

지역약국 약사를 위한 C형 간염 약료지침 소개

김태형, 김태준, 김한욱, 박준하, 이선주, 이세라, 유봉규*

가천대학교 약학대학

(2016년 9월 28일 접수 · 2016년 11월 20일 수정 · 2016년 11월 22일 승인)

A Proposal for Pharmaceutical Care Practice Guideline for Community Pharmacist in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection

Tae Hyeong Kang, Tae Joon Kim, Han Uk Kim, Jun Ha Park, Sun Ju Lee, Se Ra Lee, and Bong Kyu Yoo*

College of Pharmacy, Gachon University

(Received September 28, 2016 · Revised November 20, 2016 · Accepted November 22, 2016)

ABSTRACT

Keywords:

Hepatitis C virus
Direct acting antivirals
Community pharmacist
Pharmaceutical care service

Hepatitis C is a liver disease caused by hepatitis C virus (HCV) infection, and it accounts for 130-150 million people infected with the disease worldwide. HCV is classified into genotypes (GT) 1-6, and most common GT in Korea is reported as 1b and 2a. Treatment goal of the disease is to achieve sustained virological response (SVR12) defined as the HCV RNA level below the lower limit of quantification at 12 weeks after the cessation of the therapy. Treatment options include prescription drugs, non-prescription drugs and supplements such as milk thistles and selenium. Direct acting antivirals are main stay of the treatment option although they may fail to show SVR over the extended period of time. Community pharmacists should make every effort to help the patients and care givers monitor therapeutic outcomes and incidences of adverse events during and after the treatment schedule.

C형 간염의 정의

C형 간염(Hepatitis C)은 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)에 감염된 환자의 혈액이나 체액이 정상인의 상처난 피부나 점막을 통하여 감염되어 간에 염증이 발생하는 일종의 전염병이다.¹⁾

C형 간염의 분류

C형 간염은 HCV 유전자형(genotype)에 따라 나뉜다. HCV 유전자형은 1형부터 6형까지 6가지가 있으며 유전자 아형(subtype)은 소문자로 1a, 1b 등으로 표시한다. HCV 유전자형 간에는 염기서열이 약 33% 이상 서로 차이가 나고, 유전자 아형 간에는 20-25% 차이가 난다. 동일 환자에서

HCV 유전자형은 재감염이 되지 않는 한 변하지 않는다.²⁾ 우리나라에서 흔한 HCV 유전자형은 1b형(45-59%)과 2a형(26-51%)이지만 그 밖에도 1a형, 2b형, 3형, 4형, 6형 등도 보고되었다.³⁾

C형 간염의 약료

1. 약료의 목표

치료 종료 시점과 치료 종료 후 12주 시점에서 혈청 중 C형 간염바이러스 RNA가 검출되지 않는 지속적 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)을 달성하는 것이다.⁴⁾

2. 약료의 일반적 접근방법

C형 간염의 치료는 기본적으로 안정이나 고단백식이 갈

은 고식적 지지요법(supportive care)이 중심이다. 그러나 ALT 수치가 상승하고 간생검 시 염증이 발현되어 있는 HCV 양성 환자에 있어서는 약물치료가 요구된다.

C형 간염에 대한 기존의 표준치료법은 pegylated interferon- α 와 ribavirin 병합요법이었으나, 이는 치료효과가 미흡하고 부작용이 심해서 그 효용성이 줄어들었으며, pegylated interferon- α 와 ribavirin 및 1세대 NS3/4A protease inhibitor (PI)인 boceprevir, telaprevir와의 병합요법도 높은 약제비, 약제 내성과 부작용 등으로 인하여 그 사용이 제한적이었다.⁵⁾ 따라서 최근에는 새로 개발된 direct acting antivirals (DAA) 약제를 이용한 병합요법이 권장되고 있다.

DAA는 HCV 비구조(non-structure, NS) 단백질 특정 부위에 직접 작용하여 HCV 증식을 차단시킴으로써 치료효과를 나타내며, 작용기전과 표적 부위를 기준으로 NS3/4A PI, NS5A 억제제, NS5B 중합효소 억제제 등으로 분류된다. 약제들은 작용부위마다 각각 특징적인 장단점을 가지고 있어, 주로 작용부위가 다른 2가지 이상의 DAA를 병합하여 투여한다.

3. 예방요법

현재까지 HCV 대한 백신은 개발되지 않았으므로 HCV 감염의 위험요인과 관련된 표준 위생지침을 지키도록 교육하고 관리하는 것이 HCV의 주된 감염예방 전략이다. 일반적으로 C형 간염은 HCV에 오염된 혈액을 통해 전파되기 때문에 칫솔이나 구강위생용품, 면도기, 손톱깎이 등 피부에 상처를 줄 수 있는 도구의 공동사용을 피하고 출혈이 있는 상처의 경우 타인에게 접촉되지 않도록 해야 한다. 성접촉을 통해 HCV에 감염되는 경우도 있으나 이성간 단일 상대방과의 성접촉을 통한 전염위험은 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 그러나 당사자가 원하는 경우 또는 성행위 상대방이 다수인 경우에는 감염예방을 위해 콘돔을 사용할 것을 권유한다.

HCV에 감염된 산모로부터 신생아로의 수직감염의 위험성은 낮으며⁶⁾ 모유 수유를 통한 HCV 전염 가능성 또한 매우 낮아 유두에 상처가 있거나 출혈하는 경우가 아니라면 모유 수유를 제한할 필요는 없다. 병·의원 등의 보건 의료시설에서도 HCV 전염을 차단하기 위해 일반적인 주의가 필요하다. 의료행위(주사) 및 문신, 피어싱, 침술을 포함한 침습적 시술을 시행할 경우 일회용 또는 적절히 소독된 재료를 사용하고 사용 후 도구들에 대한 적절한 세척과 소독이 필요하다.⁷⁾

4. 일반의약품 및 건강기능식품

4.1 일반의약품

C형 간염 환자의 간기능 개선에 도움을 줄 수 있는 일반

의약품으로는 ursodeoxycholic acid와 silymarin이 있다.⁸⁾

4.1.1 Ursodeoxycholic acid⁹⁾

Ursodeoxycholic acid는 소장에서 콜레스테롤의 흡수를 저해하고 간에서는 콜레스테롤의 합성을 억제하며 또한 그 밖에도 콜레스테롤을 가용화시켜 담석이 용이하게 배출되도록 도와준다. C형 간염 환자에서 간세포가 담즙산으로 인해 손상된 경우 ursodeoxycholic acid는 간세포를 보호하여 간기능 개선에 도움을 줄 수 있다.

4.1.2 Silymarin¹⁰⁾

Silymarin은 Silybum marianum L.의 종자에서 추출한 주성분으로써 화학물질과 환경독소로부터 간을 보호하는 작용을 하여 C형 간염 환자의 간기능 개선에 보조치료제로서 도움을 줄 수 있다.

4.2 건강기능식품

4.2.1 밀크씨슬

밀크씨슬은 silymarin이 함유된 Silybum속 식물을 일컫는 일반명칭이다. 밀크씨슬 추출물은 간 건강에 도움을 줄 수 있는 물질로 식약처로부터 간염에 대한 기능성을 인정받은 성분이다. 밀크씨슬 추출물의 주된 기능은 항산화작용이며 간세포의 지질과산화를 억제하고 superoxide, peroxide anions 및 radiation에 의한 DNA 손상을 억제하는 기능을 한다. 또한 간염 바이러스에 대한 해독작용, 항염증작용 및 간세포 재생작용도 가지고 있다.

4.2.2 셀레늄

셀레늄은 뛰어난 항산화효과를 갖는 것으로 알려져 세계 보건기구(WHO)에서 필수 영양소로 지정되었다. 셀레늄은 항산화제인 glutathione을 만들어내는 효소인 glutathione peroxidase (GSH-Px)의 생성에 필요한 물질이며, GSH-Px는 항산화작용을 통해 지질과산화를 억제하고 간세포의 세포막을 산화적인 손상으로부터 보호한다. 연구결과에 의하면 C형간염의 간질환 환자들은 셀레늄의 혈중 농도가 정상인에 비해 낮았고¹¹⁾ 셀레늄이 결핍된 동물에서는 간 괴사가 유도되는 것이 발견되었다.¹²⁾ 이밖에도 셀레늄은 항염증효과도 있으며 1일 권장량은 50~200 μ g이다.

5. 전문의약품

Pegylated interferon은 이 약이 개발된 이후 ribavirin과 병용요법으로 C형 간염의 치료에 있어서 기본이 되었다. 이후 새로운 경구용 항바이러스 치료제인 DAA가 다수

개발되었고 주사제인 pegylated interferon 없이 DAA를 이용한 약료와 약제간 상호작용 및 부작용 등에 대한 무작위대조임상시험 결과가 발표되었다.¹³⁾ DAA는 pegylated interferon을 이용했을 때보다 부작용이 거의 없고 매우 높은 완치율을 보여주기 때문에 환자를 치료하는 데 크게 기대되고 있다.¹⁴⁾

5.1 Pegylated interferon 및 ribavirin

Pegylated interferon의 경우 pegylated interferon α -2a와 pegylated interferon α -2b 두 가지가 있는데, 전자의 경우에는 고정용량으로 시판되어 있으며 후자의 경우에는 환자의 몸무게에 따라 투여 용량을 다르게 한다(Table 1).¹⁵⁾ 최근에는 새로운 약제의 개발과 interferon과 ribavirin을 함께 사용하는 경우 부작용이 흔하게 발생하기 때문에 interferon의 사용이 감소하고 있다.

5.2 Direct Acting Antivirals

DAA는 HCV 바이러스 증식 이전에 직접 작용하여 항바이러스 효과를 나타낸다. 약제의 작용 부위에 따라 HCV NS3/4A 단백질해소억제제, NS5A 억제제, NS5B 중합효소억제제 등으로 나누어진다. NS3/4A PI는 HCV 증식에 필수적인 단백질 분해과정을 차단하며, 약제로는 boceprevir, telaprevir, simeprevir, asunaprevir, paritaprevir 등이 있다. NS5A 억제제는 HCV 복제 및 조립을 억제하며, 약제로는 daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir 등이 있다. NS5B 중합효소억제제는 구조에 따라 뉴클레오시드 중합효소억제제(sofosbuvir)와 비뉴클레오시드 중합효소억제제(dasabuvir, beclabuvir)로 구분된다. DAA는 단독으로 사용되기도 하지만 환자의 예후가 좋지 않을 경우, genotype에 따라서 ribavirin과 병용투여하기도 한다.¹⁶⁾

Table 1. Comparison between pegylated interferon α -2a and pegylated interferon α -2b

	Pegylated interferon α -2a (Pegasys [®])	Pegylated interferon α -2b (PEG-intron [®])
Type	α -2a	α -2b
PEG	40kDa	12kDa
Distribution	mainly in liver, spleen and kidney	throughout the total body
Metabolism	liver	liver
Elimination	kidney	kidney
Dosage	180 μ g/wk SQ (fixed dose)	1.5 μ g/kg/wk SQ (weight-based dose)

치료 경험이 없는 C형 간염 환자는 유전자형에 따라 daclatasvir, sofosbuvir, ledipasvir, ribavirin 중에서 치료적 유용성을 고려하여 선택하고 병용요법을 실시한다. 치료 경험이 없는 C형 간염환자에 대한 치료약제 및 치료기간을 간경화 동반 유무에 따라 표로 요약하여 Table 2와 Table 3에 나타내었다. 치료 경험이 있는 C형 간염 환자는 유전자형에 따라 daclatasvir, sofosbuvir, ledipasvir, ribavirin, simeprevir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir 등 중에서 2가지 이상 약물을 선택한다. 이들 환자에 대한 치료약제 및 치료기간을 간경화 동반 유무에 따라 표로 요약하여 Table 4와 Table 5에 나타내었다.

6. 상황별 약료 전략

6.1 주사용 약물남용자

정맥주사 약물남용은 HCV 전파의 주된 경로로서 HCV 감염을 증가시킨다.¹⁹⁾ 향정신성 약품(metamphetamine 등), 대마, 마약(heroine, cocaine 등)이 주요한 약물로 보고 되는데, 이 중 향정신성 약품이 81.3%를 차지하며 2011년 이후 지속적으로 증가 추세를 보이고 있다.²⁰⁾ 정맥주사

Table 2. Treatment regimen for treatment-naïve patient without cirrhosis¹⁷⁾

	Dacla/Sofa	Ledi/Sofa	Sofa/Riba
Genotype 1	12주	12주	
Genotype 2			12주
Genotype 3	12주		24주
Genotype 4	12주	12주	
Genotype 5		12주	
Genotype 6		12주	

Dacla: Daclatasvir, Sofa: Sofosbuvir, Ledi: Ledipasvir, Riba: Ribavirin

Table 3. Treatment regimen for treatment-naïve patient with cirrhosis¹⁸⁾

	Dacla/Sofa	Dacla/Sofa/Riba	Ledi/Sofa	Ledi/Sofa/Riba	Sofa/Riba
Genotype 1	24주	12주	24주	12주	
Genotype 2					16주
Genotype 3		24주			
Genotype 4	24주	12주	24주	12주	
Genotype 5			24주	12주	
Genotype 6			24주	12주	

Dacla: Daclatasvir, Sofa: Sofosbuvir, Ledi: Ledipasvir, Riba: Ribavirin

Table 4. Treatment regimen for treatment-experienced patient without cirrhosis²³⁾

	Sime/Sofo	Dacla/Sofo	Ombi/Parita/ Rito/Dasa	Ombi/Parita/ Rito/Riba	Sofo/ Pegylated inteferon/Riba
Genotype 1	12 weeks		12 weeks		
Genotype 2		12 weeks			
Genotype 3					
Genotype 4	12 weeks			12 weeks	
Genotype 5					12 weeks
Genotype 6					12 weeks

Dacla: Daclatasvir, Sofo: Sofosbuvir, Ledi: Ledipasvir, Riba: Ribavirin, Sime: Simeprevir, Ombi: Ombitasvir, Parita: Paritaprevir, Rito: Ritonavir, Dasa: Dasabuvir

Table 5. Treatment regimen for treatment-experienced patient with cirrhosis²⁴⁾

	Compensated and decompensated cirrhosis ^a			Compensated cirrhosis ^b		
	Dacla/Sofo	Sime/Sofo	Sime/Sofo/Riba	Ombi/Parita/ Rito/Dasa	Ombi/Parita/ Rito/Riba	Sofo/ Pegylated interferon/Riba
Genotype 1		24 weeks	12 weeks	24 weeks		
Genotype 2	12 weeks					
Genotype 3						12 weeks
Genotype 4		24 weeks	12 weeks		24 weeks	
Genotype 5						12 weeks
Genotype 6						12 weeks

Dacla: Daclatasvir, Sofo: Sofosbuvir, Ledi: Ledipasvir, Riba: Ribavirin, Sime: Simeprevir, Ombi: Ombitasvir, Parita: Paritaprevir, Rito: Ritonavir, Dasa: Dasabuvir

^a비대상성 간경화=복수, 정맥류 출혈, 황달, 간성뇌증이 나타나는 간경화; 대상성 간경화=비대상성 간경화의 증상이 없는 경우²⁵⁾

^b비대상성 환자에게 투약하는 경우 심각한 간부전 및 사망을 유발할 수 있음.

약물남용자들에게 C형 간염 치료는 합병증을 감소시키고 HCV 전파를 줄이는 데 중요한 역할을 하는 반면, 약물남용에 대한 적절한 개입이 이루어지지 않을 경우 치료 실패율이 높고 HCV 재감염 위험도 지속된다. 따라서 이들 환자의 재활 의지를 확인하고 정맥주사 약물 남용에 관한 정신과적인 상담과 민간 차원의 예방활동 및 치료, 재활프로그램 등이 병행되어야 항바이러스 치료의 순응도를 높일 수 있다.²¹⁾

정맥주사 약물남용 중인 환자의 약물 순응도는 비남용자와 유사하나, 일부 DAA 약제에 대해서는 약물상호작용을 주의해야 한다. Simeprevir, sofosbuvir 등 대부분의 DAA 약제들은 methadone, buprenorphine와 임상적으로 서로 유의한 약제 간 상호작용을 나타내지 않았다. 그러나 환자에게 opioid 대체 치료를 할 경우 항우울제, 항정신병제, 진정제 등도 같이 사용할 수 있는데, simeprevir은 midazolam의 혈중농도를 증가시키고 triazolam의 효과를 강화시키므로 병용요법 시에 주의를 요한다.²²⁾

6.2 HIV 중복 감염 환자

HIV와 HCV의 중복 감염자는 CD4 양성 림프구수가 낮고 면역기능의 장애가 심하여 단독 감염자에 비하여 간섬유화의 진행이 흔하고 사망률도 높다.²⁶⁾ 따라서 이들 환자들의 면역기능을 활성화시키고 염증반응을 감소시킴으로써 간 질환의 진행을 늦추기 위해 HIV 치료를 권유하지만, 치료 후 약제 간 상호작용과 간독성 발생위험이 높으므로 주의가 필요하다.

HIV 중복 감염자들도 HCV 단독 감염자와 마찬가지로 동일하게 pegylated interferon 기반 치료성적이 낮게 보고되었으므로 DAA 치료를 우선적으로 시도한다. 다만 이전 HIV 치료 경험이 없고 CD4 림프구 수가 $>500/\text{mm}^3$ 인 경우 약제 간 상호작용을 피하기 위해 HCV 치료가 완료될 때까지 HIV 치료를 연기할 수 있다. 그러나 CD4 림프구 수가 $<200/\text{mm}^3$ 인 경우 HIV 치료는 즉시 시작하여야 하며, 환자가 HIV 치료에 안정화될 때까지 HCV 치료는 연기될 수 있다.²⁷⁾ HIV 중복 감염 환자에게 사용 가능한 약제들의 중

Table 6. Medications that need caution when used for patients co-infected with HIV²⁸⁾

HCV treatment regimen	HIV regimens that need caution when used with anti-HCV agents
Sofosbuvir	Tipranavir
Ledipasvir/sofosbuvir	Tipranavir, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate
Daclatasvir	Tipranavir
Asunaprevir	Atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, efavirenz, etravirine, nevirapine
Simeprevir	Atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, efavirenz, etravirine, nevirapine, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate
Ombitasvir/paritaprevir/ Ritonavir	Darunavir, dasabuvir, fosamprenavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, efavirenz, etravirine, nevirapine, rilpivirine, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, maraviroc
Pegylated interferon	Zidovudine
Ribavirin	Zidovudine, didanosine

[probable adverse events]

- when used with ribavirin
 - zidovudine: anemia
 - didanosine: severe lactic acidosis, steatosis, pancreatitis
- when used with ledipasvir/sofosbuvir
 - efavirenz, tenofovir: nephropathy
- when used with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
 - dasabuvir: increase in bilirubin
 - efavirenz, emtricitabine, tenofovir: gastrointestinal disturbance, neuropathy, increase in ALT

류와 각각의 병용주의 약물들을 아래의 표에 정리하였다 (Table 6).

6.3 소아 환자

소아에서의 HCV 감염은 주로 모자 간 수직감염에 의해 발생하며²⁹⁾, 주사기 재사용으로 인해 병원에서 집단감염 사태가 일어나는 경우도 있으므로 주의해야 한다. HCV 감염 산모에서의 모유 수유로 전파된다는 근거는 없기에 모유 수유가 금지되지는 않으며, 소아에서 소아로의 수평감염도 드물기 때문에 학교생활이나 운동 등 일상적인 활동을 제한할 필요도 없다. HCV 감염이 의심되는 소아 환자의 진단과 평가는 성인과 동일하지만, 신생아는 상황에 따라 HCV RNA 검사를 시행하거나 생후 18개월 이상이 지났을 때 HCV 항체 검사를 실시해 감염 여부를 판단한다.³⁰⁾

소아 환자는 무증상인 경우가 많으며, 성인에 비해 섬유화 진행 속도도 느리고 심한 간 손상을 보이는 경우도 드물다. 혈청 AST나 ALT가 지속적으로 높거나 간섬유화가 진행될 경우에는 치료를 적극적으로 진행하고, 그렇지 않고 경한 증상만 나타내더라도 치료를 고려할 수 있다. 이는 소아 환자에서 질병의 진행을 예측할 수 있는 수단이 충분하지 못하고, 소아 환자들이 성인에 비해 비교적 규칙적인 일상을 보내면서 치료순응도가 높은 경향을 보이기 때문이다.³¹⁾

2016년 WHO 가이드라인에서는 소아 환자의 치료 약물

로 pegylated interferon과 ribavirin을 추천하고 있으나³²⁾, 이들 약물은 심한 부작용과 함께 제한적인 치료효과만 지니므로 사용 시의 이점을 파악해볼 필요가 있다. 새로운 C형 간염 치료제인 DAA 약제는 우수한 내약성으로 90% 이상에 달하는 SVR을 보여 대부분의 만성 C형 간염 환자들을 완치시킬 수 있게 됐으나,³³⁾ 아직까지는 소아 환자에서의 자료가 부족한 상황이다. 하지만 가까운 시일에 DAA 약제가 소아 환자에서도 널리 적용될 것이며, 성인 환자에서의 높은 효능과 안정성이 이를 보증할 것이다.³⁴⁾ 앞으로 더 깊이 있는 연구를 통해 소아 환자에 투여했을 시 발생할지도 모르는 부작용이나 약제 간 상호작용 등에 대해 더 많은 내용들이 알려질 것이므로, DAA 약제에 대한 최신 정보를 살펴보는 것을 권장한다.

6.4 만성 콩팥질환

HCV 감염자에게서는 만성 콩팥질환이 발생해 혈뇨, 단백뇨, 한랭글로불린혈증 등이 나타날 수 있으며, 혈액 투석을 요구하는 콩팥질환 환자에서 C형 간염의 유병률이 일반인보다 높은 수치를 보여 HCV와 만성 콩팥질환 사이의 높은 연관성을 시사하고 있다. 이에 따라 혈액 투석이나 콩팥 이식 등 콩팥 대체 치료를 준비하는 만성 콩팥질환 환자에서는 향후 치료와 관리를 계획하기 위해 HCV 항체 검사를 시행하는 것을 권고한다.³⁵⁾ 또한 HCV 항체 양성이거나

음성이란도 원인 불명의 간질환을 가진 만성 콩팥질환 환자에서 HCV 감염을 확인하기 위해 혈중 HCV RNA를 검사함으로써 C형 간염 여부를 진단한다.

만성 콩팥질환 환자에서 C형 간염의 치료는 일반 환자처럼 간질환의 상태와 치료의 부작용을 고려해 결정한다. 하지만 기존에 널리 이용되던 peginterferon과 ribavirin은 콩팥 기능 부전에 의한 약물 배설 장애가 발생하므로 콩팥 기능의 장애 정도에 따라 용량조절이 필요하다.³⁶⁾ Ribavirin의 경우는 투석으로 제거되지 않기 때문에 심한 용혈성 빈혈까지 유발할 수 있어 사용 시에 주의해야 한다. 이에 따라 최근에는 인터페론 기반의 치료법을 시행하는 경우가 점차 드물어지고 있다.

DAA는 만성 콩팥질환 환자에서의 HCV 치료에 새로운 방향성을 제시하고 있으며, AASLD와 IDSA의 가이드라인에서는 인터페론 기반의 치료법 대신 이들 약제를 이용한 치료법을 권장하고 있다. 일반적으로 사구체 여과율이 30 mL/min보다 클 경우에는 DAA의 선택이 제한되지 않으며³⁷⁾, boceprevir나 asunaprevir, daclatasvir는 콩팥 장애에 따른 용량 조절이 필요하지 않다. 하지만 sofosbuvir는 주로 콩팥을 통해 배설되기에 사구체 여과율이 30 mL/min 미만이거나 투석을 필요로 하는 말기 콩팥 질환 환자에서는 금기이다.^{38),39)}

6.5 HBV 중복 감염

세계적으로 HBV와 HCV의 중복 감염 환자는 HCV 환자의 5~10% 수준으로 알려져 있다. HBV/HCV 중복 감염 환자는 섬유화 진행속도와 간세포암종의 발생 위험이 일반 환자에 비해 더 높게 나타난다.⁴⁰⁾ 이에 따라 HCV 치료를 시작하기 이전에는 HBV 감염 여부를 확인하고 간질환의 주된 바이러스가 무엇인지를 확인하는 과정이 필요하다.

HBV/HCV 중복 감염 환자는 하나의 바이러스가 다른 바이러스의 복제에 간섭하는 과정인 바이러스 간섭(viral interference)에 민감하므로 HCV 치료 중이나 치료 완료 시점에서 HBV의 재활성화가 일어날 수 있다.⁴³⁾ 특히 DAA 약제만을 이용해 HCV를 치료할 때 HBV 복제가 증가하는 경향이 나타난다. 따라서 HBV DNA와 HCV RNA를 정기

적으로 모니터링 해야 하며, HBV 바이러스혈증이 지속적으로 나타나면 항 HBV 치료를 신속하게 수행하는 것을 권장한다.⁴⁴⁾ 국내에서 HBV/HCV 중복 감염 환자에게 사용하는 치료약물과 그 상호작용을 정리하여 Table 7에 나타내었다.

6.6 결핵 중복 감염

HCV 감염자는 결핵(tuberculosis, TB)에도 중복 감염될 위험이 증가하므로 HCV 치료에 있어서 활동성 결핵균을 모니터링하는 과정과 비활동성 결핵을 탐지하는 것이 임상적으로 필요하다고 여겨진다. 2016년 WHO 가이드라인은 HCV 감염자가 4가지 증상(기침, 열, 체중 감소, 식은 땀) 중 한 가지라도 최근에 경험했다면, 결핵이나 다른 질병들에 대해 검사할 것을 권장하고 있다.⁴⁵⁾

HCV 치료에 이용되는 DAA 약제는 대부분 간에서 대사되므로 rifabutin이나 rifampin처럼 1차 항결핵제와 동시 투여될 때는 그 농도가 영향을 받아 적절한 치료효과를 나타내지 못하게 된다.⁴⁶⁾⁴⁷⁾ 이에 따라 HCV와 TB를 동시에 치료하는 것은 피해야 하며, 일반적으로 활동성 TB를 먼저 치료하는 것이 선호된다. 또한 결핵 중복 감염 환자는 단일 감염 환자에 비해 항생제 유발성 간독성의 위험이 증가할 수 있으므로 심각한 간독성이 발생하는지 모니터링해 약물 용량을 조절하는 것이 좋다.⁴⁸⁾

이외에 다제내성 결핵 환자의 경우는 장기간 치료가 필요하며, 올바른 약물요법을 시행해 약물 상호작용으로 인한 심각한 독성을 줄일 수 있도록 유의해야 한다.⁴⁹⁾ 참고로 결핵 중복 감염 환자에게 인터페론 기반의 치료법을 사용하는 것은 활동성 결핵의 발생률을 높일 수 있으므로 피해야 한다.⁵⁰⁾ 향후 결핵 중복감염 환자의 치료와 관리에 대한 연구결과가 발표되면, 지금보다 좀 더 구체적이고 자세한 내용들이 추가될 것이므로 이를 살펴보고 임상에서 활용하길 바란다.

결론

C형 간염 바이러스(HCV)는 우리나라에서 급·만성 간염, 간경변증 및 간세포암종의 주요 원인 중 하나이다.⁵¹⁾ 2016

Table 7. Drug interactions associated with simultaneous treatment of HBV/HCV^{41),42)}

HBV treatment regimens	adefovir, entecavir, lamivudine, telbivudine, tenofovir
HCV treatment regimens	asunaprevir, boceprevir, daclatasvir, ledipasvir/sofosbuvir, peginterferon alfa, ribavirin, sofosbuvir
Probable drug interactions	<ul style="list-style-type: none"> • combination therapy with lamivudine and ribavirin causes lactic acidosis, hepatic failure, peripheral neuropathy (contra-indication) • combination therapy with peginterferon alfa and telbivudine causes neuropathy (contra-indication) • combination therapy with ledipasvir/sofosbuvir and tenofovir causes nephropathy (contra-indication)

년 현재 C형 간염은 우리나라 법정 감염병 분류에서 지정 감염병에 속하며 유행 여부조사 및 감시가 요구되는 질병이다.⁵²⁾ C형 간염은 A형 간염이나 B형 간염과 달리 현재 예방 백신이 없기 때문에 감염 위험을 피하고 감염 시 적절한 치료를 하는 것이 중요하게 인식되고 있다.

C형 간염 환자의 치료는 감염을 예방하는 동시에 환자의 치료를 통한 삶의 질 향상에도 도움을 줘야 하므로 임상적 상태 및 질병의 경과에 따라 약사가 제공하는 약로서비스가 달라진다. 이번 약리지침서는 약사들이 환자의 상황을 고려해 적절한 약로서비스를 제공할 수 있도록 WHO 가이드라인의 내용을 참고해 예방요법과 약물요법으로 나누어 기술했다. 특히 C형 간염에 관련하여 중요하게 다루어지는 정맥주사 약물남용자, HIV 감염자, 유아 및 청소년, 만성 신질환 등 약료의 중요성이 높다고 판단되는 특수 상황들을 다루었다. 앞으로 약사들이 C형 간염의 치료에 있어 약로서비스를 실천할 때 이 약리지침이 도움이 되기를 바란다.

참고문헌

- 1) 약물치료학. 바이러스성 간염 p561. 신일북스 (2014).
- 2) 대한간학회. C형 간염 진료 가이드라인. p.21 (2015). Available at www.kasl.org/bbs/skin/guide/download.php?code=guide&number=9767 (accessed on November 9, 2016)
- 3) 대한간학회. C형 간염 진료 가이드라인. p.10 (2015). Available at www.kasl.org/bbs/skin/guide/download.php?code=guide&number=9767 (accessed on November 9, 2016)
- 4) Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, p.14, World Health Organization (2016) available at <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/> (accessed on November 9, 2016)
- 5) Kelly FN, Angelo A, Cristiane V, Fernanda Q, et al. Impact of the pegylated-interferon and ribavirin therapy on the treatment-related mortality of patient with cirrhosis due to hepatitis C virus. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016;58:37.
- 6) Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, p.21,96, World Health Organization (2016).
- 7) 2015 대한간학회 C형간염 진료가이드라인.
- 8) Stephen J. Polyak, Peter Ferenci. Hepatoprotective and Antiviral Functions of Silymarin Components in HCV Infection. *Hepatology* March 57(3):1262-71. (2013).
- 9) Available at <http://www.kimsonline.co.kr/drugcenter/generic/geninfo/GURS0> (accessed on November 9, 2016).
- 10) Available at <http://www.kimsonline.co.kr/drugcenter/generic/geninfo/HFCM1> (accessed on November 9, 2016).
- 11) Czuczejko J, Zachara BA, Staubach-Topczewska E, et al. Selenium, glutathione and glutathione peroxidases in blood of patients with chronic liver diseases. *Acta Biochimica Polonica* 2003;50:1147-1154.
- 12) Klaus Schwarz, Calvin M. Foltz, Selenium as an Integral Part of Factor 3 Against Dietary Necrotic Liver Degeneration, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79 (12), pp 3292-3293.
- 13) 2015 대한간학회 C형간염 진료가이드라인.
- 14) 이해원, 정규식, 안상훈, 연세대학교 의과대학 내과학교실, 경구 C형 간염 치료제를 이용한 만성 C형 간염의 치료, 2015.
- 15) 전대원, 한양대학교 의과대학, 만성 C형간염치료, 2012.
- 16) 대한간학회. C형 간염 진료 가이드라인. p.35-43 (2015) Available at www.kasl.org/bbs/skin/guide/download.php?code=guide&number=9767 (accessed on November 9, 2016).
- 17) Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, p.59~80, World Health Organization (2016). available at <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/> (accessed on November 9, 2016).
- 18) Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, p.59~80, World Health Organization (2016). available at <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/> (accessed on November 9, 2016).
- 19) 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.
- 20) 마약류 범죄백서 제1장, p.38, 대검찰청 (2014).
- 21) C형간염 진료 가이드라인, p.85, 대한간학회 (2015).
- 22) C형간염 진료 가이드라인, p.86, 대한간학회 (2015).
- 23) Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, p.59~80, World Health Organization (2016). available at <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/> (accessed on November 9, 2016)
- 24) Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, p.59~80, World Health Organization (2016). available at <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/> (accessed on November 9, 2016)
- 25) 대한간학회. 간경변증 진료가이드라인 개정. p9. (2011). Available at www.kasl.org/bbs/skin/guide/download.php?code=guide&number=82 (accessed on November 9, 2016).
- 26) 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.
- 27) Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, p.95, World Health Organization (2016).

- nization (2016).
- 28) C형간염 진료 가이드라인, p.90, 대한간학회 (2015).
 - 29) Mohan P et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. *Hepatology* 2013;58:1580-1586.
 - 30) C형간염 진료 가이드라인, p.102-3, 대한간학회 (2015).
 - 31) Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in in-fants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:838-855.
 - 32) Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, p.96, World Health Organization (2016).
 - 33) Jeong SH. New direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C. *J Korean Med Assoc.* 2015 Dec;58(12): 1154-1158.
 - 34) El-Guindi MA. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016 Jun;19(2): 83-95
 - 35) European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199-236.
 - 36) Bruchfeld A et al. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006; 13:316-321.
 - 37) Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD/IDSA (2016).
 - 38) Cacoub P et al. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. *J Hepatol.* 2016 Oct;65(1 Suppl): S82-94.
 - 39) Chung WJ. Treatment of Special Populations with Hepatitis C Virus Infection: Chronic Kidney Disease. *Korean J Med.* 2015 Jun;88(6):647-650.
 - 40) Jang JY, Park EJ. Occult Hepatitis B Virus Infection in Chronic Hepatitis C. *Korean J Gastroenterol.* 2013 Sep;62(3): 154-159.
 - 41) Available at <http://www.kimsonline.co.kr/drugcenter/interaction/drugdrug> (accessed on Oct 04, 2016).
 - 42) Available at <http://www.micromedexsolutions.com> (accessed on Oct 04, 2016).
 - 43) Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS.* 2004;18(17):2277-84.
 - 44) De Monte A et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol.* 2016 May;78:27-30.
 - 45) Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, p.99, World Health Organization (2016).
 - 46) Hill L. Hepatitis C virus direct-acting antiviral drug interactions and use in renal and hepatic impairment. *Top Antivir Med.* 2015;23(2):92-6.
 - 47) Dick TB et al. A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection. *Hepatology.* 2016;63:634.
 - 48) Lomtadze N et al. Hepatitis C virus co-infection increases the risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2013;8(12): e83892.
 - 49) Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD/IDSA (2016).
 - 50) Lin SY et al. Incidence rates of tuberculosis in chronic hepatitis C infected patients with or without interferon based therapy: a population-based cohort study in Taiwan. *BMC Infect Dis.* 2014;14:705.
 - 51) Suh DJ, Jeong SH. Current status of hepatitis C virus infection in Korea. *Intervirology* 2006;49:70-75.
 - 52) 서울특별시 건강 식품위생, 법정 감염병 분류, Available at <http://health.seoul.go.kr/archives/1471> (accessed on September 12, 2016).