

# 만성 B형간염 항바이러스제 장기 사용 환자의 약물사용과 합병증 위험도에 대한 비교효과연구



# 만성 B형간염 항바이러스제 장기 사용 환자의 약물사용과 합병증 위험도에 대한 비교효과연구

2017. 9. 30.



## 주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB 16-016)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과 보고서로 한국보건의료연구원 연구심의위원회의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.



## 연 구 진

### 연구책임자

임영석 서울아산병원 소화기내과 교수

고민정 한국보건의료연구원 보건의료연구근거본부 선임연구위원

### 참여연구원

김효정 한국보건의료연구원 보건의료연구근거본부 연구원

이자연 한국보건의료연구원 보건의료연구근거본부 주임연구원

조송희 한국보건의료연구원 보건의료연구근거본부 부연구위원

안지현 서울아산병원 소화기내과 전임의

김형민 국민건강보험공단 보험급여실 차장

이한길 국민건강보험공단 보험급여실 과장

박근희 국민건강보험공단 보험급여실 대리





## 차 례

요약문 .....	i
I. 서론 .....	1
1. 연구 배경 .....	1
2. 연구 목적 .....	3
II. 선행연구 및 현황 .....	5
1. 만성 B형간염 개요 및 항바이러스제 요법 .....	5
1.1 개요 .....	5
1.2 약물요법 .....	6
2. 만성 B형간염 항바이러스제 장기사용과 합병증 위험 .....	9
2.1 항바이러스제 장기사용의 필요성 .....	9
2.2 만성 B형간염 항바이러스제 장기사용과 합병증 발생 .....	10
III. 연구 방법 .....	15
1. 자료원 .....	15
2. 연구대상자 및 약물사용 정의 .....	17
2.1 일차치료 약물요법 .....	17
2.2 이차치료 약물요법 .....	18
2.3 약물 순응도 .....	20
3. 결과지표 .....	22
4. 공변량 .....	23
5. 통계분석 .....	24
IV. 연구 결과 .....	26
1. 일차요법 .....	26
1.1 대상자 선정 .....	26
1.2 대상자 기저 특성 .....	27
1.3 분석 결과 .....	35
2. 이차요법 .....	38
2.1 대상자 선정 .....	38

2.2 대상자 기저 특성 .....	38
2.3 분석 결과 .....	47
3. 모니터링 지표 개발 .....	50
3.1 대상자 선정 .....	50
3.2 대상자 기저 특성 .....	51
3.3 분석 결과 .....	54
V. 고찰 및 결론 .....	62
1. 요약 .....	62
2. 고찰 .....	62
3. 연구 의의 및 한계점 .....	63
4. 결론 및 제언 .....	64
VI. 참고문헌 .....	65
VII. 부록 .....	67

## 표 차례

표 2-1.	경구 항바이러스제 종류별 특성	6
표 2-2.	만성 B형간염 치료 전략	8
표 2-3.	만성 B형간염 경구 항바이러스제 종류별 잠재적 장기합병증 위험	10
표 2-4.	테노포비어와 엔테카비어의 안전성 관련 문헌	12
표 3-1.	연구 자료원 및 활용 내용	16
표 3-2.	일차치료 약물요법 연구대상자의 선정 및 제외 기준	18
표 3-3.	연구대상자 선정/제외기준	19
표 3-4.	모니터링 지표개발 연구대상자 선정/제외 기준	21
표 3-5.	결과지표 정의	22
표 3-6.	공변량 정의	23
표 4-1.	일차치료 대상자의 일반적 특성: 인구사회학적 및 동반질환, 전체, 매칭 전	28
표 4-2.	일차치료 대상자의 일반적 특성: 인구사회학적 및 동반질환, 전체, 매칭 후	30
표 4-3.	일차치료 대상자의 일반적 특성: 건강행태 및 검진, 건강검진 수검자, 매칭 전후	32
표 4-4.	일차치료 대상자의 항바이러스제별 임상결과 발생: 매칭 전	35
표 4-5.	일차치료 대상자의 항바이러스제별 임상결과 발생: 매칭 후	37
표 4-6.	이차치료 대상자의 일반적 특성: 인구사회학적 및 동반질환, 전체, 매칭 전	40
표 4-7.	이차치료 대상자의 일반적 특성: 인구사회학적 및 동반질환, 전체, 매칭 후	42
표 4-8.	이차치료 대상자의 일반적 특성: 건강행태 및 검진, 건강검진 수검자, 매칭 전후	44
표 4-9.	이차치료 대상자의 항바이러스제별 임상결과 발생: 매칭 전	48
표 4-10.	이차치료 대상자의 항바이러스제별 임상결과 발생: 매칭 후	49
표 4-11.	모니터링 지표 개발 대상자의 일반적 특성: 전체, IPTW	51
표 4-12.	모니터링 지표 개발 대상자의 약물순응도별 임상결과 발생	55
표 4-13.	모니터링 지표 개발 대상자의 약물순응도별 임상결과 발생: IPTW	60
표 4-14.	간암에 대한 Competing risk 분석 결과: 사망, 간이식	61

## 그림 차례

그림 1-1.	일차치료 약물요법별 합병증 발생비교 개요	3
그림 1-2.	이차치료 약물요법별 합병증 발생비교 개요	4
그림 1-3.	모니터링 지표 개발 및 합병증 발생 비교 개요	4
그림 2-1.	B형간염 바이러스의 증식 과정	9
그림 2-2.	체계적 문헌고찰 문헌검색 흐름도	11
그림 2-3.	테노포비어 단독요법과 병합요법의 효능 비교	13
그림 3-1.	연구설계: 일차치료 약물요법	17
그림 3-2.	연구설계: 이차치료 약물요법	19
그림 3-3.	연구설계: 모니터링 지표 개발	21
그림 4-1.	분석대상자 선정 흐름도: 일차치료 약물요법	26
그림 4-2.	일차치료 대상자의 카플란마이어 생존 곡선	36
그림 4-3.	분석대상자 선정 흐름도: 이차치료 약물요법	38
그림 4-4.	이차치료 대상자의 카플란마이어 생존 곡선	47
그림 4-5.	분석대상자 선정 흐름도: 모니터링 지표 개발	50
그림 4-6.	모니터링 지표 개발 대상자의 카플란마이어 생존 곡선: 전체	54
그림 4-7.	모니터링 지표 개발 대상자의 카플란마이어 생존 곡선: IPTW	56
그림 4-8.	모니터링 지표 개발 대상자의 카플란마이어 생존 곡선: 비간경화	57
그림 4-9.	모니터링 지표 개발 대상자의 카플란마이어 생존 곡선: 간경화	58

## 요 약 문

### □ 연구배경 및 목적

간염이 완치되는 경우는 매우 적기 때문에 거의 대부분의 간염환자는 평생 항바이러스 투약치료가 필요하다. 만성 B형간염 항바이러스제 치료 시 합병증 발생률은 연간 약 1% 미만으로 드물지만, 만성 B형간염 환자들은 평생 항바이러스 약제를 복용해야 하므로 장기 약제복용에 따른 건강영향을 파악하는 것이 매우 중요하다. 국내외 선행연구에서 만성 B형간염 항바이러스제별로 여러 합병증에 대한 위험을 보고하였으나, 대부분 소규모 환자를 대상으로 단기 추적 관찰하는 데에 그쳤기 때문에 만성 B형간염 항바이러스제의 장기 사용에 따른 합병증 위험은 파악되지 않고 있다. 이에, 본 연구는 여러 공공 자료원을 연계하여 만성 B형간염 항바이러스제 장기 사용 환자의 일차치료, 이차치료 약물요법별 합병증 위험도를 파악하고, 이를 기반으로 약물 안전성 모니터링 지표를 개발하고자 수행하였다.

### □ 연구방법

만성 B형간염 항바이러스제 장기 사용 환자의 일차치료, 이차치료 약물요법별 합병증 위험도를 파악하고, 이를 기반으로 약물 안전성 모니터링 지표를 개발하고자 국민건강보험공단의 건강보험자료, 중앙암등록자료 및 통계청 사망자료를 연계하여 후향적 코호트 연구를 수행하였다.

일차치료 약물요법의 연구대상자는 건강보험청구자료에서 엔테카비어 0.5mg/day와 테노포비어 300mg/day를 각각 6개월 동안 150일 이상 처방받은 경우로 연령, D형간염·C형간염·급성바이러스간염·에이즈 진단, 입적일 이전 항바이러스제 사용, 장기이식·골수이식, 암·신부전 진단 등을 확인하여 제외기준을 적용하였다. 합병증 위험도인 결과지표 중 1차 결과(Primary outcome)는 간암이며, 2차 결과(Secondary outcome)는 사망 또는 간이식 및 신부전이였다. 합병증 위험도는 성, 연령, 사회경제적 상태, 영양기관 종류, 흡연, 간경화, 고혈압 등을 고려한 성향점수(Propensity Score, PS) 매칭 후 콕스비례위험모형을 적용하여 제시하였다.

이차치료 약물요법의 연구대상자는 2012년부터 2014년까지 만성B형간염으로 의료이용을 하고, 항바이러스제 내성으로 아데포비어 또는 테노포비어를 6개월동안 150일 이상 처방받은 환자이다. 이 중 연령, D형간염·C형간염·급성바이러스간염·에이즈 진단,

장기이식·골수이식, 암·신부전 진단 등을 확인하여 제외기준을 적용하였다. 결과지표 및 합병증 위험도는 일차치료 약물요법에서와 동일하게 정의하였고 산출하였다.

의약품 안전사용을 위한 모니터링 지표 개발의 연구대상자는 건강보험청구자료에서 엔테카비어 0.5mg/day를 단독으로 6개월 동안 150일 이상 처방받은 환자로 선정하였다. 약물 순응도에 따른 임상결과 발생 여부를 확인하기 위하여 약물순응도(Proportion of days covered, PDC) 수준별로 세 군을 구분하였고, 제외기준 및 결과지표는 일차치료 약물요법에서와 동일하게 정의하였다. 결과지표는 콕스비례위험모형에 공변량 보정방법과 성향점수를 이용한 역확률가중치(Inverse Probability of Treatment Weighting, IPTW) 방법을 사용하여 제시하였다.

## □ 연구결과

일차치료 약물요법의 연구대상자는 37,925명이었으며 이중 엔테카비어군은 18,359명(48.4%), 테노포비어군은 19,566명(51.6%)이었고, 매칭 이후에는 두 군 각각 17,423명이었다. 100 person-year당 합병증(간암, 사망 또는 간이식, 신부전) 발생은 엔테카비어군이 테노포비어군보다 높았고, 콕스비례위험모형으로 분석한 결과에서도 합병증(간암, 사망 또는 간이식, 신부전) 발생 위험은 엔테카비어군이 테노포비어군보다 높았다.

이차치료 약물요법의 연구대상자는 29,480명이었으며 이중 아데포비어군은 10,227명(34.7%), 테노포비어군은 19,253명(65.3%)이었고, 매칭 이후에는 두 군 각각 10,227명이었다. 콕스비례위험모형으로 분석한 결과, 간암의 발생 위험은 아데포비어군에 비해 테노포비어군이 유의하게 낮았으나 사망 또는 간이식과 신부전 발생 위험의 경우에 두 군 간 유의한 차이는 나타나지 않았다.

모니터링 지표 개발을 위한 연구대상자는 51,975명이었으며 이중 PDC를 기준으로 80% 미만 군은 9,689명(18.6%), 80~89%군은 10,197명(19.6%), 90% 이상 군은 32,089명(61.7%)이었다. 콕스비례위험모형으로 분석한 결과에서는 사망 또는 간이식과 신부전 발생 위험의 경우에 90% 이상 군이 다른 두 군에 비해 유의하게 낮았으나, 간암 발생 위험의 경우에는 세 군간 유의한 차이가 없었다. IPTW가 적용된 분석에서도 유사한 결과가 도출되었다.

## □ 결론 및 정책적 제언

본 연구는 국내 공공자료원을 이용하여 실제 임상현장에서 만성 B형간염 환자의 일차치료 약물요법 및 이차치료 약물요법에 따른 합병증 발생의 위험도를 파악하였다. 일차

치료군의 경우 간암 발생 위험도에는 비교군 간 유의한 차이가 없었으나 사망 또는 간이식 및 신부전 발생위험의 경우, 테노포비어군이 엔테카비어군보다 합병증 발생 위험이 적었다. 이차치료 약물요법에서는 테노포비어 단독·병용군이 아데포비어 병용군보다 간암 발생의 위험은 낮았으나 사망 또는 간이식 및 신부전 발생 위험의 경우에 군 간 유의한 차이가 나타나지 않았다. 모니터링 지표 개발을 위해 엔테카비어 사용 환자를 약물순응도에 따라 분석한 결과에서는 약물순응도 90% 이상인 군이 80~89%군, 80% 미만인 군에 비해 합병증 발생 위험이 낮았다. 본 연구는 전 국민을 포괄하는 자료원을 연계하여 대규모 만성 B형간염 환자를 대상으로 주요한 치료법이 간암, 사망 또는 간이식, 신부전 발생 위험에 미치는 영향을 평가하였기에 중요한 의학적 근거로 활용될 수 있을 것으로 판단된다. 다만 본 연구는 변수가 제한적인 공공자료원을 이용한 후향적 코호트 연구로서 한계점이 있기에 향후 발전적 연구를 위하여 충분한 임상변수 및 추적관찰 기간이 확보된 연구 수행이 반드시 필요할 것이다.

## 주요어 작성:

만성 B형간염, 항바이러스제, 간암, 사망, 간이식, 신부전

## Executive Summary

### □ Background and Purpose

Complete cure for hepatitis is extremely difficult and only occurs in few cases. Therefore, majority of hepatitis patients require life-long antiviral treatment. Although the rate of complications from antiviral treatment in chronic hepatitis B patients is less than 1% annually, it is crucial to understand the effects of long-term antiviral medication on the patients' health conditions. Previous studies have reported potential risks of antiviral drugs against chronic hepatitis B, but the risks of long-term antiviral treatment remain unknown as majority of these studies had small cohort size and short follow-up duration. This study aimed to identify the risks of complications according to primary and secondary treatments in chronic hepatitis B patients under long-term antiviral treatment by using various public databases, and to develop a monitoring index for drug safety based on the observations.

### □ Methods

We performed a retrospective cohort study with health insurance data from the National Health Insurance Corporation of Korea and death index database from National Cancer Center and Statistics Korea, in order to identify the risks of primary and secondary treatment complications in chronic hepatitis B patients under long-term antiviral treatment and develop a monitoring index for drug safety

The primary treatment group included patients who had prescriptions of Entecavir 0.5mg/day and Tenofovir 300mg/day for over 150 days in 6 months period based on the Health Insurance Claims data. Following categories were used to define the final exclusion criteria: age; hepatitis D or C; acute viral hepatitis or AIDS; antiviral treatment prior to index date; bone marrow or organ transplant; and cancer or renal failure. Primary outcome was hepatocellular carcinoma and secondary outcomes were death, liver



transplantation, and renal failure. Risks of complication were estimated using Cox proportional hazards model after propensity score (PS) matching based on gender, age, socio-economic status, type of medical institution, smoking, liver cirrhosis, and hypertension.

The target population for the secondary treatment was composed of patients who received medical care for chronic hepatitis B between 2012 and 2014 as well as prescribed either second-line adefovir or second-line tenofovir for over 150 days in 6 months due to antiviral drug resistance. Following categories were used to define the final exclusion criteria: age; hepatitis D or C; acute viral hepatitis or AIDS; bone marrow or organ transplant; and cancer or renal failure. Primary/secondary outcomes and risks of complication were calculated using the same method as primary treatment.

Subjects included in the study to develop a monitoring index for drug safety were the patients who were prescribed with Entecavir 0.5mg/day alone for over 150 days in 6 months period, according to the National Health Claims data. In order to confirm clinical outcomes based on drug compliance, the subjects were divided into three groups based on the proportion of days covered (PDC). Exclusion criteria and outcomes were identical to the primary treatment assessment. Cox proportional hazards model with covariate adjustment and inverse probability of treatment weighting (IPTW) were applied for final outcomes

## □ Results

The number of subjects in primary treatment assessment was 37,925, where 18,359 (48.4%) were in Entecavir group and 19,566 (51.6%) were in Tenofovir group. After matching, there were 17,423 subjects in each group. Prevalence of complication per 100 person-year (liver cancer, death or liver transplantation, or renal failure) was higher in Entecavir group. Furthermore, based on the results from Cox proportional hazards model, the risk of complications (liver cancer, death or liver transplantation, or renal failure) appeared to be higher in Entecavir group compared to Tenofovir group.

The number of subjects in secondary treatment assessment was 29,480,

where 10,277 (34.7%) were in Adefovir group and 19,253 (65.3%) were in Tenofovir group. After matching, there were 10,227 subjects in each group. The risk of liver cancer was significantly higher in Adefovir group, compared to Tenofovir; however, there was no significant difference in the risk of death or liver transplantation or renal failure between two groups.

The number of subjects for the development of monitoring index was 51,975, with 9,689 (18.6%) subjects in <80% group, 10,197 (19.6%) subjects in 80 - 89% group, and 32,089 (61.7%) subjects in  $\geq 90\%$  group based on PDC. The risks of death, liver transplantation, and renal failure were significantly lower in  $\geq 90\%$  group compared to the other two groups, but no significant difference was observed for the risk of liver cancer. Similar result was deduced even after applying IPTW.

## **□ Conclusion and Suggestions for Policy**

This study assessed the risks of complication according to primary and secondary treatments in chronic hepatitis B patients by using various public databases. In case of the primary treatment group, the risks of death, liver transplantation or renal failure were significantly lower in Tenofovir group than Entecavir group while there were no significant difference in the risk of liver cancer in the primary treatment group. In case of the secondary treatment group, the risks of liver cancer were significantly lower in Tenofovir group (alone or concomitant) than Adefovir group (concomitant); however, no significant differences were found in the risk of death, liver transplantation or renal failure between two groups. From the analysis - in order to develop a monitoring index - on the patients prescribed with Entecavir who were categorized based on PDC, the risk of complication was lower in  $\geq 90\%$  group compared to the other two (80 - 89% or <80%) group. Since this study utilized data from large databases that include all citizens in Korea, we believe that our analysis on the effects of primary and secondary treatments on the risk of complications (liver cancer, deaths, liver transplantation, or renal failure) in large-scale chronic hepatitis B patients can be used as a crucial medical basis when choosing the treatment for

different individuals. However, since there are limitations in this study – such as retrospective nature of the study based on public databases with limited variables – additional studies with adequate clinical variables and longer follow-up period must be performed to validate our findings.

### **□ Acknowledgement**

This Research was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency(NECA) funded by the Ministry of Health and welfare(grant number NH16-0081).

### **Keywords:**

chronic hepatitis B, antivirals, liver cancer, death, liver transplantation, renal failure





## 1. 연구 배경

간암은 2015년 기준 40~50대 생산 활동 인구의 암 사망원인 중 1위를 차지하였으며<sup>1)</sup>, 연간 사회경제적 부담이 2000년 2조 3천억 원에서 2010년 3조 5천억 원으로 추정되어 지속적으로 1위를 차지하였다<sup>2)</sup>.

만성 B형간염 바이러스 감염은 간암 및 간경화증 발생원인의 70%<sup>3)</sup> 이상을 차지하기에 이에 대한 치료 및 관리가 매우 중요하다. 만성 B형간염 항바이러스제 중 권고되는 테노포비어(Tenofovir, Viread®) 및 엔테카비어(Entecavir, Baraclude®)의 연간 처방액은 각각 약 1천5백억 원이며, 이는 2016년 총 처방약제 총액 중 각각 2위 및 3위를 차지하였다<sup>4)</sup>.

문제는 효과적인 항바이러스제 치료는 간 기능을 현저히 개선시킬 수 있으나, 간염 완치는 연간 0.3% 정도로 매우 드물기에 거의 대부분 환자에서 평생 투약치료가 불가피하다는 점이 있다. 만성 B형간염 항바이러스제 치료 시 합병증 발생률은 연간 약 1% 미만으로 드물지만, 만성 B형간염 환자들은 평생 항바이러스 약제를 복용해야 하므로 장기간 약제복용에 따른 건강영향을 파악하는 것이 매우 중요하다.

국내의 선행연구에서 만성 B형간염 항바이러스제별로 신독성, 신기능 저하, 근염, 잠재적 종양발생, 골밀도 등 여러 합병증에 대한 위험을 보고하였으나, 대부분 소규모 환자를 대상으로 단기 추적 관찰하는 데에 그쳤기 때문에 만성 B형간염 항바이러스제의 장기 사용에 따른 합병증 위험은 파악되지 않고 있다. 더욱이 임상현장에서 대규모 환자를 대상으로 만성 B형간염의 약물요법에 따른 장기 안전성을 파악한 연구는 거의 없는 실

1) 통계청. 통계청 사망원인 통계 발표 자료. 2015.

2) KS Lee, HS Chang, SM Lee, EC Park. Economic Burden of Cancer in Korea during 2000-2010. Cancer Res Treat 2015;47:387-398.

3) de Martel, C., Maucourt-Boulch, D., Plummer, M., Franceschi, S. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2015;62:1190-1200.

4) 메디파나뉴스. '처방약 상위권 순위 지각변동...바라크루드 3위, 1위는?', 2016.4.21.자 기사

정이다. 외국에서 수행된 엔테카비어 및 테노포비어의 효능 및 안전성을 파악하는 전향적 코호트 연구 대부분은 400명 이내를 대상으로 단기간 이루어졌기에 유럽 간학회(European Association for the Study of the Liver, EASL) 가이드라인에서 향후 필요한 주제로 약제의 장기안전성을 파악하는 것이라고 제시하였다<sup>5)</sup>).

만성 B형간염 항바이러스 치료 중단 후 재발은 연간 약 20-30%로 매우 빈번히 발생하고, 낮은 순응도는 바이러스 돌파현상, 내성 돌연변이 바이러스 출현, 간염 악화, 간부전 등을 유발할 수 있다. 따라서, 장기적으로 높은 복용 순응도를 유지하는 것이 환자들의 간질환 진행을 막기 위해서 중요하다. 어느 정도의 복용 순응도가 적정한지에 대해서는 근거가 거의 없다. 만성 C형간염에 대한 인터페론 치료의 경우 최소 80% 이상의 순응도를 유지해야 한다는 근거가 있어서 B형간염에도 원용하고 있지만<sup>6)</sup>, 두 질환과 치료 약물의 특성이 다르기 때문에, 만성 B형간염에 대한 경구 항바이러스제에 특이적인 근거 자료가 절실히 필요하다.

이상의 만성 B형간염 항바이러스제 장기 치료의 고비용과 잠재적인 부작용을 고려할 때, 전국단위의 자료를 기반으로 한 안전성 분석이 시급하게 이루어져야 할 것이다. 우리나라와 소득수준 및 B형간염 유병률이 비슷한 대만에서는 B형간염 치료제 급여 기간을 3년으로 제한하고 간경화증의 경우에만 제한적으로 평생 급여를 제공하기에 연구수행에 큰 한계를 갖고 있다. 이에 비해 우리나라는 만성 B형간염 항바이러스제의 급여기간에 제한이 없고, 전 국민 건강보험체계가 운영되어, 만성 B형간염 항바이러스제 장기 치료에 대한 대규모 코호트 연구 수행에 유리한 조건을 갖추고 있다. 또한 국민의 만성 B형간염 유병률이 높고 이 중에서도 예후가 좋지 않은 C형 유전자형 간염이 주류를 이루고 있어, 항바이러스제의 장기 사용과 합병증 발생에 대한 빅데이터 비교효과연구의 결과는 임상에 미치는 파급효과가 매우 클 것으로 예상된다. 이에, 본 연구는 국민건강보험공단의 건강보험자료, 중앙암등록자료 및 사망자료를 연계하여 만성 B형간염 항바이러스제 장기 사용 환자의 일차치료, 이차치료 약물요법별 합병증 위험도를 파악하고, 이를 기반으로 약물순응도를 중심으로 한 안전성 모니터링 지표를 개발하고자 한다.

---

5) European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012 Jul;57(1):167-85.

6) European Association For The Study Of The Liver. European EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Jul;67(2):370-398.

## 2. 연구 목적

본 연구의 목적은 만성 B형간염 항바이러스제 장기 사용 환자의 약물요법과 합병증 위험도의 연관성 파악 및 모니터링 지표 개발에 있다.

이를 위한 세부목표는 다음과 같다. 첫째, 일차치료 약물요법별로 합병증(암, 사망 또는 간이식 및 신부전) 발생을 비교분석하고자 한다(그림 1-1). 둘째, 이차치료 약물요법의 병합요법 및 단독요법별로 합병증 발생을 비교분석한다(그림 1-2). 셋째, 만성 B형간염 항바이러스제 안전사용을 위한 모니터링 지표 개발을 위해 약물순응도별 합병증 발생을 비교분석하고자 한다(그림 1-3).

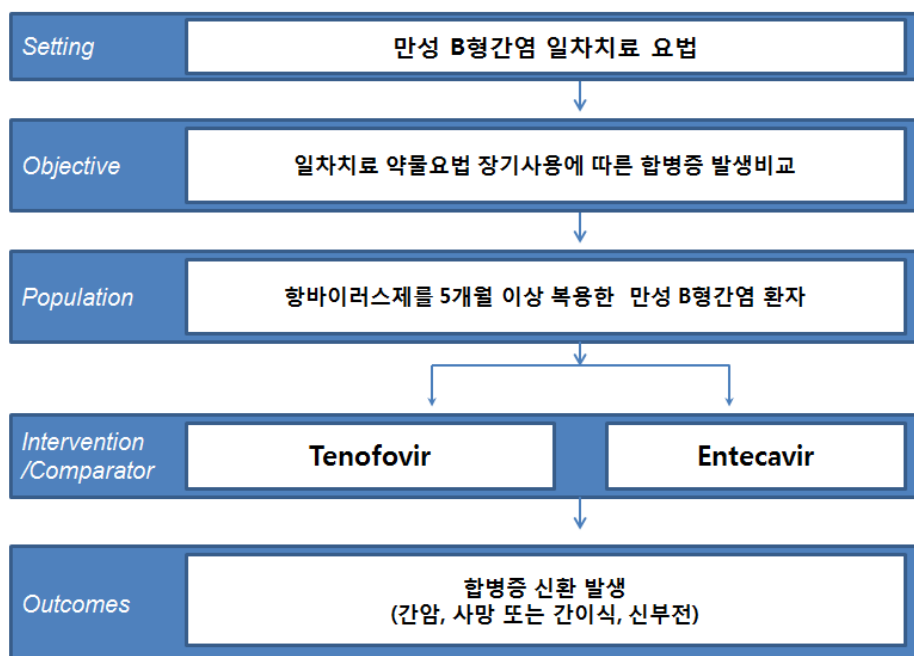


그림 1-1. 일차치료 약물요법별 합병증 발생비교 개요

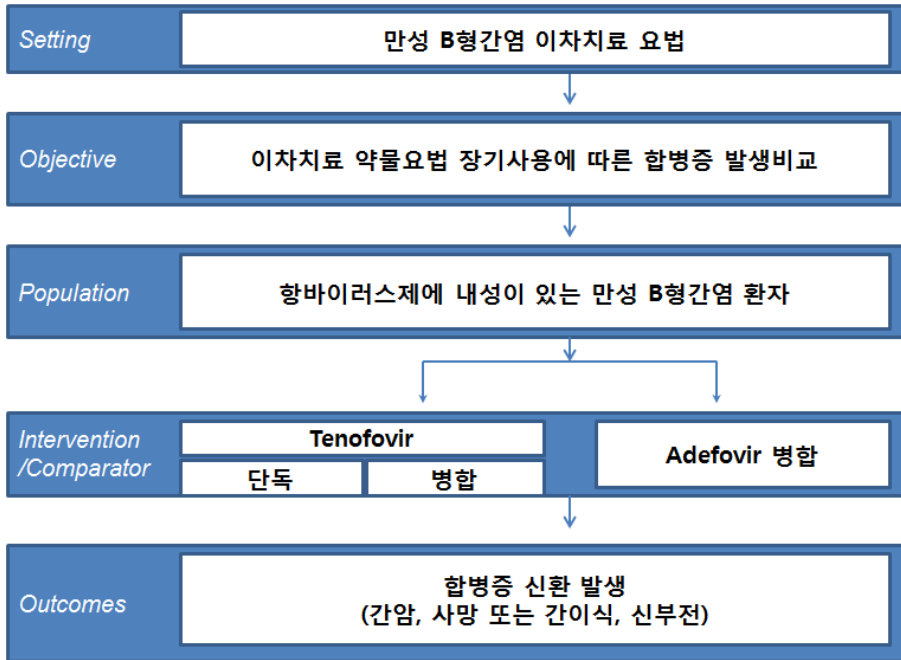
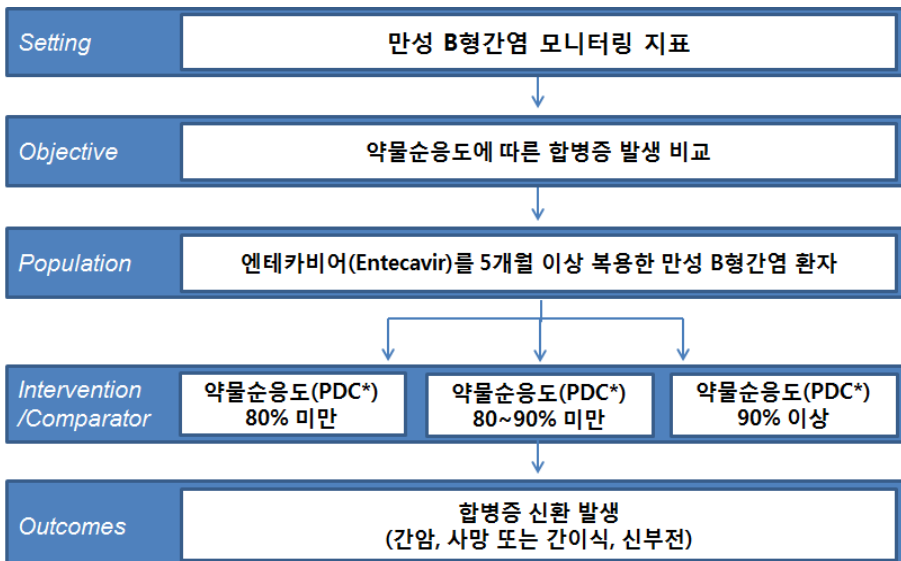


그림 1-2. 이차치료 약물요법별 합병증 발생비교 개요



\* PDC: Proportion of days covered

그림 1-3. 모니터링 지표 개발 및 합병증 발생 비교 개요



# II

## 선행연구 및 현황

### 1. 만성 B형간염 개요 및 항바이러스제 요법

#### 1.1. 개요

만성 B형간염은 B형간염바이러스(Hepatitis B Virus, HBV) 감염 후 6개월 이상 HBsAg이 존재하는 만성 감염이다. 만성 B형간염에 이환되면 간에 염증과 섬유화가 진행되고 간세포암의 발병위험이 증가하며, 면역관용기(Immune tolerant), 면역활동기(Immune active phase, HBeAg positive), 면역비활동기(Immune control phase, inactive phase), 면역탈출기(Immune escape phase, HBeAg negative), HBsAg 소실기(HBsAg clearance phase)의 임상단계를 거치게 된다<sup>7)</sup>.

전 세계적으로 만성 B형간염은 2억 4천만 명의 감염자가 있고, 매년 60만 명 이상이 관련 질환으로 사망하며, 국내 30세 이상 성인에서의 만성 B형간염 유병률은 2014년 3.7%로 보고되었다<sup>8)</sup>. 국내 만성 B형간염의 주된 전염 경로는 신생아기의 모자 간 감염이고, 1990년에 효과적 예방 백신이 신생아에게 접종 권장된 이후 약 30년이 경과하였지만 유병률이 낮아지지 않았다. 이후에도 소아기본 예방접종은 1991년, 모든 신생아 대상 예방접종은 1995년, 수직감염 예방사업은 2002년도에 진행되었다.

만성 B형간염을 치료하지 않으면 환자 중 약 35%는 간경화증으로 진행되고, 매년 약 1%의 환자에서 간암이 발생한다. 2015년 간암사망률은 폐암에 이어 2위를 차지하였으며, 70세 이상 고령층에서 호발하는 폐암과 달리, 간암은 40~60대의 생산 활동 연령층에서 가장 높은 발생률과 사망률을 초래하고 있다.

7) 대한간학회. 만성B형간염 진료 가이드라인. 2015.

8) 보건복지부·질병관리본부. 2014 국민건강영양조사 - 국민건강영양조사 제6기 2차년도(2014); 2015.12.

만성 B형간염 환자 중 간경화증과 간암의 호발연령은 50대 후반 이후이므로, 국내 만성 B형간염으로 인한 간경화증과 간암으로 인한 문제는 백신접종세대가 50대 이후로 진입하는 향후 20년간 지속될 것으로 추정된다.

특히 우리나라 만성 B형간염 환자의 유전자형은 대부분 C2형인데, C형 유전자형 간염은 HBeAg 혈청전환이 늦고, 간경변증 및 간세포암 진행이 빠르며, 항바이러스제 치료 후 재발률이 높은 것이 특징이다.

## 1.2. 약물요법

만성 B형간염 치료제로 사용되는 경구 항바이러스제 종류는 라미부딘(Lamivudine), 아데포비어(Adefovir), 텔비부딘(Telbivudine), 클레부딘(Clevudine), 엔테카비어(Entecavir) 및 테노포비어(Tenofovir)이며, 종류별 특성은 <표 2-1>과 같다.

표 2-1. 경구 항바이러스제 종류별 특성

치료약제	특성
라미부딘 (Lamivudine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1998년에 국내에 최초 도입된 L-nucleoside analogue 계열</li> <li>- B형간염 바이러스의 역전사 효소에 경쟁적으로 작용하여 바이러스 증식을 억제하는 2'-3' dideoxy-3'-thiacytidine의 (-) enantiomer</li> <li>- 바이러스 증식 억제 효능이 낮고 내성 발현에 대한 저항성이 낮아서 거의 처방되지 않음</li> </ul>
아데포비어 (Adefovir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cyclopentane-nucleoside analogue 계열</li> <li>- 간세포 내에서 diphosphate 형태로 HBV DNA polymerase와 결합하는 dATP와 경쟁하여 polymerase 작용을 차단하여 바이러스 증식 억제</li> <li>- 항바이러스 효능과 내성 발생 장벽이 낮아서 일차약제로는 거의 이용되지 않음</li> </ul>
텔비부딘 (Telbivudine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thymidine의 L-nucleoside analogue 계열</li> <li>- HBV에 특이적인 항바이러스 효과를 보이며, 텔비부딘은 라미부딘과는 달리 두 번째 가닥의 HBV DNA 합성을 특이하게 선택적으로 억제하는 Pyrimidine nucleoside analogue</li> <li>- 지속 사용할 경우 크레아틴 키나아제(Creatine kinase) 상승 및 근병증 등이 발생할 수 있고, 내성 발생률이 지속적으로 높아져 일차 약제로는 권고되지 않고 있음</li> </ul>
클레부딘 (Clevudine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 국내에서 개발된 L-nucleoside 계열의 약제</li> <li>- 지속 사용 시 발생할 수 있는 근병증(Myopathy)이나 내성 발생 등으로 인해 현재 거의 사용되고 있지 않음</li> </ul>

치료약제	특성
엔테카비어 (Entecavir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2-deoxyguanosine의 carbocyclic analogue</li> <li>- 생체 내에서 활성화 형태인 Entecavir-triphosphate로 빠르게 전환되어 HBV DNA 중합효소의 시동(priming), Pregenomic RNA로부터 HBV DNA 음성가닥으로의 역전사, HBV DNA 양성가닥 합성의 세 단계에서 HBV 증식을 억제</li> <li>- 배양액에서 야생형 및 라미부딘 내성 바이러스에 대해 라미부딘이나 아데포비어보다 약 100~300배 이상의 바이러스 억제 효능 보고</li> <li>- 강력한 항바이러스 효능과 높은 내성 발생 장벽으로 현재 국제적으로 만성 B형간염의 일차 치료약제로 추천받음</li> <li>- 그러나 이전 라미부딘 내성 변이가 있는 경우, 엔테카비어를 장기간 사용 시 엔테카비어의 내성이 발생할 수 있음</li> </ul>
테노포비어 (Tenofovir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 아데노신 5'-모노포스페이트의 유사체로 HIV 감염 치료제로 인정된 경구용 핵산유도체로 아데포비어와 유사한 구조 및 작용 구조</li> <li>- 중합효소에 의해 바이러스 내로 유입됨으로써 연쇄의 종결 역할을 매개하여 HBV DNA의 복제를 억제</li> <li>- 뛰어난 항바이러스 효능과 현재까지 임상 연구에서 약제 내성이 보고되지 않은 점으로 인해 만성 B형간염의 일차 약제로 권고됨</li> </ul>

국내의 학회에서는 HBeAg 양성 만성 B형간염, HBeAg 음성 만성 B형간염, 대상성 간경변증, 비대상성 간경변증에 대해 만성 B형간염 경구 항바이러스제의 가이드라인 및 치료 전략을 제시하고 있다.

표 2-2. 만성 B형간염 치료 전략<sup>9)10)11)</sup>

구분	내용
<b>1차 치료</b>	
권고약제	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 엔테카비어, 테노포비어 우선 사용 권고</li> <li>· 미국, 유럽, 대한간학회 가이드라인에서 초치료 약제로 우선적 추천 (두 약제의 항바이러스 효능이 월등히 높고 저항 내성 바이러스 발생률은 매우 낮게 보고됨)</li> </ul>
기타	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 그 외의 항바이러스제들은 치료에 대한 반응이 좋으리라고 예상되는 경우 투여를 고려할 수 있으며, 치료 반응에 따라 약제의 지속적인 사용 혹은 변경 여부를 결정할 수 있음</li> </ul>
<b>2차 치료</b>	
대상	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 사용하던 항바이러스제에 내성이 발생한 경우</li> <li>· 내성 발생은 치료의 성패를 좌우하는 중요한 요소로, 바이러스 돌파가 관찰되고 유전자형 내성이 확인하면 최대한 빨리 내성 치료를 시작해야 함</li> </ul>
단독내성	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 라미부딘, 클레부딘, 텔비부딘, 엔테카비어 단독 내성</li> <li>· 테노포비어 단독, 테노포비어와 뉴클레오시드 유사체의 병합치료 권고</li> <li>※ 라미부딘, 클레부딘, 텔비부딘 내성시 엔테카비어 단독 사용은 엔테카비어 내성까지 유발할 수 있어 추천되지 않음</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 아데포비어 단독 내성</li> <li>· 엔테카비어 단독 내성 우선 권고(미국간학회)</li> <li>· 테노포비어 단독 또는 테노포비어와 엔테카비어 병합치료 권고(대한간학회)</li> <li>※ 국내 아데포비어 내성 환자의 대부분은 기존에 라미부딘에 노출력이 있음</li> </ul>
다약제내성	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 다른 계열의 두 가지 이상 약제에 대한 내성변이가 동시에 나타나는 경우</li> <li>· 테노포비어 단독 또는 테노포비어와 엔테카비어 병합치료 권장</li> </ul>
기타	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 치료 도중에도 바이러스가 지속적으로 검출되는 부분 바이러스 반응 환자와 일차 무반응 환자인 경우, 내성 장벽이 낮은 약제를 사용 중이면 내성 장벽이 높은 약제로 전환을 고려해야함</li> </ul>

9) 대한간학회. 만성B형간염 진료가이드라인. 2015.

10) Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016 Jan;63(1):261-83.

11) European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012 Jul;57(1):167-85.

## 2. 만성 B형간염 항바이러스제 장기사용과 합병증 위험

### 2.1. 항바이러스제 장기사용의 필요성

만성 B형간염 바이러스는 숙주 간세포의 핵안에 주형인 cccDNA를 만들어 두고 증식하므로, 항바이러스제들은 핵 외부 세포질에서의 바이러스 증식 후반부만 차단하고 cccDNA는 차단하지 못한다. 따라서 만성 B형간염에서 완치(HBsAg 혈청 소실)는 연간 약 0.3%에 불과한 실정이다.

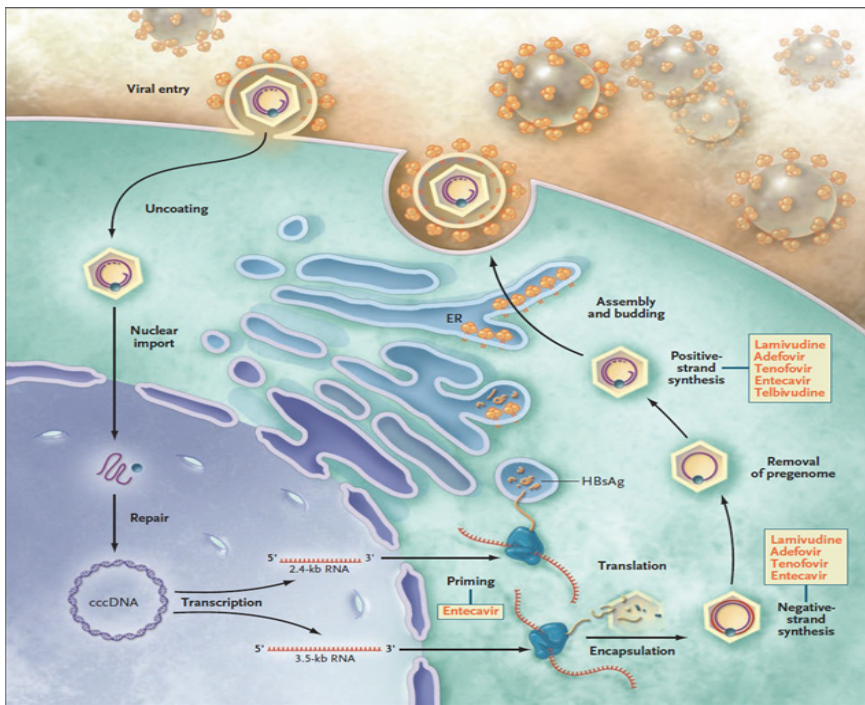


그림 2-1. B형간염 바이러스의 증식 과정<sup>12)</sup>

12) Dienstag JL, N Engl J Med 359:14:1486

HBsAg 혈청 소실 전에 치료를 중단하면 5년 내 약 80% 이상의 환자들에게서 간염이 재발하는데, 간염이 재발할 경우 간경변증으로의 진행 및 간세포암 발생의 위험이 높아 지므로 거의 대부분의 환자들에서 평생 투약 치료가 필요하다.

## 2.2. 만성 B형간염 항바이러스제 장기사용과 합병증 발생

선행연구에서는 만성 B형간염 경구 항바이러스제 사용에 따른 종류별 단기 위험을 내성, 신독성, 근염, 잠재적 종양발생 등으로 보고하고 있다. 그러나 관련연구들이 대부분 소규모 환자를 대상으로 단기 추적 관찰하는 데에 그쳤기 때문에 장기사용에 따른 합병증 위험이 파악되지 않았다.

표 2-3. 만성 B형간염 경구 항바이러스제 종류별 잠재적 장기합병증 위험

치료약제	특성
라미부딘(Lamivudine)	낮은 효능, 높은 내성
아데포비어(Adefovir)	낮은 효능, 높은 내성, 신독성
텔비부딘(Telbivudine)	높은 내성, 근염
클레부딘(Clevudine)	높은 내성, 근염
엔테카비어(Entecavir)	잠재적 종양 발생 증가
테노포비어(Tenofovir)	골밀도 감소, 신기능 저하

테노포비어의 잠재적 합병증으로는 연간 골밀도가 약 1.5% 감소하고, 신기능의 저하 및 저인산혈증(Hypophosphatemia)의 발생이 보고되었다. 엔테카비어는 개발 당시 비임상 동물 실험에서 대조군에 비해 실험군의 종양이 유의하게 많이 발생하였으나, 사람 대상 임상시험 및 시판 후에 조사한 연구에서 종양 발생이 유의하게 증가하였다는 보고는 없었다.

가) 일차치료 약물요법

① 체계적 문헌고찰 연구

관련 문헌을 선정하기 위해 Ovid-MEDLINE을 대상으로 체계적 문헌고찰 검색을 수행하였다(검색일: 2016.2.26.). 검색어는 “hepatitis B”, “tenofovir”, “entecavir”를 활용하였으며 체계적 문헌고찰 문헌을 검색하기 위하여 SIGN(Scottish Intercollegiate Guidelines Networks) 필터를 추가하였다. 검색 결과 총 32건의 체계적 문헌고찰 문헌이 검색되었으며 이 중 Lok 등(2016)과 Weixia 등(2014)이 최종 선정되었으나 두 연구 간 포함 문헌이 중복되어 Lok 등(2016)에 대한 특성 및 결과만 제시하고자 한다.

AMSTAR(Assessment of Multiple Systematic Reviews)를 바탕으로 최종 선정된 체계적 문헌고찰의 질평가를 수행하였고, Lok 등(2016)은 총 11개의 질문 중 포함기준에 출판 상태 포함 여부와 포함 및 배제된 연구목록 제시 여부를 제외한 나머지 문항을 충족하여 질이 높은 연구로 판단되었다(총점 9점).

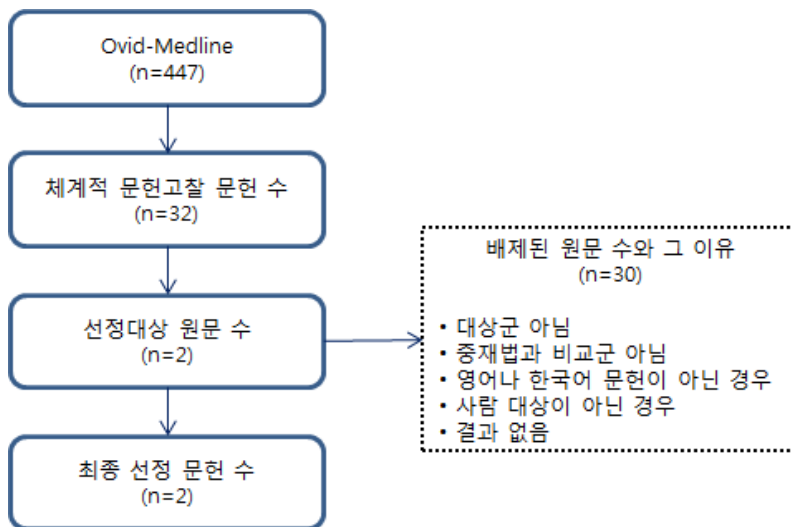


그림 2-2. 체계적 문헌고찰 문헌검색 흐름도

최종 선정된 Lok 등(2016)<sup>13</sup>은 테노포비어와 엔테카비어의 안전성을 1개의 RCT 및 10개의 코호트연구를 대상으로 파악하였다(표 2-4). 1,300명 환자를 대상으로 평균 18.6개월 추적 관찰하였을 때 신기능장애 및 저인산혈증에서 유의한 결과가 없었으며, 해당문헌에 포함된 연구의 추적관찰이 대부분 1~2년으로 짧고, 근거수준이 낮았다.

표 2-4. 테노포비어와 엔테카비어의 안전성 관련 문헌

Author, Year	Study design	Follow-up duration by intervention (months)	Outcomes reported	Tenofovir	Entecavir	RR (95% CI)
				Events /Total	Events /Total	
Liaw et al., 2011	RCT	-Tenofovir: 12	Increase in creatinine $\geq 0.5$ mg/dL from baseline Phosphorus $< 2.0$ mg/dL	4/45	1/22	1.96(0.23-16.47)
		-Tenofovir+Emtricitabine: 12				
		-Entecavir: 12		1/45	0/22	1.50(0.00-35.40)
Huang et al., 2015	Cohort	-Tenofovir: 13.4(6.2-28.0)	CK levels 2 times over the upper limit of normal	1/33	1/65	1.97(0.13-30.50)
		-Entecavir: 16(6.0-27.0)				
Cholongitas et al., 2015	Cohort	-Tenofovir: 25(6-66)	eGFR $< 50$ mL/minute Serum phosphate levels Baseline serum creatinine $0.5$ mg/dL	3/31	2/21	1.02(0.19-5.57)
		-Entecavir: 18(7-68)		NR	NR	NA
				2/30	2/99	3.30(0.49-22.44)
Hung et al., 2015	Cohort	-Tenofovir: 6	Reduction of eGFR	108 to 87	92 to 84	NA
		-Entecavir: 6		mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup>	mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup>	
Mallet et al., 2014	Cohort	-Tenofovir: 22	Mean eGFR variation	0.6	-0.1	NA
		-Entecavir: 22		(-0.8 to 1.94)	(-1.5 to 1.3)	
				18/42	10/44	
Tien et al., 2014	Cohort	-Tenofovir: 26 $\pm$ 13 -Entecavir: 32 $\pm$ 24	Phosphate threshold for renal tubular reabsorption $< 2.8$ mg/dL	1/42	2/44	0.52(0.05-5.56)
			GFR by Cockcroft-Gault $< 60$ mL/min	1/42	2/44	0.52(0.05-5.56)
			GFR by MDRD $< 60$ mL/min	6/42	2/44	3.14(0.67-14.71)
			Serum phosphate (mg/dL) $< 2.8$ mg/dL	0/42	2/44	NA
			SCr (mg/dL) $> 1.5$ mg/dL	0/42	1/44	0.35(0.01-8.33)
Batirel et al., 2014	Cohort	-Tenofovir: 30.2 $\pm$ 15.7	Hypophosphatemia	2/90	0/105	5.82(0.28-119.75)
		-Entecavir: 30.2 $\pm$ 15.7				
Koklu et al., 2013	Cohort	-Tenofovir: 21.4 $\pm$ 9.7	Renal impairment	1/72	0/77	3.21(0.13-77.44)
		-Entecavir: 24.0 $\pm$ 1.2	Hypophosphatemia	1/72	0/77	3.21(0.13-77.44)
			Increase of creatinine kinase	0/72	1/77	0.36(0.01-8.60)
Dogan et al., 2011	Cohort	-Tenofovir: 12(6-36)	Virologic response (HBV-DNA (400 copies/ml)	20/29	47/65	NR
		-Entecavir: 24(6-48)				
Gish et al., 2012	Retrospective cohort	-Tenofovir: 20(2-45)	Confirmed SCr increase $0.5$ mg/dL	3/80	11/80	0.27(0.08-0.94)
		-Entecavir: 29(1-55)	New Cockcroft-Gault eGFR $< 60$ mL/min	15/80	6/80	2.50(1.02-6.12)
			Decrease in eGFR 20% (MDRD)	33/80	35/80	0.94(0.66-1.35)
Mauss et al., 2011	Cohort	-Tenofovir: 12(6-36)	Changes in eGFR(CKD-EPI formula)	-0.92	-1.00	NA
		-Entecavir: 24(6-48)	Decrease of eGFR $> 20$ mL/min	mL/min 1/37	mL/min 2/32	0.43(0.04-4.55)

Abbreviations: CK, creatine kinase; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; NA, not available; NR, not reported; SCr, serum creatinine.

13) Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, et al., Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2016 Jan;63(1):284-306.



② 관찰연구

WHO 가이드라인(2015)<sup>14</sup>에서는 임상시험에 대한 공개연장(Open-label extension) 연구 및 코호트 연구를 바탕으로 테노포비어(5건)와 엔테카비어(7건)의 장기 효과를 확인한 것으로 보고하였다. 치료 후 3년과 5년 후 누적 사망률은 테노포비어의 경우 0.7%, 1.4%이며, 엔테카비어는 3%, 3.8%로 낮게 나타났다. 그 외 간세포암종 발생률(테노포비어: 1.4%, 2.4%, 엔테카비어: 3.9%, 6.6%) 및 약물저항성도 낮은 것으로 확인되었다.

나) 이차치료 약물요법

일차 치료약제들 중 2007년 이전에 주로 사용되던 라미부딘, 클레부딘, 텔베부딘 등은 사용 중 저항내성 돌연변이가 빈번하게 발생하여, 이 약제 내성환자에서는 이차치료로서 다양한 병합요법이 광범위하게 사용되고 있다. 연간 병합요법으로 지출되는 건강보험공단 급여액은 약 6백억 원 정도로 추정되는데, 장기적인 병합요법은 치료비용 증가뿐만 아니라 잠재적인 약제 부작용 발생률을 증가시킬 수 있다는 점이 중요하다.

테노포비어 단독요법의 다약제 내성 만성 B형간염에 대한 항바이러스 효능이 테노포비어 및 엔테카비어의 병합요법과 유사한 상당히 높은 수준이라고 다기관 무작위 임상시험에서 보고되었다<sup>15</sup>).

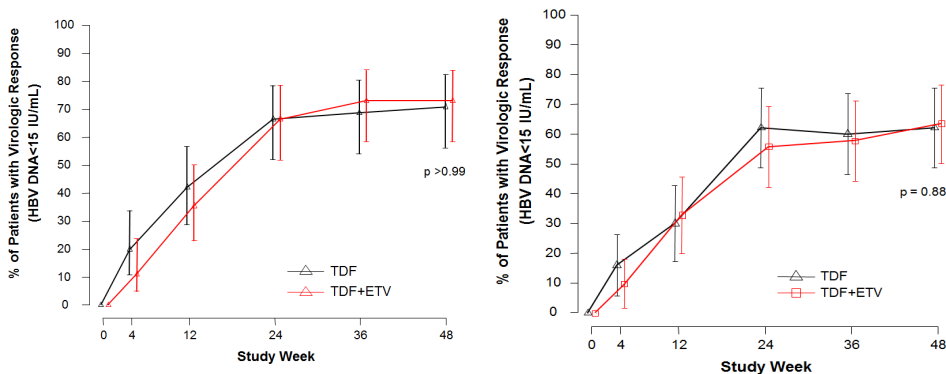


그림 2-3. 테노포비어 단독요법과 병합요법의 효능 비교

- 14) Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015 World Health Organization.
- 15) Lim YS, Yoo BC, Byun KS, Kwon SY, Kim YJ, An J, Lee HC, Lee YS. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial. Gut. 2016;65(6):1042-51.

그러나 테노포비어 단독요법이 병합요법에 비해 간암이나 간부전 발생률, 사망률을 감소시키는데 차이가 없는지와 관련된 연구는 부재한 실정이다.

테노포비어 단독요법과 라미부딘, 아데포비어, 클레부딘, 텔레부딘과의 병합요법 간 효과를 확인하기 위하여 Ovid-Medline을 대상으로 체계적 문헌고찰 검색을 수행하여 총 36건의 체계적 문헌고찰 문헌이 검색되었으나, 대상군 또는 증재법 및 비교군의 차이로 인하여 핵심질문에 적합한 문헌은 없었다.

#### 다) 약물순응도

고혈압, 인체면역결핍바이러스 등의 만성질환에서 치료약물에 대한 순응도와 임상결과 간 상관관계는 널리 보고되고 있는 반면, 만성 바이러스성 간염에 대한 연구는 부족한 실정이다. Lieveld 등(2013)<sup>16)</sup>은 체계적 문헌고찰을 통해 만성 B형간염 및 C형간염에서 항바이러스 약물요법의 순응도 및 약물 순응도와 바이러스 반응의 상관관계를 확인하였다. PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Knowledge 데이터베이스를 통해 2012년 4월 20일까지 발간된 모든 문헌과 초록을 검색하였으며, 검색어는 “adherence”, “compliance”, “hepatitis B”, “hepatitis C”, “viral hepatitis”를 활용하였다. 문헌 검색 결과, 총 19건의 문헌이 최종 선택되었으며 이 중 6건은 만성 B형간염, 13건은 만성 C형간염에 대한 연구였다. 만성 B형간염 연구 중 Chotiyaputta 등(2011)<sup>17)</sup>은 두 개의 국가 만성 B형간염 코호트 자료(n=11,100)를 바탕으로 약물순응도를 측정하였다. 평균 약물 순응도는 약 88%였으며 높은 순응도(90% 이상)를 보인 환자군은 연구 입적일 이전 이미 항바이러스제를 복용하고 있거나 45세 이상, 또는 라미부딘 이외의 약물을 복용하고 있는 것으로 나타났다. 단일 기관의 환자를 관찰한 Chotiyaputta 등(2012)<sup>18)</sup>에서 100%의 순응도를 보인 환자는 약 74%였으며 소득과 연령이 높은 경우와 여성보다는 남성인 경우 순응도가 높은 것으로 확인되었다.

16) Lieveld FI, Vlerken LG, Siersema PD, Erpecum KJ. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review. *Annals of Hepatology*. 2013;12(3):380-391.

17) Chotiyaputta W, Peterson C, Ditah FA, Goodwin D, Lok AS. Persistence and adherence to nucleos(t)ide analogue treatment for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011; 54:12-8.

18) Chotiyaputta W, Hongthanakorn C, Oberhelman K, Fontana RJ, Licari T, Lok AS. Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs (VBT). *J Viral Hepat* 2012; 19:205-12.

# III

## 연구방법

### 1. 자료원

국민건강보험공단의 건강보험 청구자료를 이용하여 만성 B형간염을 진단받았거나, 간염 항바이러스제를 최초 복용 후 6개월 이내에 150일 이상 처방받은 30세 이상의 성인 환자를 파악하였다. 연구대상자의 전체 의료이용, 사회인구학적 특성, 사망 여부 및 임상적 특징은 건강보험 청구자료, 자격자료 및 일반건강검진자료에서 파악하여 자료원을 구축하였다.

간암 발생 및 사망여부의 파악을 위하여 건강보험자료를 기준으로 구축된 연구 자료원에 중앙암등록자료 및 사망원인자료를 연계하였다. 그러나 연구시점에 추적관찰 가능한 기간이 중앙암등록자료, 사망원인자료 및 건강보험자료가 각각 2014, 2015년 및 2016년이었기에 최대 추적관찰 가능한 기간을 확보하기 위해 모든 결과지표는 건강보험자료원을 기준으로 정의하였다. 다만 자료원별 타당도가 다르기에<sup>19)20)</sup> 중앙암등록자료 및 사망원인자료는 건강보험자료원에서 파악된 결과지표에 대해서 공통 연구기간 내에서 차이가 있었는지를 보는 민감도분석으로 활용하였다<sup>21)</sup>. 자료원별 상세활용변수는 다음의 <표 3-1>과 같다.

19) 통계청. 2016년 사망원인통계. 2017

20) 중앙암등록본부. 국가암등록사업 연례 보고서(2014년 암등록통계). 2017

21) 동일한 연구기간 내에서 건강보험 자격자료를 이용하여 파악한 사망자인 경우 통계청 사망원인의 사망여부 및 일자를 대조 검토함. 암 발생은 2개의 자료원(중앙암등록자료, 건강보험청구자료)별 결과에 차이 및 연관성의 차이를 파악함.

표 3-1. 연구 자료원 및 활용 내용

연구자료원	내용										
건강보험 청구자료	<ul style="list-style-type: none"> <li>기간: 2005년 1월 1일 ~ 2016년 12월 31일</li> <li>대상: 만성 B형간염을 진단받았거나, 간염 항바이러스제를 개시 후 6개월 동안 150일 이상 처방받은 18세 이상의 성인 환자(표 3-2, 표 3-3 참고)</li> <li>상세 테이블</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">테이블</th> <th style="text-align: center;">내용</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T200 명세서일반내역</td> <td>명세서 요약정보</td> </tr> <tr> <td>T300 진료내역</td> <td>세부처치 및 원내 처방내역</td> </tr> <tr> <td>T400 수진자 상병내역</td> <td>상병정보</td> </tr> <tr> <td>T600 원외처방전 상세내역</td> <td>외래 처방 약제 정보</td> </tr> </tbody> </table>	테이블	내용	T200 명세서일반내역	명세서 요약정보	T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역	T400 수진자 상병내역	상병정보	T600 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보
테이블	내용										
T200 명세서일반내역	명세서 요약정보										
T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역										
T400 수진자 상병내역	상병정보										
T600 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보										
건강보험 자격자료	<ul style="list-style-type: none"> <li>기간: 2005년 1월 1일 ~ 2016년 12월 31일</li> <li>상세변수: 자격기준년월, 사망일자, 연령, 성별, 보험료등급(보험료 20분위수)</li> </ul>										
국가 일반건강검진 자료	<ul style="list-style-type: none"> <li>기간: 2002년 1월 1일 ~ 2015년 12월 31일</li> <li>대상: 연구대상자의 검진 및 문진자료</li> <li>상세변수</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="width: 15%;">검진 자료</td> <td>검진일자, 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레, 혈압(수축기/이완기), 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL, LDL 등</td> </tr> <tr> <td>문진 자료</td> <td>과거병력(진단여부), 과거병력(약물치료여부), 가족력(당뇨병), 음주횟수, 음주량, 흡연상태 등</td> </tr> </tbody> </table>	검진 자료	검진일자, 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레, 혈압(수축기/이완기), 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL, LDL 등	문진 자료	과거병력(진단여부), 과거병력(약물치료여부), 가족력(당뇨병), 음주횟수, 음주량, 흡연상태 등						
검진 자료	검진일자, 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레, 혈압(수축기/이완기), 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL, LDL 등										
문진 자료	과거병력(진단여부), 과거병력(약물치료여부), 가족력(당뇨병), 음주횟수, 음주량, 흡연상태 등										
중앙암등록자료	<ul style="list-style-type: none"> <li>기간: 2005년 1월 1일 ~ 2014년 12월 31일</li> <li>상세변수: 진단명, 중앙학 국제질병분류, 요약병기, 진단일</li> </ul>										
사망원인 자료	<ul style="list-style-type: none"> <li>기간: 2005년 1월 1일 ~ 2015년 12월 31일</li> <li>상세변수: 사망여부, 사망일자, 사망원인(ICD-10)</li> </ul>										

## 2. 연구대상자 및 약물사용 정의

### 2.1. 일차치료 약물요법

#### 가) 연구대상자

일차치료 약물요법 대상자는 2012년 1월 1일부터<sup>22)</sup> 2014년 12월 31일까지 만성 B형간염으로 의료이용을 하고(ICD-10코드 B18.0 또는 B18.1)<sup>23)</sup>, 엔테카비어(0.5mg/day) 혹은 테노포비어를 새로이 6개월 이내에 150일 이상 처방받은 30세 이상, 80세 미만 성인 환자이다(표 3-2).

약물을 시작하는 시점의 명세서 요양개시일을 연구 입적일(Index date)로 정의하였고, 연구 입적일 이전 자료를 이용해 대상자의 질환력 등 기저특성을 파악하였다.

연구대상자 중 연구 입적일 이전 2년 이내에 간염(D형, C형, 바이러스 간염), 장기이식/골수이식, 암 또는 신부전으로 내원한 환자는 제외하였다. 또한, 입적일 이전 3년 이내에 항바이러스제 처방력, 입적일에 두 종류 이상의 약제 사용, 총 연구기간 중 에이즈 진단력, 입적일 이전 사망자, 입적일 이후 5개월 이내 암·신부전 발생, 외국인 등인 경우 대상자에서 제외하였다. 제외기준 상병별 청구코드 정의는 <부록표 1>에 제시하였다.

연구 입적일 이후 2016년 12월 31일까지 추적관찰 기간으로 하여 대상자의 간암발생, 사망·간이식 및 신부전증 발생을 파악하였다(그림 3-1).

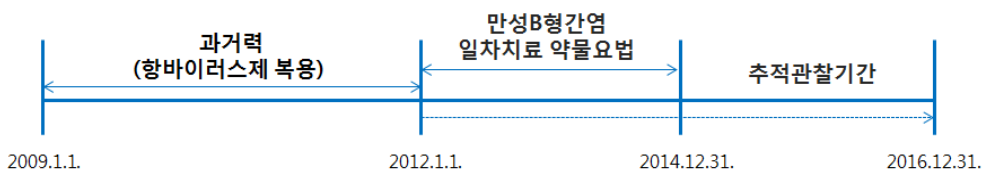


그림 3-1. 연구설계: 일차치료 약물요법

22) 엔테카비어와 테노포비어의 급여개시일이 각각 2007, 2012년이었기에 통계전문가의 자문에 근거하여 테노포비어의 급여시점을 최대로 반영하여 연구기간을 설정함

23) B18.0 델타-병원체가 있는 만성 바이러스 B형간염(Chronic viral hepatitis B with delta-agent): B18.1 델타-병원체가 없는 만성 바이러스 B형간염 (Chronic viral hepatitis B without delta-agent)

표 3-2. 일차치료 약물요법 연구대상자의 선정 및 제외 기준

선정기준
- 2012년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 만성 B형간염으로 엔테카비어 (0.5mg/day) 혹은 테노포비어(300mg/day)를 6개월 이내에 150일 이상 새로이 처방 받은 30세 이상, 80세 미만의 성인환자

제외기준
- 외국인
- 입적일 이전 2년 이내 D형간염, C형간염, 혹은 급성 바이러스 간염을 진단받은 환자
- 입적일 이전 2년 이내 암, 신부전 진단명이 포함된 의료이용(입원)을 한 환자
- 입적일 이전 2년 이내 장기이식 혹은 골수이식을 받은 환자
- 입적일 이전 3년 이내 항바이러스제를 1회 이상 처방 받은 환자
- 전체 연구기간 동안 에이즈를 1회 이상 진단받은 환자
- 입적일 이전 사망자
- 입적일에 두 약제(테노포비어, 엔테카비어)를 동시에 처방받은 환자
- 입적일 이후 5개월 이내에 간암, 신부전 발생
- 추적관찰기간이 0일인 경우

## 나) 약물사용 정의

만성 B형간염 항바이러스제 중 일차치료 약제로 권고되는 엔테카비어 (0.5mg/day) 및 테노포비어를 대상으로 하였다(부록표 2). 해당 약제를 처음으로 6개월 이내에 150일 이상 처방받은 경우 해당 약물을 기준으로 엔테카비어군과 테노포비어군으로 구분하였다. 엔테카비어와 테노포비어를 동시에 처방받은 경우 대상자에서 제외하였다.

## 2.2. 이차치료 약물요법

### 가) 연구대상자

이차치료 약물요법 대상자는 2012년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 만성 B형간염으로 의료이용을 하고(ICD-10코드 B18.0 또는 B18.1), 항바이러스제 내성이 있어 아데포비어 또는 테노포비어를 150일 이상 사용한 30세 이상, 80세 미만 성인환자이다. 대상자 중 연구 입적일 이전 2년 이내에 간염(D형, C형, 바이러스 간염), 장기이식/골수이식, 암 또는 신부전으로 내원한 환자는 제외하였다. 또한, 총 연구기간 중 에이즈 진단

력, 입적일 이후 5개월 이내 암·신부전 발생, 외국인 등인 경우 대상자에서 제외하였다. 제외기준 상병별 청구코드 정의는 <부록표 1>에 제시하였다.

연구 입적일 이후 2016년 12월 31일까지 추적관찰 기간으로 하여 대상자의 간암발생, 사망·간이식 및 신부전증 발생을 파악하였다(그림 3-2).

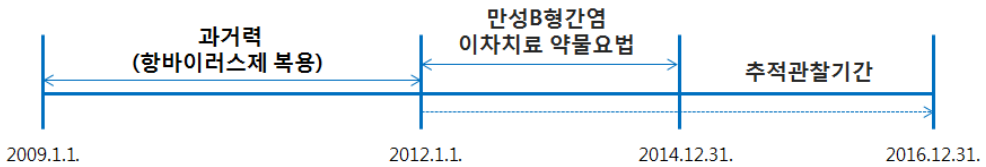


그림 3-2. 연구설계: 이차치료 약물요법

표 3-3. 연구대상자 선정/제외기준

선정기준
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2012년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 만성B형간염으로 아데포비어 또는 테노포비어를 6개월 동안 150일 이상* 처방받은 환자</li> <li>- 30세 이상, 80세 미만의 성인</li> <li style="padding-left: 20px;">* 6개월 중 누적 150일(window period 1개월)</li> </ul>
제외기준
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 외국인</li> <li>- 입적일 이전 2년 이내 D형간염, C형간염, 혹은 급성 바이러스 간염을 진단받은 환자</li> <li>- 입적일 이전 2년 이내 암, 신부전 진단명이 포함된 의료이용(입원)을 한 환자</li> <li>- 입적일 이전 2년 이내 장기이식 혹은 골수이식을 받은 환자</li> <li>- 전체 연구기간 동안 에이즈를 1회 이상 진단받은 환자</li> <li>- 입적일 이전 사망자</li> <li>- 입적일 이후 5개월 이내에 간암, 신부전 발생</li> <li>- 추적관찰기간이 0일인 경우</li> <li>- 요양기관이 치과 또는 보건기관이거나 확인이 불가능한 경우</li> </ul>

## 나) 약물사용 정의

이차치료 약물요법의 병용요법은 두 약제가 2주 이내에 처방되며 6개월 이내 150일 이상 병용 처방이 실시된 경우로 정의하였다.

아데포비어 병용군은 다른 항바이러스제가 처방된 후 아데포비어 및 다른 항바이러스제 병용처방이 이루어진 경우로 정의하였다. 만약 아데포비어 병용군으로 분류된 이후 테노포비어 처방이 이루어진 경우는 아데포비어 병용군으로 분류하였으며 테노포비어 처방 후 6개월 시점에서 중도절단(censoring)하였다.

이차치료 약물요법으로 행해지는 테노포비어 요법은 테노포비어 단독 및 병용요법으로 구분된다. 테노포비어 단독요법은 다른 항바이러스제가 처방된 이후 테노포비어가 단독으로 처방된 경우이며, 테노포비어 병용군은 다른 항바이러스제 처방 후 테노포비어 및 다른 항바이러스제가 병용으로 처방된 경우로 정의되었다. 이 중 테노포비어 단독 혹은 병용 처방 후 아데포비어가 처방되는 경우는 분석에서 제외하였다. 대상 항바이러스제별 주성분 코드는 <부록표 2>에 제시하였다.

## 2.3. 약물 순응도

### 가) 연구대상자

의약품 안전사용을 위해 한국형 만성 B형간염 항바이러스제 모니터링 지표를 개발하고자 일차치료제인 엔테카비어(0.5mg/day) 복용환자를 대상으로 하였다.

2007년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 엔테카비어를 최초로 6개월 이내에 150일 이상 단독 처방받은 30세 이상, 80세 미만의 성인이 대상이었다. 연구대상자 중 입적일 이전 2년 이내에 간염(D형, C형, 바이러스 간염), 장기이식/골수이식, 암 또는 신부전으로 내원한 환자는 제외하였다. 또한, 입적일 이전 3년 항바이러스제 처방력, 총 연구기간 중 에이즈 진단력, 입적일 이전 사망자, 입적일 이후 5개월 이내 암·신부전 발생, 외국인 등인 경우 대상자에서 제외하였다. 제외기준 상병별 청구코드 정의는 <부록표 1>에 제시하였다.

연구입적일 이후 2015년 12월 31일까지 추적관찰 기간으로 하여 대상자의 간암발생, 사망·간이식 및 신부전증 발생을 파악하였다(그림 3-3).



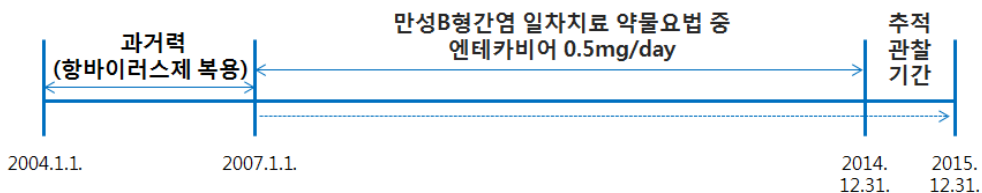


그림 3-3. 연구설계: 모니터링 지표 개발

표 3-4. 모니터링 지표개발 연구대상자 선정/제외 기준

선정기준
- 2005년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 만성 B형간염으로 엔테카비어(0.5mg/day)를 6개월 이내에 150일 이상 새로이 처방받은 18세 이상의 성인 환자
제외기준
- 연령이 30세 미만이거나 80세 이상인 환자, 외국인
- 입적일 이전 2년 이내 D형간염, C형간염, 혹은 급성 바이러스 간염을 진단받은 환자
- 전체 연구기간 동안 에이즈를 1회 이상 진단받은 환자
- 입적일 이전 2년 이내 장기이식 혹은 골수이식을 받은 환자
- 입적일 이전 3년 이내 항바이러스제를 1회 이상 처방 받은 환자
- 입적일이 2015년 7월 1일 이후인 환자
- 입적일에 두 종류 이상의 약제를 동시에 처방받은 환자
- 입적일 이전 2년 이내 암, 골절, 골다공증, 신부전 진단명이 포함된 의료이용(입원)을 한 환자
- 입적일 이후 5개월 이내에 결과지표가 발생
- 추적관찰기간이 0일인 경우
- 입적일 이전 사망자

### 나) 약물사용 정의

엔테카비어(0.5mg/day)군은 해당약제를 처음으로 6개월 이내에 150일 이상 단독으로 처방받은 경우로 정의하였다. 연구 입적일에 엔테카비어 외에 다른 약제를 동시에 처방한 기록이 있는 경우는 대상자에서 제외하였다.

약물순응도는 순응도(Compliance) 및 지속성(Persistence)을 동시에 반영해주는 Proportion of Days Covered(PDC)를 기준으로 산출하였다<sup>24)</sup>. PDC는 관찰기간동안

처방되는 일수를 중복기간을 제외하고 제시하므로 해당 기간 동안 충분한 약물치료가 되었는지를 평가할 수 있으며, 아래의 공식에 따라 산출하였고, 구분은 1) 80% 미만, 2) 80% 이상 ~ 89% 미만, 3) 90% 이상으로 하였다.

$$PDC = \frac{\text{전체처방일수(중복기간제외)}}{\text{관찰기간}} \times 100(\%)$$

### 3. 결과지표

만성 B형간염 항바이러스제의 장기복용에 따른 합병증을 파악하는데 있어서 합병증의 1차 결과지표는 간암 발생이다. 간암발생은 간암 상병코드(C22)가 의과 및 보건기관 입원으로 청구되었으면서 산정특례코드(V193)가 동시에 청구된 경우로 정의하였다. 2차 결과지표는 사망 또는 간이식 및 신부전증 발생으로, 사망발생은 건강보험공단 자격자료를 이용하여 정의하였다. 간이식 발생 정의는 입원으로 관련 상병코드(Z944, T864)가 청구되었으면서 산정특례코드(V013)가 있는 경우였다. 신부전증 발생은 입원으로 해당 상병코드, 처치코드 및 산정특례코드가 다 같이 청구되었을 때로 정의하였다. 각 결과지표의 자세한 정의는 <표 3-5>와 같다.

표 3-5. 결과지표 정의

질환	자료원	구분	코드
<b>1차 결과(Primary outcome)</b>			
간암	청구자료	상병코드	C22
		산정특례코드	V193
<b>2차 결과(Second outcome)</b>			
사망	건강보험공단	자격자료	
간이식	청구자료	상병코드	Z944, T864
		산정특례코드	V013
신부전증	청구자료	상병코드	N10~N12, N15~19, N25, N28, N29, R398, R34, R798, E720, E833
		처치코드	O7020, O9991, O7061, O7062, O7071~O7074
		산정특례코드	V001, V003

24) Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A check list for medication compliance and persistence studies using retrospective database. Value Health 2007;10(1):3-12

## 4. 공변량

만성 B형간염 항바이러스제 장기사용 환자에서 합병증 위험도에 영향을 줄 수 있는 공변량으로 고려된 변수는 다음과 같다. 인구사회학적 요인으로는 성, 연령, 건강보험 자격 소득분위(소득수준), 흡연, 음주, 신체활동, 체질량지수(BMI), 허리둘레, 방문한 의료기관 종류를 고려하였다. 임상적 요인으로는 간경화증(Cirrhosis), 복수(Ascites), 정맥류(Varix), 당뇨병(Diabetes mellitus), 고혈압(Hypertension), 콜레스테롤 수치(Total Cholesterol, HDL, LDL), 간기능 검사(AST, ALT,  $\gamma$ GPT), 혈압수치, 혈당수치, 신장기능 검사(GFR), 단백뇨(Proteinuria), 혈청크레아티닌(Serum creatinine)을 고려하였다. 자세한 정의는 다음 <표 3-6>과 같이 청구자료를 활용하여 정의하는 기저특성 중 동반 질환은 입원명세서의 상병으로만 정의하였다.

표 3-6. 공변량 정의

범주	변수	자료원	구분	정의
인구 사회학적 요인	흡연	검진자료	2005-2015년	① 피우지 않는다 ② 과거에 피웠으나 지금은 끊었다 ③ 현재도 피운다
			2005-2008년	① (거의) 마시지 않는다 ② 월2~3회 정도 마신다/일주일에 1~2회 마신다 ③ 일주일에 3~4회 마신다 ④ 거의 매일 마신다
	음주	검진자료	2009-2015년	① 0일 ② 1~2일, ③ 3~4일 ④ 5일 이상
			2005-2008년	5~6회 또는 거의 매일
임상적 요인	신체활동	검진자료	2009-2015년	중강도 5일 이상 또는 고강도 3일 이상 또는 걷기 5일 이상
			간경화증	청구자료
	비대상성	청구자료	약물코드	231101ATB, 231102ATB, 262700ATB, 236001BIJ, 236003BIJ, 236030BIJ, 230201BIJ, 230202BIJ, 230203BIJ
			상병코드, 약물코드	K74 and (219901ATB, 219902BIJ, 219904ATB, 219905ACR, 219906ACR)
대상성	청구자료		간경화증에서 비대상성 간경화를 제외한 전체	
복수	청구자료	처치코드	C8050	
		약물코드	231101ATB, 231102ATB, 262700ATB	

범주	변수	자료원	구분	정의
정맥류	청구자료	약물코드	219901ATB, 219902BIJ, 219904ATB, 219905ACR, 219906ACR	
			처치코드	
정맥류 출혈	청구자료	약물코드	236001BIJ, 236003BIJ, 236030BIJ, 230201BIJ, 230202BIJ, 230203BIJ	
당뇨병	청구자료	상병코드	E10, E11, E14	
고혈압	청구자료	상병코드	I10~I15	

## 5. 통계분석

만성 B형간염 대상자의 특성 중 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시하고 연속형 변수는 중앙값과 사분위수를 제시하였다. 두 군의 기저특성 분포를 비교하기 위해서 범주형 변수는 카이제곱검정(Chi-square test) 또는 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 수행하였고, 연속형 변수는 윌콕슨 검정(Wilcoxon test)을 수행하였다.

교란요인을 고려하여 일차치료 및 이차치료 약물요법별 치료효과를 비교하기 위해 성향점수를 활용한 매칭 방법을 수행하였다. 건강검진 및 문진요인의 결측 대상자 또한 분석 대상으로 포함하기 위해 검진 및 문진요인이 모두 있는 대상자와 하나의 요인이라도 결측인 대상으로 층화를 하였으며, 각 층별 적용 가능한 기저특성 공변량을 모두 반응변수로 정의하여 대상자의 성향점수를 산정하였다. 성향점수 추정에는 대상자의 특성 중 성별, 연령, 소득수준, 요양기관 종류, 간경화여부, 복수, 당뇨병, 고혈압, 흡연 등을 교란요인으로 고려한 로지스틱 회귀모형을 사용하였다. 캘리퍼는 추정된 성향점수를 로짓변환하여 산출되는 표준편차의 0.2배로 산출하여 적용하였다. 매칭 전후 치료방법에 대한 기저특성의 차이를 확인하기 위해 표준화차이(Standardized difference, STD)를 계산하여 제시하였으며, 범주형 및 연속형 변수에 대한 표준화 평균 차이는 다음의 산출식을 적용하였다(Austin, 2008).

(a) 연속형 변수

$$d = \frac{\bar{x}_A - \bar{x}_B}{\sqrt{\frac{s_A^2 + s_B^2}{2}}}$$

(b) 범주형 변수

$$d = \frac{\hat{p}_A - \hat{p}_B}{\sqrt{\frac{\hat{p}_A(1-\hat{p}_A) + \hat{p}_B(1-\hat{p}_B)}{2}}}$$

여기서  $\bar{x}_A$ ,  $\bar{x}_B$ 는 약물군별 공변량의 평균,  $s_A^2$ ,  $s_B^2$ 은 약물군별 공변량의 표준편차,  $\hat{p}_A$ ,  $\hat{p}_B$ 은 약물군별 공변량의 발생률을 나타낸다. 매칭 후 표준화차이가 10%보다 작은 경우 두 군간 공변량이 균형을 이루었다고 고려하였다.

매칭된 대상자에서 일차치료 및 이차치료 약물요법의 효과를 비교하기 위해 각 결과변수의 발생빈도를 확인하였고, 100인년당 발생률(100 person year rate)을 산출하였다. 또한 콕스비례위험모형을 활용하여 위험비(Hazard Ratio, HR)를 추정하고 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존곡선으로 두 약물군의 결과지표 발생을 비교하였다. 대상자의 특성 및 질환 중증도에 따른 합병증 위험도를 비교하기 위해 간경화 여부별로 대상을 층화하여 약물사용별 합병증 발생위험비를 추정하였다.

약물순응도에 따른 합병증 발생 위험은 콕스비례위험모형에 공변량 보정방법과 성향점수를 이용한 역확률가중치(Inverse Probability of Treatment Weighting, IPTW) 방법을 적용하였다. 공변량으로는 성, 연령, 사회경제적 상태, 요양기관 종류, 간경화 여부, 당뇨병 여부, 고혈압 여부 및 흡연 여부를 고려하였으며 역확률 가중치는 일차요법과 동일하게 성향점수 방법을 이용하여 산출하였다. 두 방법으로 콕스비례위험모형을 활용하여 위험비(HR)를 추정하고, 카플란마이어 생존곡선으로 두 약물군의 결과지표 발생을 비교하였다.

해당연구의 통계방법론 및 임상적 분석에 대해서는 통계·약물역학·임상 전문가에게 4회에 걸쳐 자문을 받았다.

# IV

## 연구 결과

### 1. 일차요법

#### 1.1. 대상자 선정

대상자 선정/제외기준에 따라 일차요법의 분석대상자는 37,925명이었으며, 자세한 대상자 선정 과정은 <그림 4-1>과 같다.

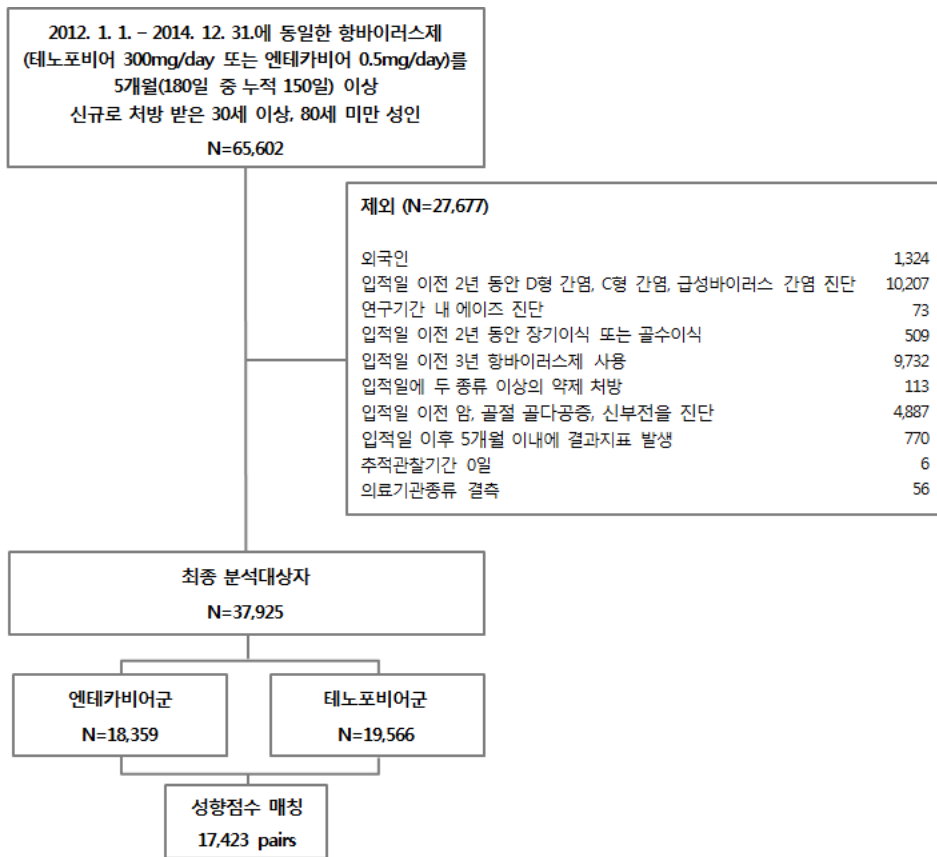


그림 4-1. 분석대상자 선정 흐름도: 일차치료 약물요법

## 1.2. 대상자 기저 특성

성향점수를 이용한 매칭 이전 엔테카비어군과 테노포비어군의 인구사회학적 특성, 동반질환 여부 및 입적연도와 추적관찰 기간을 건강검진 수검 유무에 따라 비교한 결과는 표 <4-1>와 같다. 건강검진 수검자의 경우 엔테카비어군은 11,666명, 테노포비어군은 12,941명이었으며, 두 군의 평균 연령은 49세로 동일하였다. 남성의 비율은 엔테카비어군(62.8%)과 테노포비어군(63.0%)이 비슷한 수준이었고, 사회경제적 상태에서도 군별 구성비의 불균형은 나타나지 않았다. 요양기관 종별구성 중 병원의 비중은 테노포비어군(7.2%)보다 엔테카비어군(13.2%)이 더 높았다. 임상적 위험요인에 있어 군별 구성비의 불균형은 크게 발생하지 않았으나, 정맥류 출혈을 제외한 나머지 임상적 위험요인은 테노포비어군이 높았고, 흡연상태와 음주상태도 두 군간 분포가 비슷하였다. AST, ALT 수치의 중앙값은 엔테카비어군보다 테노포비어군이 높았으나, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, GFR, BMI 수치의 중앙값은 테노포비어군보다 엔테카비어군이 높았다. 입적연도의 경우 테노포비어와 엔테카비어의 급여시작 시점의 차이로 인하여 두 군에서 차이를 보였으며, 추적관찰 기간 역시 테노포비어군의 경우 36개월로 엔테카비어군의 51개월보다 짧은 것으로 확인되었다. 건강검진 비수검자 중 엔테카비어군은 6,693명, 테노포비어군은 6,625명이었으며, 두 군의 평균 연령은 엔테카비어군이 48세로 테노포비어군의 47세에 비해 높게 나타났다. 특히 30-40세의 비중은 엔테카비어군에서 24.5%, 테노포비어군에서 29.9%로 두 군 간 불균형한 분포를 보였다. 남성의 비율은 엔테카비어군(62.5%)과 테노포비어군(60.8%)이 비슷한 수준이었고, 사회경제적 상태에서도 군별 구성비의 불균형은 나타나지 않았다. 요양기관 종별구성 중 병원의 비중은 테노포비어군(6.2%)보다 엔테카비어(10.4%)군이 더 높았다. 간경화여부, 당뇨병, 고혈압 등 임상적 위험요인은 군 간 차이를 보이지 않았으나 추적관찰 기간은 테노포비어군이 36개월로 엔테카비어군의 51개월보다 짧았다.

성향점수를 이용한 매칭 이후 엔테카비어군과 테노포비어군의 인구사회학적 특성 등을 건강검진 수검 유무에 따라 비교한 결과는 <표 4-2>와 같다. 매칭 이후 인구사회학적 특성, 임상적 위험요인 등에서 군 간 불균형은 나타나지 않았으나 검진자료 중 AST, ALT, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, BMI 수치의 중앙값은 두 군간 차이가 있었고, 추적관찰 기간에서도 테노포비어군과 엔테카비어군 간 유의한 차이를 보였다. 건강검진 수검자를 대상으로 엔테카비어군과 테노포비어군 간 흡연, 음주 상태, 신체활동 등 건강행태 및 간기능 수치, 체질량지수, 단백뇨 등의 특성을 비교한 결과는 <표 4-3>과 같다.

표 4-1. 일차치료 대상자의 일반적 특성: 인구사회학적 및 동반질환, 전체, 매칭 전

변수	건강검진 수검자			건강검진 미수검자			p value	STD (%)	n	n (%)	p value	STD (%)
	엔테카비어 (N=11,666)	테노포비어 (N=12,941)	테노포비어 (N=6,625)	엔테카비어 (N=6,693)	테노포비어 (N=6,625)							
<b>인구사회학적 특성</b>												
연령, year, median (IQR)	49 (42, 56)	49 (41, 55)	47 (37, 54)	48 (40, 55)	47 (37, 54)	<0.001	5.36	47	47 (37, 54)	<0.001	5.36	<0.001
30-40세	1,926 (16.5)	2,400 (18.5)	1,983 (29.9)	1,639 (24.5)	1,983 (29.9)	<0.001	0.36	1,930	1,930 (29.1)	<0.001	0.36	12.26
40-50세	4,000 (34.3)	4,459 (34.5)	1,883 (28.4)	2,047 (30.6)	1,930 (29.1)		-2.07	580	1,883 (28.4)		-2.07	-3.17
50-60세	3,998 (34.3)	4,308 (33.3)	580 (8.8)	2,023 (30.2)	1,883 (28.4)		-3.01	249	1,883 (28.4)		-3.01	-3.96
60-70세	1,403 (12.0)	1,432 (11.1)	249 (3.8)	694 (10.4)	580 (8.8)		-1.60	4,030	580 (8.8)		-1.60	-5.49
70-80세	339 (2.9)	342 (2.6)		290 (4.3)	249 (3.8)		0.40	4,030	249 (3.8)		0.40	-2.92
<b>성별</b>												
남성	7,328 (62.8)	8,154 (63.0)	4,030 (60.8)	4,180 (62.5)	4,030 (60.8)	0.753	0.40	4,030	4,030 (60.8)	0.054	0.40	-3.34
<b>사회경제적 상태</b>												
의료급여	535 (4.6)	562 (4.3)	433 (6.5)	463 (6.9)	433 (6.5)	0.539	-1.18	433	433 (6.5)	0.724	-1.18	-1.52
<25%	1,807 (15.5)	1,979 (15.3)	1,089 (16.4)	1,113 (16.6)	1,089 (16.4)		-0.55	2,937	1,089 (16.4)		-0.55	-0.52
25-75%	5,272 (45.2)	5,805 (44.9)	2,166 (32.7)	2,976 (44.5)	2,937 (44.3)		1.62	2,166	2,937 (44.3)		1.62	-0.27
≥75%	4,052 (34.7)	4,595 (35.5)		2,141 (32.0)	2,166 (32.7)				2,166 (32.7)			1.51
<b>요양기관 종류</b>												
상급종합병원	2,809 (24.1)	3,669 (28.4)	2,556 (38.6)	2,390 (35.7)	2,556 (38.6)	<0.001		2,556	2,556 (38.6)	<0.001		
종합병원	3,751 (32.2)	4,079 (31.5)	2,154 (32.5)	2,213 (33.1)	2,154 (32.5)			2,154	2,154 (32.5)			
병원	1,537 (13.2)	978 (7.6)	409 (6.2)	694 (10.4)	409 (6.2)			409	409 (6.2)			
의원	3,538 (30.3)	4,179 (32.3)	1,495 (22.6)	1,377 (20.6)	1,495 (22.6)			1,495	1,495 (22.6)			
보건소	31 (0.3)	36 (0.3)	11 (0.2)	19 (0.3)	11 (0.2)			11	11 (0.2)			



변수	건강검진 수검자				건강검진 미수검자			
	엔타카비어 (N=11,666)		테노포비어 (N=12,941)		엔타카비어 (N=6,693)		테노포비어 (N=6,625)	
	n (%)	n (%)	p value	STD (%)	n (%)	n (%)	p value	STD (%)
<b>동반질환</b>								
간경화	3,092 (26.5)	3,615 (27.9)	0.012	3.21	2,225 (33.2)	2,154 (32.5)	0.37	-1.56
비대상성	481 (4.1)	454 (3.5)	0.012	-3.21	729 (10.9)	637 (9.6)	0.015	-4.21
복수	363 (3.1)	338 (2.6)	0.019	-3.00	598 (8.9)	514 (7.8)	0.014	-4.25
정맥류	235 (2.0)	229 (1.8)	0.159	-1.80	323 (4.8)	296 (4.5)	0.326	-1.70
정맥류 출혈	34 (0.3)	47 (0.4)	0.327	1.26	78 (1.2)	99 (1.5)	0.097	2.87
당뇨병	802 (6.9)	786 (6.1)	0.011	-3.26	694 (10.4)	577 (8.7)	0.001	-5.65
고혈압	998 (8.6)	951 (7.3)	<0.001	-4.46	678 (10.1)	581 (8.8)	0.007	-4.65
<b>기타</b>								
임적연도								
2012년	7,276 (62.4)	546 (4.2)	<0.001		4,456 (66.6)	276 (4.2)	<0.001	
2013년	2,423 (20.8)	5,982 (46.2)			1,339 (20.0)	3,359 (50.7)		
2014년	1,967 (16.9)	6,413 (49.6)			898 (13.4)	2,990 (45.1)		
관찰기간								
행버리리스제 복용기간, months, median (IQR)	51 (37.1, 56.9)	37 (30.0, 43.5)	<0.001		50 (33.7, 57.2)	37 (28.8, 43.7)	<0.001	
추적관찰 기간, months, median (IQR)	51 (40.1, 55.4)	36 (29.2, 42.0)	<0.001		51 (33, 55.6)	36 (29.2, 42.4)	<0.001	

주. STD는 매칭변수만 신출함

표 4-2. 일차치료 대상자의 일반적 특성: 인구사회학적 및 동반질환, 전체, 매칭 후

변수	건강검진 수검자			건강검진 미수검자			p value	STD (%)	n	n (%)	p value	STD (%)
	엔테카비어 (N=11,132)	테노포비어 (N=11,132)	테노포비어 (N=6,291)	엔테카비어 (N=6,291)	테노포비어 (N=6,291)							
<b>인구사회학적 특성</b>												
연령, year, median (IQR)	49 (42, 56)	49 (42, 56)	49 (42, 56)	48 (39, 55)	48 (38, 54)	0.235	0.012	48	48 (38, 54)	0.012	0.012	0.012
30-40세	1,837 (16.5)	1,933 (17.4)	1,933 (17.4)	1,580 (25.1)	1,683 (26.8)	0.399	0.232	1,683	1,683 (26.8)	0.232	0.232	0.232
40-50세	3,824 (34.4)	3,796 (34.1)	3,796 (34.1)	1,909 (30.3)	1,911 (30.4)	-0.53	0.07	1,911	1,911 (30.4)	0.07	0.07	0.07
50-60세	3,790 (34.0)	3,791 (34.1)	3,791 (34.1)	1,921 (30.5)	1,868 (29.7)	0.02	-1.84	1,868	1,868 (29.7)	-1.84	-1.84	-1.84
60-70세	1,353 (12.2)	1,292 (11.6)	1,292 (11.6)	619 (9.8)	580 (9.2)	-1.69	-2.11	580	580 (9.2)	-2.11	-2.11	-2.11
70-80세	328 (2.9)	320 (2.9)	320 (2.9)	262 (4.2)	249 (4.0)	-0.43	-1.05	249	249 (4.0)	-1.05	-1.05	-1.05
<b>성별</b>												
남성	6,974 (62.6)	7,024 (63.1)	7,024 (63.1)	3,888 (61.8)	3,879 (61.7)	0.488	0.869	3,879	3,879 (61.7)	0.869	0.869	0.869
<b>사회경제적 상태</b>												
의료급여	501 (4.5)	480 (4.3)	480 (4.3)	413 (6.6)	415 (6.6)	0.911	0.13	415	415 (6.6)	0.994	0.994	0.13
<25%	1,715 (15.4)	1,727 (15.5)	1,727 (15.5)	1,058 (16.8)	1,047 (16.6)	0.30	-0.47	1,047	1,047 (16.6)	-0.47	-0.47	-0.47
25-75%	5,005 (45.0)	4,997 (44.9)	4,997 (44.9)	2,785 (44.3)	2,785 (44.3)	-0.14	0.00	2,785	2,785 (44.3)	0.00	0.00	0.00
≥ 75%	3,911 (35.1)	3,928 (35.3)	3,928 (35.3)	2,035 (32.3)	2,044 (32.5)	0.32	0.31	2,044	2,044 (32.5)	0.31	0.31	0.31
<b>요양기관 종류</b>												
상급종합병원	2,809 (25.2)	2,928 (26.3)	2,928 (26.3)	2,374 (37.7)	2,409 (38.3)	0.364	0.898	2,409	2,409 (38.3)	0.898	0.898	0.898
종합병원	3,736 (33.6)	3,651 (32.8)	3,651 (32.8)	2,122 (33.7)	2,080 (33.1)			2,080	2,080 (33.1)			
병원	1,018 (9.1)	978 (8.8)	978 (8.8)	419 (6.7)	409 (6.5)			409	409 (6.5)			
의원	3,538 (31.8)	3,546 (31.9)	3,546 (31.9)	1,367 (21.7)	1,382 (22.0)			1,382	1,382 (22.0)			
보건소	31 (0.3)	29 (0.3)	29 (0.3)	9 (0.1)	11 (0.2)			11	11 (0.2)			

변수	건강검진 수검자			건강검진 미수검자			
	엔타카비어 (N=11,132) n (%)	테노포비어 (N=11,132) n (%)	p value	엔타카비어 (N=6,291) n (%)	테노포비어 (N=6,291) n (%)	p value	STD (%)
<b>동반질환</b>							
간경화	2,989 (26.9)	3,075 (27.6)	0.195	2,115 (33.6)	2,094 (33.3)	0.692	-0.71
비대성당	453 (4.1)	426 (3.8)	0.353	657 (10.4)	633 (10.1)	0.481	-1.26
복수	336 (3.0)	320 (2.9)	0.526	530 (8.4)	512 (8.1)	0.56	-1.04
정맥류	222 (2.0)	216 (1.9)	0.772	292 (4.6)	294 (4.7)	0.933	0.15
정맥류 출혈	32 (0.3)	46 (0.4)	0.112	77 (1.2)	98 (1.6)	0.11	2.85
당뇨병	751 (6.7)	714 (6.4)	0.317	590 (9.4)	570 (9.1)	0.538	-1.10
고혈압	936 (8.4)	885 (8.0)	0.212	594 (9.4)	576 (9.2)	0.581	-0.99
<b>기타</b>							
임직연도							
2012년	7,012 (63.0)	456 (4.1)	<0.001	4,246 (67.5)	257 (4.1)	<0.001	
2013년	2,282 (20.5)	5,126 (46.0)		1,210 (19.2)	3,201 (50.9)		
2014년	1,838 (16.5)	5,550 (49.9)		835 (13.3)	2,833 (45.0)		
관찰기간							
항바이러스제 복용기간, months, median (IQR)	51 (37.5, 57.0)	37 (30.0, 43.4)	<0.001	51 (34.1, 57.3)	37 (28.8, 43.7)	<0.001	
추적관찰 기간, months, median (IQR)	51 (40.4, 55.4)	36 (29.1, 42.0)	<0.001	51 (39.5, 55.7)	36 (29.2, 42.4)	<0.001	

주: STD는 매칭변수만 신출함

표 4-3. 일차치료 대상자의 일반적 특성: 건강행태 및 검진, 건강검진 수검자, 매칭 전후

변수	매칭 전				매칭 후			
	엔테카비어 (N=11,666)		테노포비어 (N=12,941)		엔테카비어 (N=11,132)		테노포비어 (N=11,132)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
흡연 상태								
비흡연	6,587 (56.5)	7,190 (55.6)	0.359	-1.82	6,271 (56.3)	6,231 (56.0)	0.843	-0.72
과거흡연	2,508 (21.5)	2,853 (22.0)		1.33	2,413 (21.7)	2,444 (22.0)		0.67
현재흡연	2,568 (22.0)	2,892 (22.3)		0.81	2,445 (22.0)	2,454 (22.0)		0.20
알수없음	3 (0.0)	6 (0.0)		1.09	3 (0.0)	3 (0.0)		0.00
음주 상태								
비음주	7,776 (66.7)	8,412 (65.0)	0.001	-3.49	7,421 (66.7)	7,335 (65.9)	0.477	-1.63
일주일예 1~2회	2,943 (25.2)	3,544 (27.4)		4.90	2,816 (25.3)	2,918 (26.2)		2.10
일주일예 3~4회	684 (5.9)	695 (5.4)		-2.14	645 (5.8)	630 (5.7)		-0.58
일주일예 5회 이상	253 (2.2)	280 (2.2)		-0.04	241 (2.2)	241 (2.2)		0.00
알수없음	10 (0.1)	10 (0.1)		-0.30	9 (0.1)	8 (0.1)		-0.33
신체활동								
비운동	7,119 (61.0)	7,972 (61.6)	0.362	1.19	6,794 (61.0)	6,802 (61.1)	0.926	0.15
운동	4,541 (38.9)	4,965 (38.4)		-1.15	4,333 (38.9)	4,327 (38.9)		-0.11
알수없음	6 (0.1)	4 (0.0)		-1.01	5 (0.0)	3 (0.0)		-0.95
AST, IU/mL, median (IQR)	33 (25, 50)	35 (26, 51)	<0.001		32 (25, 50)	35 (26, 52)	<0.001	
ALT, IU/mL, median (IQR)	32 (21, 54)	35 (24, 57)	<0.001		32 (21, 54)	35 (24, 57)	<0.001	
rGTP, IU/mL, median (IQR)	31 (19, 57)	30 (19, 55)	<0.001		31 (19, 57)	30 (19, 56)	0.022	

변수	매칭 전				매칭 후				
	엔타카비어 (N=11,666)		테노포비어 (N=12,941)		엔타카비어 (N=11,132)		테노포비어 (N=11,132)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p value STD (%)	
Total cholesterol, mg/dl, median (IQR)	181 (159, 205)	169 (148, 191)	180 (159, 205)	169 (148, 191)	180 (159, 205)	169 (148, 191)		<0.001	<0.001
HDL-cholesterol, mg/dl, median (IQR)	53 (44, 64)	49 (41, 59)	53 (44, 64)	49 (41, 59)	53 (44, 64)	49 (41, 59)		<0.001	<0.001
LDL-cholesterol, median (IQR)	105 (86, 126)	100 (82, 119)	105 (86, 126)	99 (82, 119)	105 (86, 126)	99 (82, 119)		<0.001	<0.001
GFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , median (IQR)	87 (76, 100)	86 (75, 98)	87 (76, 100)	86 (75, 98)	87 (76, 100)	86 (75, 98)		<0.001	<0.001
proteinuria, n (%)									
1: 음성(-)	10,941 (93.8)	12,138 (93.8)	10,439 (93.8)	10,438 (93.8)	10,439 (93.8)	10,438 (93.8)		0.071	0.323
2: 약양성(±)	325 (2.8)	417 (3.2)	256 (314)	355 (3.2)	314 (2.8)	355 (3.2)		2.56	2.16
3: 양성(+1)	205 (1.8)	196 (1.5)	191 (195)	174 (1.6)	195 (1.8)	174 (1.6)		-1.91	-1.48
4: 양성(+2)	108 (0.9)	91 (0.7)	98 (98)	80 (0.7)	98 (0.9)	80 (0.7)		-2.48	-1.82
5: 양성(+3)	34 (0.3)	36 (0.3)	34 (0.3)	31 (0.3)	34 (0.3)	31 (0.3)		-0.25	-0.50
6: 양성(+4)	11 (0.1)	15 (0.1)	11 (0.1)	13 (0.1)	11 (0.1)	13 (0.1)		0.67	0.55
알수없음	42 (0.4)	48 (0.4)	41 (0.4)	41 (0.4)	41 (0.4)	41 (0.4)		0.18	0.00
Serum creatinine, mg/dl, median (IQR)	1 (0.8, 1)	1 (0.8, 1)	1 (0.8, 1)	1 (0.8, 1)	1 (0.8, 1)	1 (0.8, 1)		0.004	0.001
체질량지수(Body Mass Index), median (IQR)	24 (21.7, 25.8)	23 (21.4, 25.5)	24 (21.7, 25.8)	24 (21.5, 25.7)	24 (21.7, 25.8)	24 (21.5, 25.7)		<0.001	<0.001
<25(kg/m <sup>2</sup> )	7,690 (65.9)	8,930 (69.0)	7,386 (66.3)	7,507 (67.4)	7,386 (66.3)	7,507 (67.4)		6.59	0.085
≥25(kg/m <sup>2</sup> )	3,976 (34.1)	4,011 (31.0)	3,746 (33.7)	3,625 (32.6)	3,746 (33.7)	3,625 (32.6)		-6.59	-2.31

변수	매칭 전			매칭 후		
	엔타카비어 (N=11,666)	테노포비어 (N=12,941)	엔타카비어 (N=11,132)	테노포비어 (N=11,132)	p value	STD (%)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
허리둘레, cm, median(IQR)	81 (75, 87)	81 (74, 87)	81 (75, 87)	81 (75, 87)	0.001	0.085
수축기혈압, mmHg, median (IQR)	120 (110, 130)	120 (110, 130)	120 (110, 130)	120 (110, 130)	<0.001	0.004
이완기혈압, mmHg, median (IQR)	76 (70, 80)	75 (70, 80)	76 (70, 80)	75 (70, 80)	<0.001	0.071
공복혈당, mg/dl, median (IQR)	94 (87, 104)	94 (87, 103)	94 (87, 104)	94 (87, 103)	0.003	0.389

주. STD는 매칭변수만 산출함

### 1.3. 분석 결과

콕스비례위험모형을 활용하여 간암, 사망 또는 간이식, 신부전의 발생위험비를 추정한 결과는 <표 4-4>와 같다. 콕스비례위험모형에는 기저특성을 보장하였으며, 엔테카비어군보다 테노포비어군에서의 간암 발생 위험(HR=0.737, 95% CI 0.69-0.79)이 유의하게 낮았다. 사망 또는 간이식 발생위험(HR=0.748, 95% CI 0.68-0.82)과 신부전 발생위험(HR=0.587, 95% CI 0.48-0.73)에 있어서도 엔테카비어군과 테노포비어군 간에 유의미한 차이가 있었다.

표 4-4. 일차치료 대상자의 항바이러스제별 임상결과 발생: 매칭 전

구분	N	간암				사망 또는 간이식				신부전			
		발생 (%)	발생/100PY <sup>2)</sup>	HR <sup>3)</sup> (95% CI)	P value	발생 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P value	발생 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P value
테노포비어	19,566	1,292 (6.60)	1.399	0.737 (0.69, 0.79)	<0.001	816 (4.17)	0.853 (0.68, 0.82)	0.748 (0.68, 0.82)	<0.001	139 (0.71)	0.145 (0.48, 0.73)	0.587 (0.48, 0.73)	<0.001
엔테카비어	18,359	1,638 (8.92)	1.913	reference	1,019 (5.55)	1.142	reference	reference	221 (1.20)	0.248	reference	reference	

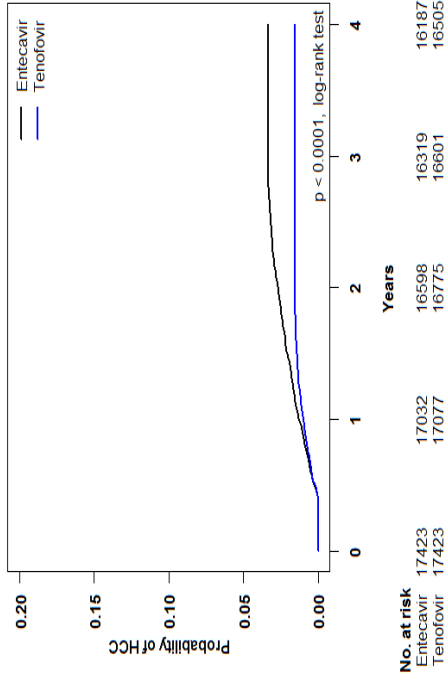
주. 보장: 연령, 성, 사회경제적 상태, 영양기관 종류, 흡연 여부, 간경화 여부, 당뇨병 여부, 고혈압 여부

1) PDC: proportion of days covered

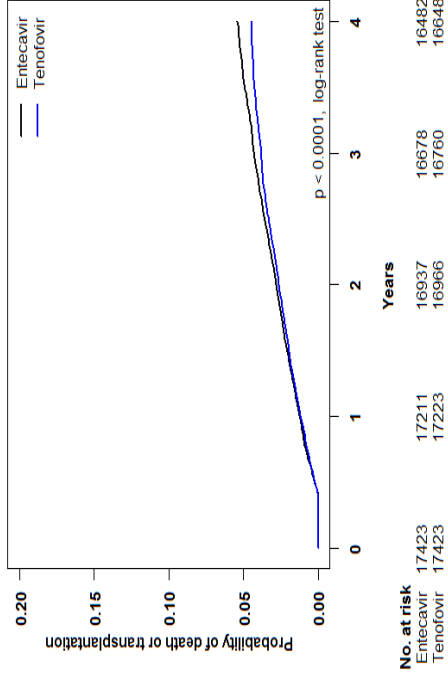
2) PY: person-years

3) HR: hazard ratio

매칭 후 일차치료 대상자의 항바이러스제별 Kaplan-마이어 생존 곡선은 <그림 4-2>와 같고, 콕스비례위험모형을 활용하여 간암, 사망 또는 간이식, 신부전의 발생위험비를 추정한 결과는 <표 4-5>와 같다. 콕스비례위험모형에는 기저특성을 보정하였으며, 매칭 전 대상자에 대한 분석결과와 마찬가지로 엔테카비어군에서의 간암 발생 위험(HR=0.783, 95% CI 0.73-0.84)이 유의하게 낮았다. 사망 또는 간이식 발생위험(HR=0.821, 95% CI 0.75-0.90)과 신부전 발생위험(HR=0.644, 95% CI 0.52-0.80)에 있어서도 엔테카비어군과 테노포비어군 간에 유의미한 차이가 있었다.



(a) 간암



(b) 사망 또는 간이식

그림 4-2. 일차치료 대상자의 Kaplan-마이어 생존 곡선



표 4-5. 일차치료 대상자의 항바이러스제별 임상결과 발생: 매칭 후

구분	N	간암				사망 또는 간이스식				신부전			
		발생 (%)	발생/100PY <sup>2)</sup>	HR <sup>3)</sup> (95% CI)	p value	발생 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	p value	발생 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	p value
테노포비어	17,423	1,215 (6.97)	1.483	0.783 (0.73, 0.84)	<0.001	776 (4.45)	0.913	0.821 (0.75, 0.90)	<0.001	131 (0.75)	0.154	0.644 (0.52, 0.80)	<0.001
엔테카비어	17,423	1,551 (8.90)	1.907	reference		943 (5.41)	1.113	reference		203 (1.17)	0.240	reference	

1) PDC: proportion of days covered

2) PY: person-years

3) HR: hazard ratio

## 2. 이차요법

### 2.1. 대상자 선정

대상자 선정/제외기준에 따라 이차요법의 분석대상자는 29,480명이었으며, 자세한 대상자 선정 과정은 <그림 4-3>과 같다.

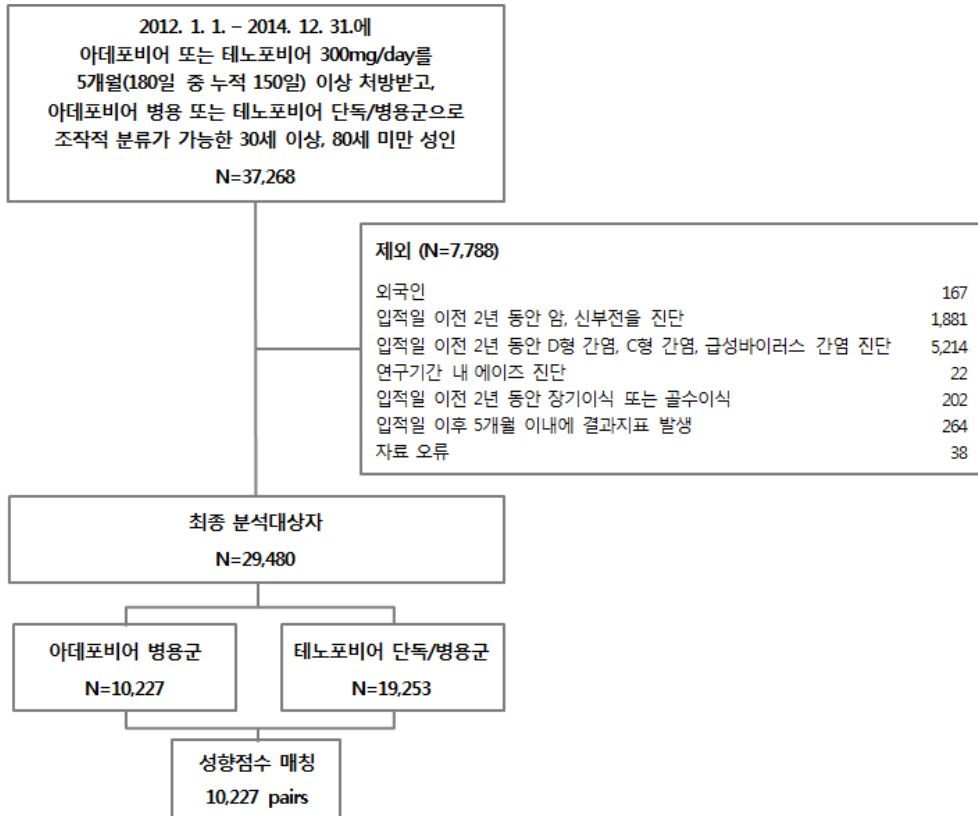


그림 4-3. 분석대상자 선정 흐름도: 이차치료 약물요법

### 2.2. 대상자 기저 특성

성향점수를 이용한 매칭 이전 아데포비어 병용군과 테노포비어 단독/병용군의 인구사회학적 특성, 동반질환 여부 및 입적연도와 추적관찰 기간을 건강검진 수검 유무에 따라 비교한 결과는 표 <4-6>과 같다. 건강검진 수검자의 경우 아데포비어 병용군은 6,680명, 테노포비어 단독 또는 병용군은 12,611명이었으며, 두 군의 평균 연령은 50세로 동

일하였다. 아테포비어 군의 경우 남성의 비율이 약 73%로 테노포비어군의 69%보다 높았으나 표준화 차이(STD)는 8.29로 군별 구성비의 불균형은 나타나지 않았다. 요양기관 종별구성 중 상급종합병원의 비중은 테노포비어 단독/병용군(35%)보다 아테포비어 병용군(44%)에서 높게 나타난 반면, 의원의 비중은 테노포비어군에서 높게 나타났다(32% vs. 24%). 동반질환의 경우 군별 구성비의 불균형은 크게 발생하지 않았으며 이 중 간경화 여부는 아테포비어군에서 약 19%, 테노포비어군에서 약 18%로 나타났다. 그 외 입적연도의 경우 테노포비어와 아테포비어의 급여시작 시점의 차이로 인하여 두 군에서 차이를 보였으며 추적관찰 기간 역시 테노포비어군의 경우 42개월로 아테포비어군의 52개월보다 짧은 것으로 확인되었다.

건강검진 비수검자 중 아테포비어 병용군은 3,547명, 테노포비어 단독 또는 병용군은 6,642명이었으며, 두 군의 평균 연령은 아테포비어군이 50세로 테노포비어군의 48세에 비해 높게 나타났다. 특히 30-40세의 비중은 테노포비어군에서 27%, 아테포비어군에서 약 20%로 군 간 불균형한 분포를 보였다. 성별 구성과 사회경제적 상태의 경우 두 군에서 비슷한 특성을 보였으나 요양기관 종별구성은 검진이 있는 대상자와 마찬가지로 상급종합병원의 비중은 테노포비어 단독/병용군(46%)보다 아테포비어 병용군(58%)에서 높게 나타난 반면, 의원의 비중은 테노포비어군에서 높게 나타났다(23% vs. 16%). 간경화여부, 당뇨병, 고혈압 등 임상적 위험요인은 군 간 차이를 보이지 않았으나 추적관찰 기간은 테노포비어군이 42개월로 아테포비어군의 53개월보다 짧았다.

성향점수를 이용한 매칭 이후 아테포비어 병용군과 테노포비어 단독/병용군의 인구사회학적 특성, 동반질환 여부 및 입적연도와 추적관찰 기간을 건강검진 수검 유무에 따라 비교한 결과는 <표 4-7>과 같다. 매칭 이후 인구사회학적 특성, 임상적 위험요인 등에서 군 간 불균형은 나타나지 않았으나 추적관찰 기간의 경우 테노포비어군과 아테포비어군 간 유의한 차이를 보였다.

건강검진 수검자를 대상으로 아테포비어 병용군과 테노포비어 단독/병용군 간 흡연, 음주 상태, 신체활동 등 건강행태 및 간기능 수치, 체질량지수, 단백뇨 등의 특성을 비교한 결과는 <표 4-8>과 같다. 성향점수 매칭 이후 흡연 상태의 경우 테노포비어군의 비흡연자 비중이 약 54%로 아테포비어군의 52%보다 약간 높았으나 군 간 불균형이 확인되지는 않았으며 음주상태와 신체활동 여부 역시 두 군 간 비슷한 특성을 보였다. 간기능 수치(AST/ALT)는 테노포비어 단독/병용군에서 높게 나타난 반면 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 수치는 아테포비어 병용군에서 높게 나타났다. 그 외 체질량지수, 허리둘레 및 혈압의 경우 두 군에서 비슷한 분포를 보였다.





표 4-7. 이차치료 대상자의 일반적 특성: 인구사회학적 및 동반질환, 전제, 매칭 후

변수	건강검진 수검자				건강검진 미수검자					
	Adefovir (N=6,680)		Tenofovir (N=6,680)		Adefovir (N=3,547)		Tenofovir (N=3,547)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
연령, year, median (IQR)	50	(43.57)	50	(42.57)	50	(42.57)	49	(41.57)	0.003	
30-40세	1,015	(15.2)	1,109	(16.6)	706	(19.9)	799	(22.5)	0.038	
40-50세	2,154	(32.2)	2,141	(32.1)	956	(27.0)	980	(27.6)	1.02	
50-60세	2,407	(36.0)	2,339	(35.0)	1,220	(34.4)	1,137	(32.1)	-3.26	
60-70세	931	(13.9)	931	(13.9)	0		478	(13.5)	-1.94	
70-80세	173	(2.6)	160	(2.4)	-1.25	153	(4.3)	153	(4.3)	0
성별										
남성	4,871	(72.9)	4,699	(70.3)	-5.71	2,499	(70.5)	2,440	(68.8)	0.128
사회경제적 상태										
의료급여	455	(6.8)	404	(6.0)	-3.11	253	(7.1)	260	(7.3)	0.55
<25%	816	(12.2)	872	(13.1)	2.52	483	(13.6)	503	(14.2)	1.15
25-75%	2,751	(41.2)	2,909	(43.5)	4.79	1,460	(41.2)	1,482	(41.8)	0.79
≥ 75%	2,655	(39.7)	2,492	(37.3)	-5.02	1,351	(38.1)	1,302	(36.7)	-1.84
결측	3	(0.04)	3	(0.04)	0					
요양기관 종류										
상급종합병원	2,958	(44.3)	2,642	(39.6)	<0.001	2,046	(57.7)	1,940	(54.7)	0.101
종합병원	1,863	(27.9)	1,916	(28.7)		835	(23.5)	868	(24.5)	
병원	234	(3.5)	273	(4.1)		97	(2.7)	117	(3.3)	
의원	1,608	(24.1)	1,832	(27.4)		560	(15.8)	611	(17.2)	
보건소	17	(0.3)	17	(0.3)		9	(0.3)	11	(0.3)	
STD (%)										
30-40세					3.85					4.40
40-50세					-0.42					1.02
50-60세					-2.13					-3.26
60-70세					0					-1.94
70-80세					-1.25					0

변수	건강검진 수검자				건강검진 미수검자								
	Adefovir (N=6,680)		Tenofovir (N=6,680)		Adefovir (N=3,547)		Tenofovir (N=3,547)						
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)					
<b>동반질환</b>													
간경화	1,240	(18.6)	1,210	(18.1)	0.502	-1.16	882	(24.9)	850	(24.0)	0.376	-1.43	
비대성당뇨	170	(2.5)	146	(2.2)	0.172	-2.36	195	(5.5)	181	(5.1)	0.458	-1.27	
복수	71	(1.1)	68	(1.0)	0.798	-0.44	94	(2.7)	92	(2.6)	0.882	-0.26	
정맥류	154	(2.3)	132	(2.0)	0.189	-2.28	187	(5.3)	168	(4.7)	0.301	-1.77	
정맥류 출혈	1	(0.02)	3	(0.04)	0.317	1.73	.	.	7	(0.2)	0.008	.	
당뇨병	359	(5.4)	387	(5.8)	0.291	1.83	235	(6.6)	247	(7.0)	0.571	0.96	
고혈압	619	(9.3)	657	(9.8)	0.263	1.94	349	(9.8)	342	(9.6)	0.779	-0.47	
<b>기타</b>													
임작연도													
2012년	3,967	(59.4)	865	(12.9)	<0.001		2,314	(65.2)	484	(13.6)	<0.001		
2013년	2,620	(39.2)	3,959	(59.3)			1,202	(33.9)	2,272	(64.1)			
2014년	93	(1.4)	1,856	(27.8)			31	(0.9)	791	(22.3)			
관찰기간													
행비어리스제 복용기간, months, median (IQR)	54.1	(48.6, 58.0)	44.1	(35.8, 48.9)	<0.001		54.7	(48.3, 58.0)	44.3	(35.2, 48.9)	<0.001		
추적관찰 기간, months, median (IQR)	52.4	(47.5, 56)	42.3	(34.3, 46.9)	<0.001		52.8	(46.7, 55.9)	42.5	(34.6, 46.9)	<0.001		

주. STD는 매칭변수만 산출함

표 4-8. 이차치료 대상자의 일반적 특성: 건강행태 및 검진, 건강검진 수검자, 매칭 전후

변수	매칭 전				매칭 후					
	아데포비어 병용 (N=6,680)		테노포비어 단독/병용 (N=12,611)		아데포비어 병용 (N=6,680)		테노포비어 단독/병용 (N=6,680)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
흡연 상태										
비흡연	3,500	(52.4)	6,961	(55.2)	3,500	(52.4)	3,618	(54.2)	0.082	3.54
과거흡연	1,802	(27.0)	3,099	(24.6)	1,802	(27.0)	1,701	(25.5)		-3.44
현재흡연	1,377	(20.6)	2,545	(20.2)	1,377	(20.6)	1,358	(20.3)		-0.71
알수없음	1	(0.02)	6	(0.05)	1	(0.02)	3	(0.04)		1.73
음주 상태										
비음주	4,628	(69.3)	8,389	(66.5)	4,628	(69.3)	4,598	(68.8)		-0.97
일주일에 1~2회	1,750	(26.2)	3,455	(27.4)	1,750	(26.2)	1,733	(25.9)		-0.58
일주일에 3~4회	233	(3.5)	566	(4.5)	233	(3.5)	264	(4.0)		2.45
일주일에 5회 이상	62	(0.9)	186	(1.5)	62	(0.9)	76	(1.1)		2.07
알수없음	7	(0.1)	15	(0.1)	7	(0.1)	9	(0.1)		0.87
신체활동										
비운동	4,056	(60.7)	7,608	(60.3)	4,056	(60.7)	4,017	(60.1)	0.483	-1.19
운동	2,622	(39.3)	4,998	(39.6)	2,622	(39.3)	2,662	(39.9)		1.23
알수없음	2	(0.03)	5	(0.04)	2	(0.03)	1	(0.02)		-1.00
AST, IU/mL, median (IQR)	26	(22, 32)	28	(23, 37)	26	(22, 32)	28	(23, 35)	<0.001	
ALT, IU/mL, median (IQR)	25	(18, 35)	28	(20, 41)	25	(18, 35)	27	(20, 39)	<0.001	
rGTP, IU/mL, median (IQR)	22	(16, 35)	23	(16, 39)	22	(16, 35)	22	(15, 37)	0.438	
Total cholesterol, mg/dl,	168	(146, 189)	165	(145, 187)	168	(146, 189)	165	(145, 187)	<0.001	



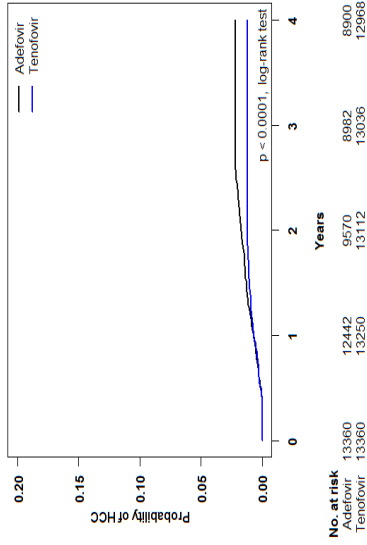
변수	매칭 전				매칭 후			
	아테포비어 병용 (N=6,680)		테노포비어 단독/병용 (N=12,611)		아테포비어 병용 (N=6,680)		테노포비어 단독/병용 (N=6,680)	
	n (%)	n (%)	p value	STD (%)	n (%)	n (%)	p value	STD (%)
median (IQR)								
HDL-cholesterol, mg/dl, median (IQR)	45 (39, 53)	46 (39, 54)	<0.001		45 (39, 53)	46 (39, 54)	0.003	
LDL-cholesterol, median (IQR)	101 (83, 120)	99 (81, 118)	<0.001		101 (83, 120)	98 (81, 118)	<0.001	
GFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup> , median (IQR)	84 (73, 97)	84 (74, 97)	0.078		84 (73, 97)	84 (73, 97)	0.191	
proteinuria, n (%)								
1: 음성(-)	6,258 (93.7)	11,797 (93.5)	0.282	-0.56	6,258 (93.7)	6,249 (93.5)	0.128	-0.55
2: 약양성(±)	204 (3.1)	426 (3.4)		1.84	204 (3.1)	235 (3.5)		2.60
3: 양성(+1)	137 (2.1)	217 (1.7)		-2.43	137 (2.1)	110 (1.6)		-3.00
4: 양성(+2)	48 (0.7)	83 (0.7)		-0.73	48 (0.7)	39 (0.6)		-1.68
5: 양성(+3)	10 (0.1)	31 (0.2)		2.16	10 (0.1)	17 (0.3)		2.33
6: 양성(+4)	4 (0.06)	6 (0.05)		-0.53	4 (0.06)	2 (0.03)		-1.41
알수없음	19 (0.3)	51 (0.4)		2.05	19 (0.3)	28 (0.4)		2.28
Serum creatinine, mg/dl, median (IQR)	0.9 (0.8, 1.1)	0.9 (0.8, 1.1)	<0.001		0.9 (0.8, 1.1)	0.9 (0.8, 1.1)	0.002	
체질지수(Body Mass Index), median (IQR)	23.6 (21.8, 25.9)	23.5 (21.6, 25.9)	0.495		23.6 (21.8, 25.9)	23.5 (21.6, 25.9)	0.646	
<25(kg/m2)	4,589 (68.7)	8,691 (68.9)	0.755	0.47	4,589 (68.7)	4,586 (68.7)		-0.10
≥25(kg/m2)	2,091 (31.3)	3,920 (31.1)		-0.47	2,091 (31.3)	2,094 (31.3)	0.955	0.10

변수	매칭 전				매칭 후						
	아데포비어 병용 (N=6,680)		테노포비어 단독/병용 (N=12,611)		아데포비어 병용 (N=6,680)		테노포비어 단독/병용 (N=6,680)				
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)			
허리둘레, cm, median(IQR)	82	(76, 87)	81	(76, 87)	82	(76, 87)	81	(76, 87)	p value	0.069	STD (%)
수축기혈압, mmHg, median (IQR)	120	(110, 130)	120	(110, 130)	120	(110, 130)	120	(110, 130)	0.536	0.259	
이완기혈압, mmHg, median (IQR)	76	(70, 80)	76	(70, 80)	76	(70, 80)	75	(70, 80)	0.695	0.845	
공복혈당, mg/dl, median (IQR)	95	(88, 104)	95	(88, 104)	95	(88, 104)	95	(88, 104)	0.411	0.585	

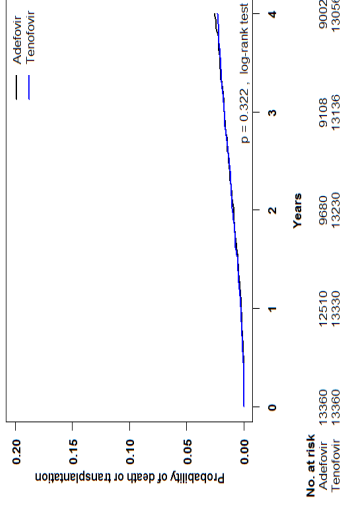
주. STD는 매칭변수만 산출함

### 2.3. 분석 결과

이차치료 대상자의 항바이러스제별 키프란-마이어 생존 곡선은 <그림 4-4>와 같고, 성향점수를 이용한 매칭 전과 후의 이차치료 약제별 간암, 사망 또는 간이식, 신부전의 발생위험비는 콕스비례위험모형을 활용하여 산출하였다(표 4-9, 4-10). 콕스비례위험모형은 연령, 성, 사회경제적 상태, 요양기관 종류, 흡연 여부, 간경화, 당뇨병 및 고혈압 여부가 보정되었다. 콕스비례위험모형 결과에 의하면 성향점수를 이용한 매칭 이전과 이후에서 모두 아테포비어 병용군에 비해 테노포비어 단독/병용군에서의 간암 발생이 낮았으며 사망 또는 간이식과 신부전 발생위험은 차이가 나타나지 않았다. 성향점수를 이용한 매칭 후 간암 발생 위험의 경우 테노포비어 단독/병용군에서 약 17% 낮게 발생하여 유의한 차이를 보였으며(HR=0.83, 95% CI: 0.76-0.91, p=0.0001), 사망 또는 간이식(HR=0.98, 95% CI: 0.85-1.14)과 신부전 발생 위험(HR=1.11, 95% CI: 0.80-1.56)의 경우 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.



(a) 간암



(b) 사망 또는 간이식

그림 4-4. 이차치료 대상자의 키프란마이어 생존 곡선

표 4-9. 이차치료 대상자의 항바이러스제별 임상결과 발생: 매칭 전

구분	N	간암				사망 또는 간이식				신부전			
		발생 (%)	발생/100PY <sup>2)</sup>	HR <sup>3)</sup> (95% CI)	p value	발생 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	p value	발생 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	p value
테노포비어 단독/병용	19,253	1,570 (8.15)	1.735	0.75 (0.69, 0.81)	<0.001	734 (3.81)	0.777	0.91 (0.80, 1.03)	0.1381	143 (0.74)	0.152	1.02 (0.75, 1.38)	0.9024
아데포비어 병용	10,227	994 (9.72)	2.586	reference	reference	337 (3.30)	0.830	reference	reference	58 (0.57)	0.143	reference	reference

주. 보장: 연령, 성, 사회경제적 상태, 영양기관 종류, 흡연 여부, 간경화 여부, 당뇨병 여부, 고혈압 여부

1) PDC: proportion of days covered

2) PY: person-years

3) HR: hazard ratio

표 4-10. 이차치료 대상자의 항바이러스제별 임상결과 발생: 매칭 후

구분	N	간암				사망 또는 간이식				신부전			
		발생 (%)	발생/100PY <sup>2)</sup>	HR <sup>3)</sup> (95% CI)	p value	발생 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	p value	발생 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	p value
테노포비어 단독/병용	10,227	929 (9.08)	1.946	0.83 (0.76, 0.91)	0.0001	424 (4.15)	0.847	0.98 (0.85, 1.14)	0.8285	83 (0.81)	0.166	1.11 (0.80, 1.56)	0.5355
아데포비어 병용	10,227	994 (9.72)	2.586	reference		337 (3.30)	0.830	reference		58 (0.57)	0.143	reference	

1) PDC: proportion of days covered

2) PY: person-years

3) HR: hazard ratio

### 3. 모니터링 지표 개발

#### 3.1. 대상자 선정

2007년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 엔테카비어 0.5mg/day 단독으로 6개월 간 150일 이상 처방받은 30세 이상, 80세 미만 성인은 91,438명이었다. 이중 제외기준으로 39,463명이 제외되어 최종 51,975명에 대해 분석을 진행하였다.

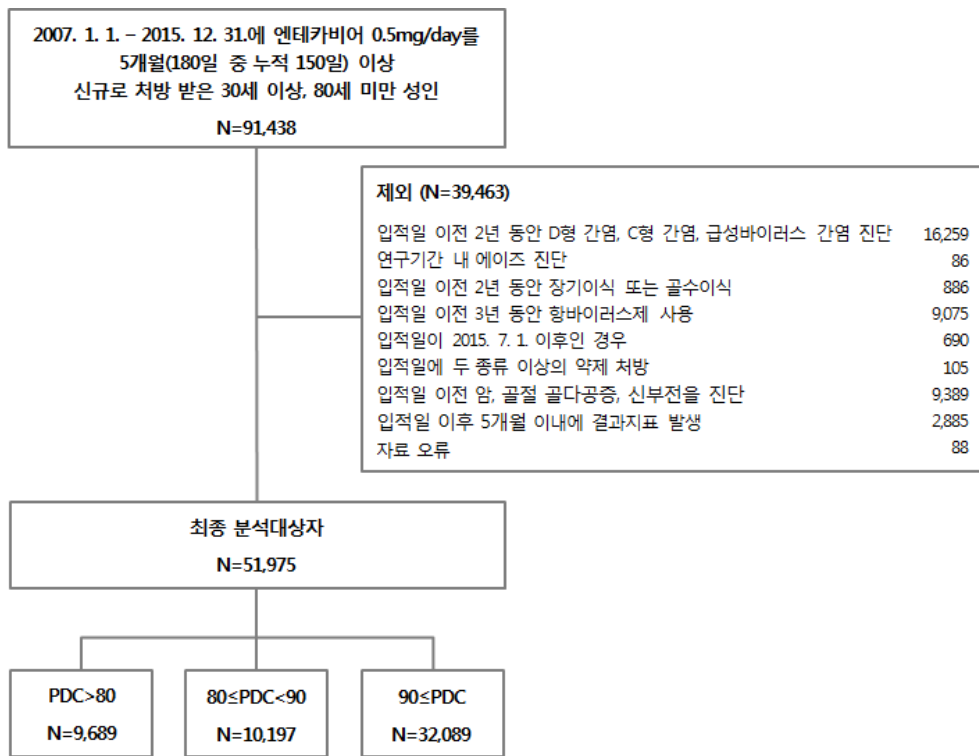


그림 4-5. 분석대상자 선정 흐름도: 모니터링 지표 개발

### 3.2. 대상자 기저 특성

최종 대상자 51,975명 중 9,689명(18.6%)은 PDC 80% 미만 군으로, 10,197명(19.6%)은 80~89%군으로, 32,089명(61.7%)은 90% 이상 군으로 분류되었다. 추적관찰기간의 군별 중앙값은 PDC 80% 미만 군이 4.8년(IQR 3.6-6.3), 80~89%군이 4.5년(IQR 3.4-6.0), 90 이상 군이 4.3년(IQR 3.3-5.7)이었고 군별 차이가 유의하였다. 90% 이상 군(49±10)의 평균 연령은 나머지 80% 미만 군(46±10), 80~89%(47±10)군의 평균연령보다 높았고, 간경화 및 고혈압 이환율도 더 높았다. 이외에도 성별, 사회경제적 상태, 요양기관 종류, 간경화 여부, 고혈압 여부, 흡연 등에서 세 군간 기저특성에 유의한 차이가 있었다.

표 4-11. 모니터링 지표 개별 대상자의 일반적 특성: 전체, IPTW(Inverse Probability treatment weighted)

변수	전체 연구대상자						Inverse Probability treatment weighted 적용 연구대상자						
	Proportion of days covered(%)			Proportion of days covered(%)			Proportion of days covered(%)			Proportion of days covered(%)			
	80% 미만 (N=9,689)	80-89% (N=10,197)	90% 이상 (N=32,089)	80% 미만 (N=32,073)	80-89% (N=32,086)	90% 이상 (N=32,089)	80% 미만 (N=32,073)	80-89% (N=32,086)	90% 이상 (N=32,089)	P value	n (%)	n (%)	n (%)
<b>인구사회학적 특성</b>													
연령, mean±SD, year	46 ± 10	47 ± 10	49 ± 10	49 ± 10	49 ± 18	49 ± 10	49 ± 18	49 ± 18	49 ± 10	<0.001	49	18	49
30-40세	2,733 (28.2)	2,535 (24.9)	5,960 (18.6)	5,951 (18.6)	5,972 (18.6)	5,960 (18.6)	5,951 (18.6)	5,972 (18.6)	5,960 (18.6)	<0.001	5,960	5,972	5,960
40-50세	3,571 (36.9)	3,781 (37.1)	10,939 (34.1)	10,867 (33.9)	10,863 (33.9)	10,939 (34.1)	10,867 (33.9)	10,863 (33.9)	10,939 (34.1)		10,867	10,863	10,939
50-60세	2,499 (25.8)	2,849 (27.9)	10,510 (32.7)	10,499 (32.7)	10,515 (32.8)	10,510 (32.7)	10,499 (32.7)	10,515 (32.8)	10,510 (32.7)		10,499	10,515	10,510
60-70세	719 (7.4)	847 (8.3)	3,874 (12.1)	3,929 (12.2)	3,928 (12.2)	3,874 (12.1)	3,929 (12.2)	3,928 (12.2)	3,874 (12.1)		3,929	3,928	3,874
70-80세	167 (1.7)	185 (1.8)	806 (2.5)	827 (2.6)	808 (2.5)	806 (2.5)	827 (2.6)	808 (2.5)	806 (2.5)		827	808	806
<b>성별</b>													
남성	6,693 (69.1)	6,976 (68.4)	20,490 (63.9)	20,600 (64.2)	20,502 (63.9)	20,490 (63.9)	20,600 (64.2)	20,502 (63.9)	20,490 (63.9)	<0.001	20,600	20,502	20,490
여성													
0.55													

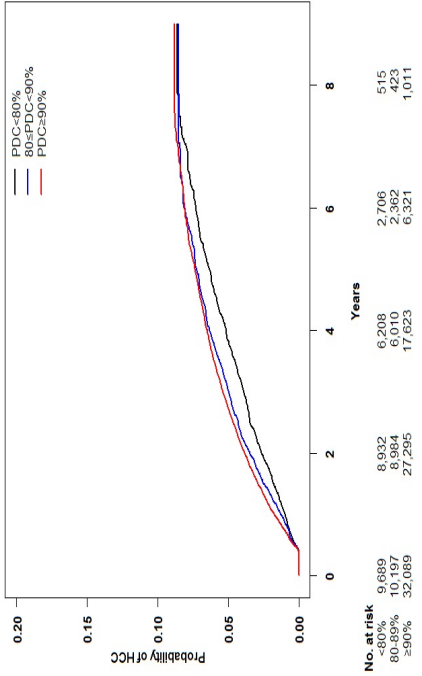
변수	전체 연구대상자						Inverse Probability treatment weighted 적용 연구대상자										
	Proportion of days covered(%)			Proportion of days covered(%)			80% 미만 (N=32,073)			80-89% (N=32,086)			90% 이상 (N=32,089)				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	P value	P value	
<b>사회경제적 상태</b>																	
의료급여	473 (4.9)	521 (5.1)	1,453 (4.5)	1,471 (4.6)	1,493 (4.7)	1,453 (4.5)	0.001										0.97
<25%	1,501 (15.5)	1,521 (14.9)	4,772 (14.9)	4,800 (15.0)	4,738 (14.8)	4,772 (14.9)											
25-75%	4,590 (47.4)	4,660 (45.7)	13,574 (42.3)	13,649 (42.5)	13,653 (42.5)	13,574 (42.3)											
≥75%	3,122 (32.2)	3,492 (34.3)	12,277 (38.3)	12,142 (37.9)	12,190 (38.0)	12,277 (38.3)											
알수없음	3 (0.0)	3 (0.0)	13 (0.0)	11 (0.0)	12 (0.0)	13 (0.0)											
<b>요양기관 종류</b>																	
상급종합병원	2,982 (30.8)	3,081 (30.2)	12,001 (37.4)	11,843 (36.9)	12,042 (37.5)	12,001 (37.4)	<0.001										0.73
종합병원	3,514 (36.3)	3,390 (33.2)	10,958 (34.1)	10,949 (34.1)	10,938 (34.1)	10,958 (34.1)											
병원	962 (9.9)	1,012 (9.9)	2,368 (7.4)	2,449 (7.6)	2,372 (7.4)	2,368 (7.4)											
의원	2,208 (22.8)	2,687 (26.4)	6,690 (20.9)	6,768 (21.1)	6,661 (20.8)	6,690 (20.9)											
보건소 등	23 (0.2)	27 (0.3)	72 (0.2)	63 (0.2)	73 (0.2)	72 (0.2)											
<b>동반질환 등</b>																	
간경화	1,961 (20.2)	2,245 (22.0)	8,573 (26.7)	8,441 (26.3)	8,555 (26.7)	8,573 (26.7)	<0.001										0.47
비대상성	693 (7.2)	762 (7.5)	2,403 (7.5)	2,421 (7.6)	2,464 (7.7)	2,403 (7.5)	0.53										0.65
복수	582 (6.0)	611 (6.0)	1,933 (6.0)	1,907 (6.0)	1,947 (6.1)	1,933 (6.0)	0.99										0.80
정맥류	347 (3.6)	438 (4.3)	1,256 (3.9)	1,279 (4.0)	1,258 (3.9)	1,256 (3.9)	0.03										0.87



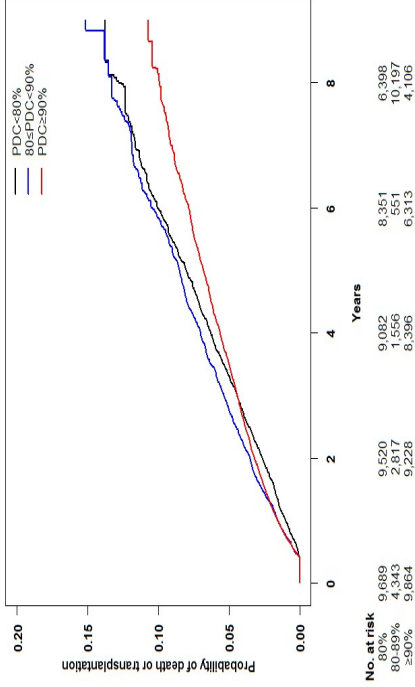
변수	전체 연구대상자										p value
	Inverse Probability treatment weighted 적용 연구대상자					Inverse Probability treatment weighted 적용 연구대상자					
	Proportion of days covered(%)					Proportion of days covered(%)					
	80% 미만 (N=9,689)	80-89% (N=10,197)	90% 이상 (N=32,089)	80% 미만 (N=32,073)	80-89% (N=32,086)	90% 이상 (N=32,089)	80% 미만 (N=32,073)	80-89% (N=32,086)	90% 이상 (N=32,089)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
당뇨병	693 (7.2)	750 (7.4)	2,073 (6.5)	2,094 (6.5)	2,079 (6.5)	2,073 (6.5)	2,094 (6.5)	2,079 (6.5)	2,073 (6.5)	0.002	0.94
고혈압	600 (6.2)	714 (7.0)	2,450 (7.6)	2,476 (7.7)	2,434 (7.6)	2,450 (7.6)	2,476 (7.7)	2,434 (7.6)	2,450 (7.6)	<0.001	0.81
흡연 상태											
비흡연	2,690 (27.8)	3,087 (30.3)	11,098 (34.6)	11,167 (34.8)	11,097 (34.6)	11,098 (34.6)	11,167 (34.8)	11,097 (34.6)	11,098 (34.6)	<0.001	0.83
과거흡연	1,025 (10.6)	1,247 (12.2)	4,457 (13.9)	4,514 (14.1)	4,455 (13.9)	4,457 (13.9)	4,514 (14.1)	4,455 (13.9)	4,457 (13.9)		
현재흡연	1,535 (15.8)	1,645 (16.1)	3,742 (11.6)	3,782 (11.8)	3,740 (11.6)	3,742 (11.6)	3,782 (11.8)	3,740 (11.6)	3,742 (11.6)		
알수없음	4,439 (45.8)	4,218 (41.4)	12,792 (39.9)	12,610 (39.3)	12,794 (39.9)	12,792 (39.9)	12,610 (39.3)	12,794 (39.9)	12,792 (39.9)		
추적관찰기간, median(IQR), year	4.8 (3.6-6.3)	4.5 (3.4-6.0)	4.3 (3.3-5.7)	4.8 (3.6-6.3)	4.6 (3.4-6.0)	4.3 (3.3-5.7)	4.8 (3.6-6.3)	4.6 (3.4-6.0)	4.3 (3.3-5.7)	<0.001	<0.001

### 3.3. 분석 결과

전체 대상자의 약물순응도 수준별 카플란-마이어 생존 곡선은 <그림 4-6>과 같고, 콕스비례위험모형을 활용하여 간암, 사망 또는 간이식, 신부전의 발생위험비를 추정한 결과는 <표 4-12>과 같다. 콕스비례위험모형에는 기지특성을 보정하였으며, 간암 발생위험의 경우 약물순응도 수준에 따라 세 군 간의 유의미한 차이는 없었다. 이와 달리 사망 또는 간이식 발생위험은 90% 이상 군에 비해 80% 미만 군(HR=1.38, 95% CI 1.27-1.49)과 80~89%(HR=1.37, 95% CI 1.27-1.48)군이 유의하게 높았고, 신부전 발생위험도 90% 이상 군에 비해 80% 미만 군(HR=2.62, 95% CI 2.20-3.12)과 80~89%(HR=1.39, 95% CI 1.13-1.72)군이 유의하게 높았다.



(a) 간암



(b) 사망 또는 간이식

그림 4-6. 모니터링 지표 개발 대상자의 카플란마이어 생존 곡선: 전체

표 4-12. 모니터링 지표 개발 대상자의 약물순응도별 임상결과 발생

PDC <sup>1)</sup> (%)	N	간암				사망 또는 간이스				신부전					
		발생 (%)	발생 (%)	발생/ 100PY <sup>2)</sup>	HR <sup>3)</sup> (95% CI)	p value	발생 (%)	발생 (%)	발생/ 100PY	HR (95% CI)	p value	발생 (%)	발생 (%)	발생/ 100PY	HR (95% CI)
80 미만	9,689	581 (6.00)	1.13	1.13 (0.91, 1.09)	0.99 (0.91, 1.09)	0.89	793 (8.18)	1.52	1.38 (1.27, 1.50)	1.38 (1.27, 1.50)	0.001	227 (2.34)	0.43	2.62 (2.20, 3.12)	0.001
80-89	10,197	659 (6.46)	1.29	1.09 (0.99, 1.19)	1.09 (0.99, 1.19)	0.07	854 (8.38)	1.63	1.44 (1.33, 1.56)	1.44 (1.33, 1.56)	0.001	124 (1.22)	0.24	1.39 (1.13, 1.72)	0.002
90 이상	32,089	2,069 (6.45)	1.35	reference	reference	1,996 (6.22)	1.26	reference	reference	reference	0.19	299 (0.93)	0.19	Reference	Reference
p for trend															
0.70															

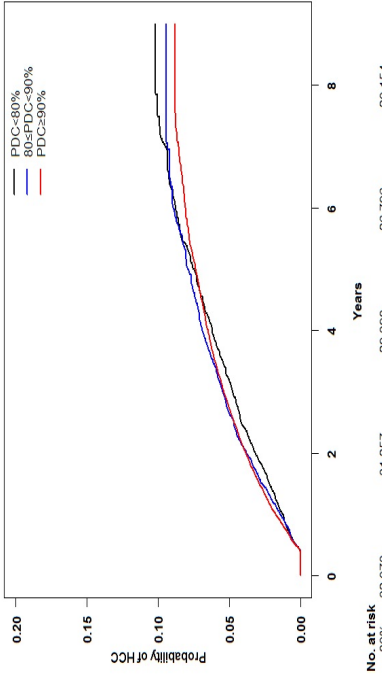
주. 보장: 연령, 성, 사회경제적 상태, 요양기관 종류, 흡연 여부, 간경화 여부, 당뇨병 여부, 고혈압 여부

1) PDC: proportion of days covered

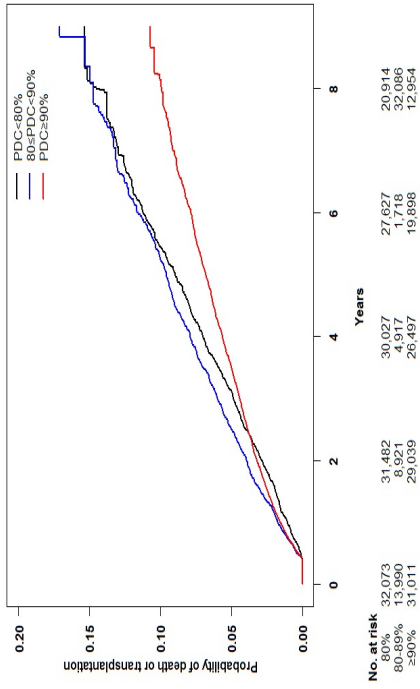
2) PY: person-years

3) HR: hazard ratio

IPTW를 적용한 대상자의 약물순응도 수준별 카플란-마이어 생존 곡선은 <그림 4-7>과 같고, 간경화가 없는 대상자와 있는 대상으로 구분하여 그린 생존 곡선은 <그림 4-8> 및 <그림 4-9>와 같다.

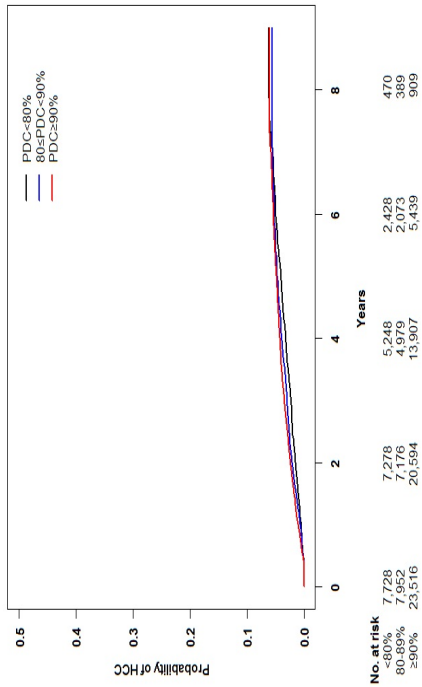


(a) 간암

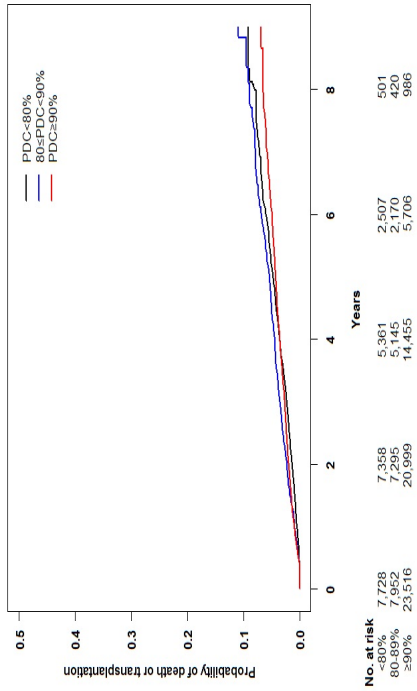


(b) 사망 또는 간이식

그림 4-7. 모니터링 지표 개발 대상자의 카플란마이어 생존 곡선: IPTW

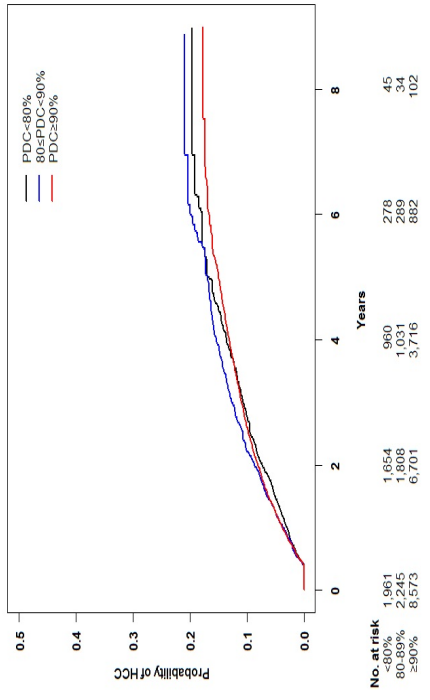


(a) 간암

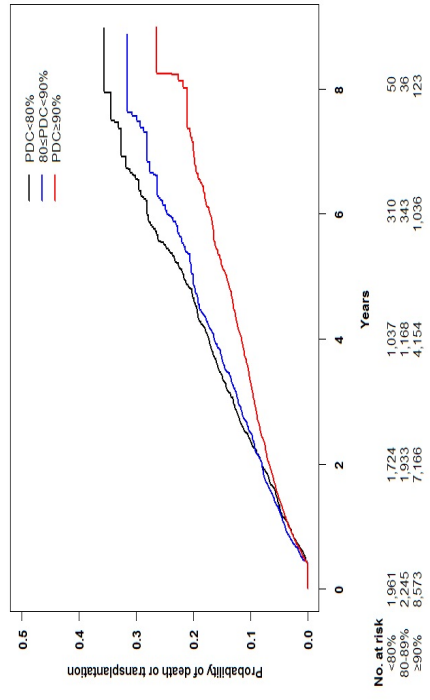


(b) 사망 또는 간이식

그림 4-8. 모니터링 지표 개발 대상자의 카플란마이어 생존 곡선: 비간경화



(a) 간암



(b) 사망 또는 간이식

그림 4-9. 모니터링 지표 개발 대상자의 카플란마이어 생존 곡선: 간경화

코크비레위험모형을 활용하여 IPTW가 적용된 대상자의 간암, 사망 또는 간이식, 신부전의 발생위험비를 추정한 결과는 <표 4-13>과 같다. IPTW가 적용된 전체 대상자의 간암 발생위험의 경우 약물순응도 수준에 따라 세 군 간의 유의미한 차이는 없었다. 이와 달리 사망 또는 간이식 발생위험은 90% 이상 군에 비해 80% 미만 군(HR=1.32, 95% CI 1.25-1.40)과 80~89%(HR=1.44, 95% CI 1.36-1.52)군이 유의하게 높았고, 신부전 발생위험도 90% 이상 군에 비해 80% 미만 군(HR=2.47, 95% CI 2.17-2.82)과 80~89%(HR=1.36, 95% CI 1.18-1.58)군이 유의하게 높았다.

IPTW가 적용된 전체 대상자 중 간경화 여부에 따라 구분하면 간경화가 있는 환자가 12,779명, 없는 환자가 39,196명이었고 간경화 여부로 대상을 구분하여 하위군 분석을 수행하였다. 먼저 간경화가 있는 대상자의 결과는 전체 대상자 결과와 유사하였는데, 간암 발생위험의 경우 약물순응도 수준에 따라 세 군 간의 유의미한 차이는 없었다. 다만 사망 또는 간이식 발생위험이 90% 이상 군에 비해 80% 미만 군(HR=1.38, 95% CI 1.28-1.49)과 80~89%(HR=1.33, 95% CI 1.23-1.43)군이 유의하게 높았고, 신부전 발생위험도 90% 이상 군에 비해 80% 미만 군(HR=2.66, 95% CI 2.20-3.23)과 80~89%(HR=1.44, 95% CI 1.16-1.78)군이 유의하게 높았다.

간경화가 없는 대상자의 결과도 간암 발생위험에 대해서는 약물순응도 수준에 따라 세 군 간의 유의미한 차이는 없었다. 위와 동일하게 사망 또는 간이식 발생위험이 90% 이상 군에 비해 80% 미만 군(HR=1.27, 95% CI 1.16-1.38)과 80~89%(HR=1.53, 95% CI 1.41-1.66)군이 유의하게 높았고, 신부전 발생위험도 90% 이상 군에 비해 80% 미만 군(HR=2.35, 95% CI 1.96-2.82)과 80~89%(HR=1.27, 95% CI 1.04-1.56)군이 유의하게 높았다.

표 4-13. 모니터링 지표 개발 대상자의 약물순응도별 임상결과 발생: IPTW

PDC <sup>1)</sup> (%)	N	간암			사망 또는 간이식			신부전		
		발생/ 100PY <sup>2)</sup>	HR <sup>3)</sup> (95% CI)	p value	발생/ 100PY	HR (95% CI)	p value	발생/ 100PY	HR (95% CI)	p value
<b>전체 대상자</b>										
80 미만	9,689	1.13	1.01 (0.96, 1.08)	0.66	1.52	1.32 (1.25, 1.40)	<0.001	0.43	2.47 (2.17, 2.82)	<0.001
80-89	10,197	1.29	1.06 (1.00, 1.12)	0.07	1.63	1.44 (1.36, 1.52)	<0.001	0.24	1.36 (1.18, 1.58)	<0.001
90 이상	32,089	1.35	reference		1.26	reference		0.19	reference	
p for trend				0.69	<0.001			<0.001		
<b>간경화가 있는 대상자</b>										
80 미만	1,961	3.07	1.01 (0.93, 1.10)	0.75	4.43	1.38 (1.28, 1.49)	<0.001	1.09	2.66 (2.20, 3.23)	<0.001
80-89	2,245	3.41	1.08 (1.00, 1.18)	0.06	4.01	1.33 (1.23, 1.43)	<0.001	0.54	1.44 (1.16, 1.78)	0.001
90 이상	8,573	2.94	reference		2.78	Reference		0.36	reference	
p for trend				0.79	<0.001			<0.001		
<b>간경화가 없는 대상자</b>										
80 미만	7,728	0.73	1.01 (0.93, 1.10)	0.88	0.89	1.27 (1.16, 1.38)	<0.001	0.29	2.35 (1.96, 2.82)	<0.001
80-89	7,952	0.80	1.01 (0.92, 1.10)	0.89	1.05	1.53 (1.41, 1.66)	<0.001	0.16	1.27 (1.04, 1.56)	0.02
90 이상	23,516	0.86	Reference		0.78	reference		0.13	reference	
p for trend				0.88	<0.001			<0.001		

1) PDC: proportion of days covered

2) PY: person-years

3) HR: hazard ratio



사망과 간이식을 Competing risk로 고려한 간암 발생위험은 전체 대상자, 간경화가 있는 대상자, 간경화가 없는 대상자 모두에서 세 군간 유의한 차이가 없었다.

표 4-14. 간암에 대한 Competing risk 분석 결과: 사망, 간이식

PDC <sup>1)</sup> (%)	전체 대상자		간경화가 있는 대상자		간경화가 없는 대상자	
	HR <sup>2)</sup> (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
80 미만	1.02 (0.96, 1.08)	0.58	1.02 (0.94, 1.01)	0.67	1.01 (0.93, 1.10)	0.81
80-89	1.05 (0.99, 1.11)	0.13	1.08 (0.99, 1.17)	0.07	1.00 (0.92, 1.09)	0.96
90 이상	reference		reference		reference	

1) PDC: proportion of days covered

2) HR: hazard ratio



## 고찰 및 결론

### 1. 요약

일차치료 약물요법의 연구대상자는 37,925명이었으며 이중 엔테카비어군은 18,359명(48.4%), 테노포비어군은 19,566명(51.6%)이었고, 매칭 이후에는 두 군 각각 17,423명이었다. 100 person-year당 합병증(간암, 사망 또는 간이식, 신부전) 발생은 엔테카비어군이 테노포비어군보다 높았고, 콕스비레위험모형으로 분석한 결과에서도 합병증(간암, 사망 또는 간이식, 신부전) 발생 위험은 엔테카비어군이 테노포비어군보다 높았다.

이차치료 약물요법의 연구대상자는 29,480명이었으며 이중 아데포비어군은 10,227명(34.7%), 테노포비어군은 19,253명(65.3%)이었고, 매칭 이후에는 두 군 각각 10,227명이었다. 콕스비레위험모형으로 분석한 결과, 간암의 발생 위험은 아데포비어군에 비해 테노포비어군에서 유의하게 높았으나 사망 또는 간이식과 신부전 발생 위험의 경우에 두 군간 유의한 차이가 나타나지 않았다.

모니터링 지표 개발을 위한 연구대상자는 51,975명이었으며 이중 PDC를 기준으로 80% 미만 군은 9689명(18.6%), 80~89%군은 10,197명(19.6%), 90% 이상 군은 32,089명(61.7%)이었다. 콕스비레위험모형으로 분석한 결과에서는 사망 또는 간이식과 신부전 발생 위험의 경우에 90% 이상 군이 다른 두 군에 비해 유의하게 낮았으나, 간암 발생 위험의 경우에는 세 군간 유의한 차이가 없었다. IPTW가 적용된 분석에서도 유사한 결과가 도출되었다.

### 2. 고찰

만성 B형간염 바이러스는 숙주 간세포의 핵안에 주형인 cccDNA를 만들어 두고 증식하므로, 항바이러스제들은 핵 외부 세포질에서의 바이러스 증식 후단부만 차단하고 cccDNA는 차단하지 못한다. 따라서 만성 B형간염에서 완치(HBsAg 혈청 소실)는 연간 약 0.3%에 불과한 실정이다. HBsAg 혈청 소실 전에 치료를 중단하면 5년 내 약 80%

이상의 환자들에게서 간염이 재발하는데, 간염이 재발할 경우 간경변증으로의 진행 및 간세포암 발생의 위험이 높아지므로 거의 대부분의 환자들에서 평생 투약 치료가 필요하다.

일차 치료약제들 중 2007년 이전에 주로 사용되던 라미부딘, 클레부딘, 텔레부딘 등은 사용 중 저항내성 돌연변이가 빈번하게 발생하여, 이 약제 내성환자에서는 이차치료로서 다양한 병합요법이 광범위하게 사용되고 있다. 연간 병합요법으로 지출되는 건강보험공단 급여액은 약 6백억 원 정도로 추정되는데, 장기적인 병합요법은 치료비용 증가뿐만 아니라 잠재적인 약제 부작용 발생률을 증가시킬 수 있다는 점이 중요하다.

선행연구에서는 만성 B형간염 경구 항바이러스제 사용에 따른 종류별 단기 위험을 내성, 신독성, 근염, 잠재적 종양발생 등으로 보고하고 있다. 그러나 관련연구들이 대부분 소규모 환자를 대상으로 단기 추적 관찰하는 데에 그쳤기 때문에 장기사용에 따른 합병증 위험이 파악되지 않았다.

테노포비어의 잠재적 합병증으로는 연간 골밀도가 약 1.5% 감소하고, 신기능의 저하 및 저인산혈증(Hypophosphatemia)의 발생이 보고되었다. 엔테카비어는 개발 당시 비임상 동물 실험에서 대조군에 비해 실험군의 종양이 유의하게 많이 발생하였으나, 사람 대상 임상시험 및 시판 후에 조사한 연구에서 종양 발생이 유의하게 증가하였다는 보고는 없었다.

### 3. 연구 의의 및 한계점

본 연구의 결과를 해석할 때 고려해야 할 한계점은 다음과 같다.

첫째, 건강보험자료, 건강검진자료, 자격자료, 사망자료 등 변수가 제한적인 공공자료를 이용하여 후향적 코호트를 구축하여 수행하였다는 한계가 있다.

둘째, 결과를 해석할 때 연구대상 항바이러스제의 급여시작 시점이 각각 상이하야, 항바이러스제 간 비교의 추적관찰기간이 짧다는 점을 고려해 결과를 해석해야 한다.

셋째, 약물 순응도는 건강보험자료의 처방 및 조제 내역을 이용하여 실제 복용 여부를 파악하는데 한계가 있다. 또한 약물 순응도 구간을 좀 더 세분화하여 구간별 위험도를 상세하게 제시하는 것이 필요하나, 구간별 대상자 수가 충분하지 못하여 수행하지 못했다.

이상의 제한적인 자료원 사용 및 관찰기간 등의 한계점을 극복하기 위해 통계·약물역학·임상전문가에게 통계방법론 및 임상적 부분을 자문하는 과정을 거쳤고, 그 결과를 자료 분석 및 결과 해석 등에 반영하여 한계점을 보완하고자 하였다. 최근까지 여러 연구에서 보고된 항바이러스제의 장기 안전성 또는 합병증 발생은 대부분 서양인을 대상으

로 한 단기 연구의 결과가 대부분이었다. 본 연구에서는 국내 임상현장에서 만성 B형간염 일차치료 약물요법과 이차치료 약물요법의 항바이러스제 안전성을 확인하였다. 또한 합병증 위험도를 감소시키기 위해 모니터링 지표를 제시하였기에, 국내환자를 대상으로 한 이러한 관찰 연구결과는 향후 만성 B형간염 치료에 대한 권고지침 마련을 위한 유용한 근거 자료로 활용될 것으로 판단된다.

## 4. 결론 및 제언

본 연구는 국내 공공자료를 이용하여 실제 임상현장에서 만성 B형간염 환자의 일차치료 약물요법 및 이차치료 약물요법에 따른 합병증 발생의 위험도를 파악하였다. 일차치료군의 경우 간암 발생 위험도에는 비교군 간 유의한 차이가 없었으나 사망 또는 간이식 및 신부전 발생위험의 경우, 테노포비어군이 엔테카비어군보다 합병증 발생 위험이 적었다. 이차치료 약물요법에서는 테노포비어 단독·병용군이 아데포비어 병용군보다 간암 발생의 위험은 낮았으나 사망 또는 간이식 및 신부전 발생 위험의 경우에 군 간 유의한 차이가 나타나지 않았다. 모니터링 지표 개발을 위해 엔테카비어 사용 환자를 약물순응도에 따라 분석한 결과에서는 약물순응도 90% 이상인 군이 80~89%군, 80% 미만인 군에 비해 합병증 발생 위험이 낮았다. 본 연구는 전 국민을 포괄하는 자료를 연계하여 대규모 만성 B형간염 환자를 대상으로 주요한 치료법이 간암, 사망 또는 간이식, 신부전 발생 위험에 미치는 영향을 평가하였기에 중요한 의학적 근거로 활용될 수 있을 것으로 판단된다. 다만 본 연구는 변수가 제한적인 공공자료를 이용한 후향적 코호트 연구로서 한계점이 있기에 향후 발전적 연구를 위하여 충분한 임상변수 및 추적관찰 기간이 확보된 연구 수행이 반드시 필요할 것이다.

# VI

## 참고문헌

국민건강영양조사 제6기 2차년도(2014). 보건복지부·질병관리본부. 2015.

만성B형간염 진료가이드라인. 대한간학회. 2015.

메디파나뉴스. ‘처방약 상위권 순위 지각변동...바라크루드 3위, 1위는?’, 2016.4.21. 기사

통계청 사망원인 통계 발표 자료. 통계청. 2015.

Austin PC. A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. *Statistics in Medicine*. 2008;27:2037-49

Chotiyaputta W, Peterson C, Ditah FA, Goodwin D, Lok AS. Persistence and adherence to nucleos(t)ide analogue treatment for chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2011;54:12-8.

Chotiyaputta W, Hongthanakorn C, Oberhelman K, Fontana RJ, Licari T, Lok AS. Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs (VBT). *Journal of Viral Hepatitis*. 2012;19:205-12.

de Martel C, Maucort-Boulch D, Plummer M, Franceschi S. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015;62:1190-1200.

Dienstag JL, Hepatitis B virus infection. *The New England Journal of Medicine*. 359;14:1486.

European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines:

- Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012 ;57(1):167-85.
- European Association For The Study Of The Liver. European EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(2):370-398.
- Lee KS, Chang HS, Lee SM, Park EC. Economic Burden of Cancer in Korea during 2000-2010. *Cancer Res Treat* 2015;47:387-398.
- Lieveld FI, Vlerken LG, Siersema PD, Erpecum KJ. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review. *Annals of Hepatology.* 2013;12(3):380-391.
- Lim YS, Yoo BC, Byun KS, Kwon SY, Kim YJ, An J, Lee HC, Lee YS. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut.* 2016;65(6)1042-51.
- Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, et al., Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;63(1):284-306.
- Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A check list for medication compliance and persistence studies using retrospective database. *Value Health* 2007;10(1):3-12
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016 Jan;63(1):261-83.
- World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015.

# VII

## 부록

### 부록표 1. 진단상병코드(제외기준)

질병분류	상병코드	산정특례코드
D형간염	B18.0	
C형간염	B18.2	
급성바이러스 간염	B15,B16,B17	
에이즈	B20,B21,B22,B23,B24	
장기이식 또는 골수이식	Z94,T86	V005,V013,V014,V015
간이식	Z94.4,T86.4.	V013
간암	C22	V193
신부전	N10,N11,N12,N15,N16,N17,N18,N19,N25,N28,N29,R 398,R34,R798,E720,E833	

### 부록표 2. 간염 항바이러스제 주성분

약제성분	주성분코드
Tenofovir 300mg/day	248100ATB, 493901ATB, 599900ATB, 623400ATB
Entecavir 0.5mg/day	487201ASY, 487202ATB, 487202ATD
Entecavir 1mg/day	487203ATB, 487203ATD, 487230ASY
Lamivudine	180901ASY, 180901ATB, 180902ATB, 180930ASY, 513100ATB, 517300ATB, 641600ATB,
Adefovir	457501ATB
Telbivudine	506001ATB
Clevudine	487801ACH, 487802ACH, 487803ACH,



**발행일** 2018. 5. 31.

**발행인** 이영성

**발행처** 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.  
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로  
사용하거나 판매할 수 없습니다.

**ISBN : 978-89-6834-444-2**