

B/C형 간염 코호트 연구 현황 및 향후 계획



MIN JIN GO, Ph.D.

**Senior Staff Scientist
Clinical Research Division**

Center for Emerging Virus Research, NIID



**질병관리청
국립감염병연구소**

Contents

I 만성감염질환 현황

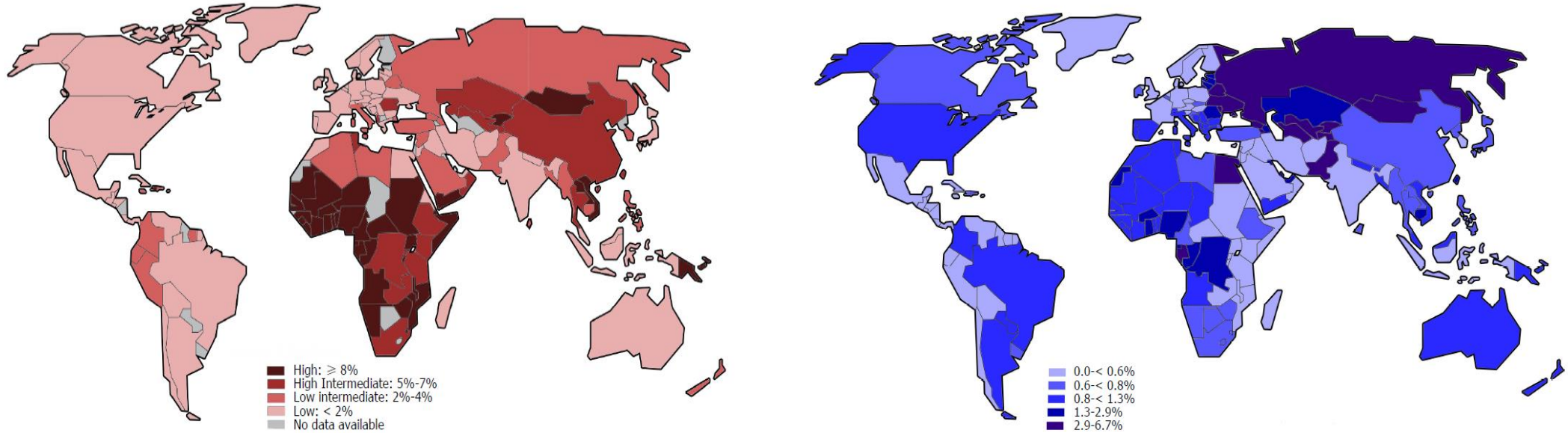
II 만성감염질환 코호트 운영현황

III 만성감염질환 코호트 연구성과

IV 만성감염질환 코호트 향후 계획

만성감염질환 현황

연구배경 - 국외



- 간암 발생의 약 90% 이상이 B/C형 간염으로 알려져 있으며, 매년 140만명 이상이 사망하는 것으로 알려져 있음.
- 전 세계적으로 만성 B/C형간염의 유병률은 각각 약 3.5%, 1%로 추정되고 있으며, 지역별 차이가 존재함.

연구배경 - 국내

➤ B형간염

- 국가예방접종에 도입('95년)하여, 유병률이 감소하였음 ('95) 9.2% → ('21) 0.0% (10-18세)
- 예방접종 미실시 인구집단(40대 이상)은 높은 양성률(4-6%)을 보이며, 완치제가 존재하지 않아 지속적 관리 필요

➤ C형간염

- 우리나라 일반인구의 유병률은 약 0.6%로 알려져 있음
- 경구용 직접작용제(DAA) 개발에 따라 8~12주 완치 가능



prevalence of hcv and hbv in south korea



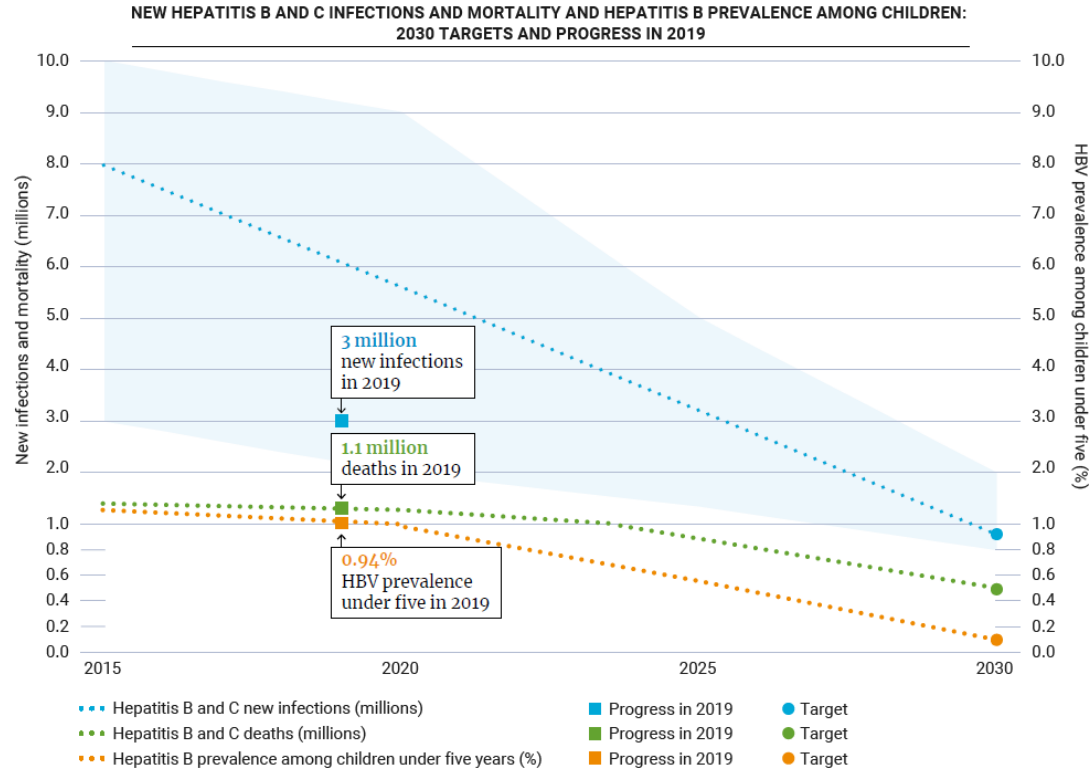
As of my knowledge cutoff in September 2021, the prevalence of HBV (Hepatitis B Virus) and HCV (Hepatitis C Virus) in South Korea is as follows:

1. **HBV Prevalence:** The prevalence of chronic HBV infection in South Korea has been relatively high compared to many other countries. According to a study published in 2018, the estimated prevalence of chronic HBV infection among the general population in South Korea was **around 2.4%**. It is important to note that HBV prevalence can vary among different population groups, such as age, region, and high-risk populations.
2. **HCV Prevalence:** The prevalence of HCV infection in South Korea has been relatively lower compared to HBV. According to a study published in 2020, the estimated prevalence of HCV infection among the general population in South Korea was **around 0.2%**. However, it is important to note that the prevalence might vary among different population groups, such as injection drug users, individuals with a history of blood transfusion, and other high-risk populations.

It's important to keep in mind that these prevalence rates are based on the available data up until September 2021. It's always a good idea to refer to more recent studies or consult updated reports from local health authorities or research institutions in South Korea for the most accurate and up-to-date information on HBV and HCV prevalence in the country.

연구배경 – 2030 간염 퇴치 목표 (WHO)

- 90%** reduction in new cases of chronic hepatitis B and C by 2030
- 65%** reduction in hepatitis-related deaths
- 80%** of eligible people with chronic hepatitis B and C infections treated by 2030



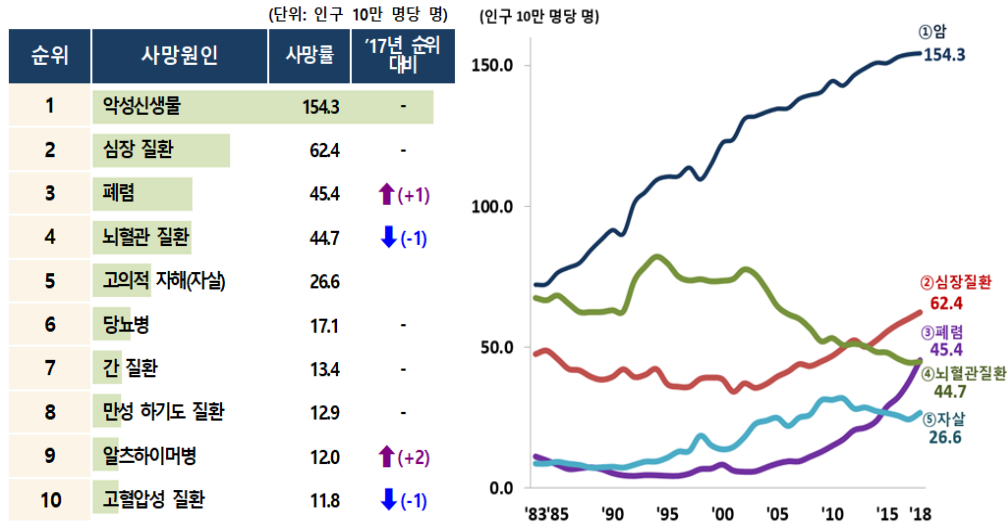
Source: WHO, 2021.

2023~2027
제1차 바이러스 감염병영양 관리 기본계획

2023. 3월

- (WHO) 2030년까지 신규감염 90% 감소, 사망 65% 감소를 목표로 하는 정책적 방향성 설정
- (질병관리청 감염병관리과) 2023-2027 제1차 간염관리 기본계획 마련 (‘23.3.)

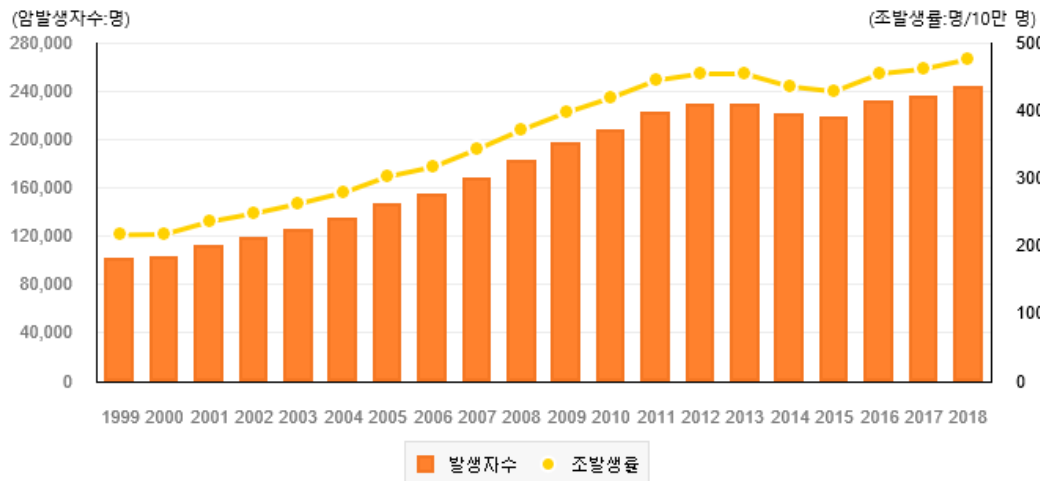
연구배경 – 사망원인/암 사망 통계



종류	2014	2015	2016	2017	2018
모든 암(C00-C97)	76,611	76,855	78,194	78,863	79,153
위암(C16)	8,917	8,526	8,264	8,034	7,746
폐암(C33-C34)	17,440	17,399	17,963	17,980	17,852
간암(C22)	11,566	11,311	11,001	10,721	10,611
대장암(C18-C21)	8,397	8,380	8,432	8,766	8,786
유방암(C50)	2,271	2,354	2,472	2,517	2,473
자궁암(C53-C55)	1,300	1,374	1,300	1,279	1,268
기타암(Re.C00-C97)	26,720	27,511	28,762	29,566	30,417

- 암으로 인한 사망률은 지속적으로 증가 중
- 2018년 우리나라 전체 사망자 298,820명 중,
 - 암으로 인한 사망은 79,153명 (26.4%) 이며, 그 중 간암으로 인한 사망은 10,611명 (13.4%)

연구배경 - 암등록통계 (2020)



순위	암종	발생자 수	백분율	발생률(100,00명 당)
	모든 암	243,837	100	475.3
1	위	29,279	12.0	57.1
2	갑상선	28,651	11.8	55.8
3	폐	28,628	11.7	55.8
4	대장	27,909	11.4	54.4
5	유방	23,647	9.7	46.1
6	간	15,736	6.5	30.7
7	전립선	14,857	6.1	29.0

- 2018년 기준 암발생 수는 총 243,837명이며, 간암은 15,736명으로 전체 암 발생 중 6.5% 차지함
- 간암의 평균 치료비용은 전체 암 치료 비용 중 가장 높음 (보험개발원, 약 6,623만원)

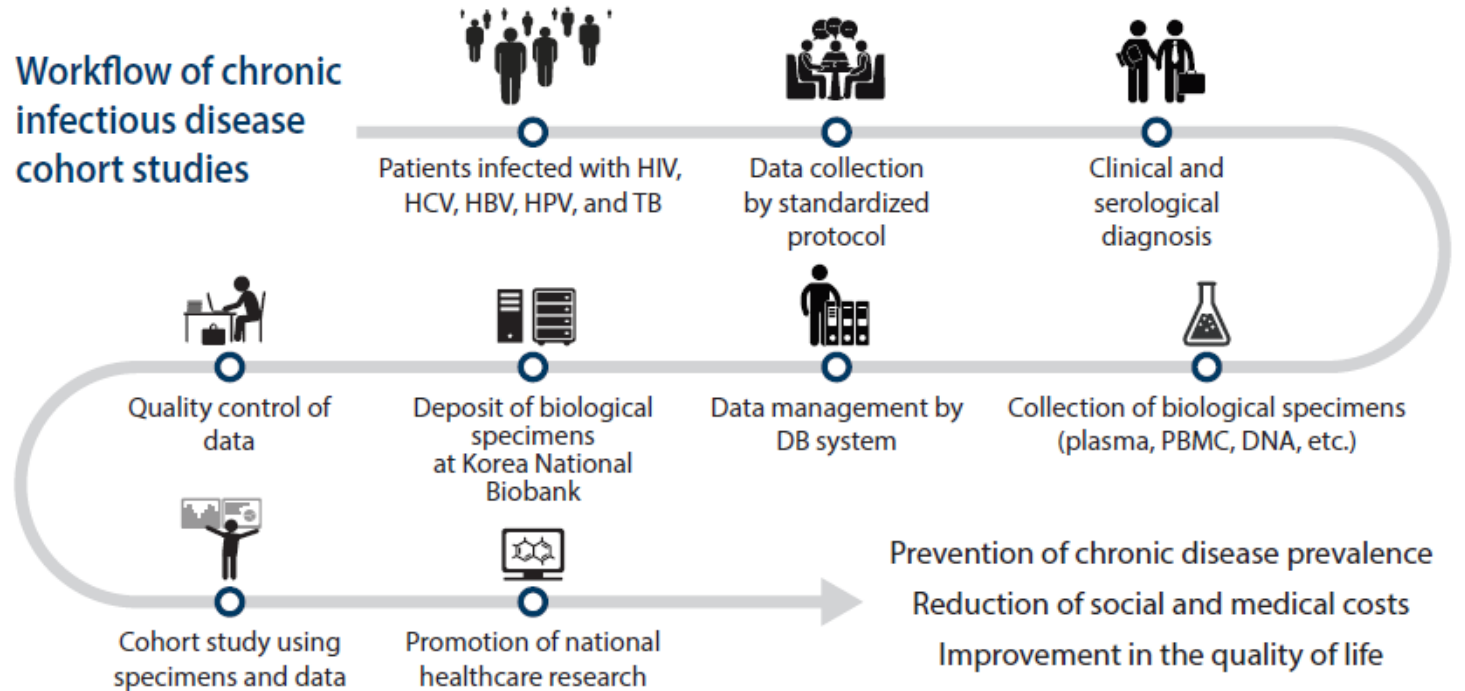
만성감염질환 코호트 운영현황

B/C형간염 코호트 운영목적

- (총괄목표) B/C형 간염 환자의 연구자원 (데이터, 검체) 확보를 통한 연구인프라 구축
- (HBV 코호트) 장기추적조사를 통한 만성 **B형간염 치료환자**의 역학적 특성, 치료효과, 임상경과 등 규명
 - ※ (운영기간) 2015년 ~ 현재 (8년차 지속과제)
- (HCV 코호트) 장기추적조사를 통한 **HCV 양성자**의 역학적 특성, 직접작용제 등 항바이러스제 치료효과 등 규명
 - ※ (운영기간) 2007년 ~ 현재 (17년차 지속과제)

운영체계

- ① 연구네트워크 구축
- ② 연구대상자 모집 (B/C형 간염 감염인)
- ③ 연구데이터 및 인체자원 확보
- ④ 자원활용 연구
- ⑤ 감염병 정책 근거자료 제안



만성감염질환 코호트 연구성과

주요성과 및 활용 – HBV 코호트

➤ NIH 연구개발사업 우수성과집 수록

7

2021년 NIH 우수성과집-논문

만성 B형간염 치료환자의 간경변 발생 예측 요인 발굴

안상훈
연세대학교 세브란스병원
소화기내과 교수
ahsh@yuhs.ac



논문명	Hepatic Decompensation in Cirrhotic Patients Receiving Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B		
학술지	Clinical Gastroenterology and Hepatology(IF: 13.576, mmIF: 93.478)		
주요 저자	이혜원(제1저자), 안상훈(교신저자)		
연구과제 개요	사업명	연구과제명	총 연구기간
	간염병관리기술개발연구	한국 B형간염 치료환자 코호트 연구	2019년~2021년
		연구책임자명	안상훈(연세대학교 세브란스병원)

연구배경 및 필요성

만성 간질환의 주요 원인은 만성 B형간염 바이러스(HBV)로 알려져 있으며, 만성 B형간염의 치료는 바이러스 복제를 억제하여 간세포암 발생 위험을 줄인다. 임상연구에서 간경변 유병률은 약 0.1%, 조직학적 유병률은 약 1% 정도로 추정되고 있다. 간경변 환자의 경우 평균 생존 기간은 12년, 간암 발생 환자의 생존 기간은 2년 이내이다. 항바이러스제 치료는 질병 진행을 제어하는 것으로 알려져 있으나 충분한 수의 샘플 사이즈와 추적 기간이 고려된 전향적 데이터는 부족하다. 이에, 한국과 홍콩에서 운영하는 전향적 코호트 연구의 데이터를 활용하여 만성 B형간염 치료 환자의 간 대상부전의 발생과 예측인자에 대해 연구하였다.

성과내용

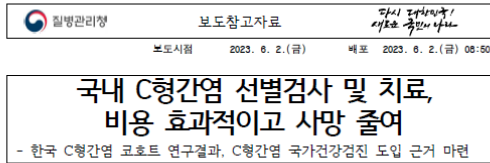
한국, 홍콩 코호트에서 연구기준에 따른 B형간염 환자는 총 818명이었으며, 평균 58.1개월 추적조사 되었다. 32명의 환자가 간 대상부전이 발생되었고, 그 중 34%는 간세포암으로 인해 간 대상부전이 발생하였다. 코호트 환자의 연구동등 시점의 간경직도 수치 (Liver stiffness value), 당뇨, 간수치 (ALT), 혈소판 수치 (platelet), 총 빌리루빈, 알부민, 프로트롬빈 시간 (prothrombin time)과 신사구체여과율 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)은 대상부전 발생을 예측할 수 있는 요인으로 분석되었다.

➤ 연구논문 B형간염 관리가이드라인 인용

연구논문	활용내용
Switching from Tenofovir and Nucleoside Analogue Therapy to Tenofovir Monotherapy in Virologically Suppressed Chronic Hepatitis B Patients with Antiviral Resistance, Journal of Medical Virology 2018;90(3): 497-502	대한간학회 만성 B형간염 진료가이드라인 (2018) 참고문헌 451번
Long-term efficacy of tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for Multidrug-resistant chronic hepatitis B, Clinical Gastroenterology and Hepatology	대한간학회 만성 B형간염 진료가이드라인 (2018) 참고문헌 433번
Effects of Entecavir and Tenofovir on Renal Function in Patients with Hepatitis B Virus-Related Compensated and Decompensated Cirrhosis, Gut and liver 2017;11 (6): 828-834	미국간학회 가이드라인 (2018) 참고문헌 250번

주요성과 및 활용 – HCV 코호트

➢ 항바이러스제 치료효과, 선별검사의 비용-효과 연구
논문 보도자료 배포



질병관리청(청장 지영미)은 C형간염 항바이러스 치료의 장기적 효과와 선별검사 도입의 비용-효과성에 대한 연구결과를 발표하였다.

질병관리청 국립보건연구원 국립감염병연구소장 정희창과 분당서울대병원에서 공동 수행 중인 다기관 ‘한국 C형간염 코호트 연구(2016~현재)’ 자료와 ‘국민건강보험공단 청구자료’를 활용한 연구 결과, 다기관 전향적 코호트 연구를 통해 C형 간염군에서 항바이러스제 치료시 간암 및 간경변증 발생이 유의하게 감소하는 것으로 확인되었다.

· 미치료군 대비 간암 및 간관련 사망 위험이 각각 59% 및 74% 낮음.
※ 논문(연구결과)명 : Hepatocellular carcinoma, decompensation, and mortality based on hepatitis C treatment: A prospective cohort study.

또한 우리나라 국가 검진 항목에 C형간염 항체검사를 40~65세 인구를 대상으로 1회 선별검사를 실시할 경우, 선별검사를 실시하지 않았을 때 보다 비용적인 측면에서 효과적(약 855만원절감)인 것으로 밝혀졌다.

※ 논문(연구결과)명 : A cost-effectiveness study of universal screening for hepatitis C virus infection in South Korea: A societal perspective.

분당서울대학교병원 소화기내과 경숙향/최광현 교수팀은 “C형간염은 무증상인 경우가 많아 조기발견과 적극적인 치료를 통해 관리하는 것이 중요하다.”라고 강조하였다.

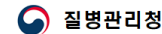
질병관리청 지영미 청장은 C형간염 퇴치목표 달성을 위해 “제1차 바이러스 간염 관리 기본계획(2023-2027)” 이행 및 관련 연구결과를 반영하여 국가건강검진 도입을 적극적으로 추진하겠다”라고 밝혔다.

<붙임> 연구결과 주요내용 설명

➢ 제1차 바이러스간염관리기본계획 추진전략 및 관리지표 활용

2023~2027 제1차 바이러스간염(8형C형) 관리 기본계획

2023. 3 월



2 비전 및 추진전략

비전	바이러스 간염 없는 사회, 건강한 국가
목표	2027년까지 바이러스 간염 사망률 40% 감소 · B형간염 사망률(10만 명당) 15년 20.8명 → 27년 12.5명 · C형간염 사망률(10만 명당) 15년 2.5명 → 27년 1.5명
기본 방향	농동력 전주기(예방-진단-치료) 간염 관리체계 구축

추진전략	전략별 세부과제
1. 선제적 간염 예방관리 강화	① B형간염 주사기 감염 예방관리 강화 ② 직·간접 감염 예방 교육 홍보 ③ 철저한 의료안전 및 혈액안전 관리
2. 농동력 간염 환자·관리	① C형간염 국가건강검진 도입 추진 ② 지역 기반 간염 발견관리 체계 마련 ③ 감시체계를 통한 미치료자 관리 강화
3. 연구진단별 간염 치료 연계 체계화	① 국가 및 민간 권한 시후관리 연계 체계 구축 ② 특수집단 대상 치료 연계 체계 구축
4. 포괄적 간염 관리 기반 강화	① 포괄적인 국가 간염관리체계 구축 ② 관계부처 협력체계 구축 ③ 국제협력 및 공조 강화 ④ 연구개발(R&D) 투자 강화

➢ (현안대응) 코호트 인체유래물 활용

→ 코호트 검체 활용 HCV 유행주 분석 및 대조군 활용

※ 다나의원 C형간염 집단발생 (2016) 등 3차례 활용

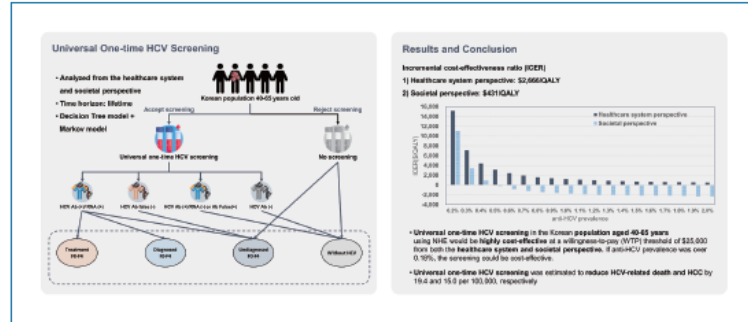
Original Article

A cost-effectiveness study of universal screening for hepatitis C virus infection in South Korea: A societal perspective

Hye-Lin Kim^{1*}, Kyung-Ah Kim^{2*}, Gwang Hyun Choi³, Eun Sun Jang³, Moran Ki⁴, Hwa Young Choi⁴, and Sook-Hyang Jeong⁵

¹College of Pharmacy, Sahmyook University, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Gyeong; ³Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam; ⁴Department of Cancer Control and Policy, Graduate School of Cancer Science and Policy, National Cancer Center, Goyang, Korea

Graphical Abstract



Abbreviations:

anti-HCV, antibodies to HCV; CEAC, cost-effectiveness acceptability curve; DAA, direct acting antiviral; DC, decompensated cirrhosis; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HIRA, Health Insurance Review & Assessment Service of Korea; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; KNHS, Korean National Health Insurance Service; KRW, Korean won; LT, liver transplantation; LY, life years; NHE, National Health Examination; NH, National Health Insurance; PWD, people who inject drugs; QALY, quality-adjusted life years; SVR, sustained virologic response; WHO, World Health Organization; WTP, willingness-to-pay

Corresponding author : Sook-Hyang Jeong

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea
Tel : +82-31-787-7034, Fax : +82-31-787-4052
E-mail: jsh@snuh.org
http://orcid.org/0000-0002-4916-7990

*Hye-Lin Kim and Kyung-Ah Kim contributed equally to this work as first authors.

Editor: Do Young Kim, Yonsei University College of Medicine, Korea

Received : Aug. 2, 2021 / Revised : Oct. 8, 2021 / Accepted : Nov. 4, 2021

Copyright © 2022 by Korean Association for the Study of the Liver
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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

➤ 우리나라 국가 검진항목에 C형간염 항체검사를 40-65세 대상으로 1회 선별검사를 실시 할 경우, 선별검사를 실시 하지 않을 때 보다, 비용 적인 측면에서 효과적

Submit a Manuscript: <https://www.fupublishing.com>

World J Gastroenterol 2022; August 14; 28(30): 4182-4200

DOI: 10.3746/wjg.v28.i30.4182

ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

ORIGINAL ARTICLE

Observational Study

Hepatocellular carcinoma, decompensation, and mortality based on hepatitis C treatment: A prospective cohort study

Gwang Hyeon Choi, Eun Sun Jang, Young Seok Kim, Youn Jae Lee, In Hee Kim, Sung Bum Cho, Han Chu Lee, Jeong Won Jang, Moran Ki, Hwa Young Choi, Dahye Baik, Sook-Hyang Jeong

Specialty type: Gastroenterology and hepatology

Provenance and peer review: Unolicited article; Externally peer reviewed.

Peer-review model: Single blind

Peer-review report's scientific quality classification
Grade A (Excellent): 0
Grade B (Very good): B, B
Grade C (Good): C
Grade D (Fair): 0
Grade E (Poor): 0

P-Reviewer: Li J, China; Tamori A, Japan; Zarebska-Michaluk D, Poland

Received: March 12, 2022

Peer-review started: March 12, 2022

First decision: April 10, 2022

Revised: April 24, 2022

Accepted: July 16, 2022

Article in press: July 16, 2022

Published online: August 14, 2022



Gwang Hyeon Choi, Eun Sun Jang, Sook-Hyang Jeong, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam 13620, South Korea

Young Seok Kim, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon 14584, South Korea

Youn Jae Lee, Department of Internal Medicine, Inje University Busan Paik Hospital, Busan 47392, South Korea

In Hee Kim, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Hospital, Jeonju 54907, Jeonbuk, South Korea

Sung Bum Cho, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hwasun Hospital, Hwasun 58128, South Korea

Han Chu Lee, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul 05505, South Korea

Jeong Won Jang, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul 06591, South Korea

Moran Ki, Hwa Young Choi, Dahye Baik, Cancer Control and Population Health, Graduate School of Cancer Science and Policy, National Cancer Center, Goyang 10408, South Korea

Corresponding author: Sook-Hyang Jeong, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 82, Gumi-ro 173 Beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, South Korea.

jsh@snuh.org

Abstract

BACKGROUND

Prospective studies of the long-term outcomes of patients with hepatitis C virus (HCV) infection after treatment with interferon-based therapy (IBT) or direct-acting antivirals (DAA) are limited in many Asian countries.

AIM

To elucidate the incidences of hepatocellular carcinoma (HCC) and

➤ 다기관 전향적 코호트 연구를 통해 C형 간염군에서 항바이러스제 치료 시 간암 및 간경변증 발생이 유의하게 감소

연구논문 목록 (총 21건, 2019-2022)

-
- External Validation of the FSAC Model Using On-Therapy Changes in Noninvasive Fibrosis Markers in Patients with Chronic Hepatitis B: A Multicenter Study (Cancers (Basel). 2022 Jan 29;14(3):711.)
- Suboptimal performance of hepatocellular carcinoma prediction models in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis (diagnostics.(accepted in 14th DEC-2022))
- Negligible HCC risk during stringently defined untreated immune-tolerant phase of chronic hepatitis B. (Eur J Intern Med, 2021)
- External validation of CAGE-B and SAGE-B scores for Asian chronic hepatitis B patients with well-controlled viremia by antivirals. (J Viral Hepat, 2021)
- Risk assessment of hepatocellular carcinoma and liver-related events using ultrasonography and transient elastography in patients with chronic hepatitis B. (J Viral Hepat, 2021)
- Hepatic Decompensation in Cirrhotic Patients Receiving Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B. (Clin Gastroenterol Hepatol, 2021)
- Long-term effects of entecavir and tenofovir treatment on the fibrotic burden in patients with chronic hepatitis B. (J Gastroenterol Hepatol, 2021)
- HBV (14건) Novel Liver Stiffness-Based Nomogram for Predicting the Hepatocellular Carcinoma Risk in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection Initiating Antiviral Therapy. (Cancer, 2021)
- An observational study on long-term renal outcome in patients with chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. (J Viral Hepat, 2020)
- Natural History of Untreated HBeAg-Positive Chronic HBV Infection With Persistently Elevated HBV DNA but Normal Alanine Aminotransferase. (Clin Transl Gastroenterol, 2020)
- A multi-centre study of trends in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk over time during long-term entecavir therapy. (J Viral Hepat, 2020)
- Hepatocellular Carcinoma Risk Steadily Persists OverTime Despite Long-Term Antiviral Therapy for Hepatitis B: A Multicenter Study. (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2020)
- High body mass index hinders fibrosis improvement in patients receiving long-term tenofovir therapy in hepatitis B virus-related cirrhosis. (J Viral Hepat, 2020)
- An optimized hepatocellular carcinoma prediction model for chronic hepatitis B with well-controlled viremia. (Liver Int, 2020)
- External validation of the modified PAGE-B score in Asian chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy. (Liver Int. 2019)
- Progression of Untreated Minimally Active Chronic HBV Infection Compared With Inactive Infection. (Clin Gastroenterol Hepatol, 2019)
-
- A cost-effectiveness study of universal screening for hepatitis C virus infection in South Korea: A societal perspective (Clinical molecular hepatology, 2022)
- Hepatocellular carcinoma, decompensation, and mortality based on hepatitis C treatment: A prospective cohort study (World J Gastroenterol, 2022)
- Epidemiology and treatment status of hepatitis C virus infection among people who have ever injected drugs in South Korea: a prospective multicenter cohort study from 2007 to 2019 in comparison with non-PWID. (Epidemiology and Health, 2021)
- HCV (7건) Epidemiological and Clinical Characteristics of Hepatitis C Virus Infection in South Korea from 2007 to 2017: A Prospective Multicenter Cohort Study. (Gut Liver, 2020)
- Effectiveness and safety of elbasvir/grazoprevir in Korean patients with hepatitis C virus infection: a nationwide real-world study. (Korean J Intern Med, 2020)
- Comorbidities and Prescribed Medications in Korean Patients with Chronic Hepatitis C: A Nationwide, Population-Based Study. (Gut Liver, 2020)
- A Survey of the Knowledge of and Testing Rate for Hepatitis C in the General Population in South Korea. (Gut Liver, 2020)
- Real-Life Effectiveness and Safety of Sofosbuvir-Based Therapy in Genotype 2 Chronic Hepatitis C Patients in South Korea, with Emphasis on the Ribavirin Dose. (Gut Liver, 2020)
- Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Korean Patients with Chronic Hepatitis C Infection Using the SF-36 and EQ-5D. (Gut and Liver 2019)
-

만성감염질환 코호트 향후 계획

향후 운영방안

- (연구활성화) 다년간 확보된 임상데이터, 인체자원 분양 규정 및 체계 마련
 - (임상데이터) 원격분석시스템 , 방문분석실 등
 - (인체자원) 국립중앙인체자원은행 기탁을 통한 연구자 공개

- (중개연구) B/C형간염 임상 코호트, 관찰연구 기획 등 연구확대 기획

감사합니다.