

만성 C형간염 치료의 최신 지견

순천향대학교 의과대학 부천병원 소화기내과

김 영 석

Updated Treatment of Chronic Hepatitis C

Young Seok Kim

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the important causes of chronic liver diseases, including hepatic fibrosis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The goals of hepatitis C treatment are to eradicate HCV and to prevent related hepatic complications, manifestations of HCV infection and death. A sustained virological response (SVR) is defined as undetectable serum HCV RNA by a sensitive assay at 12 or 24 weeks after treatment completion. The infection is cured in nearly 100% of patients who achieve an SVR. Newly introduced direct-acting antivirals act at a specific step of the viral life cycle and enable an SVR of over 90%. There are a number of unmet needs in HCV therapies that should be addressed, and are anticipated to be resolved in the near future. (Korean J Med 2017;92:24-35)

Keywords: Hepatitis C, Chronic; Treatment

서 론

기존에 C형간염의 표준 치료제로 이용되던 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법은 비교적 낮은 치료 효과와 심한 부작용으로 선호도가 감소하였고 1세대 단백분해효소 억제제(protease inhibitor, PI)는 투약의 불편성, 약물 부작용, 약제 내성 등으로 사용이 제한적이었다. 이후 바이러스 생활사에 직접 작용하는 약제인 direct antiviral agents (DAA)가 널리 상용화된 이후 치료 종료 후 12주 또는 24주에 예민한 검사법으로 혈중 C형간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV) RNA가

검출되지 않는 상태인 지속 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)이 90% 이상 도달하게 되었다. 이를 바탕으로 2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인이 개정되었다. 하지만 이후에도 C형간염 치료제가 계속 새롭게 출시되고 DAA의 치료 효과와 안정성에 대한 데이터가 축적되면서 미국 간학회는 거의 한 달에 한번씩 C형간염 가이드라인을 업데이트하고 있으며[1] 유럽 간학회도 C형간염 치료에 대한 권고안을 2016년에 개정하였다[2].

C형간염이 사회적 문제로 대두된 현 시점에서 새로운 약제가 계속적으로 출시되고 있으므로 내과의는 C형간염 치료

Correspondence to Young Seok Kim, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine, 170 Jomaru-ro, Bucheon 14584, Korea

Tel: +82-32-621-5085, Fax: +82-32-621-5018, E-mail: liverkys@schmc.ac.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

에 대해 충분히 숙지하고 진료에 임해야 한다. 따라서 본 원고에서는 2015년 개정된 대한간학회 가이드라인을[3] 중심으로 우리나라의 대표적인 HCV 유전자형 1형과 2형의 치료에 대해 기술하겠으며 현재 국내에서 사용 가능한 DAA에 중점을 두면서 외국에서는 표준 치료 약제로 인정되고 있으나 아직 국내에 도입되지 않은 DAA도 간략하게 소개하겠다.

치료의 대상

치료에 대한 의지가 있고 치료 금기증이 없으면 만성 C형 간염 환자는 모두 치료의 대상이다. 하지만 병의 자연 경과를 고려하여 치료로 얻는 이득과 치료에 수반되는 위험을 비교하여 우선 치료 대상을 선정하여야 한다. 간섬유화가 경미하다면 환자의 연령, 치료 의지, 향후 적용 가능한 새로운 치료법 등을 참조하여 치료 개시를 연기할 수 있으나 간섬유화 단계 F2 이상인 경우 일반적으로 적극적인 치료를 권하며 F3 이상의 진행된 섬유화나 간경변증은 간경변증의 합병증과 간세포암 발생 위험이 높아 우선적인 치료 대상이다[4]. 간이식 전이나 직후 HCV를 성공적으로 치료하면 이식 후 환자 및 이식편 생존율이 향상되므로[5] 간이식 전후의 환자도 우선적으로 치료를 고려한다. 사구체신염 등 HCV 감염과 관련된 심각한 간외 합병증이 동반된 경우도 HCV 치료 후 예후가 좋아지므로[6] 우선적으로 치료해야 한다. 즉, 진행된 간질환, 간이식 환자, 간섬유화 및 간이식으로 빠르게 진행될 위험이 있는 환자, C형간염과 관련된 간외 증상이 있는 환자, 전파의 위험이 높은 환자 등이 대표적인 우선 치료 대상이다[1].

간세포암 환자가 항바이러스 치료로 SVR에 도달하면 간세포암 치료 후 재발이 줄고 생존율이 호전되므로[7] 간세포암의 예후와 기대 여命을 고려하여 간세포암을 동반한 환자도 간세포암을 동반하지 않은 환자와 동일한 기준으로 치료를 결정한다.

DAA는 부작용이 적어 치료 금기가 축소되면서 과거 치료의 금기였던 비대상성 간경변증도 치료의 대상이 되었다. 하지만 paritaprevir, dasabuvir와 asunaprevir는 비대상성 간경변증 환자에서 혈중 농도가 크게 증가하므로 투여를 금한다[3]. 사구체여과율 30 mL/min 미만의 심한 콩팥 기능 장애가 있는 환자에서 sofosbuvir를 투여하면 대사 산물의 혈중 농도가 매우 상승하므로 금기이며, daclatasvir, ledipasvir 및 asunaprevir 등의 안전성은 아직 분명하게 밝혀지지 않았다.

새로운 치료 약제들, DAA

DAA는 HCV 비구조(non-structural, NS) 단백의 특정 부위에 직접 작용하여 HCV 증식을 중단시킴으로써 항바이러스 효과를 나타낸다. 약제의 작용 부위에 따라 HCV NS3/4A PI, NS5A 억제제, NS5B 종합효소 억제제로 분류한다. 가장 먼저 개발된 DAA인 NS3/4A PI (asunaprevir, paritaprevir, grazoprevir)는 HCV 증식에 필수적인 다단백 분해 과정을 차단한다. NS5A 억제제(daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, velpatasvir, elbasvir)는 HCV 복제 및 조립을 억제하며, 다른 약제와 병합할 경우 상승 효과가 있다. NS5B 종합효소 억제제는 뉴클레오시드 종합효소 억제제(sofosbuvir)와 비뉴클레오시드 종합효소 억제제(dasabuvir)로 구분된다.

약제의 작용 부위에 따라 약제들은 각각 특징적인 장점과 단점을 가지고 있어, 주로 작용 부위가 다른 2가지 이상의 DAA를 병합투여하며 치료 성적이 좋지 않을 것으로 예측되는 환자에서는 치료 기간을 연장하거나 리바비린을 추가하여 치료 성적을 향상시킬 수 있다. 또한 약제들마다 약물 작용의 특성, 투여 용량 및 복용법이 다르므로 간기능 및 콩팥 기능 장애 유무 및 정도를 고려하여 적절한 약제를 선택하여야 한다[2]. DAA와 함께 투약하는 여러 약제들과 약제 간 상호작용을 일으킬 수 있으므로 약물 처방 전에 반드시 같이 투여하는 모든 약제에 대하여 www.hep-druginteractions.org 등을 통해 약제 간 상호작용을 확인하여야 한다.

2016년 12월 현재 국내에서 사용 가능한 DAA [3]

Asunaprevir

국내에서 Sunvepra® (Bristol-Myers Squibb, New York, NY, USA)라는 상품명으로 출시되는 NS3/4A 단백분해효소 억제제로서 100 mg (1캡슐)을 경구로 하루에 두 번 식사와 관계없이 투여한다. Asunaprevir는 CYP3A에 의해 대사되어 대부분 담즙을 통해 배출되며, 소변으로도 소량 배출된다. Child-Turcotte-Pugh (CTP) 분류 A 환자에서 정상인에 비해 약제 혈중 농도는 유의한 차이가 없으나, CTP 분류 B와 C 환자에서는 혈중 농도가 상승하므로 이들 환자에서는 asunaprevir 투여를 제한한다. 투석을 받지 않는 사구체여과율 < 30 mL/min의 심한 콩팥 기능 장애를 가진 환자에서는 asunaprevir를 100 mg 하루 1회 복용하도록 조정하지만 사구체여과율 30-80 mL/min에 해당하는 콩팥 기능 장애를 가진

환자에서는 약제 용량 조절이 필요 없다. CYP3A4에 영향을 주는 약제는 asunaprevir의 혈중 농도를 변화시키므로 함께 투여하지 않아야 한다. Asunaprevir와 항부정맥 약제 (flecainide, propafenone) 및 항정신병약제(thioridazine)를 병합 투여하면 부정맥을 일으킬 수 있어 금기이다. Organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 또는 2B1을 억제하는 약제(rifampin, cyclosporine, sirolimus, gemfibrozil)를 asunaprevir와 같이 투여하면 asunaprevir의 치료 효과가 감소하므로 같이 투여하지 않도록 한다.

Daclatasvir

국내에서 Daklinza® (Bristol-Myers Squibb)라는 상품명으로 출시되는 NS5A 억제제로 60 mg (1정)을 경구로 하루에 한 번 식사와 관계없이 투여한다. Daclatasvir는 CYP3A4에 의해 대사되며, 약 90%는 담즙으로 배출된다. 사구체여과율이 30 mL/min 미만이거나 투석을 필요로 하는 말기 콩팥병 환자에서는 아직 안전성이 밝혀지지 않았으나 사구체여과율이 30-80 mL/min인 경우에는 약제 감량을 하지 않는다. 간기능 장애가 있어도 약제의 혈중 농도에 임상적으로 유의한 영향이 없다고 알려져 있어 용량 조절은 필요하지 않다. CYP3A4에 영향을 주는 약제는 daclatasvir의 혈중 농도에 변화를 줄 수 있으므로 같이 사용하는 것은 가능한 피한다.

Sofosbuvir

국내에서 Sovaldi® (Gilead, Foster City, CA, USA)라는 상품명으로 출시되는 NS5B 뉴클레오시드 중합효소 억제제로 400 mg (1정)을 경구로 하루에 한 번 식사와 관계없이 투여한다. Sofosbuvir의 약 80%는 콩팥을 통하여 배출된다. 사구체여과율이 30 mL/min 미만이거나 투석을 요하는 말기 콩팥병 환자에서는 혈중 농도가 최고 20배까지 증가될 수 있어 투여를 권고하지 않지만 사구체여과율이 30-80 mL/min인 경우에는 약제 용량 조절이 필요하지 않다. 간기능 장애는 약제의 혈중 농도에 유의한 영향이 없어 용량 조절은 하지 않는다. Sofosbuvir는 P-glycoprotein (P-gp)에 의해 운반되기 때문에 P-gp를 유도하는 약제(rifampin, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort)는 sofosbuvir의 효과를 감소시킬 수 있다. Daclatasvir, simeprevir 또는 ledipasvir를 sofosbuvir와 병합 투여하는 상황에서 amiodarone을 추가로 투여하면 심각한 서맥이 발생할 수 있어 금기이다.

Ledipasvir/Sofosbuvir

NS5A 억제제인 ledipasvir 90 mg과 NS5B 뉴클레오시드 중합효소 억제제인 sofosbuvir 400 mg을 포함하는 고정 용량 단일 정제가 국내에서는 Harvoni® (Gilead)라는 상품명으로 출시되어 있다. 이 약물은 경구로 하루에 한 번 식사와 관계없이 투여한다. Sofosbuvir가 주로 콩팥을 통하여 배출되는 것과 달리 ledipasvir는 담즙이 주된 배출 경로이다. 사구체여과율이 30-80 mL/min인 경우에는 약제 용량 조절이 필요하지 않으나, 사구체여과율이 30 mL/min 미만이거나 투석을 필요로 하는 말기 콩팥병 환자에서 안전성에 대해서는 아직 확실히 알려지지 않았다. 따라서 sofosbuvir에 준하여 이들 환자에서는 ledipasvir/sofosbuvir 투여를 권고하지 않는다. 간기능 장애는 약제의 혈중 농도에 유의한 영향이 주지 않으므로 용량 조절이 불필요하다. Ledipasvir/sofosbuvir 투여시 P-gp의 기질이 되는 약제(digoxin, dabigatran)들과 P-gp에 의해 운반되는 약제(aliskrein, amlodipine, buprenorphine, carvedilol, cyclosporine)의 병합투여는 주의해야 한다. Ledipasvir/sofosbuvir와 amiodarone(또는 dronedarone)의 병합투여는 심각한 서맥을 일으킬 수 있으므로 금기이다. Ledipasvir는 OATP를 억제하여 rosuvastatin의 혈중 농도가 증가할 수 있어 병합투여는 피해야 하며, 그 외의 스타틴 제제를 사용하는 경우에도 약물 관련 이상 반응에 대한 주의를 기울여야 한다. Ledipasvir의 용해도는 pH가 증가함에 따라 감소하기 때문에, 위의 pH를 증가시키는 약물(제산제, H2 수용체 길항제, 프로トン펌프 저해제)은 ledipasvir의 농도를 감소시킬 수 있다. Ledipasvir/sofosbuvir는 tenofovir를 포함하는 항레트로바이러스제와 함께 투여시 tenofovir 혈중 농도가 증가하여 신독성을 증가시킬 수 있으므로 콩팥 기능에 대한 모니터링을 해야 한다.

향후 국내에서 사용 가능할 것으로 기대되는 DAA [2,3]

Elbasvir/grazoprevir

NS5A 억제제인 elbasvir 50 mg과 NS3/4A 단백분해효소 억제제인 grazoprevir 100 mg을 포함하는 고정 용량 단일 정제가 외국에서는 Zepatier™ (MSD, Kenilworth, NJ, USA)라는 상품명으로 출시되어 있다. 이 약물은 경구로 하루에 한 번 식사와 관계없이 투여한다. Grazoprevir와 elbasvir는 대부분 담즙과 대변을 통해 배출된다. 사구체여과율이 30 mL/min 미만인 경우에는 elbasvir와 grazoprevir의 혈중 농도가 증가

하지만 임상적으로 의미가 있지 않으므로 투석을 받는 환자를 포함한 중증 콩팥 기능 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. CTP 분류 B와 C 환자는 grazoprevir와 elbasvir 투여를 금한다. CYP3A와 P-gp를 유도하는 약제(efavirenz, etravirine, phenytoin, carbamazepine, bosentan, modafinil 또는 St John's wort)는 elbasvir와 grazoprevir의 혈중 농도를 낮추므로 금기이다. 위산도가 변하여도 elbasvir나 grazoprevir의 흡수에는 영향이 없다.

Sofosbuvir/velpatasvir

NS5A 억제제인 velpatasvir 100 mg과 NS5B 뉴클레오시드 중합효소 억제제인 sofosbuvir 400 mg을 포함하는 고정 용량 단일 정제가 외국에서는 Epclusa[®] (Gilead)라는 상품명으로 출시되어 있다. 이 약물은 경구로 하루에 한 번 식사와 관계 없이 투여한다. Sofosbuvir가 주로 콩팥을 통하여 배출되는 것과 달리 velpatasvir는 담즙이 주된 배출 경로이다. 사구체 여과율이 30-80 mL/min인 경우에는 약제 용량 조절이 필요하지 않으나, 사구체여과율이 30 mL/min 미만이거나 투석을 필요로 하는 말기 콩팥병 환자에서는 sofosbuvir에 준하여 이들 환자에서는 투여를 권고하지 않는다. 간기능 장애는 약제의 혈중 농도에 유의한 영향이 주지 않으므로 용량 조절이 필요하지 않다. P-gp 또는 CYP 유도체(rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, St John's wort)는 본 약제의 효과를 낮출 수 있어 병용투여를 금한다. 또한 Ledipasvir/sofosbuvir 투여 시와 마찬가지로 P-gp의 기질이 되는 약제(digoxin, dabigatran)들과 P-gp에 의해 운반되는 약제(aliskrein, amlodipine, buprenorphine, carvedilol, cyclosporine)의 병합투여에는 주의가 필요하다. Velpatasvir의 용해도는 pH가 증가함에 따라 감소하기 때문에, 위의 pH를 증가시키는 약물(제산제, H2 수용체 길항제, 프로톤펌프저해제)은 ledipasvir의 농도를 감소시킬 수 있다. 따라서 본 약제의 투여 기간 동안 프로톤펌프저해제의 투여는 피한다. 프로톤펌프저해제 투여가 필요한 경우에는 본 약제를 식사와 같이 투여하거나 프로톤펌프저해제 투여 4시간 전에 투여한다(omeprazole 20 mg 기준). Efavirenz, etravirine, nevirapine를 제외한 대부분의 항레트로바이러스 약제는 투여 가능하다. Velpatasvir/sofosbuvir를 tenofovir와 함께 투여시 tenofovir 혈중 농도가 증가하므로 콩팥 기능에 대한 모니터링을 해야 한다.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir

Ombitasvir는 NS5A 억제제이고 paritaprevir는 NS3/4A PI^o며, 약동학적 증강제 역할을 하는 CYP3A4 억제제인 ritonavir와 함께 투여한다. Dasabuvir는 NS5B 비뉴클레오시드 억제제이다. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir는 ombitasvir 12.5 mg, paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg (1정)을 포함하는 고정 용량 단일 정제로 음식과 함께 경구로 2정을 하루에 한번 투여하며, dasabuvir는 250 mg (1정)을 음식과 함께 경구로 하루 두 번 투여한다. 이들 약물은 Vickirax[®] (AbbVie, Maidenhead, UK)와 Exviera[®] (AbbVie)라는 상품명으로 각각 출시되었다. Ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir의 대사물은 대부분이 대변으로 배출된다. 콩팥 기능 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않으며, 투석에 의해 제거되는지는 아직 밝혀지지 않았다. CTP 분류 A 환자에서는 용량 조절은 필요하지 않으나, CTP 분류 B와 C 환자에서 paritaprevir, dasabuvir의 혈중 농도가 매우 증가하므로 투여를 피한다. CYP3A4에 의해 대사되는 약제(alfuzosin, amiodarone, astemizole, terfenadine, cis-apride, ergot derivatives, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, oral midazolam, triazolam, quetiapine, quinidine, salmeterol, sildenafil)의 병용투여를 금한다. 또한, CYP2C8을 유도 또는 억제하는 약제는 dasabuvir의 치료 효과를 감소시키거나 혈중 농도를 증가시킬 수 있어 같이 투여하지 않아야 한다.

DAA 투여 전 검사할 항목

HCV 유전자형(genotype)/유전자아형(subgenotype) 검사

HCV 유전자형은 항바이러스 치료 반응을 예측하는 가장 중요한 인자이다. 따라서 최적의 치료 기간과 약물 용량을 결정하기 위해 항바이러스 치료 전에 반드시 HCV 유전자형 검사를 시행한다[8]. 6개의 HCV 유전자형(1형부터 6형)이 있으며 유전자아형은 소문자로 1a, 1b 등으로 표시한다. 과거 표준 치료인 인터페론 제제와 리바비린의 병합요법에서는 유전자아형의 검사가 필수적이지 않았으나 바이러스에 직접 작용하는 DAA의 투여가 표준요법인 현재에는 유전자아형(1a/1b)을 정확하게 판별하여야 한다[9,10]. 혈청 HCV RNA 농도가 매우 낮거나 PCR 증폭 과정 중 문제가 발생한 경우, HCV 내 핵산의 심한 다양성이 있는 경우에는 유전자형을 확인하지 못할 수도 있다[11].

HCV 약제 내성 검사

DAA가 치료에 이용되면서 C형간염 치료 성적은 향상되었으나 DAA에 내성을 보이는 아미노산 변이가 있으면 치료 성적이 기대에 미치지 못하므로 일부 DAA는 치료 전 약제 내성 검사를 반드시 해야 한다.

HCV 내성 관련 변이(resistance-associated variants, RAV)는 HCV 자연사 중에도 발생할 수 있고 약물에 의해서도 발생하며 자연발생 RAV는 HCV 유전자형 1a형에서 유전자형 1b형보다 더 흔하다[12]. PI에 대한 내성 변이는 유전자형 1a형 HCV 감염자의 9-48%, 1b형 HCV 감염자에서는 0.5-4.9%에서 관찰된다[13]. NS5A 억제제인 daclatasvir에 대한 RAV는 유전자형 1b형 HCV 감염자 11.2%에서 발견되고, NS5A 억제제와 NS3/4 PI에 두 가지 모두에 약제 내성을 보이는 경우도 0.4%이다[14]. 치료 중 발생한 RAV는 약제가 중단된 후 수주일 내에 소실되기도 하지만 1년 이상 검출될 수도 있으므로[15] 재치료시 동일 약제를 사용해야 하는 경우에는 교차 내성이 없는 약제와 병합투여한다.

Population sequencing, clonal sequencing 및 deep sequencing 방법을 이용하여 HCV RAV 검출을 하는데 위의 세 가지 방법의 예민도에 따라 RAV 빈도가 각각 25%, 5% 및 0.5% 미만이면 검출하지 못한다[16]. 치료 전 HCV 약제 내성 검사는 일반적으로 필요하지 않지만 유전자형 1b형을 daclatasvir와 asunaprevir 병합투여로 치료할 때 NS5A 부위 L31I 또는 Y93H 변이가 있으면 SVR률이 유의하게 감소하므로 이 약제를 투여하는 경우에는 HCV RAV를 치료 전에 반드시 시행한다. 치료 중 정기적인 HCV RAV 모니터링을 권고하지는 않는다[17].

DAA의 선택

DAA를 이용하여 만성 C형간염을 치료할 때에는 반드시 HCV 유전자형과 유전자아형, 치료 경험 여부, 대상성 및 비대상성 간경변증 동반 여부를 고려하여 DAA 종류와 치료 기간, 리바비린 추가 등을 결정하여야 한다. 본고에서는 2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인에서 제시한 유전자형 1형 및 2형 C형간염의 대표적인 DAA 요법을 정리하여 기술하였다(Tables 1-3) [3].

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

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

Ledipasvir/sofosbuvir로 12주 치료를 시행 받은 유전자형 1형 환자의 SVR률은 99%로 이들에게 리바비린의 추가 또는 치료 기간의 연장을 하여도 치료 성적의 추가 향상은 없었다[18]. 치료 경험이 없는 환자군에서 ledipasvir/sofosbuvir 치료는 연령, 치료 전 HCV RNA 농도, 간경변증 동반 여부, IL28B 유전자 다형성, 및 유전자아형(1a 혹은 1b)에 따른 SVR률의 차이는 없었다. 치료 전에 ledipasvir에 대한 RAV가 16%의 환자에서 검출되었으나 RAV 존재 여부가 치료 성적에 의미 있는 변화를 주지 않았다[19]. 치료 경험이 없고 간경변증이 없는 환자군에서는 치료 전 HCV RNA 농도가 6,000,000 IU/mL 미만인 환자를 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir의 치료 기간을 8주로 단축하여도 SVR률이 97.9% 이상이었다[20]. 치료 경험이 없는 유전자형 1형 대상성 간경변증 환자 513명을 대상

Table 1. KASL recommendation: treatment of HCV genotype 1 infection in chronic hepatitis and compensated cirrhosis

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

Modified from [3].

KASL, Korean Association for the Study of the Liver; HCV, hepatitis C virus; OPr + D, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir; R, weight-based ribavirin; PR, pegylated interferon + ribavirin.

으로 한 연구에서 ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 병합요법 또는 ledipasvir/sofosbuvir 치료는 12주 치료의 SVR률이 95%, 24주 치료는 98%를 달성하였으므로 치료 경험이 없는 간경변증 환자군에서는 리바비린을 병합하거나 치료 기간을 24주로 연장하여도 추가적인 이득은 없었다[21].

치료 경험이 없는 유전자아형 1b형 205명(한국인 21명 포함)에서 daclatasvir와 asunprevir 병합 24주 요법은 SVR률이 90%였고[22] 성별, 인종, IL28B 유전자 다형성, 간경변증 유무 등에 따른 SVR률의 의미 있는 차이는 없었다. 그러나 치료 전 NS5A 부위의 L31 혹은 Y93 코돈 변이가 존재하면 SVR률이 유의하게 낮음이 확인되었다. Daclatasvir와 asunaprevir 병합 24주 요법으로 진행된 5개의 연구를 통합하여 분석한 결과(치료 경험 환자 포함 총 979명) [17] 치료 전 변이가 동반된 경우에는 SVR률이 39%, 해당 변이가 없으면 SVR률은 93%였다. NS5A 부위의 L31 또는 Y93 코돈 변이는 전체 대상 환자의 12.6-14.4%에서 검출되었다. 이를 근거로 치료 전 내성 관련 변이 검사를 시행해야 하며 변이가 검출되면 다른 약제를 치료제로 선택해야 한다. 고령, 간경변증 동반 여부, 치료 전 HCV RNA 농도는 SVR률에 통계적인 영향을 미치지 않았다.

치료 경험이 없고 간경변증을 동반하지 않은 유전자형 1형 만성 C형간염을 대상으로 daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법으로 12주 또는 24주 치료한 결과 SVR률이 98%이었으며 치료 기간이나 리바비린 추가가 치료성적에 영향을 미치지 않았다[23]. HIV-HCV 동시 감염자를 대상으로 한 3상 임상

연구인 ALLY-2에서 치료 경험이 없는 유전자형 1형 환자의 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합요법 SVR률은 97% (96/99)였다[24].

치료 경험이 없는 유전자형 1, 4, 6형 환자를 대상으로 grazoprevir/elbasvir를 12주간 병합투여한 C-EDGE-TN 3상 임상 연구에 의하면 SVR률이 유전자형 1a에서 92% (144/157), 유전자형 1b에서 99% (129/131)였다[25]. HCV 단독 감염자와 HIV-HCV 동시 감염자를 대상으로 grazoprevir/elbasvir를 12주간 병합투여한 C-WORTHY 2상 임상 연구에 의하면, 간경변증이 동반되지 않은 초치료 환자에서 SVR률은 유전자형 1a와 1b에서 각각 92% (48/52), 95% (21/22)였다[26]. C-EDGE-TN 연구와 C-WORTHY 연구에서 간경변증 환자의 SVR률은 각각 97%, 97%였다[25,27]. Elbasvir에 대한 NS5A RAV가 존재하면 SVR률이 매우 저하되어 유전자형 1a에서 grazoprevir/elbasvir를 12주간 투여하였을 때 치료 전 elbasvir에 대한 NS5A RAV가 검출되었던 환자(12%)에서는 SVR률이 58% (11/19)인데 비해 elbasvir에 대한 NS5A RAV가 검출되지 않았던 환자에서는 SVR률이 99% (133/135)였다[25]. 이를 근거로 elbasvir에 대한 NS5A RAV가 검출되는 유전자형 1a형 환자는 16주간의 grazoprevir/elbasvir과 함께 체중에 따른 리바비린을 같이 투여하는 것을 권고한다[1,2].

HCV 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 624명(치료 경험이 있는 201명 포함)을 대상으로 sofosbuvir/velpatasvir를 12주간 투여한 3상 임상 연구인 ASTRAL-1의 결과 SVR률이 유전자형 1a는 98% (206/210), 유전자형 1b는 99% (117/118)였으며 간경변

Table 2. KASL recommendation: Treatment of HCV genotype 2 infection in chronic hepatitis or compensated cirrhosis

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

Modified from [3].

KASL, Korean Association for the Study of the Liver; HCV, hepatitis C virus; R, weight-based ribavirin; PR, pegylated interferon + ribavirin.

Table 3. KASL recommendation: treatment of decompensated cirrhosis

	Genotype 1	Genotype 2
Ledipasvir/sofosbuvir	12 wk + R* or 24 wk	
Daclatasvir + Sofosbuvir	12 wk + R* or 24 wk	12 wk + R* or 24 wk
Sofosbuvir + R		16-24 wk

Modified from [3].

KASL, Korean Association for the Study of the Liver; R*, ribavirin started from 600 mg/d; R, weight-based ribavirin.

증이 있었던 환자는 전체 환자의 22%로 이들 환자의 SVR률은 99% (120/121)였다[28]. ASTRAL-1 연구에서 바이러스 반응이 실패하였던 2명의 환자는 유전자형 1형이고 치료 전 NS5A RAV가 검출되기는 하였으나 NA5A RAV의 존재가 SVR률에 영향을 미치지는 않았다.

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

“치료 경험이 있다”의 정의는 이전에 DAA를 포함하지 않고 인터페론 또는 페그인터페론 알파 단독 및 리바비린의 치료 경험 여부가 있는 경우로 하였고 과거 치료를 시작하였으나 다양한 요인(치료 무반응 또는 부분 무반응, 재발, 바이러스 돌파 현상 및 약제 부작용이나 낮은 순응도 등)에 의해 SVR에 도달하지 못한 환자들이 모두 포함된다.

이전 치료 무반응 환자 44%를 포함한 치료 경험이 있는 유전자형 1형 환자에서 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료는 SVR률이 94%이며 리바비린 추가나 24주 치료 기간 연장군에 비해 통계학적 차이가 없었다[29]. 치료 시작 전 NS5A 억제제에 대한 RAV가 검출되었던 14%의 환자에서 조차 89%에서 치료 반응이 있었으며 치료 시작 전 바이러스 농도, 연령, 간경변증 동반 여부, IL28B 유전자 다형성 및 유전자아형 등도 치료 반응에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이전 치료 실패자 47명을 포함한 우리나라 연구에서 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료의 SVR률은 99%였고, 간경변증 환자의 SVR률도 100%였다. 치료 시작 전 NS5A 억제제에 대한 RAV가 검출된 환자는 22%였으나 이들에서도 95%에서 치료 반응을 보였다[30]. 간경변증 환자를 포함한 치료 경험이 있는 341명의 환자에서 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료를 하였을 때 모든 환자에서 치료 반응을 확인하였다[31]. 치료 경험이 있는 대상성 간경변증 환자의 ledipasvir/sofosbuvir 12주 치료 SVR률은 90% (162/171)였으나, ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법은 96% (174/181), ledipasvir/sofosbuvir 24주 치료는 98% (98/100), ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 24주 병합요법은 100% (22/22)의 SVR률을 보여, 치료 경험이 있는 대상성 간경변증 환자에서는 리바비린의 추가 또는 치료 기간의 연장을 고려해야 한다[21]. 그러나 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 실패 후 PI를 포함한 재치료에도 실패한 간경변증 환자 155명에서 ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법을 시행한 결과 SVR률은 96%였고 ledipasvir/sofosbuvir 24주 투여는 SVR률이 97%로 유의한 차

이가 없었다[32].

페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 경험이 있는 만성 C형간염 환자 297명에서 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린 12주 병합요법을 하였을 때 SVR률이 96%로 이전 치료 유무와는 무관하게 치료 반응이 높았다 [33]. 이전 치료 경험이 있는 1b형 만성 C형간염의 경우에는 리바비린을 병합하여도 SVR률의 의미 있는 차이가 없으므로(97%:100%) 1b형에서는 리바비린 병합에 따른 추가적 이득이 없음을 알 수 있다[34]. 치료 경험이 있는 유전자아형 1b형 간경변증 환자가 다수 포함된 60명의 환자를 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 12주 병합요법으로 치료시 리바비린을 추가하지 않아도 100%의 SVR률을 보였다 [35]. 치료 경험이 있는 간경변증 환자를 대상으로 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 및 리바비린 병합하여 12주와 24주 치료하였을 때 유전자아형에 따라 SVR률에 유의한 차이가 있었다. 1b형 경우에는 SVR률이 각각 98%, 100%였으나, 1a형 경우에는 각각 86%, 93%였다[36].

이전 치료 경험이 있는 유전자아형 1b형 환자 440명에서는 daclatasivir와 asunaprevir 24주 병합요법을 하였을 때 이전 치료 무반응자에서 SVR률은 82%, 인터페론 부적합/불내성 환자에서 SVR률은 82%로 차이가 없었다[22]. 즉, 초치료군의 SVR률 90%에 비해 이전 치료 경험이 있는 군은 SVR률이 82%로 낮은 경향이 있었다. 인터페론/리바비린 치료에 무반응을 보인 87명과 인터페론 부적합/불내성 환자 135명을 대상으로 daclatasivir와 asunaprevir 24주 병합요법을 시행한 일본의 3상 연구 결과 SVR률은 85% (188/222)였다[37]. 이전 치료에 무반응이었던 환자군과 인터페론 부적합/불내성 환자군의 SVR률은 각각 81% (70/87), 87% (118/135)였으며, 간경변증 유무가 SVR률에 영향을 주지 않았다.

치료 경험이 있는 유전자형 1형 만성 C형간염을 대상으로 daclatasivir와 sofosbuvir 24주 병합요법을 하였을 때 SVR률은 100% (21/21)였으며 리바비린을 추가하였을 때 SVR률은 95% (19/20)였다[23]. HIV-HCV 동시 감염자를 대상으로 한 3상 임상 연구인 ALLY-2에서 치료 경험이 있는 유전자형 1형 환자의 daclatasivir와 sofosbuvir 12주 병합요법 SVR률은 98% (51/52)였다[24]. 치료 경험이 있거나 간경변증 환자가 다수 포함된 환자군에서 daclatasivir와 sofosbuvir 병합요법을 시행한 프랑스 코호트 연구에서는 리바비린을 추가하면 12주, 24주 치료에 각각 SVR률이 94%, 99%이고, 리바비린을 추가하지 않으면 12주, 24주 치료에 각각 92%, 95%였다[38].

치료 경험이 있는 유전자형 1, 4, 6형 환자를 대상으로 grazoprevir/elbasvir에 리바비린을 추가하거나 추가하지 않고 12주 또는 16주간 병합투여한 C-EDGE-TE 3상 임상 연구에 의하면 grazoprevir/elbasvir 12주 투여군, 리바비린을 추가한 grazoprevir/elbasvir 12주 투여군, 리바비린을 추가하지 않은 grazoprevir/elbasvir 16주 투여군, 리바비린을 추가한 grazoprevir/elbasvir 16주 투여군에서 SVR률이 각각 92.4% (97/105), 94.2% (98/104), 92.4% (97/105), 98.1% (104/106)였다[39]. 간경변증 동반 여부에 따른 SVR률의 유의한 차이는 없었다. 하지만 elbasvir에 대한 NS5A RAV가 존재하는 유전자형 1a의 경우는 grazoprevir/elbasvir 12주 병합치료 후 재발 가능성 이 있으므로 체중에 따른 리바비린을 추가하고 치료 기간도 16주로 연장하도록 권고한다[1,2].

이중맹검, 위약대조 연구인 ASTRAL-1 연구에서 치료 경험이 있는 유전자형 1a의 SVR률은 100% (78/78), 유전자형 1b의 SVR률은 96.9% (31/32)로[28] 이전에 시행되었던 2상 연구의 결과와 유사하였다[40].

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

치료 경험이 없는 유전자형 2형 만성 C형간염 환자에서 기존의 페그인터페론 알파와 리바비린 24주 병합요법과 sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법을 비교한 FISSION 연구 결과 SVR률은 각각 78% (52/67) 및 97% (68/70)로 sofosbuvir 와 리바비린 병합요법에서 유의하게 높았다[41]. 우리나라 환자 129명을 대상으로 sofosbuvir와 리바비린의 12주 병합요법을 시행한 3상 연구에서 SVR률은 97%로 외국의 연구 결과와 비슷하였다[42].

Sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법에 대한 FISSION 연구에서 간경변증이 SVR률에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌으나[41] 이는 유전자형 2형 환자에 대한 개별적 분석 결과는 아니므로 치료 경험이 없는 유전자형 2형 환자 중 진행된 간섬유화가 동반된 환자에서 sofosbuvir와 리바비린 병합요법 기간을 연장하는 것이 치료 성적을 향상시키는 지에 대해서는 아직 근거가 불충분하다. 국내 3상 연구에서 간경변증 환자에서 sofosbuvir와 리바비린 12주 치료의 SVR률이 100%로 보고되었으나 대상 환자가 13명이었다. 그러나 치료 경험이 있는 환자를 대상으로 한 연구에서는 sofosbuvir와 리바비린 치료 기간을 16주 늘려 간경변증에 의한 SVR률 차이를 극복하였다는 연구 결과가 있다[43]. 따라서 일반적으로 간

경변증이 SVR 달성을 저해 인자임을 고려하여 간경변증이 동반된 유전자형 2형 환자에서는 sofosbuvir와 리바비린 병합요법 기간을 16주로 늘리는 것이 추천된다.

Daclatasvir가 *in vitro*에서 유전자형 2형 HCV에 충분한 효과가 있는 것으로 알려져 있지만 유전자형 2형 환자에서 daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법에 대한 연구는 활발하지 않다. 최근 HIV와 유전자형 2형 HCV 중복 감염 환자를 대상으로 한 연구에서 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 및 24주 병합요법의 SVR률은 둘 다 100%였다[23,44]. 이때 대상 환자 수가 적어서 이들 연구 결과가 치료의 충분한 근거를 제공하기 어렵지만 치료 경험이 없는 유전자형 2형 환자 중 리바비린을 사용할 수 없는 경우에는 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합요법을 권고한다.

ASTRAL-2 연구는 유전자형 2형 C형간염 환자를 대상으로 sofosbuvir/velpatasvir 12주 병합요법이 sofosbuvir와 리바비린 12주 병합요법에 비해 우월함을 증명한 3상 임상 연구로 각각의 SVR률은 각각 99%, 94%였고($p = 0.02$) 14.6% (39/266)의 치료 경험자와 14.2%의 대상성 간경변증 환자를 포함하고 있다[45]. ASTRAL-1 연구에서도 치료 경험이 없는 유전형 2형 환자는 간경변증 동반 여부에 상관없이 SVR에 도달하였다[28]. 유전자형 2형 만성 C형간염 환자의 ASTRAL-1과 2의 통합 분석 결과 SVR률은 간경변증 환자에서 100% (29/29), 초치료 환자에서 99% (194/195)였다. 유전자 2형 C형간염의 치료에 있어 NS5A 또는 NA5B RAV 존재 여부가 sofosbuvir/velpatasvir의 바이러스 반응에 영향을 미치지 않았다.

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

이전에 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법으로 SVR을 획득하지 못한 유전자형 2형 만성 C형간염 환자는 sofosbuvir와 체중에 따라 조절된 리바비린으로 12주간 치료 하면 SVR률은 93% (68/73)였다[46]. 본 연구에서는 치료 전 HCV RNA 농도와 간경변증의 유무는 SVR 달성에 영향을 미치지 않았다. 이전에 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법 치료로 SVR을 획득하지 못한 환자를 대상으로 sofosbuvir와 리바비린 병합요법의 기간을 12주와 16주로 배정하여 비교한 연구에서 SVR률은 각각 86.1% (31/36)와 93.8% (30/32)였다[43]. 본 연구에서 간경변증이 동반된 환자군의 SVR률은 12주와 16주 요법에서 각각 96.2% (25/26)와 100% (23/23)였고, 간경변증이 동반되지 않은 환자군의 SVR률은

12주와 16주 요법에서 각각 60.0% (6/10) 및 77.8% (7/9)였다 [43]. Sofosbuvir와 리바비린 병합요법 16주와 24주를 비교한 BOSON 연구에서 SVR률은 16주 치료에서 87% (13/15), 24주 치료에서 100% (17/17)였다[47]. 치료 경험이 있는 유전자형 2형 환자를 대상으로 시행한 한국과 대만의 3상 연구에서 sofosbuvir와 리바비린 12주 병합치료의 SVR률은 100% (66/66)로 간경변증 동반 여부가 SVR률에 영향을 미치지 않았다[42,48]. 유전자형 2형 환자를 대상으로 한 일본 연구에서도 sofosbuvir와 리바비린 12주 병합치료의 SVR률은 치료 경험이 있으면 95% (60/63), 치료 경험이 없으면 98% (88/90)로 차이가 없으며 간경변증 유무도 SVR률에 관련이 없었다 [49]. 그러나 현재까지의 연구 결과를 종합하여 볼 때 치료 경험과 간경변증이 모두 SVR 달성을 방해 요소이므로 치료 경험이 있고 간경변증을 동반한 유전자형 2형 환자의 재치료에서는 sofosbuvir와 리바비린 병합치료 기간을 16-24주로 연장하는 것이 추천된다.

치료 경험이 있는 유전자형 2형에서의 daclatasvir와 sofosbuvir 치료 성적에 대한 연구는 매우 제한적이다[23,44]. HIV 중복 감염 환자 2명을 daclatasvir와 sofosbuvir로 병합치료한 결과 두 명 모두 SVR에 도달하여, 치료 경험이 있는 유전자형 2형 환자 중 리바비린을 사용할 수 없는 경우에는 daclatasvir와 sofosbuvir 12주 병합요법을 고려할 수 있을 것이다[44].

유전자형 2형 C형간염 환자를 대상으로 하는 ASTRAL-2 연구에는 14.6% (39/266)의 치료 경험자가 포함되어 있다. Sofosbuvir/velpatasvir 병합요법군에서는 불안감으로 연구 참여를 철회한 한 명에서만 바이러스 반응 실패가 있었으나 sofosbuvir와 리바비린 병용투여군에서는 6명의 바이러스 반응 실패가 확인되었다[45].

비대상성 간경변증의 치료

CTP 분류 B와 C (CTP 점수 12점 이하)인 유전자형 1, 4형의 비대상성 간경변증 환자 108명을 대상으로 ledipasvir/sofosbuvir와 리바비린(초기 용량 600 mg에서 시작하여 증량)을 12주 또는 24주 간 병합투여하여 87%와 89%에서 SVR을 각각 획득하였다[50]. 대상 환자의 50% 이상에서 치료 후 CTP 점수와 Model for End-Stage Liver Disease 점수의 향상이 확인되었으나 치료 기간 중 정맥류 출혈로 인한 사망도 5% 있었다. 병합투여 중 grade 3 이상의 약제 부작용도 각각 15%와 34%로 보고되었다.

CTP 분류 B 또는 C인 48명을 포함하는 60명의 간경변증 환자(유전자형 1형 45명, 2형 5명, 3형 6명, 4형 4명)에서 daclatasvir와 sofosbuvir 및 리바비린 12주 병합요법의 SVR률은 83%였다[51]. 이를 유전자아형과 CTP 등급별로 구분하여 분석한 결과 SVR률은 유전자형 1a형에서는 76%, 유전자형 1b형에서는 100%였고, 유전자형 1형의 CTP 분류 B군에서는 92%, C군에서는 50%였으며 유전자형 2형에서는 80%였다.

ASTRAL-4는 다양한 유전자형(1a 60%, 1b 15%, 2 4%)의 HCV 감염과 관련된 간경변증 267명을 대상으로 12주간의 sofosbuvir/velpatasvir 투여, 12주간의 sofosbuvir/velpatasvir와 체중에 따른 리바비린 병용, 24주간의 sofosbuvir/velpatasvir 투여를 비교한 연구로 치료 경험자가 55% 포함되어 있으며 90%가 Child 등급 B 또는 C였다[52]. 각 치료군의 SVR률은 각각 83%, 94%, 86%로, 유전자형 1형의 경우에는 각각, 88%, 96%, 92%였다. 치료 후 재발 20명을 포함하여 총 22명에서 바이러스 반응 획득에 실패하였다. 치료 종료 12주째에 47%의 환자는 Child 점수가 개선되었고 11%에서는 오히려 악화되었으며 약물 투여와는 관련이 없지만 3%의 사망 예가 있었다.

ASTRAL-4 연구에서 유전자형 2형 C형간염 환자의 SVR률은 12주간의 sofosbuvir/velpatasvir 투여군과 12주간의 sofosbuvir/velpatasvir와 체중에 따른 리바비린 병용군에서 100%, 24주간의 sofosbuvir/velpatasvir 투여군에서 75%였다 [52]. 일반적으로 비대상 간경변증을 동반하였으나 리바비린 투여가 부적당한 환자에서는 24주의 sofosbuvir/velpatasvir 투여를 권고하고 있으나 적절한 치료 기간을 정하기 위한 추가 연구가 필요하다.

비대상성 간경변증에서 paritaprevir, dasabuvir와 asunaprevir는 유의한 혈중 농도 변화가 발생하므로 금기이다. CTP 13점 이상의 비대상성 간경변증 환자에서 DAA의 효과와 안전성은 불확실하고 간이식을 고려하지 않은 상황에서 DAA를 투여하는 것도 근거가 부족하다.

치료 중 및 치료 종료 후 모니터링

치료 순응도는 바이러스 돌파 반응, 치료 후 재발, RAV의 발생 등과 관련하여 치료 실패율에 영향을 준다. 따라서 치료 순응도를 높이기 위해 치료 전은 물론 치료 기간 중에 지속적으로 치료 순응도와 치료 성공률과의 관계를 설명하는 동시에 치료 부작용에 대해 상담하고 적절한 대처를 해야 한

다. 또한 음주도 치료 순응도에 영향을 미치므로[53] 치료 시작 전에 절주 또는 단주를 권고한다. DAA는 다른 약제와 상호작용을 일으켜 심각한 이상을 초래하기도 하므로 기저 질환으로 다른 약제를 복용하고 있으면 DAA와 각각의 약제 간 상호작용을 반드시 확인해야 한다.

DAA를 이용하여 만성 C형간염을 치료하는 경우에는 약제의 종류에 따라 치료 4주, 8주, 12-24주, 또는 치료 종료 시점 및 치료 후 12주 또는 24주에 HCV RNA를 측정하여 바이러스 반응을 평가한다.

Sofosbuvir와 페그인터페론 알파 및 리바비린 12주 병합요법을 하는 경우에는 치료 4주에 HCV RNA가 검출되면 치료를 중단한다[54]. 인터페론을 포함하지 않는 DAA 치료시 치료 중단의 명확한 기준은 없으나 치료 4주째 HCV RNA가 25 IU/mL를 넘으면 치료 6주째 재검하고 그 결과 HCV RNA 농도가 4주째에 비해 10배 이상 상승하면 치료를 중단한다 [1-3]. 치료 6주 또는 8주째 HCV RNA가 상승하지는 않으나 지속적으로 검출되면 사례별로 치료 중단 여부를 결정한다 [1,2]. 치료 4주째에 HCV RNA가 검출되지 않더라도 치료 4-12주 사이에 바이러스 돌파 반응이 생길 수 있으므로 약제에 따라 치료 8주째에 HCV RNA 검사를 시행하고 HCV RNA 검출 또는 상승이 확인되면 약제 투여를 중단한다[22].

SVR을 획득하여도 HCV에 다시 노출되면 HCV에 재감염될 수 있는데 이러한 경우는 주로 주사용 약물 남용자에서 볼 수 있다[55,56]. 따라서, SVR을 획득한 후에도 HCV RNA 추적 검사가 필요한데, SVR 획득 후 추적 검사에서 혈중 HCV RNA가 계속 미검출되면 바이러스 박멸 상태가 유지되는 것으로 판정할 수 있다. 하지만 SVR을 획득하였어도 치료 전 이미 간경변증이나 진행된 간섬유화가 있으면 간세포암종의 발생 위험이 잔존하므로[57] 간세포암종 감시 검진 및 간경변증의 합병증 관리에 맞추어 모니터링한다. SVR을 획득한 경우에 비해 SVR을 획득하지 못한 경우에는 질환의 진행과 간세포암종의 발생률이 유의하게 높으므로[55,57] 만성 간염 및 간경변증과 같은 수준으로 지속적으로 관리해야 한다.

결 론

DAA의 개발 이후 만성 C형간염의 치료는 매우 비약적으로 발전하였고 지금도 새로운 약제가 계속 출시되고 있다. 이를 반영하여 유럽 간학회에서도 2016년 C형간염 진료가이드라인을 새롭게 제시하였으며 미국 간학회의 경우 거의 한

달마다 업데이트된 내용을 제공하고 있다. 현재까지 국내에 출시된 약물의 조합만으로도 페그인터페론과 리바비린 병합투여에 비해 훨씬 향상된 SVR에 도달하지만 새롭게 출시되는 약제는 치료 성공률을 더 높일 것으로 기대되므로 국내에서도 이러한 국제적인 움직임에 맞추어 향후 국내에 출시될 DAA 데이터를 포함한 진료가이드라인 일부 내용의 추가, 보충, 수정이 필요하다.

약제 인정 기준 및 약제 급여 대상의 확대 고시가 2016년 하반기에 있었으나 급변하는 의료 환경의 변화와 매우 빠르게 축적되는 의학적 근거를 반영하지 못하므로 국내에 새로운 DAA가 출시되면 이를 약제를 포함하여 급여 기준의 추가 확대가 될 것으로 기대한다.

중심 단어: C형간염; 만성; 치료

REFERENCES

1. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932-954.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153-194.
3. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:76-139.
4. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, 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.
5. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayón JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679-687.
6. Feng B, Eknayan G, Guo ZS, et al. Effect of interferon-alpha-based antiviral therapy on hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:640-646.
7. Haghjara H, Nouso K, Kobayashi Y, et al. Effect of pegylated interferon therapy on intrahepatitic recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2011;16:210-220.
8. Pawlotsky JM, Prescott L, Simmonds P, et al. Serological determination of hepatitis C virus genotype: comparison with a standardized genotyping assay. *J Clin Microbiol* 1997;35:1734-1739.

9. 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.
10. McCormick AL, Macartney MJ, Abdi-Abshir I, et al. Evaluation of sequencing of HCV core/E1, NS5A and NS5B as a genotype predictive tool in comparison with commercial assays targeting 5'UTR. *J Clin Virol* 2015;66:56-59.
11. 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.
12. Kuntzen T, Timm J, Berical A, et al. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. *Hepatology* 2008;48:1769-1778.
13. Lenz O, Verbinnen T, Fevery B, et al. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. *J Hepatol* 2015;62:1008-1014.
14. Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, et al. Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b. *J Clin Virol* 2012;54:352-354.
15. Karino Y, Toyota J, Ikeda K, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *J Hepatol* 2013;58:646-654.
16. Halfon P, Sarrazin C. Future treatment of chronic hepatitis C with direct acting antivirals: is resistance important? *Liver Int* 2012;32 Suppl 1:79-87.
17. McPhee F, Suzuki Y, Toyota J, et al. High sustained virologic response to daclatasvir plus asunaprevir in elderly and cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1b without baseline NS5A polymorphisms. *Adv Ther* 2015;32:637-649.
18. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-1898.
19. Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S, et al. Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: analysis of phase III ION trials. *Hepatology* 2015;62:25-30.
20. Kowdley KV, Sundaram V, Jeon CY, et al. Eight weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2016 Dec 27 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29005>.
21. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015;62:79-86.
22. Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014;384:1597-1605.
23. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-221.
24. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhore R, Ackerman P. 12 weeks of daclatasvir in combination with sofosbuvir for HIV-HCV coinfection (ALLY-2 study): efficacy and safety by HIV combination anti-retroviral regimens. *Clin Infect Dis* 2016;62:1489-1496.
25. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1-13.
26. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015;385:1087-1097.
27. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015;385:1075-1086.
28. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599-2607.
29. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-1493.
30. Lim YS, Ahn SH, Lee KS, et al. A phase IIb study of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination tablet in treatment-naïve and treatment-experienced Korean patients chronically infected with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatol Int* 2016;10:947-955.
31. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:645-653.
32. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat pa-

- tients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015;15:397-404.
33. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604-1614.
34. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147:359-365.e1.
35. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. *J Hepatol* 2016;64:301-307.
36. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973-1982.
37. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014;59:2083-2091.
38. Pol S, Bourliere M, Lucier S, et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol* 2017;66:39-47.
39. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, et al. Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2017;152:164-175.e4.
40. Pianko S, Flamm SL, Schiffman ML, et al. Sofosbuvir plus velpatasvir combination therapy for treatment-experienced patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:809-817.
41. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
42. Ahn SH, Lim YS, Lee KS, et al. A phase 3b study of sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced Korean patients chronically infected with genotype 2 hepatitis C virus. *J Viral Hepat* 2016;23:358-365.
43. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-1877.
44. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecte with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:714-725.
45. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608-2617.
46. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993-2001.
47. Foster GR, Pianko S, Brown A, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology* 2015;149:1462-1470.
48. Kao JH, Chien RN, Chang TT, et al. A phase 3b study of sofosbuvir plus ribavirin in Taiwanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2016;36:1101-1107.
49. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014;21:762-768.
50. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-659.
51. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493-1505.
52. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618-2628.
53. Sublette VA, Douglas MW, McCaffery K, George J, Perry KN. Psychological, lifestyle and social predictors of hepatitis C treatment response: a systematic review. *Liver Int* 2013;33:894-903.
54. Steinebrunner N, Sprinzl MF, Zimmermann T, et al. Early virological response may predict treatment response in sofosbuvir-based combination therapy of chronic hepatitis c in a multi-center "real-life" cohort. *BMC Gastroenterol* 2015;15:97.
55. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:509-516.e1.
56. Grebely J, Knight E, Ngai T, et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1281-1284.
57. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, 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.