로 정의하였다.[390]

면역억제제 또는 항암화학요법을 받는 환자에서 HCV의 재활성화는 HBV에 비하여 그 빈도가 매우 낮다고 알려져 있다.[390-394] 예를 들어, 한 연구에서는 B 세포 비호치킨 림프종 환자 98명에서 항암치료를 하였을 때 HBV 재활성화율은 38%(8명 중 3명)였던 데에 비해, HCV 재활성화율은0%(11명 중 0명)였다.[395] 하지만, 또 다른 B 세포 비호치킨 림프종 환자 연구에서는, 만성 HCV 감염 환자에서 ALT 상승 빈도가 HCV 감염이 없는 환자에서보다 유의하게 높아(26.3% 대 2.1%) HCV 재활성화가 실제로 일어나며 임상적으로 유의한 합병증을 일으킬 수 있음을 시사하였다.[396]

HCV 재활성화는 혈액암 환자에서 더 흔하게 발생하는 것으로 보고되었으나[392,397] 고형암이나 조혈모세포 이식 환자에서도 발생하며,[398-401] 아직까지 HCV 재활성화를 예측할 수 있는 위험 인자는 알려지지 않았다. HCV 재활성화와 관련되어 보고된 사망례는 매우 적으나[402] 일단 HCV의 재활성화에 의하여 심한 간염이 발생하면 그로 인한 사망률은 HBV의 경우와 유사하였다.[403-405]

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 새로운 항바이러스제를 이용하여 면역억제제 또는 항암화학요법 중 HCV 재활성화 예방과 치료를 도모하기 위한 연구가 필요하다.

정맥주사 약물남용자

정맥주사 약물남용은 HCV 전파의 주된 경로로서 정맥주사 약물남용자는 약물 사용력이 없는 사람에 비하여 유의하게 높은 HCV 감염률을 보인다.[114,406] 국내 정맥주사 약물남용자에서 HCV 항체 양성률은 48.4-79.2%로 보고되었다.[22,24,407] 한편, 정맥주사 약물남용이 아닌 코카인 흡입관을 공유하는 경우에도 HCV 감염률이 정맥주사 약물남용자처럼 유의하게 높다고 알려져 있다.[25]

2,800명 이상의 정맥주사 약물남용자 자료를 메타분석한 결과를 보면, 38.2%의 환자가 정맥주사 약물 남용을 계속하고 있는 상황에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합 요법을 하였을 때 SVR률은 유전자형 1형에서 44.9%, 유전자형 2, 3형에서 70.0%였다.[408]

정맥주사 약물남용의 과거력이 있으나 현재 중단한 만성 C형간염 환자들에게는 현재의 표준 치료를 권고한다. 그러나 현재 정맥주사 약물을 사용 중인 환자들은 치료 의지, 피임 및 정기적인 추적관찰에 대한 주의가 부족하고, 치료 중 약물 복용에 대한 순응도가 떨어지며, 치료 후 정맥 주사 약물 재사용에 따른 HCV 재감염의 위험이 있으므로 치료 여부를 결정할 때 환자의 치료 의지 등을 분명히 평가해야 한다. 그리고 근거는 약하지만 일반적으로 6-12개월 정도의 약물 중단 기간이 필요하다.[125] 또한 정맥주사 약물남용 중단을 위한 정신건강의학과, 사회사업과 등 다학제간 협동 치료를 하면 치료 중단율이 유의하게 감소하였고,[408] 이러한 노력을 통해 SVR에 도달하면 질병의 진행억제를 통한 사회경제적인 비용대비 효과가 있었다.[409]

권고사항

1. 현재 정맥주사 약물을 사용 중인 환자의 경우 정신과적인 상담과 약물남용, 사회적 환경 개선에 관해 다른 전문가들과의 협동치료가 항바이러스 치료의 순응도를 높일 수 있다. (B2)

만성 콩팥병 환자

만성 콩팥병 환자에서 HCV의 감염률은 일반인에 비하여 높으나 모든 환자에게 HCV 항체검사를 시행하지 않으며, 혈뇨나 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. 혈액 투석을 받는 환자들에서의 HCV 유병률은 지역에 따라 3%에서 80%까지 다양하게 보고되는데,[410] 국내 유병률은 5-15%로 보고된다.[26,27] 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.[378] HCV 항체 검사가 음성인 환자의 추적검사 간격은 환자가 속한 투석병원의 HCV 감염률을 고려하여야 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.[411-413] 콩팥이식을 예정하고 있는 환자에서는 HCV 항체 검사를 반드시 시행하여야 한다. 이는 HCV 감염자는 비감염자에 비해 콩팥이식을 받은 경우 생존율이 낮을 뿐 아니라 이식 후 당뇨와 막성콩팥염의 발생도 증가하지만 콩팥이식 후 인터페론 치료는 이식콩팥에 대한 거부반응을 유발할 수 있기 때문이다.[414-420] 따라서, 만성 콩팥병 환자들은 HCV RNA 검사를 통해 감염이 확인되면 콩팥이식의 필요성이 임박하기 전에 인터페론을 기반으로 한 항바이러스 치료를 고려하여야 한다.[378]

만성 콩팥병 환자에서 C형간염 치료의 적응증은 일반환자와 마찬가지로 간질환의 상태 및 치료의 부작용 등을 고려하여 결정한다. 그러나 현재 HCV 항바이러스제로 사용되는 페그인터페론 알파와 리바비린은 콩팥기능 장애에 따르는 약제 배설 장애가 발생하므로 두 약제 모두 콩팥기능의 장애 정도에 따라 용량조절이 필요하다. 아울러 리바비린은 혈액 투석을 통하여 제거되지 않기 때문에 만성 콩팥병 환자들에서는 심한 용혈성 빈혈을 유발할 수 있어 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 이하인 경우에는 리바비린 사용 시에 주의를 요한다.[421]

경한 콩팥질환(사구체 거름률 ≥ 60 mL/min)에서는 콩팥질환이 없는 경우와 동일하게 투약하도록 하며, 투석 전 단계의 콩팥기능장애를 가진 경우(사구체 거름률 15-59 mL/min)에는 페그인터페론 알파-2a 135 μg 또는 페그인터페론 알파-2b 1 μg/㎏과 함께 리바비린 200-800 mg/d을 하루 두 번으로 나누어서 투여하되 소량에서 점차 증량해 가는 방법이 권고된다.[378] 투석을 받는 환자에서는 인터페론 알파, 또는 페그인터페론 알파를 투여할 수 있으며, 리바비린 병용은 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.

새로운 HCV 치료제인 boceprevir와 telaprevir는 주로 간에서 대사가 이루어지고, 그 대사산물은 주로 대변으로 배설되며 극히 일부만 소변으로 배설되므로 만성 콩팥병

환자에서 약제의 용량 조절은 필요하지 않다.[422] 아직 HCV에 감염된 만성 콩팥병 환자에서 이러한 약제들의 SVR률은 보고되지 않았다.

HCV 감염과 연관된 한랭글로불린혈증이나 막성증식성사구체신염 등이 있는 환자에서는 HCV 항바이러스 치료를 시행한다. 이 환자 중 신증후군이나 급격한 콩팥기능의 감소가 있는 경우 및 혈관염의 심한 전신적 소견이 있는 환자에서는 면역억제제 투여나 혈장교환 등의 치료를 HCV 항바이러스 치료에 선행하여 시행할 수 있다.[423-425]

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. 혈액 투석을 요하지 않는 중한 콩팥기능 장애(사구체 거름률 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)
4. 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%,[28] 국내 HIV 감염자의 5.0-6.6%가 HCV에 중복 감염되어 있는 것으로 보고되었다.[29,30,426] 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.[427,428] HCV 감염자에서 HIV에 대한 위험인자를 가진 사람은 HIV 검사를 시행한다.

HIV와 HCV의 중복 감염자는 단독 감염자에 비하여 간질환의 진행이 유의하게 빠르고, 간경변증 발생률도 약 2배 높다. 따라서 1996년 highly active antiretroviral therapy (HAART)의 도입 이후로 HCV에 의한 간질환은 HIV 감염자에서 사망률과 이환율에 영향을 미치는 중요한 원인으로 대두되고 있다.[429-431] 특히 CD4 양성 림프구 수가 낮고 면역 기능의 장애가 심할수록 간질환의 진행 속도가 빨라지고,[432] 항레트로바이러스 치료로 면역기능이 회복되면 간질환의 진행을 늦출 수 있다.[433-435] 일반적으로 HIV 중복 감염자에서는 CD4 양성 림프구수와 상관없이 항레트로바이러스 치료를 권유하는데, 이는 항레트로바이러스 치료의 이득이 약제 독성의 가능성보다 크기 때문이다. 하지만 HIV와 HCV 중복 감염자에서는 항레트로바이러스 치료 후 간독성의 발생위험이 높고, 특히 진행된 간질환 환자에서 이러한 위험성이 더 높으므로 주의가 필요하다.[436,437] HIV 중복 감염자에서는 CD4 양성 림프구수가 낮으면 (< 200 cells/mm^3) 먼저 항레트로바이러스 치료를 시작하고, CD4 양성 림프구 수가 상승한 후에 HCV 치료를 하는 것이 바람직하다. 한편, CD4 양성 림프구 수가 > 500 cells/mm^3 인 환자에서는 HCV 치료를 먼저하고 항레트로바이러스 치료를 연기하기도 한다.[438]

HIV 중복 감염자에서 HCV 치료에 사용되는 페그인터페론 알파는 HCV 단독 감염자에서 권해지는 용량과 동일하게, 리바비린은 유전자형에 관계 없이 체중에 따라 용량을 조절하며(75 kg 미만은 1,000 mg/d, 75 kg 이상은 1,200 mg/d),[439] 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.[114,439-443]

HIV 중복감염자에서 페그인터페론 알파와 리바비린의 병합 요법 시에 SVR률은 유전자형 1형에서 29%, 유전자형 2, 3형에서는 62%로 보고되었다.[444] 이는 HCV 단독 감염자에 비하여 낮은 경향을 보이는데, HCV 단독 감염자에 비하여 HIV 중복 감염자에서 일반적으로 혈중 HCV RNA 농도가 높음과 관련이 있다.[444-448]

HIV 중복감염자의 치료 시에는 단독감염자와 비교하여 리바비린과 연관된 빈혈이 중요한 문제로 대두되는데, 특히 zidovudine (AZT)을 복용하는 환자에서 빈혈이 더 흔하고 심하게 나타난다.[449] 리바비린은 inosine-5-monophosphate dehydrogenase를 억제하여 didanosine (ddI) 독성을 더 악화시킬 수 있고, 리바비린과 ddI를 같이 복용하는 환자들에서 심한 젖산증이 보고되었다.[450-453] 따라서, HCV와 중복 감염된 HIV 환자는 AZT와 ddI를 피하여 다른 항레트로바이러스제들을 선택하는 것이 좋다.

이들 환자군에서 boceprevir를 포함한 삼제치료 시 SVR률은 60.7%로 표준 병합요법의 26.5%보다 우수하였으며, telaprevir를 포함한 삼제치료 시에도 SVR률은 74%로

표준 병합요법의 45%보다 우수하였다. 삼제치료의 부작용은 HCV 단독감염자에서와 HIV 중복감염자에서 유사한 것으로 보고되었으나, 추가 연구가 필요하다.[454] 또한 boceprevir나 telaprevir를 사용할 경우 약물 상호 작용이 다양하게 발생할 수 있으므로 약물 사용에 주의를 요하며 세심한 모니터링이 필요하다.[422]

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. HIV 중복 감염자에서 만성 C형간염의 치료는 HCV 단독 감염자에서 사용되는 용량의 페그인터페론 알파와 HCV 유전자형에 관계 없이 체중에 따라 조절된 리바바린 병합요법으로 48주간 시행한다. (B1)

2. HBV 중복 감염 환자

HBV/HCV 중복감염자는 전 세계적으로 약 1천 5백만명 가량으로 추산되는데,[455] 국내에서는 HCV 항체 양성자의 2.37%에서 HBV 중복감염이 있는 것으로 보고되었다.[456]

10년 이상의 추적관찰을 통한 자료에서 HCV 단독감염자에서의 간세포암종 발생률은 28%, HBV/HCV 중복감염자에서의 간세포암종 발생률은 45%로, 중복감염자에서 간세포암종의 발생률이 유의하게 높았다.[457] 또한 HBV 감염자에서도 HCV 중복감염이 있으면 HBV 단독 감염에 비해 중증간염과 전격간염의 위험도가 증가하고 간경변증 및 간세포암종의 발생률이 높아진다.[458-460]

HBV 중복 감염자에서는 HBV와 HCV의 증식 상태를 각각 평가하고, HCV 감염이 간질환의 주 원인이라면 HCV 단독 감염의 경우와 동일하게 치료를 권하며, 이 경우 SVR은 HCV 단독감염자에서의 성적과 유사하다.[461-463] HCV의 치료 중, 또는 치료 후 HCV RNA가 제거된 이후에 HBV의 재활성화가 일어날 수 있으며,[456] HBV의 유의한 증식이 확인되면 이에 대한 경구용 항바이러스제를 투약할 수 있다.[464]

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)

혈우병이나 지중해빈혈증 환자들에서 HCV 감염이 동반되면 HCV 감염이 없는 경우에 비하여 사망률과 이환율이 유의하게 높아진다.[465-469] 따라서 이들에서도 HCV 치료를 적극적으로 고려하여야 하며, 페그인터페론 알파와 리바비린의 병합 요법이 권고된다.

혈우병을 동반한 HCV 환자와 동반하지 않은 HCV 환자에서의 치료 성적은 유사하였으며, 출혈과 동반된 부작용의 차이도 보이지 않았다.[470]

지중해빈혈증 환자에서는 리바비린에 의해 심한 빈혈이 발생할 수 있고 수혈을 요하는 경우가 30-40%에 달하며 혈색소치를 9-10 g/dL로 유지하기 위해 3-4주마다 수혈이 필요할 수 있는 것으로 보고되어 치료 중 혈액학적 부작용을 확인하기 위한 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 그러나 이 환자들에서 실제로 치료 중단이나 다른 주요 부작용이 더 증가되지는 않았다.[465]

권고사항

1. 혈우병이나 지중해빈혈증을 동반한 만성 C형간염 환자에서는 페그인터페론 알파와 리바비린의 병합요법을 권고한다. (B1)

소아

1996년 6-11세 소아 2,080명을 대상으로 시행한 국내 연구에서 HCV 항체 양성률은 0.82%였다.[20] 소아에서의 HCV 감염은 수혈이나 수직감염에 의한 경우가 가장 흔한 원인으로,[471] 수혈 후 발생하는 C형간염 환자는 1991년 선별 검사 도입 이후 국내 소아 연령에서는 거의 보고되지 않았다. 산모에서 HCV 감염률은 0.49-1.7%이며,[15-17]

국내 5천 명과 2만 명 이상의 산모를 대상으로 한 연구에서 HCV 항체 양성률은 0.42-0.44%로, HCV 항체 양성인 산모의 57-60%에서 HCV RNA 양성이었다.[18,19] 주산기 동안 HCV 전파는 1-6.2%로 보고되었는데[65,67,472,473] 제왕절개법으로 분만을 해도 HCV 전파의 위험성이 낮아진다는 근거는 약하다.[474] 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.[474] 산모에서 생성된 항체가 신생아에게 전달될 수 있으므로, 소아에서의 항체검사는 18개월이 넘어서 하도록 권고된다.[474-476] 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.[475,477]

소아에서의 HCV 감염의 자연 경과는 성인에 비하여 좀 더 높은 빈도로 자연적 관해가 이루어지고, 정상 ALT를 보이는 경향이 높으며,[478] 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.[479]

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,[480-484] 성인에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합 요법이 표준 치료법이 된 후 소아에서도 대부분의 연구에서 페그인터페론 알파와 리바비린을 사용하고 있다. 북미와 유럽에서는 3세 이상의 소아에서도 페그인터페론 알파의 사용이 허용되었다.[479] 소아에서 페그인터페론 알파는 2b는 60 μg/m^2/wk의 용량으로, 2a는 180 μg/1.73 m^2/wk의 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.[479] 소아에서의 페그인터페론 알파와 리바바린 병합 요법 후 SVR은 인터페론 알파와 리바비린 병합 요법의 결과보다 우수하여 유전자형 1형에서 47-53%, 유전자형 2, 3형에서 80-100%로 보고되었다.[482-484] 좋은 SVR을 예측할 수 있는 인자는 유전자형 2, 3형과 HCV RNA농도 < 600,000 IU/mL이다.[480,483,484] Boceprevir나 telaprevir는 소아나 18세 미만

의 청소년들에게는 그 안정성과 효과가 아직 입증되지 않았다.[422]

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 μg/m^2/wk, 또는 페그인터페론 알파-2a, 180 μg/1.73 m^2/wk와 리바비린 15 mg/kg/d를 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. Intervirology 2006;49:70-75.
3. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345:41-52.
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 TS, Lee SS. A study on positive rate of HBsAg, HBsAb and anti-HCV in Korean adults. Korean J Blood Transfus 1998;9:259-272.
10. Shin HR. Epidemiology of hepatitis C virus in Korea. Intervirology 2005;49:18-22.
11. Kim DY, Kim IH, Jeong SH, Cho YK, Lee JH, Jin YJ, et al. A nationwide seroepidemiology of hepatitis C virus infection in South Korea. Liver International 2013;33:586-594.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Kaji S, Iitsuka T, Hoshika T, et al. Prospective reevaluation 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.
17. 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.
18. 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.
19. Kang MJ, Kim HJ, Park KJ, Kang KH, Ahn HS. Prevalence of HCV infection in pregnant woman and vertical transmission. Korean J Obstet Gynecol 2004;47:2045-2050.
20. Lee JM, Lee JM, Yoo HS, Jang UK, Kim DJ, Kim YB, et al. The prevalence of anti-HCV in healthy Korean children. Korean J Hepatol 1996;2:160-165.
21. 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.
22. Lee SW, Kim SY, Kim JK. Seropositivity of anti-HCV in intravenous drug abusers. J Korean Acad Fam Med 1997;18:1508-1518.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Kim H, Kim KT, Yoo JH, Kim BI, Lee SJ, Lee EJ, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infectioin in chronic hemodialysis patients (multicenter study). Korean J Med 1997;52:833-840.
27. Shin YH, Kim HK, Choi SD, Kim YS, Shin HS, Won YJ, et al. Prevalence of anti-HCV in hemodialysis patients in Taegu and Kyungbuk, Korea. Korean J Med 1998;54:640-646.
28. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic 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.

29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Korea Hemophilia Association. 2012 Korean hemophilia annual report. Seoul: Korea Hemophilia Association, 2012.
33. Choi SH. The prevalence of hepatitis C virus infection in leprous patients. Korean J Gastroenterol 1997;30:486-494.
34. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. Liver Int 2009;29 Suppl 1:74-81.
35. 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.
36. Torre GL, 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.
37. Oh HB, Hwang YS, Kim DS, Kim SI, Lee SY, Han KS. Study on the seroincidence of hepatitic C virus infection among blood donors in Korea. Korean J Blood Transfus 1997;8:33-41.
38. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. J Hepatol 2008;48:148-162.
39. 39. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. J Gastroenterol 2007;42:513-521.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. Antivir Ther 2005;10:1-11.
44. 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.

45. Vermeulen M, Lelie N, Sykes W, Crookes R, Swanevelder 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.
46. 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.
47. Papatheodoridis G, Hatzakis A. Public health issues of hepatitis C virus infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012;26:371-380.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Ernst E, Sherman KJ. Is acupuncture a risk factor for hepatitis? Systematic review of epidemiological studies. J Gastroenterol Hepatol 2003;18:1231-1236.
54. 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:e928-940.
55. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. Hepatology 1997;26:62S-65S.
56. 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.
57. 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.
58. 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.

59. 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.
60. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? Hepatology 2010;52:1497-1505.
61. 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.
62. Prasad MR, Honegger JR. Hepatitis C virus in pregnancy. Am J Perinatol 2013;30:149-159.
63. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. Hepatology 2002;36:S106-113.
64. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. J Med Virol 2009;81:836-843.
65. 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.
66. 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.
67. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. BJOG 2001;108:371-377.
68. Indolfi G, Nesi A, Resti M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. J Med Virol 2013;85:608-614.
69. 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.
70. 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.
71. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012;26:401-412.
72. 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.
73. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. J Hepatol 2008;49:625-633.

74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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 e1581.
83. 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.
84. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. N Engl J Med 1995;332:1463-1466.
85. 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.
86. 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.
87. 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.

88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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):19.
92. 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.
93. 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.
94. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. Hepatology 1998;28:805-809.
95. 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;20:95A-100A.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.

101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterology 2002;122:1554-1568.
105. Colin C, Lanoir 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.
106. 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.
107. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. Hepatology 2002;36:S65-73.
108. 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.
109. Stramer SL, Caglioti S, Strong DM. NAT of the United States and Canadian blood supply. Transfusion 2000;40:1165-1168.
110. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2003;52:1-13, 15; quiz CE11-14.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology 2009;49:1335-1374.

115. 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.
116. Meyer zum Buschenfelde KH, Gerken G, Manns M. Hepatitis C virus (HCV) and autoimmune liver diseases. Arch Virol Suppl 1992;4:201-204.
117. Dufour DR, Talastas M, Fernandez MD, Harris B, Strader DB, Seeff LB. Low-positive anti-hepatitis C virus enzyme immunoassay results: an important predictor of low likelihood of hepatitis C infection. Clin Chem 2003;49:479-486.
118. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. JAMA 2007;297:724-732.
119. 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.
120. 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.
121. Pradat P, Chossegros 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.
122. 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.
123. 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.
124. Fytili P, Tiemann C, Wang C, Schulz S, Schaffer S, Manns MP, et al. Frequency of very low HCV viremia detected by a highly sensitive HCV-RNA assay. J Clin Virol 2007;39:308-311.
125. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245-264.
126. 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.
127. 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.

128. 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.
129. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. World J Gastroenterol 2007;13:2461-2466.
130. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. Nat Rev Immunol 2005;5:215-229.
131. Wieland SF, Chisari FV. Stealth and cunning: hepatitis B and hepatitis C viruses. J Virol 2005;79:9369-9380.
132. 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.
133. Ferreira-Gonzalez A, Shiffman ML. Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection. Semin Liver Dis 2004;24 Suppl 2:9-18.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.

142. 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.
143. 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.
144. Moyer VA. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med 2013;159:349-357.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. Clin Liver Dis 1997;1:559-568, vi-vii.
149. Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Recomm Rep 2001;50:1-52.
150. 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;61:1-32.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.

156. Park YN, Kim H, 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.
157. 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.
158. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. Clin Liver Dis 2005;9:383-398, vi.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. Boccato S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegnu L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2006;13:297-302.
163. Persico M, Persico E, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. Gastroenterology 2000;118:760-764.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.

169. Westin J, Lagging M, Dhillon AP, Norkrans G, Romero AI, Pawlotsky JM, et al. Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection. J Viral Hepat 2007;14:29-35.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. Hepatology 2002;36:S152-160.
175. Cadranel 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.
176. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol 2002;97:2614-2618.
177. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. Hepatology 2006;43:S113-120.
178. 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.
179. Colletta C, Smirne C, Fabris C, Toniutto P, Rapetti R, Minisini R, et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. Hepatology 2005;42:838-845.
180. 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.
181. 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.
182. 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.

183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. Giannini E, Risso 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.
192. 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.
193. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. J Viral Hepat 2009;16:300-314.
194. Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography. Clin Mol Hepatol 2012;18:163-173.

195. 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.
196. 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.
197. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. Hepatology 2008;47:592-595.
198. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. J Hepatol 2008;48:835-847.
199. 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.
200. 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.
201. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2009;49:1821-1827.
202. 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.
203. 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.
204. 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:e212-219.
205. Lee YJ, 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 2013 (in press).
206. Rino Y, Tarao K, Morinaga S, Ohkawa S, Miyakawa K, Hirokawa S, et al. Reduction therapy of alanine aminotransferase levels prevent HCC development in patients with HCV-associated cirrhosis. Anticancer Res 2006;26:2221-2226.
207. Puoti C, Bellis L, Castellacci R, Montagnese F, Bergami N, Petrone De Luca P. HCV carriers with persistently normal aminotransferase levels. Hepatology 2004;40:266-267; author reply 267-268.

208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnu 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.
215. Brillanti S, Foli M, Gaiani S, Masci C, Miglioli M, Barbara L. Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. Lancet 1993;341:464-465.
216. Nutt AK, Hassan HA, Lindsey J, Lamps LW, Raufman JP. Liver biopsy in the evaluation of patients with chronic hepatitis C who have repeatedly normal or near-normal serum alanine aminotransferase levels. Am J Med 2000;109:62-64.
217. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F. Hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels: healthy people or true patients? Dig Liver Dis 2000;32:634-643.
218. Puoti C, Guido M, Mangia A, Persico M, Prati D. Clinical management of HCV carriers with normal aminotransferase levels. Dig Liver Dis 2003;35:362-369.
219. Puoti C, Magrini A, Stati T, Rigato P, Montagnese F, Rossi P, et al. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. Hepatology 1997;26:1393-1398.
220. Sinn DH, Gwak GY, Shin JU, Choi MS, Lee JH, Koh KC, et al. Disease progression in chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase levels. World J Gastroenterol 2013;19:2256-2261.

221. Arora S, O'Brien C, Zeuzem S, Shiffman ML, Diago M, Tran A, et al. Treatment of chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels with the combination of peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin: impact on health-related quality of life. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:406-412.
222. Bini EJ, Mehandru S. Sustained virological response rates and health-related quality of life after interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection and persistently normal alanine aminotransferase levels. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:777-785.
223. Thabut D, Le Calvez S, Thibault V, Massard J, Munteanu M, Di Martino V, et al. Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr or older: a severe and neglected curable disease? Am J Gastroenterol 2006;101:1260-1267.
224. Huang CF, Yang JF, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Hsieh MY, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon combined with ribavirin for the treatment of older patients with chronic hepatitis C. J Infect Dis 2010;201:751-759.
225. Kim HI, Kim IH, Jeon BJ, Lee S, Kim SH, Kim SW, et al. Treatment Response and Tolerability of Pegylated Interferon-alpha Plus Ribavirin Combination Therapy in elderly Patients (>/= 65 years) With Chronic Hepatitis C in Korea. Hepat Mon 2012;12:430-436.
226. Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, et al. Necessities of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. Am J Med 2009;122:479-486.
227. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, et al. Long-term outcome after interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. Intervirology 2007;50:16-23.
228. 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.
229. Frei P, Leucht AK, Held U, Kofmehl R, Manser CN, Schmitt J, et al. Elderly age is not a negative predictive factor for virological response to therapy with pegylated interferon-alpha and ribavirin in chronic hepatitis C virus patients. Liver Int 2013 (in press).
230. 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.
231. 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.

232. 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.
233. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YH, Hou NJ, et al. Rapid virological response and treatment duration
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. 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.
240. 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 e1452.
241. 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.
242. 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.
243. 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 e118.

244. 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.
245. Park SH, Park CK, Lee JW, Kim YS, Jeong SH, Kim JH, 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.
246. 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.
247. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG. 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.
248. 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.
249. Romero-Gomez M, Del Mar Viloria 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.
250. 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 e821.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. 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.

256. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004;39:1147-1171.
257. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195-1206.
258. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405-2416.
259. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;365:1014-1024.
260. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2013;368:1907-1917.
261. Welsch C, Jesudian A, Zeuzem S, Jacobson I. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. Gut 2012;61 Suppl 1:i36-46.
262. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, Siggelkow S, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:45-53.
263. 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.
264. Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. Semin Liver Dis 2003;23 Suppl 1:23-28.
265. 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.
266. 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.
267. 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.
268. 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.
269. 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.

270. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. Nat Genet 2009;41:1100-1104.
271. Sinn DH, Kim YJ, Lee ST, Gwak GY, Choi MS, Lee JH, et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in Asian patients. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:1374-1379.
272. Khuroo MS, Dahab ST. Meta-analysis: a randomized trial of peginterferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C genotype 4. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:931-938.
273. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. J Hepatol 2006;44:97-103.
274. Moon SS, Kang HG, Seo JA, Jung EU, Lee SH, Park SJ, et al. 24 weeks treatment with pegylated interferon alfa plus ribavirin may be possible in genotype 1 chronic hepatitis C patients with rapid virological response who have low pretreatment viremia. Korean J Gastroenterol 2010;56:33-38.
275. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. Gastroenterology 2008;135:451-458.
276. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Goulis I, Lurie Y, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2005;43:250-257.
277. Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naive genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. J Hepatol 2010;52:25-31.
278. Di Martino V, Richou C, Cervoni JP, Sanchez-Tapias JM, Jensen DM, Mangia A, et al. Response-guided peg-interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: meta-analyses of randomized, controlled trials and implications for the future. Hepatology 2011;54:789-800.
279. Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. Hepatology 2007;46:1732-1740.
280. 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.

281. Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina NP, Horban A, Teuber G, et al. Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. Hepatology 2010;52:1201-1207.
282. 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.
283. 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.
284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandao-Mello CE, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. Ann Intern Med 2009;150:528-540.
288. Marcellin P, Craxi A, Brandao-Mello CE, Di Bisceglie AM, Andreone P, Freilich B, et al. Predicting early and sustained virological responses in prior nonresponders to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin retreated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin and the benefit-risk ratio of retreatment. J Clin Gastroenterol 2013;47:786-793.
289. Bruix J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Burak K, Heathcote EJ, et al. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011;140:1990-1999.
290. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1207-1217.
291. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011;364:2417-2428.
292. Zeuzem S, Arora S, Bacon B, Box T, Charlton M, Diago M, et al. Pegylated interferon-lambda (PegIFN-λ) shows superior viral response with improved safety and tolerability versus pegIFN-α-2a in HCV patients (G1/2/3/4): EMERGE phase IIb through week 12. Abstract 1360. J Hepatol 2011;54(Suppl 1):S538.

293. 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.
294. Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Patel K, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. N Engl J Med 2013;368:1685-1694.
295. Welsch C, Zeuzem S. Clinical relevance of HCV antiviral drug resistance. Curr Opin Virol 2012;2:651-655.
296. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, Bronowicki JP, Lohse AW, Mullhaupt B, et al. Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2013;369:630-639.
297. 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.
298. 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.
299. 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.
300. 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.
301. 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.
302. Dalgard O, Bjoro 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.
303. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola 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.
304. 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.

305. 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.
306. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Farkkila M, Buw MR, Morch 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.
307. 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-828a.
308. Goncales FL, Jr., Moma CA, Vigani AG, Angerami AF, Goncales 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.
309. Sagir A, Heintges T, Akyazi Z, Oette M, Erhardt A, Haussinger 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.
310. 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.
311. 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.
312. Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis C: genotypes 4 to 9. Clin Liver Dis 2005;9:411-426, vi.
313. 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.
314. 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.
315. 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.
316. Fung J, Lai CL, Hung I, Young J, Cheng C, Wong D, et al. Chronic hepatitis C virus genotype 6 infection: response to pegylated interferon and ribavirin. J Infect Dis 2008;198:808-812.

317. Nguyen MH, Trinh HN, Garcia R, Nguyen G, Lam KD, Keeffe EB. Higher rate of sustained virologic response in chronic hepatitis C genotype 6 treated with 48 weeks versus 24 weeks of peginterferon plus ribavirin. Am J Gastroenterol 2008;103:1131-1135.
318. Lam KD, Trinh HN, Do ST, Nguyen TT, Garcia RT, Nguyen T, et al. Randomized controlled trial of pegylated interferon-alfa 2a and ribavirin in treatment-naive chronic hepatitis C genotype 6. Hepatology 2010;52:1573-1580.
319. Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, Poovorawan K, Akkarathamrongsin S, Poovorawan Y. Response-guided therapy for patients with hepatitis C virus genotype 6 infection: a pilot study. J Viral Hepat 2012;19:423-430.
320. Pham TTT, Bunchorntavakul C, Dat HT, Reddy KR. A randomized trial of 48 versus 24 weeks of combination pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 6 chronic hepatitis C. J Hepatol 2012;56:1012-1018.
321. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? J Hepatol 2003;39:1056-1062.
322. 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.
323. 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.
324. 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.
325. 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.
326. Deterding K, Gruner 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.
327. 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.
328. 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.

329. 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.
330. Broers B, Helbling B, Francois 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.
331. 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.
332. 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.
333. 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.
334. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. Hepatology 2002;36:S237-244.
335. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology 2003;124:1711-1719.
336. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. Gut 2006;55:1350-1359.
337. Thevenot 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.
338. 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.
339. 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.
340. 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.
341. Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J, Navines R, Valdes M, Forns X, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2012;73:1128-1138.
342. 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.

343. de Knegt 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.
344. Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. Endocrinol Metab Clin North Am 2007;36:1051-1066; x-xi.
345. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. Hepatology 2006;43:661-672.
346. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, Garcia-Monzon 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.
347. 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.
348. 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.
349. 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.
350. 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.
351. Gutkowski K, Gutkowska D, Bilkiewicz T. Interferon therapy in chronic viral hepatitis; an autoimmunity dilemma. Przegl Lek 2007;64:148-152.
352. 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.
353. 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.
354. 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.
355. 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.

356. 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.
357. 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.
358. 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.
359. 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.
360. 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.
361. 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.
362. Kochhar DM, Penner JD, Knudsen TB. Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. Toxicol Appl Pharmacol 1980;52:99-112.
363. 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.
364. 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.
365. 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.
366. 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.
367. 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 e501.
368. Hung CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Hu TH, Tung HD, et al. Long-term effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. J Viral Hepat 2006;13:409-414.

369. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Ann Intern Med 2007;147:677-684.
370. Kim KH, Jang BK, Chung WJ, Hwang JS, Kweon YO, Tak WY, et al. Peginterferon alpha and ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. Korean J Hepatol 2011;17:220-225.
371. Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. Gut 2005;54:1014-1020.
372. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. J Hepatol 2013;58:479-487.
373. 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.
374. 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.
375. 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.
376. 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.
377. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. Hepatology 1999;29:250-256.
378. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon 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.
379. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. J Hepatol 2004;41:830-836.
380. Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. Hepatology 2006;43:492-499.
381. 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.

382. Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-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.
383. 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.
384. Pungpapong S, Aqel BA, Koning L, Murphy JL, Henry TM, Ryland KL, et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. Liver Transpl 2013;19:690-700.
385. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. Transplantation 2002;74:427-437.
386. Pawa S, Ehrinpreis M, Mutchnick M, Janisse J, Dhar R, Siddiqui FA. Percutaneous liver biopsy is safe in chronic hepatitis C patients with end-stage renal disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1316-1320.
387. Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA, Stravitz RT, King AL, Post AB, 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.
388. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. J Hepatol 2008;49:613-624.
389. Fagiuoli S, Cooper DK, Zuhdi N. Hepatitis C status of heart transplant recipients. Clin Transplant 1998;12:5-10.
390. Ozguroglu M, Bilici A, Turna H, Serdengecti S. Reactivation of hepatitis B virus infection with cytotoxic therapy in non-Hodgkin's lymphoma. Med Oncol 2004;21:67-72.
391. 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.
392. 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.
393. 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.
394. 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.
395. 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.

396. 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.
397. Takai S, Tsurumi H, Ando K, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. Eur J Haematol 2005;74:158-165.
398. 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.
399. 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.
400. 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.
401. 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.
402. 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.
403. 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.
404. 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.
405. 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.
406. 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.
407. Kim HS, Choo DH. Prevalence of anti-HCV among drug users in Korea. Korean J Med 1996;50:194-200.

408. 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.
409. Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. Hepatology 2012;55:49-57.
410. Liu CH, Kao JH. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:228-239.
411. 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.
412. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. Lancet 1999;354:93-99.
413. 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.
414. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. Transplantation 2004;78:745-750.
415. 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.
416. 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.
417. 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.
418. 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.
419. Roth D, Cirocco R, Zucker K, Ruiz P, Viciana A, Burke G, et al. De novo membranoproliferative glomerulonephritis in hepatitis C virus-infected renal allograft recipients. Transplantation 1995;59:1676-1682.
420. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. Am J Transplant 2006;6:2535-2542.
421. 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.

422. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver D. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011;54:1433-1444.
423. 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
424. 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.
425. 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.
426. 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.
427. 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.
428. 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.
429. 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.
430. 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.
431. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller 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.
432. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters 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.

433. 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.
434. 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 coinfected patients as a function of baseline CD4+ T-cell counts. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;52:452-458.
435. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, Higgins Y, Brinkley S, C, de Oca RM, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. AIDS 2007;21:2209-2216.
436. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, Paronetto F, Rodriguez-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.
437. Macias J, Berenguer J, Japon MA, Giron JA, Rivero A, Lopez-Cortes LF, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfected with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. Hepatology 2009;50:1056-1063.
438. A working group of the Office of AIDS Research Council (OARAC). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescent. 2012. Available from: ttp://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf.
439. Nunez M, Miralles C, Berdun 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.
440. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, et al. Care of patients coinfected with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. AIDS 2007;21:1073-1089.
441. 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.
442. 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.
443. Nunez M, Camino N, Ramos B, Berdun 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.

444. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia 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.
445. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, Gonzalez J, Castro A, Castilla J, 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.
446. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. AIDS 2004;18:F27-36.
447. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. N Engl J Med 2004;351:451-459.
448. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:2839-2848.
449. 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.
450. 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.
451. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. Lancet 2001;357:280-281.
452. Salmon-Ceron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. Lancet 2001;357:1803-1804.
453. Bristol Myess Squibb. Patients Information. 2003.
454. Sulkowski MS. Current management of hepatitis C virus infection in patients with HIV co-infection. J Infect Dis 2013;207 Suppl 1:S26-32.
455. Fernandez-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.
456. 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 coinfected with hepatitis B virus. Korean J Hepatol 2011;17:199-205.
457. Chiaramonte 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.

458. 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.
459. 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.
460. Benvegnu 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.
461. Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. Expert Opin Pharmacother 2010;11:919-928.
462. 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.
463. 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 e493.
464. Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. 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.
465. McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D, Bowden S, Chow WC, Chutaputti A, 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.
466. Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. Lancet Infect Dis 2006;6:226-233.
467. 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.
468. 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.
469. 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.
470. 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.

471. 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 (in press).
472. Pembrey L, Newell M-L, Tovo P-A, the EC. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. J Hepatol 2005;43:515-525.
473. Airoldi J, Berghella V. Hepatitis C and pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2006;61:666-672.
474. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Pediatrics 1998;101:481-485.
475. 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.
476. 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.
477. 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.
478. Guido M, Rugge 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.
479. Mack CL, Regino P, Gonzalez-Peralta., Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:838-855.
480. Regino P, Gonzalez-Peralta, Kelly DA, Haber B, Molleston J, Murray KF, 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.
481. 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.
482. 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.
483. Wirth S, Ribes-Koninck 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.

484. Schwarz K, Regino P, Gonzalez-Peralta, Karen F, Molleston J, Haber B, 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

별첨 1

C형간염 진료가이드라인 요약

예방

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. 정맥주사 약물남용자에게는 이를 중단하도록 권한다. (A1) 이들에게 HCV 감염 경로에 대해 교육하고 HCV 감염여부를 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 HCV 감염자들에게 단주 또는 절주를 권하고, (B1) 운동과 식이조절을 통해 적정 체중을 유지하도록 한다. (B1)

3. HBV와 HAV에 대한 항체가 없는 만성 HCV 감염자들은 HBV와 HAV에 대한 예방접종을 시행한다. (C1)

진단 및 중증도 평가

1. 급성 또는 만성간염이 의심되면 HCV 감염여부 확인을 위해 HCV 항체를 검사한다. (A2)
2. HCV 항체 양성자에서는 혈중 HCV RNA를 검사하여 HCV 감염을 확진한다. (A1)
3. HCV 항체는 음성이어도 급성 C형간염이 의심되거나 면역억제 상태에서 원인미상의 간질환이 있으면 혈중 HCV RNA를 검사한다. (B1)
4. 항바이러스 치료 전에는 HCV RNA 정량검사와 HCV 유전자형 검사를 시행한다. (A1)
5. 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)
6. 항바이러스 치료 전에 간질환 중증도를 평가한다. (B1)
7. 항바이러스 치료 시작시기 결정과 예후 판정을 위해 간생검을 시행할 수 있고, (B2) 비침습적 간섬유화 검사를 사용할 수 있다. (C2)

치료 목표

1. 만성 C형간염 치료의 궁극적 목표는 HCV를 박멸하여 HCV 감염으로 인한 간경변증의 합병증과 간세포암종의 발생 및 이로 인한 사망을 예방하는 것이다. (A1)
2. 만성 C형간염의 단기 치료 목표는 치료 종료 24주 째 검출 한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태인 SVR에 도달하는 것이다. (A1)

치료 대상

1. 치료 금기가 없는 모든 만성 C형간염 환자는 치료의 대상으로 고려한다. (A2)

2. 치료 여부는 간질환의 중증도, 치료 성공 확률, 심각한 부작용 발생 가능성, 동반 질환유무, 환자의 치료 의지 등을 종합적으로 고려하여 개별화해야 한다. (B1)

치료 반응의 정의

1. 치료 중 각 개인의 치료 반응을 평가하고 치료 기간을 결정하기 위하여 HCV 유전자형에 따라 치료 4주, 12주, 24주 등에 검출한계 50 IU/mL 이하의 예민한 검사법으로 혈중 HCV RNA 검사를 시행하여야 한다. (B1)
2. 만성 C형간염에 대한 항바이러스 치료의 효과를 평가하기 위하여 치료 종료 시점과 종료 후 24주째에 혈중 HCV RNA를 측정하여 SVR 도달 여부를 확인하여야 한다. (A1)

유전자형 1형 또는 4형 만성 C형간염의 치료

1. 치료 경험이 없는 유전자형 1 형 또는 4형 만성 C형간염의 항바이러스 치료
   1) 페그인터페론 알파와 리바비린을 병합하여 48주간 투여한다. (A1)
      페그인터페론 알파-2a는 체중에 관계없이 180 μg을 주 1회 피하주사하고, 리바비린은 75 kg 이하이면 1,000 mg, 75 kg을 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. (A1)
   2) 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)
   3) 유전자형 4형은 RVR이 있으면 치료 전 바이러스 농도에 상관없이 24주간 치료를 고려할 수 있다. (B2)
   4) 치료 12주째 EVR이 없으면 치료를 중지한다. (A1) cEVR이 있으면 48주간 치료한다. (A1) pEVR인 경우는 치료 24주째 HCV RNA 검사를 하여 음전되지 않으면 치료를 중지하고, (A1) 음전되면 72주로 연장 치료를 고려할 수 있다. (B2)
2. 치료 경험이 있는 유전자형 1형 또는 4형 만성 C형간염의 항바이러스 치료
   1) 이전에 인터페론 알파 단독, 인터페론 알파와 리바비린 병합요법, 또는 페그인

터페론 알파 단독으로 치료한 경험이 있는 환자에서 재발했거나 치료 무반응인 경우 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 재치료를 고려할 수 있다. (B2)

2) 이전에 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 치료하였으나 치료에 실패한 경우에는 동일한 약제로 재치료하는 것은 권장되지 않는다. (A2)
3) 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 치료 실패한 경우 저용량 페그인터페론 알파 유지요법은 권장되지 않는다. (A1)

3. 유전자형 1형 환자의 초치료 및 재치료에서 페그인터페론 알파 및 리바비린과 함께 boceprevir 또는 telaprevir를 포함하는 3제요법이 권장된다. (A1) 추후 더 효과적인 DAA 치료에 대한 연구결과에 따라 우리나라 환자들에서도 이러한 약제들을 포함한 치료법을 적용하는 것이 바람직하다.

유전자형 2, 3형 만성 C형간염의 치료

1. 치료 경험이 없는 유전자형 2, 3형 만성 C형간염의 항바이러스 치료
   1) 페그인터페론 알파와 리바비린을 24주간 투여한다. (A1)
   2) 페그인터페론 알파-2a는 180 μg을, 페그인터페론 알파-2b는 1.5 μg/kg을 주 1회 피하 주사한다. (A1) 리바비린은 체중에 관계없이 800 mg을 매일 경구 투여한다. (A2)
   3) 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 2, 3 형 만성 C형간염의 항바이러스 치료
   1) 이전에 인터페론 알파 단독, 인터페론 알파와 리바비린 병합요법, 또는 페그인터페론 알파 단독으로 치료했으나 재발 또는 치료 무반응인 경우 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 재치료할 수 있다. (B2)
   2) 이전에 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 치료하였으나 무반응이었던 경우 동일한 약제로 재치료하는 것은 권장하지 않는다. (B2)

유전자형 6형 만성 C형간염의 항바이러스 치료

1. 치료 경험이 없는 유전자형 6형 만성 C형간염의 항바이러스 치료

1) 페그인터페론 알파와 리바비린을 24주간 투여한다. (A1)
2) 페그인터페론 알파-2a는 체중에 관계없이 180 μg을, 페그인터페론 알파-2b는 1.5 μg/kg을 주 1회 피하 주사한다. (A1) 리바비린은 페그인터페론 알파-2a와 함께 투여할 경우에는 환자의 체중이 75 kg 이하이면 리바비린 1,000 mg, 75 kg 이상이면 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 경구 투여한다. (B2)

급성 C형간염의 치료

1. 급성 C형간염 환자에서는 항바이러스 치료를 고려한다. (A1)
2. 치료 시작 시점은 자연 관해의 기회를 갖도록 급성 간염 진단 후 8-12주 연기할 수 있다. (B2)
3. 급성 C형간염의 치료는 페그인터페론 알파 단독 치료를 우선적으로 고려하며, (B1) 치료 기간은 24주로 한다. (B2)

치료 부작용 모니터링과 대처

1. 치료 부작용 및 독성을 모니터링하기 위해 치료 전 우울증, 심장질환, 폐질환, 고혈압, 당뇨, 갑상선질환, 빈혈 등에 대한 사전검사가 필요하다. (B1)
2. 치료시작 후 2-4주에, 그 이후에는 약 4-12주 간격으로 치료 부작용에 대한 정기적인 경과관찰이 필요하다. (C1)
3. 절대호중구수가 750/mm^3 미만으로 감소하거나 혈소판수가 50,000/mm^3 미만으로 감소하면 페그인터페론 알파의 용량 감량을 고려하며, 절대호중구수가 500/mm^3 미만으로 감소하거나 혈소판수가 25,000/mm^3 미만으로 감소하면 페그인터페론 알파의 투여 중단을 고려한다. 이후 적절히 회복되면 감량된 용량으로 다시 시작할 수 있고, 절대호중구수와 혈소판수를 지속 관찰한다. (C2)
4. 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. (C2)
5. 갑상선염 발생 여부를 확인하기 위해서 약 2-4개월마다 TSH와 free thyroxine 값을 측정한다. (C1)

6. 치료 중에 우울증이 발생하는 경우 적절한 개입이 필요하며 증상이 심한 경우 치료를 중단한다. (C1)

치료 후 모니터링

1. SVR에 도달한 경우, 추적검사에서 혈중 HCV RNA가 지속적으로 검출되지 않으면 SVR이 유지되는 것으로 본다. (C1)
2. SVR에 도달한 경우에도 치료 전에 진행된 간섬유화가 있는 경우, 만성간염에 준한 지속적인 관리가 필요하다. (B1)
3. SVR에 도달하지 못한 경우, 만성간염에 준한 지속적인 관리가 필요하다. (B1)

특수 상황에서의 치료

간경변증

1. CTP 분류 A에 속하는 대상성 간경변증 환자는 비대상성 간경변증으로의 진행과 간세포암종의 발생 등 HCV 감염으로 인한 장기 합병증의 가능성을 줄이기 위하여 절대적 금기증이 없는 한 적극적으로 항바이러스 치료를 고려한다. (A1)
2. 간경변증 환자들은 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 중 문맥압 항진증 및 비장과다증과 연관된 혈액학적 부작용이 발생할 확률이 높아 투약 중 철저한 감시와 이에 대한 대비가 필요하다. (A2) 이 때 혈액학적 부작용 극복에 성장인자의 사용이 도움을 줄 수 있다. (C2)
3. 간경변증 환자들은 SVR에 도달한 이후에도 간경변증의 합병증에 대한 추적과 간세포암종 발생에 대한 정기적 감시 검사를 지속적으로 받아야 한다. (B1)
4. CTP 분류 B의 환자들은 경험이 많은 의사에 의해 조심스럽게 치료를 시도해 볼 수 있으나 부작용 발생에 주의하여야 한다. (C2) 치료는 페그인터페론 알파와 리바비린 표준 용량, 혹은 저용량으로부터 시작한다. (C2)
5. CTP 분류 C의 환자들에서 현재의 페그인터페론 알파와 리바비린 병합 요법은 사망을 포함한 위중한 합병증 발생 가능성이 높아 권고하지 않는다. (C1)

간이식 및 간외 장기 이식 환자

1. 간이식 후 HCV에 재감염된 환자들은 조직학적으로 만성 간염이 확인된 후에 치

료를 시작할 것이 권장된다. (B2) 간이식 후 진행된 간섬유화나 문맥압 항진증이 발생하면 간질환의 급격한 진행과 이식편 손실이 예측되므로 조속히 항바이러스 치료를 시작한다. (B2) 항바이러스 치료로는 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법, 또는 페그인터페론 알파 단독요법을 시행한다. (B2)

2. 인터페론 알파 투여와 연관하여 이식 거부 반응이 발생할 수 있으므로 항바이러스 치료 중 간기능이 악화될 때에는 원인 감별을 위하여 간생검이 필요하다. (C1)
3. 인터페론 제제를 포함한 항바이러스 치료는 콩팥, 심장, 폐이식을 받은 환자에서는 생명을 위협하는 섬유화 담즙정체성 간염이 발생한 경우를 제외하고는 절대 금기이다. (C1)

정맥주사 약물남용자

1. 현재 정맥주사 약물을 사용 중인 환자의 경우 정신과적인 상담과 약물남용, 사회적 환경 개선에 관해 다른 전문가들과의 협동치료가 항바이러스 치료의 순응도를 높일 수 있다. (B2)

만성 콩팥병 환자

1. 혈액 투석이나 콩팥 이식 등의 콩팥 대체 치료를 준비하는 만성 콩팥병 환자에서는 향후 치료와 관리를 계획하기 위하여 HCV 항체 검사를 시행한다. (B1)
2. HCV 항체 양성인 경우, 또는 음성이지만 원인 불명의 간질환을 가진 만성 콩팥병 환자에서는 HCV 감염을 확인하기 위하여 혈중 HCV RNA를 검사한다. (B1)
3. 혈액 투석을 요하지 않는 중한 콩팥기능 장애(사구체 거름률 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)
4. 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)

HIV 중복 감염 환자

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. HIV 중복 감염자에서 만성 C형간염의 치료는 HCV 단독 감염자에서 사용되는 용량의 페그인터페론 알파와 HCV 유전자형에 관계 없이 체중에 따라 조절된 리바바린 병합요법으로 48주간 시행한다. (B1)

HBV 중복 감염 환자

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

1. 혈우병이나 지중해빈혈증을 동반한 만성 C형간염 환자에서는 페그인터페론 알파와 리바비린의 병합요법을 권고한다. (B1)

소아

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 μg/m^2/wk, 또는 페그인터페론 알파-2a, 180 μg/1.73 m^2/wk와 리바비린 15 mg/kg/d를 유전자형 1, 4형에서는 48주간, 유전자형 2, 3형에서는 24주간 투여한다. (B1)

별첨 2

2103 대한간학회 C형간염 진료가이드라인 개정 경과

2013년 2월 12일 2013 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인 개정위원 구성

개정위원장: 정숙향(서울의대)

개정위원: 김인희(전북의대), 역학, 예방과 자연경과

김영석(순천향의대), 진단 및 중증도 평가

김경아(인제의대), 치료목표와 대상, 치료반응의 정의와 예측인자

이연재(인제의대), 유전자형 1, 4형 만성 C형간염의 치료 (초치료 및 치료 경험군)

이정일(연세의대), 유전자형 2, 3, 6형 만성 C형간염의 치료 (초치료 및 치료경험군), 급성 C형간염의 치료

김창욱(가톨릭의대), 치료 부작용 모니터링과 대처

곽금연(성균관의대), 간경변증, 간이식 및 간외 장기 이식 환자, 면역억제제 또는 항암화학요법 치료환자

정우진(계명의대), 정맥주사 약물남용자, 만성 콩팥병 환자, HIV, HBV 중복 감염자, 혈우병, 지중해빈혈증 환자, 소아

2013년 3월 16일 1차 개정위원회(대한간학회 사무실)

2013년 5월 17일 2차 개정위원회(대한간학회 사무실)

2013년 6월 22일 3차 개정위원회(대한간학회 사무실)

2013년 8월 10일 4차 개정위원회(대한간학회 사무실)

자문: 김신우(경북의대 감염내과), 채동완(서울의대 신장내과), 최병호(경북의대 소아청소년과)

2013년 9월 1일 5차 개정위원회(대한간학회 사무실)

2013년 10월 4일 6차 개정위원회(그랜드 하얏트 호텔 2층 남산홀)

2013년 10월 4일 대한간학회 자문위원회 개최(그랜드 하얏트 호텔 2층 남산홀)

자문위원: 김동준(한림의대), 김병익(성균관의대), 김주현(가천의대),
김홍수(순천향의대) 백승운(성균관의대), 이명석(한림의대),
이영상(울산의대), 이준성(인제의대), 조몽(부산의대),
최문석(성균관의대), 최성규(전남의대), 탁원영(경북의대),
한광협(연세의대), 황성규(포천중문의대)

2013년 10월 22일 대한간학회 공청회 개최(서울 삼성병원 암센터 지하 1층 세미나실 1번)
2013년 11월 12일 대한간학회 이사회 승인
2013년 11월 21일 대한간학회 추계학술대회에서 발표
2014년 월 일 가이드라인 영문판 Clinical and Molecular Hepatology 게재

별첨 3

2103 개정위원회 위원들의 최근 2년의 이해관계 상충정보

정숙향: 한국 MSD, 한국 BMS, 한국 베링거 잉겔하임, 한국 Gilead 의 후원 연구

곽금연: 한국 BMS 자문 위원, 한국 Roche 후원 강의

김경아: 한국 BMS 자문 위원, 한국 MSD 후원 강의

김영석: 한국 BMS, 한국 Gilead, 한국 Roche, 한국 MSD, 한국 베링거 잉겔하임, 파마넷 코리아, 태평양제약, 한국 오츠카, Celcion Co, Gambro, Kormipharm, 바이엘 헬스케어 후원 연구, 한국 로슈, 한국 BMS, 동아제약, 유한양행, 한국 Gilead, GSK, 한국 오츠카 후원 강의

김인희: 한국 MSD, 한국 Gilead, 한국 Roche, 동아제약 후원 연구, 한국 BMS, 한국 Gilead, 유한양행 후원 강의

김창욱: BMS, 파미셀, 파마킹 후원 연구, 한국 BMS, 한국 Gilead, 한국 GSK, 한국 Roche, 한국 MSD, 한국 오츠카, 동아제약, 유한양행 후원 강의

이연재: 한국 BMS, 한국 Roche, 한국 GSK 후원 강의 및 임상 연구, 한국 베링거 잉겔하임, 한국 MSD, 한국 Norvatis, Taiho 후원 연구

이정일: 한국 MSD, 한국 BMS, 한국 Gilead, 한국 Bayer, 한국 Roche, KOWA Pharmaceutical Company, Eisai Pharmaceutical Company 후원 연구; 한국 BMS, 한국 Gilead 후원 강의; Gilead 자문 위원

정우진: 한국 MSD, 한국 BMS, 바이엘코리아, 한국 Roche, ㈜한독약품, 대웅제약의 후원 연구

대한간학회 C형간염 진료 가이드라인

발행인 김 창 민
편집인 정 숙 향

인쇄일 2013년 11월 17일
발행일 2013년 11월 20일

발행처 **대한간학회**
주 소 서울시 마포구 마포대로 53, A1201호(마포트라팰리스)
전 화 (02)703-0051 팩 스 (02)703-0071
이메일 kasl@kams.or.kr 홈페이지 http://www.kasl.org

인쇄처 **도서출판 진기획**
서울특별시 중구 수표로 6길 26 (동성빌딩)
전화:(02)2266-7078(代) 팩스:(02)2277-5194
E-mail:jinlk@chol.com 홈페이지 I http://jindnp.com