

2026 대한간학회

만성 B형간염

체계적 문헌 고찰 기반
진료 가이드라인(별책)





CONTENTS

권고문 요약	5
서론	6
핵심질문 1	11
만성 B형간염 환자에서 HBV DNA 레벨에 따른 간세포암종 (이하 간암) 발생 위험은 어떻게 다른가?	
핵심질문 2	45
회색 시대(gray zone) 혹은 불확정기(indeterminate) 환자들의 임상경과는 어떠하며, 항바이러스제 치료가 임상경과를 호전시킬 수 있는가?	
핵심질문 3	75
만성 B형간염 환자에서 경구용 항바이러스제 간에 간암 발생 위험의 차이가 존재하는가?	
참고문헌	108

TABLE & FIGURE CONTENTS

표 1.	2026 대한간학회 만성 B형간염 체계적 문헌 고찰 기반 진료가이드라인(별책) 진행 경과	10
표 2.	체계적 문헌 고찰 및 메타분석에 포함된 연구 요약	13
표 3.	HBV DNA 그룹별 간암 발생률 요약	17
표 4.	민감도 분석: HBV DNA 그룹화 기준에 따른 발생률 변화	23
표 5.	층화 분석: 항바이러스 치료 여부에 따른 HBV DNA level별 간암 발생률	29
표 6.	층화 분석: HBeAg 상태에 따른 HBV DNA level별 간암 발생률	30
표 7.	층화 분석: ALT 수준에 따른 HBV DNA level별 간암 발생률	31
표 8.	HBV DNA level 범주별 간암 발생 위험의 통합 분석	32
표 9.	메타회귀 분석: HBV DNA level 범주에 따른 간암 발생 위험	33
표 10.	체계적 메타분석에 포함된 연구 요약	50
표 11.	체계적 문헌 고찰 및 메타분석에 포함된 연구	79
표 12.	네트워크 메타분석의 비일관성 평가: 간암 발생 위험의 전체 및 국소 검정	82
표 13.	약제별 및 세부 그룹별 간암 발생 위험 분석 결과(엔테카비어 대비)	83
그림 1.	HBV DNA 그룹별 간암 발생률	22
그림 2.	민감도 분석: HBV DNA 기준 변경에 따른 HBV DNA 그룹별 간암 발생률	28
그림 3.	연간 간암 통합 발생률	55
그림 4.	연간 간경변증 통합 발생률	56
그림 5.	전체 환자 분석	85
그림 6.	간경변증 유무에 따른 간암 발생 위험 비교	87
그림 7.	연구 규모에 따른 간암 발생 위험 비교	90
그림 8.	연구 자료 출처에 따른 간암 발생 위험 비교	91
그림 9.	약제 등록 기간이 동일한 연구의 간암 발생 위험 비교	93



권고문 요약



KQ1

핵심 질문 만성 B형간염 환자에서 HBV DNA 레벨에 따른 간세포암종(이하 간암) 발생 위험은 어떻게 다른가?

요약문

만성 B형간염 환자에서 HBV DNA level은 간암 발생 위험과 유의한 관련이 있으며, 특히 중등도 HBV DNA level(주 분석: 3.3-7 log₁₀ IU/mL, 민감도 분석: 3.3-8 log₁₀ IU/mL)을 보이는 환자군에서 간암 위험이 가장 높다. (근거 수준: high)

KQ2

핵심 질문 회색 지대(gray zone) 혹은 불확정기(indeterminate) 환자들의 임상경과는 어떠한가, 항바이러스제 치료가 임상경과를 호전시킬 수 있는가?

권고문

회색 지대 환자, 특히 중등도바이러스혈증(혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL 이상 8 log₁₀ IU/mL 이하) 환자는 간질환 진행 및 간암 위험도를 줄이기 위해 항바이러스제 치료를 시작한다. (권고 등급: A, 근거 수준: moderate)

KQ3

핵심 질문 만성 B형간염 환자에서 경구용 항바이러스제 간에 간암 발생 위험의 차이가 존재하는가?

요약문

항바이러스제 치료를 받는 만성 B형간염 환자에서 테노포비어(테노포비어AF 및 테노포비어DF) 투여군은 엔테카비어 투여군에 비해 간암 발생 위험이 낮았다. (근거 수준: moderate) 베시포비어 투여군에서도 간암 발생 위험 감소가 관찰되었으나, 근거가 충분하지 않아 추가적인 연구가 필요하다. (근거 수준: low)



서론



1. 배경

만성 B형간염은 우리나라를 포함한 전 세계적으로 중요한 공중보건학적 문제로, 간경변증 및 간세포암종(이하 간암) 발생의 주요 원인 질환이며 간관련 사망 위험을 높이는 중요한 원인이다. 현재 B형간염 바이러스의 증식을 억제할 수 있는 항바이러스 치료제들이 개발되어 있으며, 항바이러스 치료를 통해 B형간염 바이러스의 증식을 억제할 경우 간질환의 진행을 지연시키고 간암 발생 위험을 감소시킬 수 있음이 다수의 임상 연구를 통해 입증되어 왔다. 그러나 치료의 발달에도 아직 B형간염 바이러스 자체를 인체로부터 박멸시킬 수 있는 효과적인 항바이러스제는 없고, 바이러스 증식을 효과적으로 억제할 수 있는 경구용 항바이러스제는 매우 장기간 치료가 필요하며, 만성 B형간염 환자들의 임상경과는 매우 다양하다. 이에 따라 만성 B형간염 환자의 자연경과를 파악하고, 간관련 합병증 발생 위험을 낮추기 위한 항바이러스 치료의 이득이, 항바이러스 치료에 따른 위해를 상회하는 환자들을 파악하고 적절하게 치료하여, 만성 B형간염 환자들의 장기 예후를 개선하는 것은 B형간염 환자들의 관리에 핵심적인 요소이다. 2022년 대한간학회 만성

B형간염 진료가이드라인이 개정된 이래 B형간염과 관련된 많은 연구 결과들이 축적되어 왔으며, 이에 진료가이드라인을 개정하기로 결정하였다. 진료가이드라인 위원회에서는 진료가이드라인에 포함되어야 하는 핵심질문 중에 근거가 부족하거나 체계적 문헌 고찰이 필요한 주제를 선정하여, 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 통해 근거 기반 진료가이드라인 작성에 근거를 제시하고자 하였다.

2. 체계적 문헌 고찰 실무위원회

체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 위하여 방법론 전문가 1인(최미영, 한국보건 의료 연구원, NECA)과 임상 전문가 9인(김기애, 남희철, 신동현, 유정주, 이한아, 이효영, 전영은, 최광현, 최원목)으로 실무위원회를 구성하였다.

3. 핵심질문의 선정

핵심질문은 B형간염 진료가이드라인 개정 위원 전체회의를 통해 도출하였으며, 이 중 체계적 문헌 고찰 및 메타분석이 필요한 핵심질문 3가지를 선정하였다.

질문내용

- | | |
|---------|---|
| 핵심질문 #1 | 만성 B형간염 환자에서 HBV DNA 레벨에 따른 간암 발생 위험은 어떻게 다른가? |
| 핵심질문 #2 | 회색 시대(gray zone) 혹은 불확정기(indeterminate) 환자들의 임상경과는 어떠하며, 항바이러스제 치료가 임상경과를 호전시킬 수 있는가? |
| 핵심질문 #3 | 만성 B형간염 환자에서 경구용 항바이러스제 간에 간암 발생 위험의 차이가 존재하는가? |

4. 개발 과정

체계적 문헌 고찰은 Cochrane 연구그룹에서 권고하는 방법론을 따라 핵심질문

선정 및 프로토콜을 PICO(대상, 중재, 대조군, 결과)를 명확히 하고, 연구 시작 전 계획서를 작성하였다. 어떤 연구를 포함할 것인지 사전에 기준을 세웠으며, 방법론 전문가에 의해 다음 4개의 데이터베이스(PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science)를 검색하였다. 검색된 문헌은 핵심질문당 각각 2명의 임상 전문가가 독립적으로 문헌을 평가, 선별하였고, 문헌 선정 과정에서 2명의 임상 전문가에 의하여 일치되지 않는 문헌이나, 결정이 어려운 문헌에 대해서는 실무위원회 회의를 통해 결정하였다. 선정된 문헌에서 필요한 수치와 정보는 표준화된 양식에 따라 추출하였으며, 각 연구의 비뚤림 위험을 평가하였고, 메타분석을 수행하고, GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) 방법론을 통해 근거 수준을 결정하였다.

5. 핵심질문별 근거 요약 및 권고문 작성

핵심질문별로 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 통해 산출된 근거의 질 수준(quality of evidence)은 수정된 GRADE 체계에 의하여 분류하였다. 문헌의 연구 유형에 따라, 무작위 대조군 연구는 높은 근거 수준에서, 관찰 연구는 낮은 근거 수준에서 시작한 후 연구의 질에 영향을 주는 요소를 고려하여 해당 연구의 근거 수준을 올리거나 내리는 방법을 이용하였다. 개별 결과별 근거 수준은 효과의 추정치가 실제 효과에 가깝다는 것을 매우 확신할 수 있는 경우를 높음(high)으로, 효과의 추정치에 대한 확신을 중등도로 할 수 있거나, 효과의 추정치는 실제 효과에 근접할 것으로 보이지만 상당히 다를 수도 있는 경우를 중등도(moderate)로, 효과의 추정치에 대한 확신이 제한적이거나, 실제 효과는 효과 추정치와 상당히 다를 수 있는 경우를 낮음(low)으로, 효과의 추정치에 대한 확신이 거의 없거나, 실제 효과는 효과의 추정치와 상당히 다른 경우를 매우 낮음(very low)으로 분류하여, 이 중 하나로 결정하였다. 관찰 연구를

합성한 핵심질문 1과 핵심질문 3의 경우에는 근거 요약을 작성하였고, 이에 따른 근거 수준을 제시하였으며, 핵심질문 2의 경우에는 근거 수준 및 권고 등급을 제시하였다. 권고 등급은 GRADE 방법론에서 고려하는 4가지 요소(근거 수준, 효과 크기, 환자의 가치와 선호도, 자원)를 고려하여 방향과 강도를 결정하였다. 해당 치료의 이득과 위해, 근거 수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 대부분의 임상 상황에서 강하게 권고되는 경우(강한 권고, A, strong), 해당 치료의 사용은 임상 상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 달라질 수 있어, 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택해야 하는 경우(조건부 권고, B, conditional), 해당 치료의 위해가 이득보다 더 클 수 있고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 일부 상황 또는 조건에서는 시행을 권고하지 않는 경우(조건부 시행 반대, C, conditional against), 해당 치료의 위해가 이득보다 더 크고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 대부분의 임상 상황에서 시행을 권고하지 않는 경우(시행 반대, D, strong against), 근거가 너무 부족하여 판단 불가한 경우엔 보류(권고 보류, I, inconclusive)로 분류하였다.

6. 이해상충 관계의 확인

개발초기부터 개발실무위원들의 이해상충을 확인하였으며, 체계적 문헌 고찰과 메타분석과 관련된 재정적 요인이나 비재정적 요인에서 진료지침 개발과 관련하여 참여 배제나 이해상충을 가진 위원이 없었으며, 개발 과정 중과 최종 종료 시 재확인한 결과에서도 특별한 변화가 없었다.

7. 자금원과 독립성

본 체계적 문헌 고찰과 메타분석에는 가이드라인 위원회에서의 재정적 지원이

있었으나, 분석은 독립적으로 시행되었다.

표 1. 2026 대한간학회 만성 B형간염 체계적 문헌 고찰 기반 진료가이드라인(별책) 진행 경과

2025년 5월 1일	1차 실무위원회 회의
2025년 5월 31일	2차 실무위원회 회의
2025년 6월 12일	3차 실무위원회 회의
2025년 7월 24일	4차 실무위원회 회의
2025년 8월 6일	5차 실무위원회 회의
2025년 8월 29일	6차 실무위원회 회의
2025년 10월 23일	7차 실무위원회 회의
2025년 11월 27일	8차 실무위원회 회의
2025년 12월 8일	9차 실무위원회 회의
2026년 1월 16-17일	10차 실무위원회 워크숍
2026년 2월 26일	11차 실무위원회 회의
2026년 3월 5일	자문위원회(대한간학회 사무국 하이브리드)
2026년 3월 25일	12차 실무위원회 회의
2026년 4월 22일	대한간학회 공청회 개최(온라인)
2026년 6월 13일	대한간학회 The Liver Week 2026 발표



핵심질문 1

○○○○

만성 B형간염 환자에서 HBV DNA 레벨에 따른 간암 발생 위험은 어떻게 다른가?

[포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자(Population)	만성 B형간염(CHB) 환자
진단 방법(Index test)	혈청 HBV DNA 수치(Viral Load)
비교 대상(Comparison)	HBV DNA 농도 구간별 상호 비교
치료 결과(Outcome)	간암 발생률 및 발생 위험
연구 설계(Setting)	전향적 및 후향적 코호트 연구, 무작위 대조 시험(RCT)
대상 사용자(Target)	B형간염을 진료하는 임상 의 및 보건 정책 결정자

요약문

만성 B형간염 환자에서 HBV DNA level은 간암 발생 위험과 유의한 관련이 있으며, 특히 중등도 HBV DNA level(주 분석: 3.3-7 log₁₀ IU/mL, 민감도 분석: 3.3-8 log₁₀ IU/mL)을 보이는 환자군에서 간암 위험이 가장 높다. (근거 수준: high)

1. 관련 근거와 근거 수준

1) 배경

만성 B형간염은 전 세계적으로 간경변증과 간암의 주요 원인질환 중 하나이며, 질병의 자연경과는 바이러스 증식 상태와 숙주 면역반응의 상호작용에 의해 결정된다. 이 중 혈중 HBV DNA level은 바이러스 증식의 정도를 반영하는 핵심 지표로, 간섬유화 진행, 간경변증 발생 그리고 간암 발생 위험과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 특히 간암은 만성 B형간염 환자의 장기 예후를 결정짓는 가장 중요한 합병증으로, 발생 시 생존율이 급격히 감소한다는 점에서 조기 위험 평가와 예방 전략 수립이 매우 중요하다.

기존의 대규모 코호트 연구들은 HBV DNA level이 높을수록 간암 발생 위험이 증가한다는 용량-반응 관계(dose-response relationship)를 보고해 왔다. 이러한 근거를 바탕으로, 현재의 주요 진료지침에서는 HBV DNA level을 항바이러스 치료 적응증 및 추적 관찰 전략 결정의 중요한 기준으로 활용하고 있다. 그러나 중등도 HBV DNA level을 보이는 환자군은 alanine aminotransferase (ALT) 수치가 정상 또는 경미하게 상승한 경우가 많아, 현행 치료 기준상 치료 대상에서 제외되거나 상대적으로 낮은 위험군으로 인식되는 경우가 적지 않다. 반면 일부 연구에서는 이러한 환자군에서 간암 발생 위험이 예상보다 높게 관찰되었으며, 오히려 매우 높은 HBV DNA level을 보이는 환자군보다 더 높은 위험을 보인다는 비선형적 관계가 제시되기도 하였다. 이로 인해 HBV DNA와 간암 위험 간의 관계가 단순한 선형 증가가 아닐 가능성이 제기되고 있다.

그러나 지금까지 보고된 연구들은 대상 환자의 임상 단계, hepatitis B e antigen (HBeAg) 상태, ALT 수준, 항바이러스 치료 여부 및 정의된 HBV DNA cut-off 값의 차이로 인해 결과의 이질성이 크며, 개별 연구 결과만으로는 HBV DNA level에 따른

간암 위험을 종합적으로 판단하는 데 한계가 있다. 이에 본 보고서는 만성 B형간염 환자에서 HBV DNA level에 따른 간암 발생 위험을 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 통해 정량적으로 평가하고, HBV DNA level 범주별 간암 발생률과 위험도를 비교함으로써, 임상 현장에서의 위험 층화(risk stratification), 간암 감시 전략 수립 그리고 향후 진료지침 개정에 활용 가능한 근거를 제시하고자 한다.

2) 근거 합성 결과

본 진료가이드라인 개정위원회는 만성 B형간염 환자에서 HBV DNA level에 따른 간암 발생 위험을 평가하기 위해 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 시행하였으며, 총 46개 연구, 130,200명의 환자가 포함되었다(표 2).

표 2. 체계적 문헌 고찰 및 메타분석에 포함된 연구 요약

No.	Study	Year	Study design	Study region	Patient number
1	Seong et al. ¹ (2020)	2022	Retrospective cohort	Korea	651
2	Bonacci et al. ² (2018)	2018	Retrospective cohort	Spain	287
3	Gordon et al. ³ (2014)	2014	Retrospective cohort	United States	2,671
4	Huang et al. ⁴ (2023)	2023	Retrospective cohort	Multinational (USA, Europe, Asia)	855
5	Choi et al. ⁵ (2025)	2025	Retrospective cohort	Multinational (Korea, Hong Kong, and Taiwan)	20,826
6	Chen et al. ⁶ (2011)	2011	Prospective cohort	Taiwan	3,160
7	Wong et al. ⁷ (2010)	2010	Prospective cohort	Hong Kong	1,429
8	Lim et al. ⁸ (2025)	2025	Randomized controlled trial	Korea, Taiwan	734

표 2. 계속

No.	Study	Year	Study design	Study region	Patient number
9	Tseng et al. ⁹ (2024)	2024	Retrospective cohort	Taiwan, Japan	1,717
10	Sinn et al. ¹⁰ (2015)	2015	Retrospective cohort	Korea	385
11	Tseng et al. ¹¹ (2012)	2012	Prospective cohort	Taiwan	2,688
12	Choi et al. ¹² (2019)	2019	Retrospective cohort	Korea	5,414
13	Kim et al. ¹³ (2018)	2018	Retrospective cohort	Korea	1910
14	Chan et al. ¹⁴ (2008)	2008	Prospective cohort	Hong Kong	1,006
15	Ohata et al. ¹⁵ (2004)	2004	Retrospective cohort	Japan	73
16	Kumada et al. ¹⁶ (2010)	2010	Retrospective cohort	Japan	381
17	Choi et al. ¹⁷ (2022)	2022	Retrospective cohort	Korea	2,073
18	Oliveri et al. ¹⁸ (2017)	2017	Prospective cohort	Italy	153
19	Kumada et al. ¹⁹ (2021)	2021	Retrospective cohort	Japan	160
20	Koc et al. ²⁰ (2022)	2022	Retrospective cohort	Western Europe (Belgium, Netherlands, Germany)	443
21	Yang et al. ²¹ (2023)	2023	Retrospective cohort	Korea	627
22	Kim et al. ²² (2017)	2017	Retrospective cohort	Korea	875
23	Shiha et al. ²³ (2024)	2024	Retrospective cohort	Egypt	1,825
24	Huang et al. ²⁴ (2022)	2022	Retrospective cohort	China	250

표 2. 계속

No.	Study	Year	Study design	Study region	Patient number
25	Lee et al. ²⁵ (2020)	2020	Retrospective cohort	Korea	747
26	Yang et al. ²⁶ (2025)	2025	Retrospective cohort	United States	1,198
27	Kim et al. ²⁷ (2024) (1)	2024	Retrospective cohort	Korea	6,949
28	Choi et al. ²⁸ (2024)	2024	Retrospective cohort	Korea	4,693
29	Koc et al. ²⁹ (2020)	2020	Retrospective cohort	Western Europe (Belgium, Netherlands)	413
30	Chun et al. ³⁰ (2024)	2024	Retrospective cohort	Korea	3,585
31	Gavilán et al. ³¹ (2024)	2024	Prospective cohort	Spain	446
32	Lee et al. ³² (2013)	2013	Prospective cohort	Taiwan	3,342
33	Lee et al. ³³ (2019)	2019	Retrospective cohort	Korea	773
34	Erken et al. ³⁴ (2022)	2022	Randomized controlled trial	Netherlands	151
35	Brouwer et al. ³⁵ (2016)	2016	Retrospective cohort	Multinational (Europe, Asia, Australia)	292
36	Yang et al. ³⁶ (2011)	2011	Prospective cohort	Multinational (Korea, Hong Kong, and Taiwan)	5,089
37	Chen et al. ³⁷ (2024)	2024	Retrospective cohort	Taiwan	16,895
38	Chen et al. ³⁸ (2006)	2006	Prospective cohort	Taiwan	3,653
39	Sinn et al. ³⁹ (2019)	2019	Retrospective cohort	Korea	3,624
40	Teng et al. ⁴⁰ (2021)	2021	Retrospective cohort	Taiwan	749

표 2. 계속

No.	Study	Year	Study design	Study region	Patient number
41	Nakazawa et al. ⁴¹ (2011)	2011	Prospective cohort	Japan	104
42	Kim et al. ⁴² (2024) (2)	2024	Retrospective cohort	Multinational (Korea, Hong Kong, and Taiwan)	13,378
43	Hoang et al. ⁴³ (2016)	2016	Retrospective cohort	United States and Taiwan	3,665
44	Huang et al. ⁴⁴ (2022)	2022	Retrospective cohort	United States and Taiwan	3,366
45	Zhou et al. ⁴⁵ (2023)	2023	Retrospective cohort	China	194
46	Xu et al. ⁴⁶ (2022)	2022	Prospective cohort	China	6,301

① HBV DNA 그룹별 간암 발생률 요약

HBV DNA level에 따른 간암 발생률을 분석한 결과, HBV DNA 수준에 따라 간암 발생률에 뚜렷한 차이가 관찰되었다. 낮은 HBV DNA level(약 3.3 log₁₀ IU/mL 미만)에서는 간암 발생률이 100 person-year (PY)당 0.304건(95% 신뢰구간, 0.248-0.361)으로 나타났다. 반면, 중등도 HBV DNA level(3.3-7 log₁₀ IU/mL)에서는 발생률이 100 PY당 0.859건(95% 신뢰구간, 0.751-0.966)으로, 세 군 중 가장 높게 관찰되었다. 높은 HBV DNA level (>7 log₁₀ IU/mL)을 보인 군의 간암 발생률은 100 PY당 0.409건(95% 신뢰구간, 0.307-0.511)으로, 중등도 HBV DNA군보다는 낮았으나 낮은 HBV DNA군보다는 높은 수준을 보였다. 각 HBV DNA level 범주별 발생률 분석에서 이질성의 통계량 값은 I² 91-94%로 연구 간 이질성은 높은 수준으로 나타났으며, 모든 군에서 통계적으로 유의한 결과를 보였다(P<0.01) (표 3, 그림 1).

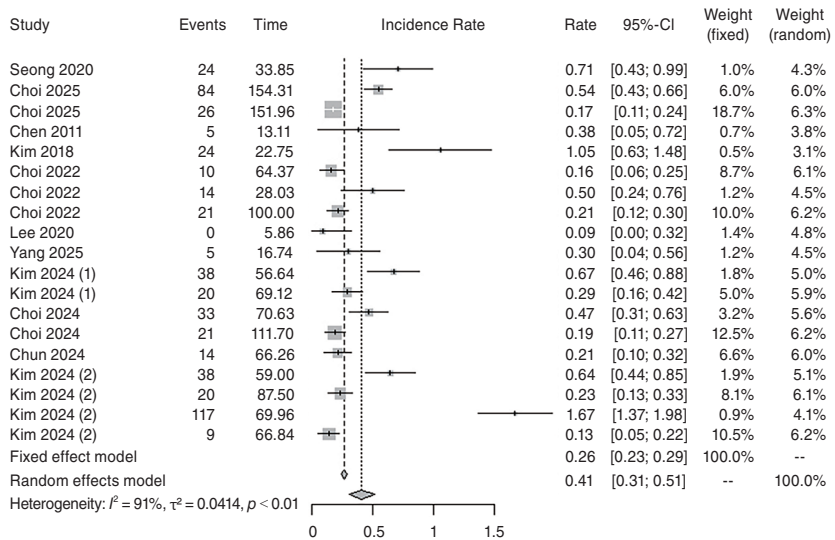
표 3. HBV DNA 그룹별 간암 발생률 요약

DNA group	Number of studies	Incidence rate (per 100 person-year)	I ²	P-value
Low group (~log ₁₀ 3.3)	33	0.304 (95% CI, 0.248-0.361)	94%	<0.01
Moderate group (log ₁₀ 3.3-7)	34	0.859 (95% CI, 0.751-0.966)	94%	<0.01
High group (>log ₁₀ 7)	11	0.409 (95% CI, 0.307-0.511)	91%	<0.01

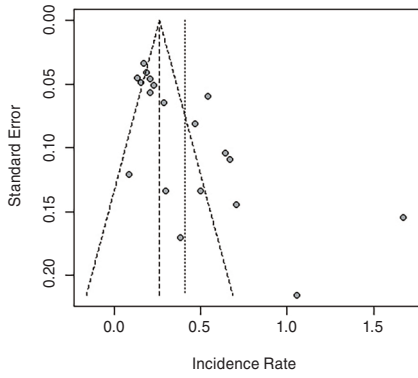
HBV, hepatitis B virus; CI, confidence interval.

(A) HBV DNA level: high group

Forest plot

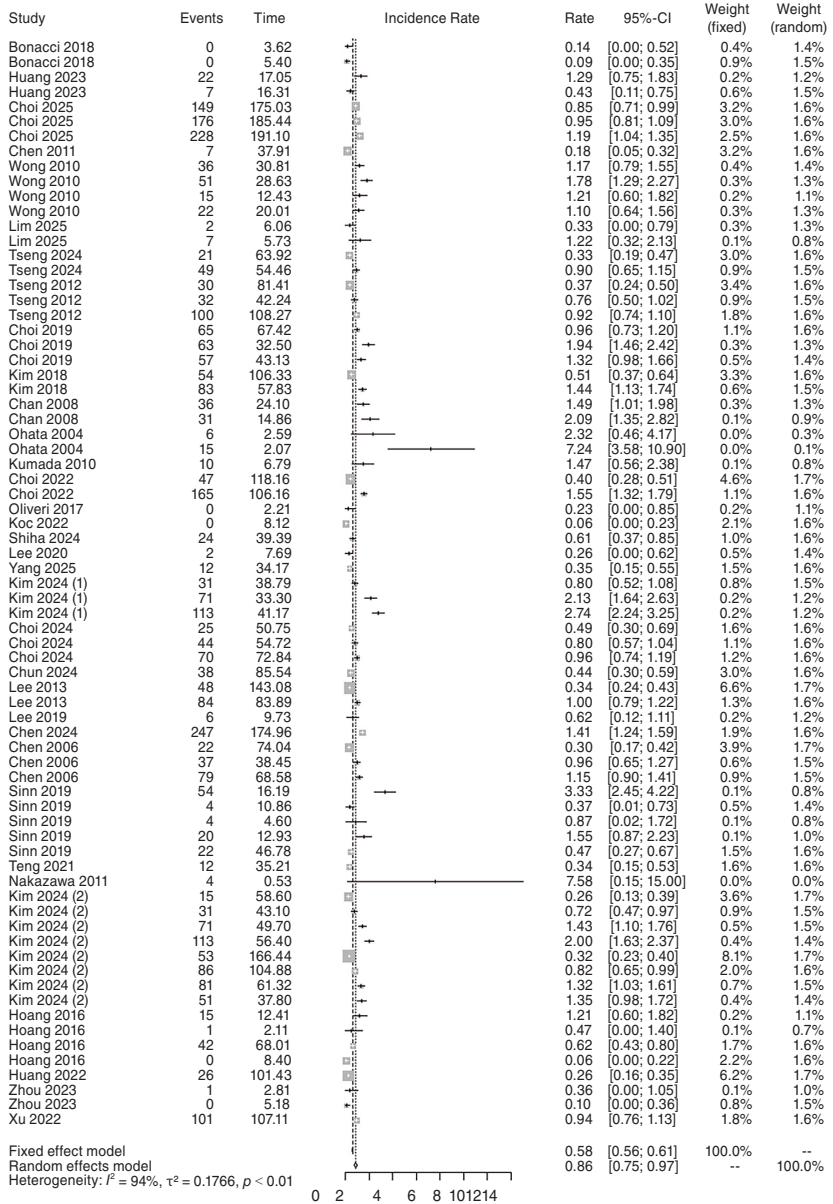


Funnel plot (AS-Thompson's test P -value<0.01)

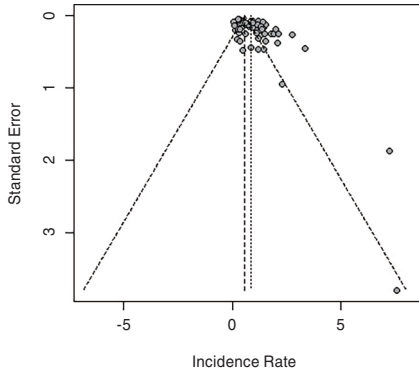


(B) HBV DNA level: moderate group

Forest plot

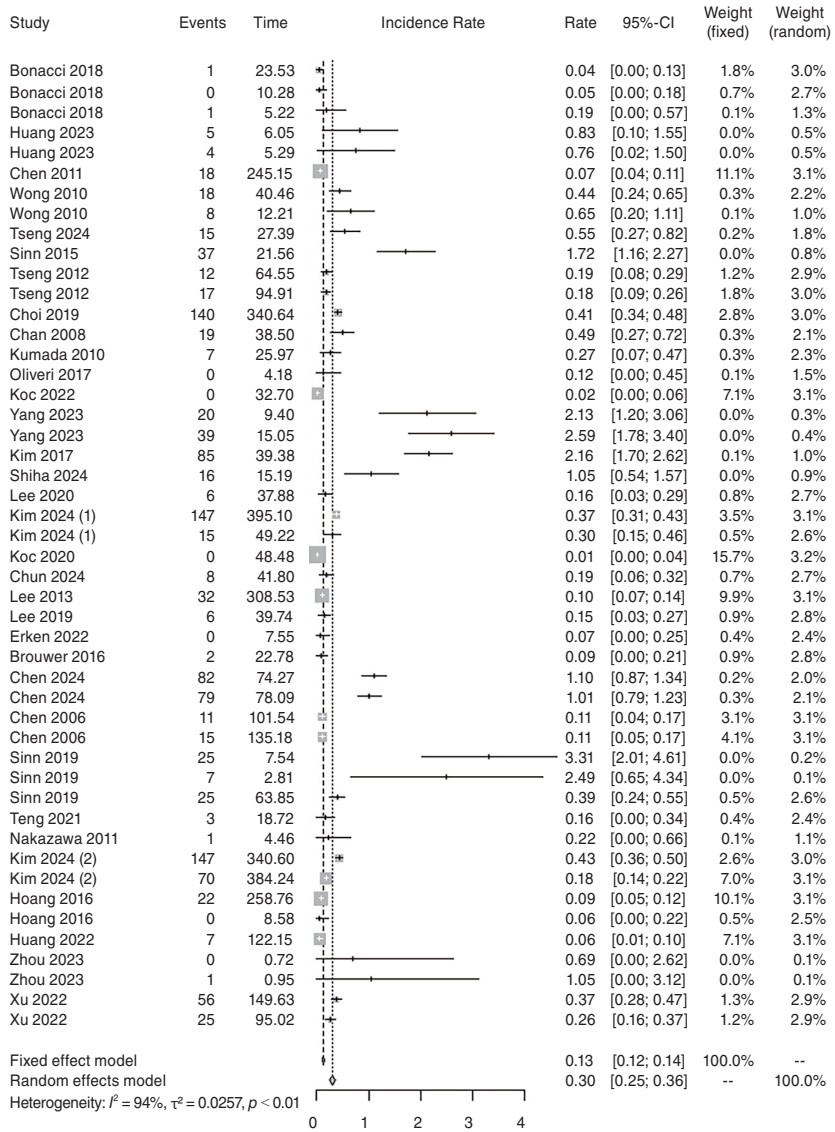


Funnel plot (AS-Thompson's test P -value<0.01)



(C) HBV DNA level: low group

Forest plot



Funnel plot (AS-Thompson's test P -value<0.01)

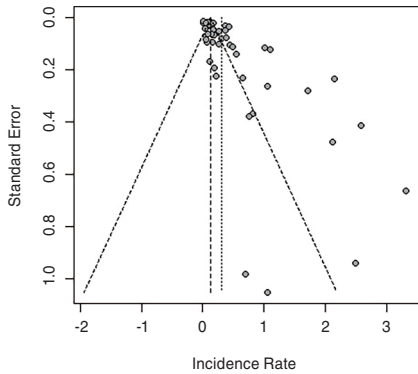


그림 1. HBV DNA 그룹별 간암 발생률. (A) HBV DNA level: high group, (B) HBV DNA level: moderate group, (C) HBV DNA level: low group. AS, Arcsine; HBV, hepatitis B virus; CI, confidence interval.

② 민감도 분석: HBV DNA 그룹화 기준에 따른 발생률 변화

HBV DNA level 정의의 차이에 따른 결과의 일관성을 확인하기 위해, 보다 엄격한 기준을 적용한 민감도 분석을 추가로 수행하였다. 표준 분석에서는 HBV DNA level을 낮은 군(약 $3.3 \log_{10}$ IU/mL 미만), 중등도군($3.3\text{--}7 \log_{10}$ IU/mL), 높은 군($>7 \log_{10}$ IU/mL)으로 구분하였다. 반면, 민감도 분석에서는 HBV DNA level의 cut-off를 보다 엄격하게 적용하여, 중등도군을 $3.3\text{--}8 \log_{10}$ IU/mL, 높은 HBV DNA군을 $8 \log_{10}$ IU/mL 초과로 재정의하였다.

민감도 분석에서 낮은 HBV DNA군의 간암 발생률은 100 PY당 0.347건(95% 신뢰구간, 0.280–0.415)으로 표준 분석과 유사한 수준을 보였다. 중등도 HBV DNA군의 발생률은 100 PY당 0.805건(95% 신뢰구간, 0.687–0.921)으로 여전히 가장 높은 값을 유지하였다. 반면, 높은 HBV DNA군에서는 발생률이 100 PY당 0.193건(95% 신뢰구간, 0.153–0.233)으로 상대적으로 낮게 관찰되었다. 이러한 민감도 분석 결과는 HBV DNA level의 cut-off 정의를 변경하더라도, 중등도

HBV DNA level에서 간암 발생률이 가장 높게 나타나는 경향이 일관되게 유지됨을 보여준다(표 4, 그림 2).

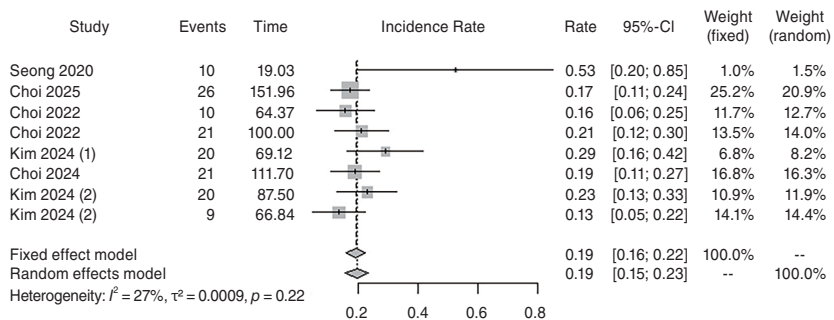
표 4. 민감도 분석: HBV DNA 그룹화 기준에 따른 발생률 변화

Standard analysis (flexible)			Sensitivity analysis (stricter)		
DNA group	Number of studies	Incidence rate (per 100 person-year)	DNA group	Number of studies	Incidence rate (per 100 person-year)
Low group (~3.3 log ₁₀ IU/mL)	33	0.304 (95% CI, 0.248–0.361)	Low group (~3.3 log ₁₀ IU/mL)	26	0.347 (95% CI, 0.280–0.415)
Moderate group (3.3–7 log ₁₀ IU/mL)	34	0.859 (95% CI, 0.751–0.966)	Moderate group (3.3–8 log ₁₀ IU/mL)	24	0.805 (95% CI, 0.687–0.921)
High group (>7 log ₁₀ IU/mL)	11	0.409 (95% CI, 0.307–0.511)	High group (>8 log ₁₀ IU/mL)	6	0.193 (95% CI, 0.153–0.233)

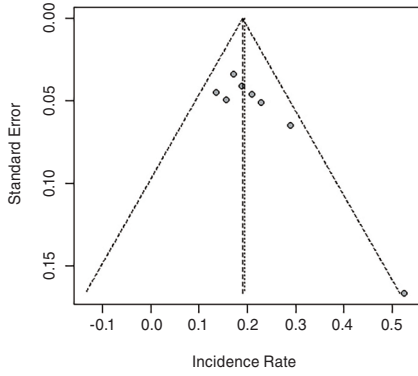
HBV, hepatitis B virus; CI, confidence interval.

(A) Sensitivity analysis: HBV DNA level: high group

Forest plot

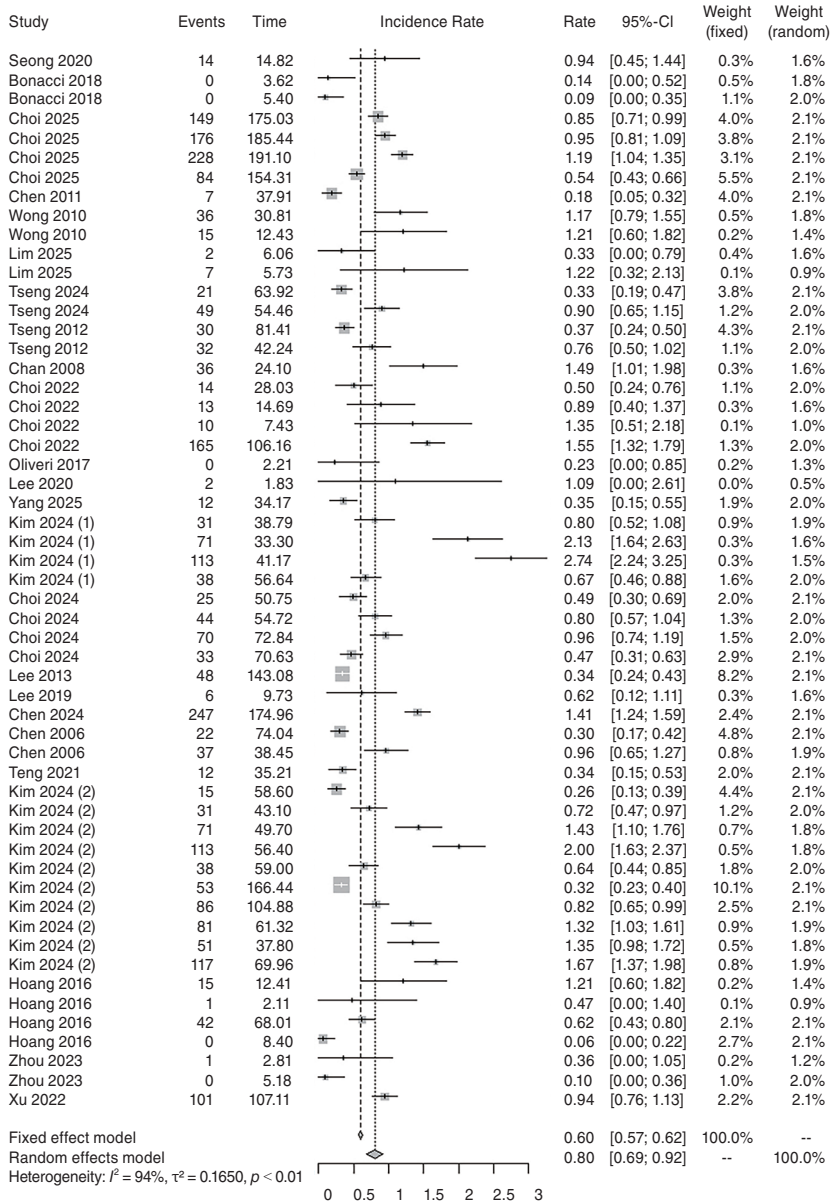


Funnel plot (AS-Thompson's test P -value<0.01)

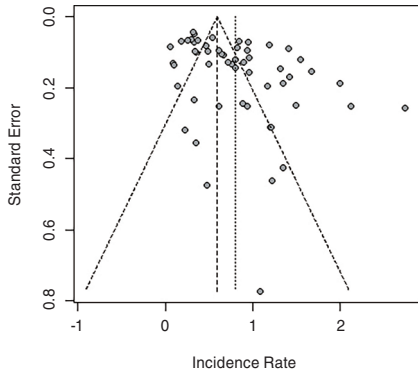


(B) Sensitivity analysis: HBV DNA level: moderate group

Forest plot

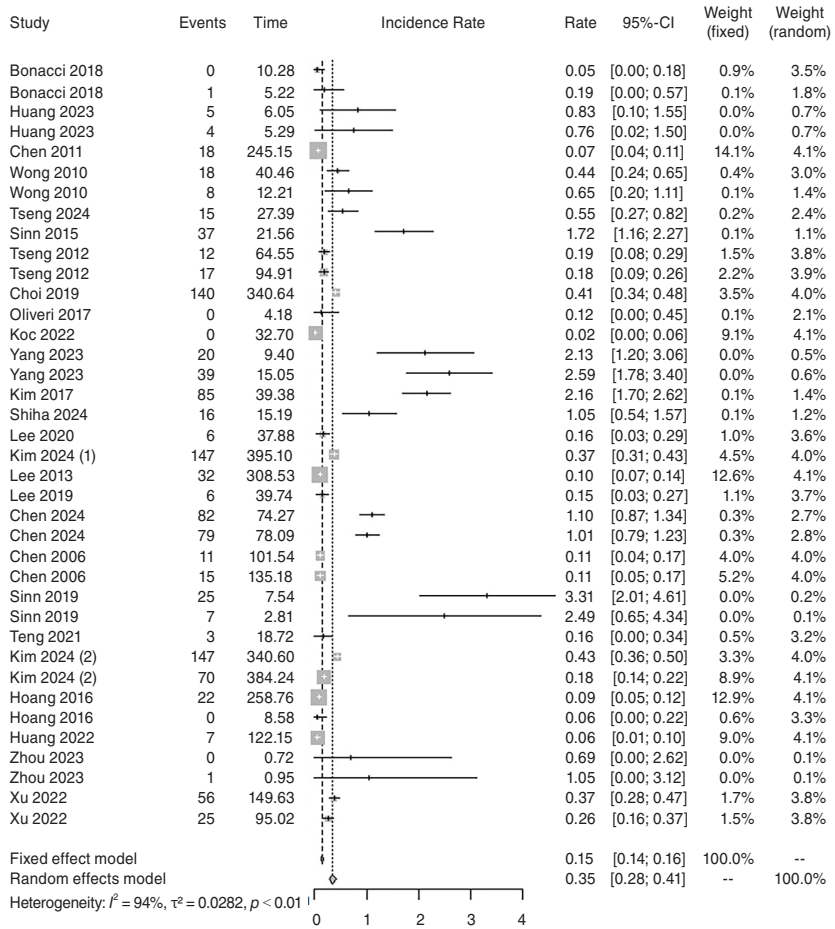


Funnel plot (AS-Thompson's test P -value<0.01)



(C) Sensitivity analysis: HBV DNA level: low group

Forest plot



Funnel plot (AS-Thompson's test P -value<0.01)

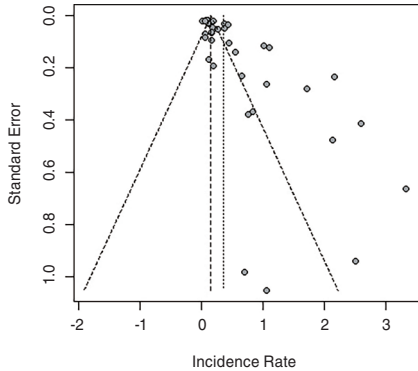


그림 2. 민감도 분석: HBV DNA 기준 변경에 따른 HBV DNA 그룹별 간암 발생률. (A) HBV DNA level: high group, (B) HBV DNA level: moderate group, (C) HBV DNA level: low group. AS, Arcsine; HBV, hepatitis B virus; CI, confidence interval.

③ 층화 분석: 항바이러스 치료 여부에 따른 HBV DNA level별 간암 발생률

초기 항바이러스 치료 여부에 따라 HBV DNA level별 간암 발생률을 층화 분석한 결과, 항바이러스 치료 유무와 관계없이 중등도 HBV DNA level에서 간암 발생률이 가장 높은 경향이 관찰되었다(표 5).

항바이러스 치료를 받지 않은 환자군에서 낮은 HBV DNA level을 보인 군의 간암 발생률은 100 PY당 0.221건(95% 신뢰구간, 0.167–0.275)이었다. 이에 비해 중등도 HBV DNA level군에서는 발생률이 100 PY당 0.878건(95% 신뢰구간, 0.731–1.026)으로 현저히 높게 나타났으며, 높은 HBV DNA level군에서는 100 PY당 0.465건(95% 신뢰구간, 0.305–0.626)으로 관찰되었다. 항바이러스 치료를 받은 환자군에서도 유사한 경향이 나타났다. 낮은 HBV DNA level군의 간암 발생률은 100 PY당 0.575건(95% 신뢰구간, 0.342–0.808)이었으며, 중등도 HBV DNA level군에서는 100 PY당 0.794건(95% 신뢰구간, 0.627–0.962)으로 가장 높았다. 높은 HBV DNA level군의 발생률은 100 PY당 0.466건(95% 신뢰구간,

0.315-0.617)으로 낮은 수준을 보였다. 항바이러스 치료 여부가 혼합된 연구에서도 중등도 HBV DNA level군의 간암 발생률이 100 PY당 1.125건(95% 신뢰구간, 0.812-1.439)으로 가장 높게 나타났으며, 낮은 HBV DNA level군과 높은 HBV DNA level군에서는 각각 100 PY당 0.535건 및 0.640건으로 관찰되었다.

④ 총화 분석: HBeAg 상태에 따른 HBV DNA level별 간암 발생률

HBeAg 상태에 따라 HBV DNA level별 간암 발생률을 총화 분석한 결과, HBeAg 상태와 관계없이 중등도 HBV DNA level에서 간암 발생률이 상대적으로 높게 관찰되는 경향을 보였다(표 6).

HBeAg 음성 환자군에서 낮은 HBV DNA level을 보인 군의 간암 발생률은 100 PY당 0.164건(95% 신뢰구간, 0.092-0.235)이었으며, 중등도 HBV DNA level군에서는 100 PY당 0.709건(95% 신뢰구간, 0.516-0.902)으로 증가하였다. 반면, 높은 HBV DNA level에 해당하는 HBeAg 음성 환자군 자료는 제한적이어서

표 5. 총화 분석: 항바이러스 치료 여부에 따른 HBV DNA level별 간암 발생률

DNA group	Antiviral treatment (-)		Antiviral treatment (+)		Antiviral treatment: mixed	
	Number of studies	Incidence rate	Number of studies	Incidence rate	Number of studies	Incidence rate
Low group	26	0.221 (95% CI, 0.167-0.275)	7	0.575 (95% CI, 0.342-0.808)	4	0.535 (95% CI, 0.315-0.755)
Moderate group	27	0.878 (95% CI, 0.731-1.026)	12	0.794 (95% CI, 0.627-0.962)	3	1.125 (95% CI, 0.812-1.439)
High group	7	0.465 (95% CI, 0.305-0.626)	5	0.466 (95% CI, 0.315-0.617)	1	0.640 (95% CI, 0.230-1.050)

HBV, hepatitis B virus; CI, confidence interval.

분석이 어려웠다. HBeAg 양성 환자군에서는 중등도 HBV DNA level군에서 간암 발생률이 100 PY당 1.068건(95% 신뢰구간, 0.747-1.389)으로 관찰되었으며, 높은 HBV DNA level군에서는 100 PY당 0.449건(95% 신뢰구간, 0.292-0.606)으로 나타났다. HBeAg 상태가 혼합된 연구에서도 중등도 HBV DNA level군의 간암 발생률은 100 PY당 0.929건(95% 신뢰구간, 0.804-1.054)으로 가장 높았으며, 낮은 HBV DNA level군과 높은 HBV DNA level군에서는 각각 100 PY당 0.418건 및 0.443건으로 관찰되었다.

⑤ 증화 분석: ALT 수준에 따른 HBV DNA level별 간암 발생률

ALT 수준에 따라 HBV DNA level별 간암 발생률을 증화 분석하였다. 포함된 연구들에서 ALT 기준이 서로 달라 ALT <1× ULN, ALT <2× ULN 등 연구별 정의에 따라 분석을 수행하였다. 그 결과 ALT 수치와 관계없이 중등도 HBV DNA level에서 간암 발생률이 상대적으로 높게 관찰되는 경향을 보였다(표 7).

표 6. 증화 분석: HBeAg 상태에 따른 HBV DNA level별 간암 발생률

DNA group	HBeAg (+)		HBeAg (-)		HBeAg: mixed	
	Number of studies	Incidence rate	Number of studies	Incidence rate	Number of studies	Incidence rate
Low group	NA	NA	15	0.164 (95% CI, 0.092-0.235)	19	0.418 (95% CI, 0.341-0.495)
Moderate group	5	1.068 (95% CI, 0.747-1.389)	8	0.709 (95% CI, 0.516-0.902)	23	0.929 (95% CI, 0.804-1.054)
High group	6	0.449 (95% CI, 0.292-0.606)	NA	NA	6	0.443 (95% CI, 0.304-0.583)

HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; NA, not available; CI, confidence interval.

ALT가 정상 범위(ALT <1× ULN)인 환자군에서 낮은 HBV DNA level을 보인 군의 간암 발생률은 100 PY당 0.181건(95% 신뢰구간, 0.093–0.269)이었으며, 중등도 HBV DNA level군에서는 100 PY당 0.671건(95% 신뢰구간, 0.467–0.875)으로 증가하였다. 높은 HBV DNA level군의 발생률은 100 PY당 0.559건(95% 신뢰구간, 0.239–0.879)으로 관찰되었다. ALT <2× ULN으로 정의된 환자군에서도 유사한 경향이 관찰되었다. 낮은 HBV DNA level군의 간암 발생률은 100 PY당 0.207건(95% 신뢰구간, 0.100–0.314)이었으며, 중등도 HBV DNA level군에서는 100 PY당 1.003건(95% 신뢰구간, 0.740–1.265)으로 가장 높게 나타났다. 높은 HBV DNA level군의 발생률은 100 PY당 0.534건(95% 신뢰구간, 0.325–0.743)이었다.

ALT가 상승된 환자군(ALT >1× ULN)에서도 중등도 HBV DNA level군의 간암 발생률은 100 PY당 0.839건(95% 신뢰구간, 0.585–1.093)으로 관찰되었으며, 이는

표 7. 층화 분석: ALT 수준에 따른 HBV DNA level별 간암 발생률

DNA group	ALT <1× ULN		ALT <2× ULN		ALT >1× ULN		ALT: mixed	
	Number of studies	Incidence rate	Number of studies	Incidence rate	Number of studies	Incidence rate	Number of studies	Incidence rate
Low group	14	0.181 (0.093–0.269)	5	0.207 (0.100–0.314)	2	0.191 (0.066–0.316)	15	0.561 (0.453–0.669)
Moderate group	10	0.671 (0.467–0.875)	7	1.003 (0.740–1.265)	7	0.839 (0.585–1.093)	18	0.900 (0.749–1.050)
High group	3	0.559 (0.239–0.879)	4	0.534 (0.325–0.743)	2	0.239 (0.103–0.375)	4	0.333 (0.188–0.478)

ALT 범주는 포함 연구에서 사용된 기준에 따라 ALT <1× ULN, ALT <2× ULN 등으로 보고된 값을 기반으로 분석함.

ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; ULN, upper limit of normal.

낮은 HBV DNA level군의 100 PY당 0.191건(95% 신뢰구간, 0.066–0.316) 및 높은 HBV DNA level군의 100 PY당 0.239건(95% 신뢰구간, 0.103–0.375)보다 높은 수준이었다. ALT 수준이 혼합된 연구에서도 중등도 HBV DNA level군의 간암 발생률은 100 PY당 0.900건(95% 신뢰구간, 0.749–1.050)으로 가장 높게 나타났으며, 낮은 HBV DNA level군과 높은 HBV DNA level군에서는 각각 100 PY당 0.561건 및 0.333건으로 관찰되었다.

⑥ HBV DNA level 범주별 간암 발생 위험의 통합 분석

HBV DNA level 범주에 따른 간암 발생 위험을 통합 분석한 결과, HBV DNA 수준에 따라 간암 발생 위험에 뚜렷한 차이가 관찰되었다(표 8).

HBV DNA가 검출되지 않는 군을 비교 기준으로 하였을 때, 낮은 HBV DNA level을 보이는 환자군의 간암 발생 위험은 2.25배(95% 신뢰구간, 1.33–3.80)로 유의하게 증가하였다. 낮은 HBV DNA level을 비교 기준으로 한 비교에서는 중등도 HBV DNA level 환자군의 간암 발생 위험이 2.95배(95% 신뢰구간, 2.41–3.61)로 관찰되었다.

또한 높은 HBV DNA level을 비교 기준으로 한 분석에서 중등도 HBV DNA level 환자군의 간암 발생 위험은 3.56배(95% 신뢰구간, 2.69–4.72)로 나타났다. 반면, 낮은 HBV DNA level을 비교 기준으로 하였을 때 높은 HBV DNA level 환자군의

표 8. HBV DNA level 범주별 간암 발생 위험의 통합 분석

Number of studies	HBV DNA Group	Reference group	Pooled HR (95% CI)
4	Low group	Undetectable group	2.25 (1.33–3.80)
16	Moderate group	Low group	2.95 (2.41–3.61)
6	Moderate group	High group	3.56 (2.69–4.72)
3	High group	Low group	1.79 (0.94–3.41)

HBV, hepatitis B virus; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

간암 발생 위험은 1.79배(95% 신뢰구간, 0.94-3.41)로 나타났으나 통계적 유의성은 확보되지 않았다.

⑦ 메타회귀 분석: HBV DNA level 범주에 따른 간암 발생 위험

HBV DNA level 범주가 간암 발생 위험에 미치는 영향을 평가하기 위해 메타회귀 분석을 수행하였다. 분석에서는 높은 HBV DNA level을 기준으로 하여 중등도 및 낮은 HBV DNA level의 상대적 위험도를 비교하였다(표 9).

메타회귀 분석 결과, 중등도 HBV DNA level은 간암 발생 위험과 유의한 관련성을 보였다. 높은 HBV DNA level과 비교하였을 때, 중등도 HBV DNA level의 회귀계수는 0.350이었으며, 이에 해당하는 간암 발생 위험은 1.42배(95% 신뢰구간, 1.24-1.63)로 통계적으로 유의하게 증가하였다($P<0.001$). 반면, 낮은 HBV DNA level의 회귀계수는 -0.096 으로 나타났으며, 높은 HBV DNA level과 비교한 간암 발생 위험은 0.91배(95% 신뢰구간, 0.79-1.05)로 통계적 유의성은 관찰되지 않았다($P=0.193$).

잔여 이질성은 $\tau^2=0.053$, $I^2=93.7\%$ 로 여전히 높은 수준을 보였으나, HBV DNA level 범주를 조절 변수로 포함함으로써 전체 이질성의 약 33.7%가 설명되었다. 또한 조절 변수에 대한 전체 검정 결과는 통계적으로 유의하였으며($Q=80.7$; 자유도=2; $P<0.001$), 이는 HBV DNA level 범주가 연구 간 간암 발생 위험의 차이를 설명하는데 의미 있는 역할을 함을 시사한다.

표 9. 메타회귀 분석: HBV DNA level 범주에 따른 간암 발생 위험

HBV DNA category	β coefficient (log HR)	SE	HR (exp β)	95% CI	P-value
High level	Reference		1.00 (ref)		
Moderate level	0.350	0.071	1.42	1.24-1.63	<0.001
Low level	-0.096	0.074	0.91	0.79-1.05	0.193

HBV, hepatitis B virus; HR, hazard ratio; SE, standard error; CI, confidence interval.

2. 권고 고려사항

1) 이득(편익)

중등도 HBV DNA level(약 3.3-7 log₁₀ IU/mL)을 보이는 만성 B형간염 환자군은 다른 HBV DNA 범주에 비해 간암 발생률과 발생 위험이 가장 높게 관찰되었다. 본 메타분석 결과에 따르면, 해당 환자군은 낮은 HBV DNA level 환자군 대비 약 3배에 가까운 간암 발생 위험 증가를 보였으며, 이러한 경향은 항바이러스 치료 여부, HBeAg 상태, ALT 수준에 따른 층화 분석 및 민감도 분석에서도 일관되게 유지되었다. 따라서 이들 환자에 대해 간암 감시를 강화하고 항바이러스 치료를 보다 적극적으로 고려할 경우, 간암의 조기 발견 및 예방을 통해 장기 예후를 개선할 잠재적 이득이 기대된다.

2) 위해

중등도 HBV DNA level 환자군에 대한 적극적인 관리 전략은 항바이러스 치료 확대 또는 감시 강화로 이어질 수 있으며, 이로 인한 잠재적 위해로는 항바이러스 약제의 장기 복용에 따른 부작용, 비용 부담 그리고 일부 환자에서의 과잉 치료 가능성이 있다.

3) 이득과 위해의 저울질

본 권고는 중등도 HBV DNA level 환자군에서 관찰된 명확한 간암 위험 증가라는 이득 요소가, 항바이러스 치료의 잠재적 위해를 상회할 가능성이 있다는 판단에 근거한다. 다만 모든 환자에게 일괄적인 치료 개시를 권고하기보다는 연령, 간염유화 정도, 가족력, ALT 변화 양상 등을 종합적으로 고려하여 감시 강화 또는 치료 고려 여부를 결정하는 것이 바람직하다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

많은 만성 B형간염 환자들은 간암 발생에 대한 불안을 크게 인식하고 있으며, 특히 간암 위험이 높다고 설명될 경우 보다 적극적인 관리 전략을 선호할 가능성이 높다. 반면, 무증상 상태에서 장기 약물 복용에 대한 부담이나 부작용에 대한 우려를 갖는 환자도 존재하므로, 환자 개별 선호도를 반영한 충분한 설명과 공유 의사결정(shared decision-making)이 중요하다.

5) 형평성

중등도 HBV DNA level 환자군은 기존 치료 기준에서 상대적으로 저위험군으로 간주되어 관리 강도가 낮았던 경우가 많다. 본 권고는 이러한 환자군의 잠재적 간암 위험을 재조명함으로써, 간암 예방 측면에서 관리의 형평성을 개선하는 데 기여할 수 있다. 다만 의료 접근성이 낮은 집단에서는 강화된 감시 전략의 적용이 제한될 수 있어 제도적 보완이 필요하다.

6) 잠재적 자원의 영향

강화된 간암 감시 및 항바이러스 치료 고려는 의료 자원 사용 증가로 이어질 수 있다. 그러나 간암의 조기 발견 또는 예방을 통해 장기적으로는 간암 치료에 소요되는 고비용 의료 자원을 절감할 가능성이 있으며, 비용-효과성 측면에서 긍정적인 영향을 미칠 수 있다.

7) 실행 관련: 장애 요인

현행 진료지침에서 ALT 정상인 중등도 HBV DNA level 환자에 대한 치료 적응증이 명확하지 않다는 점은 본 권고의 실행에 있어 주요 장애 요인이 될 수 있다. 또한 임상의를 사이에서 비선형적 HBV DNA-간암 위험 관계에 대한 인식 부족도 실행을

제한하는 요소로 작용할 수 있다.

8) 실행 관련: 촉진 요인

본 메타분석은 대규모 코호트 연구들을 통합하여 일관된 결과를 제시하고 있으며, 항바이러스 치료 시대 전후 및 다양한 하위군에서도 유사한 경향이 확인되었다. 이러한 강건한 근거는 임상외의 수용도를 높이고 권고안 실행을 촉진하는 요인이 될 수 있다.

9) 실행 관련: 권고안 실행을 위한 조언/도구

중등도 HBV DNA level 환자에 대해 간암 위험 설명을 위한 표준화된 설명 자료와 함께, 연령, 간섬유화 지표, ALT 변화, 가족력 등을 포함한 위험 평가 체크리스트를 활용하는 것이 권장된다. 또한 치료 개시 여부 결정 시 환자와의 공유 의사결정 도구를 사용하는 것이 도움이 될 수 있다.

10) 권고안 실행을 위한 감독 및 평가 기준

본 권고안의 실행 효과는 중등도 HBV DNA level 환자군에서의 간암 발생률 변화, 간암 조기 진단 비율, 항바이러스 치료 개시율 및 치료 지속률 등을 지표로 평가할 수 있다. 정기적인 자료 축적과 후속 분석을 통해 권고안의 적절성을 재평가할 필요가 있다.

11) 다양한 대안

중등도 HBV DNA level 환자군에 대한 관리 전략으로는 감시 강화만을 우선 적용하는 접근, 또는 특정 고위험인자를 동반한 환자에 한해 치료를 고려하는 단계적 접근이 대안으로 제시될 수 있다. 각 대안은 환자 특성과 의료 환경에 따라 선택될 수 있다.

12) 권고 결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

권고 도출 과정에서 관찰연구 기반 근거의 한계와 연구 간 이질성이 충분히 논의되었으며, 민감도 분석과 다수의 총화 분석 결과를 반영하여 권고 강도를 조정하였다. 향후 무작위 연구 또는 장기 추적 연구 결과가 축적될 경우 권고 내용은 수정·보완될 수 있다.

3. 부록

1) 검색식

PubMed

Keyword	Query
P	"Hepatitis B, Chronic"[Mesh] OR "Hepatitis B, Chronic"[TW] OR "Chronic Hepatitis B"[TW]
	"HBV DNA level*"[TW]
	"DNA, Viral"[Mesh] OR "Viral DNA*"[TW]
	"Viral Load"[Mesh] OR (Viral[TW] AND (Load[TW] OR Burden[TW] OR Titer[TW]))
HBV DNA level	"Viremia"[Mesh] OR Viremia*[TW]
	#3 OR #4 OR #5
	"Hepatitis B virus"[MeSH] OR "Hepatitis B virus*"[TW]
	#6 AND #7
	#2 OR #8
P+I	#1 AND #9
Human	Human[MeSH] OR Human*[TW]
	#10 AND #11
Adult	Adult[MeSH] OR adult*[TW] OR aged[TW] OR elderly[TW] OR senior*[TW] OR geriatr*[TW] OR senium[TW] OR older[TW]
	#12 AND #13
English	#14 AND English[la]

Keyword	Query
Exclusion	Case Reports[pt] OR Review[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt]
Final Result	#15 NOT #16

Embase

No.	Query
1	'chronic hepatitis b'/exp OR 'chronic hepatitis b' OR 'hepatitis b, chronic':ti,ab,kw OR 'chronic hepatitis b':ti,ab,kw
2	'hbv dna level*':ti,ab,kw
3	'virus dna'/exp OR 'viral dna*':ti,ab,kw
4	'virus load'/exp OR ('viral':ti,ab,kw AND ('load':ti,ab,kw OR 'burden':ti,ab,kw OR 'titer':ti,ab,kw))
5	'viremia'/exp OR 'viremia*':ti,ab,kw
6	'hepatitis b virus'/exp OR 'hepatitis b virus*':ti,ab,kw
7	#3 OR #4 OR #5
8	#6 AND #7
9	#2 OR #8
10	#1 AND #9
11	'human'/exp OR 'human*':ti,ab,kw
12	#10 AND #11
13	'adult'/exp OR adult*':ti,ab,kw OR aged:ti,ab,kw OR elderly:ti,ab,kw OR se- nior*':ti,ab,kw OR geriatr*':ti,ab,kw OR senium:ti,ab,kw OR older:ti,ab,kw
14	#12 AND #13
15	'english':la
16	#14 AND #15
17	'case reports' OR 'review' OR 'conference abstract' OR 'meta-analysis' OR 'com- ment' OR 'editorial' OR 'letter' OR 'expert opinions' OR 'animal studies' OR 'in vitro studies' OR 'chapter':it
18	#16 NOT #17

Cochrane

ID	Search
#1	[mh "Hepatitis B, Chronic"] OR ("Hepatitis B, Chronic" OR "Chronic Hepatitis B"):ab,ti,kw
#2	(HBV NEXT DNA NEXT level*):ab,ti,kw
#3	[mh "virus DNA"] OR (viral NEXT DNA*):ab,ti,kw
#4	[mh "virus load"] OR (viral AND (load OR burden OR titer)):ab,ti,kw
#5	[mh "viremia"] OR (viremia*):ab,ti,kw
#6	^{3-#5}
#7	[mh "Hepatitis B virus"] OR (hepatitis NEXT B NEXT virus*):ab,ti,kw
#8	#6 AND #7
#9	#2 OR #8
#10	#1 AND #9
#11	[mh "human"] OR (human*):ab,ti,kw
#12	#10 AND #11
#13	[mh "adult"] OR (adult* OR aged OR elderly OR senior* OR geriatr* OR senium OR older):ab,ti,kw
#14	#12 AND #13
#15	English:la (Word variations have been searched)
#16	#14 AND #15

Web of Science

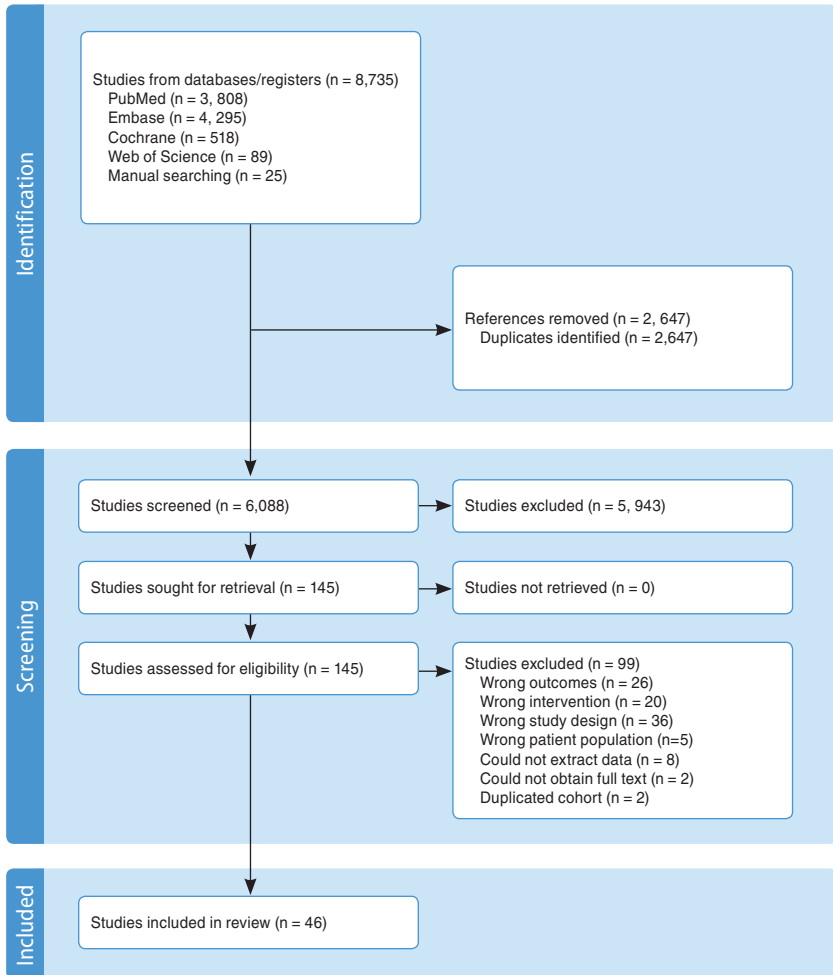
#	Search Query
1	TS=("Hepatitis B, Chronic" OR "Chronic Hepatitis B")
2	TS=("HBV DNA level*")
3	TS=("DNA, Viral" OR "Viral DNA*")
4	TS=("Viral Load" OR (Viral AND (Burden OR Titer)))
5	TS=(Viremia*)
6	TS=("Hepatitis B virus*")
7	#3 OR #4 OR #5
8	#6 AND #7
9	#8 OR #2

#	Search Query
10	#1 AND #9
11	ALL=(human*)
12	#10 AND #11
13	TS=(adult* OR aged OR elderly OR senior* OR geriatr* OR senium OR older)
14	#13 AND #12
15	#13 AND #12 and English (Languages)

검색 결과(검색날짜: 2025년 8월 21일)

	데이터베이스	결과	중복
1	PubMed (Medline)	3,808	
2	EMBASE	4,295	
3	Cochrane Library	518	2,647
4	Web of Science	89	
5	수기 검색	25	
총 문헌수(중복 문헌 포함)		8,735	
총 문헌수(중복 문헌 제외)		6,088	

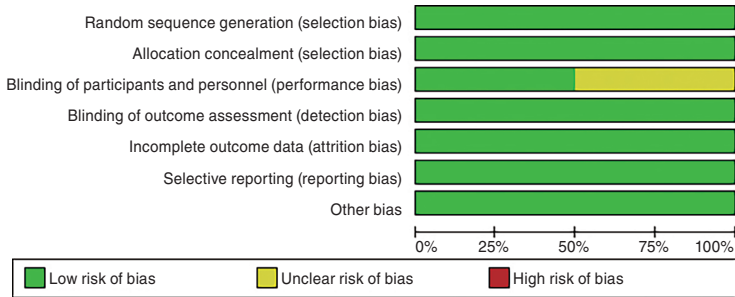
2) 문헌 선정 흐름도



3) 비뚤림 위험도

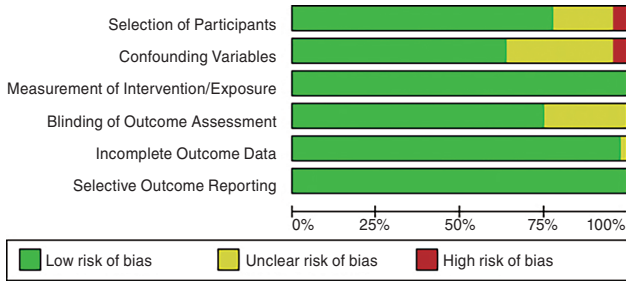
① 무작위 대조 연구

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Erken 2022	+	+	+	+	+	+	+
Lim 2025	+	+	?	+	+	+	+



② 코호트 연구

	Selection of Participants	Confounding Variables	Measurement of Intervention/Exposure	Blinding of Outcome Assessment	Incomplete Outcome Data	Selective Outcome Reporting
Bonaccini 2018	●	●	●	●	●	●
Brouwer 2018	●	●	●	●	●	●
Chan 2008	●	?	●	●	●	●
Chen 2006	●	●	●	●	●	●
Chen 2011	●	●	●	●	●	●
Chen 2024	●	●	●	●	●	●
Choi 2019	●	?	●	●	●	●
Choi 2022	●	●	●	●	●	●
Choi 2024	●	?	●	●	●	●
Choi 2025	●	?	●	●	●	●
Chun 2024	●	?	●	●	●	●
Gavilán 2024	●	●	●	●	●	●
Gordon 2014	●	?	●	●	●	●
Hoang 2016	●	●	?	●	●	●
Huang 2022 (1)	●	●	●	●	?	●
Huang 2022 (2)	●	●	●	●	●	●
Huang 2023	●	●	●	?	●	●
Kim 2017	●	●	●	●	●	●
Kim 2018	●	●	●	?	●	●
Kim 2024 (1)	●	●	●	?	●	●
Kim 2024 (2)	●	●	●	●	●	●
Koc 2020	●	●	●	●	●	●
Koc 2022	?	?	●	●	●	●
Kumada 2010 (2)	?	?	●	●	●	●
Kumada 2021	●	●	?	●	●	●
Lee 2013	●	●	●	●	●	●
Lee 2018	?	?	●	●	●	●
Lee 2020	●	●	●	●	●	●
Nakazawa 2011	●	●	●	●	●	●
Ohata 2004	●	●	?	●	●	●
Oliveri 2017	?	?	●	●	●	●
Seong 2020	●	●	?	●	●	●
Shiha 2024	●	●	●	●	●	●
Sinn 2015	●	●	●	●	●	●
Sinn 2019	?	?	●	●	●	●
Teng 2021	?	●	●	●	●	●
Tseng 2012	●	●	●	●	●	●
Tseng 2024	●	?	●	●	●	●
Wong 2010	●	?	●	●	●	●
Xu 2022	●	●	●	●	●	●
Yang 2011	●	●	●	●	●	●
Yang 2023	●	●	●	●	●	●
Yang 2025	?	?	●	●	●	●
Zhou 2023	?	●	?	●	●	●



4) GRADE 근거 수준표

관찰 연구로 해당사항 없음



핵심질문 2

○○○○

회색 지대(gray zone) 혹은 불확정기(indeterminate) 환자들의 임상경과는 어떠하며, 항바이러스 치료가 임상경과를 호전시킬 수 있는가?

[포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자(Population)	만성 B형간염 환자 중 기존 자연경과 분류에 명확히 속하지 않는 회색 지대(gray zone) 혹은 불확정기(indeterminate phase) 성인 환자
진단 방법(Index test)	혈청 HBV DNA, ALT 수치
비교 대상(Comparison)	항바이러스 치료군 vs. 비치료 경과 관찰군
치료 결과(Outcome)	간암, 간경변증
연구 설계(Setting)	무작위 대조 연구, 전향적/후향적 코호트 연구
대상 사용자(Target)	B형간염을 진료하는 임상 의 및 보건 정책 결정자

권고문

회색 지대 환자, 특히 중등도바이러스혈증(혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL 이상 8 log₁₀ IU/mL 이하) 환자는 간질환 진행 및 간암 위험도를 줄이기 위해 항바이러스제 치료를 시작한다. (권고 등급: A, 근거 수준: moderate)

1. 관련 근거와 근거 수준

1) 배경

만성 B형간염의 자연경과(clinical phase) 분류는 오랫동안 임상 진료와 연구에서 활용되어왔으나 각 단계를 구분할 수 있는 일관된 기준이 충분히 정립되어 있지 않으며, 단계별 예후 역시 연구마다 서로 다르게 보고되고 있다. 또한 실제 임상에서는 혈청 ALT가 지속적으로 정상 범위이나 HBV DNA 수치가 중등도 수준(약 $6 \log_{10}$ IU/mL)에 해당하는 경우, 또는 ALT가 지속적으로 상승해 있으나 HBV DNA 수치가 낮은 수준($<2,000$ IU/mL)에 머무르는 경우 등 기존 면역학적 자연경과 분류 체계에 명확히 포함되지 않는 환자들이 빈번히 관찰된다. 이러한 환자군은 ‘회색 지대(gray zone)’ 또는 ‘불확정기(indeterminate phase)’로 정의되며, 전체 만성 B형간염 환자의 약 30%를 차지하는 것으로 보고되고 있다.⁴⁷⁻⁴⁹

최근 이러한 환자들의 장기 예후와 최적의 치료 전략에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으나, 이들 환자에서 항바이러스 치료의 임상적 효과에 대해서는 연구마다 상이한 결과가 보고되고 있다.^{2,12,49} 진행성 섬유화가 없는 불확정기 환자 855명을 포함한 다기관 연구에서 역학을 가중치(IPTW) 분석 결과, 항바이러스 치료군의 간암 발생 위험은 비치료군 대비 약 70% 낮았으며(위험비, 0.30), 이러한 차이는 특히 HBV DNA 수치가 1,000 IU/mL를 초과하는 환자군에서 뚜렷하게 관찰되었다.⁴ 중국 12개 센터의 30,784명을 포함한 다기관 코호트 연구에서는 항바이러스 치료 권고 기준에 해당하지 않는 환자들을 분석하였으며, 항바이러스 치료 시 HBeAg 양성 불확정기 환자군에서 간경변증(위험비, 0.5) 및 간암(위험비, 0.25) 발생 위험이 유의하게 낮았으나 HBeAg 음성 중등도바이러스혈증 환자군에서는 치료에 따른 유의한 차이가 없었다.^{50,51}

최근 비용-효과 분석 연구에서도 간경변증이 없는 중등도바이러스혈증 환자에서

ALT 수치와 관계없이 조기에 항바이러스 치료를 시작하는 전략이 치료를 지연하는 경우보다 비용-효과적인 것으로 나타났으며, 사회적 관점에서도 비용 절감 효과가 확인되었다.⁵² 또한 ATTENTION 무작위 대조 연구의 중간 분석 결과 간경변증이 없는 HBV DNA 4-8 log₁₀ IU/mL 환자에서 테노포비어AF 치료가 경과 관찰에 비해 간암, 비대상성 사건, 간이식 또는 사망으로 구성된 복합 임상 사건 발생률을 유의하게 감소시켰다(0.33 vs. 1.57/100 PY; 위험비, 0.21).⁸

불확정기 환자들은 대체로 혈청 ALT 상승이 뚜렷하지 않지만 상대적으로 연령이 높고 당뇨병이나 지방간질환과 같은 대사질환이 동반된 경우가 많으며, 바이러스 유전체의 특정 변이 등 간질환 진행과 연관된 추가적인 위험인자를 함께 가지고 있는 경우도 있다. 따라서 이러한 임상적 및 바이러스학적 특성을 종합적으로 고려한 개별화된 치료 전략의 수립이 필요하다. 그러나 현재 만성 B형간염 자연경과의 정의와 단계 구분 기준이 충분히 명확하지 않아, 환자 분류 및 치료 결정 과정에서 임상적 혼선을 초래할 수 있으며 일관된 치료 전략을 적용하는 데에도 어려움이 있다. 이러한 배경에서 본 가이드라인 개정위원회는 기존 연구의 한계를 보완하고 근거의 불확실성을 해소하기 위하여 불확정기 환자를 대상으로 한 연구들을 체계적으로 검토하고 메타분석을 수행하였다.

2) 근거 합성 결과

본 진료가이드라인 개정위원회는 불확정기 환자에서 항바이러스제의 치료 효과를 평가하기 위해 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 시행하였으며, 총 37개 연구 56,379명의 환자가 포함되었다(표 10).

① 간암

메타분석 결과(36개 문헌) 전체 불확정기 환자에서 간암의 연간 발생률은

0.33/100 PY (95% 신뢰구간, 0.25-0.44; $I^2=87.4\%$)였다. 항바이러스 치료군의 간암 연간 발생률은 0.30/100 PY (95% 신뢰구간, 0.18-0.51; $I^2=91.8\%$)로, 비치료군의 0.35/100 PY (95% 신뢰구간, 0.25-0.50; $I^2=85.8\%$)에 비해 낮았다. 또한 항바이러스 치료군의 비치료군 대비 간암 발생에 대한 발생률비(incidence rate ratio, IRR)는 0.41 (95% 신뢰구간, 0.29-0.59; $I^2=19.1\%$)로 두 군간 유의한 차이를 보였다(그림 3).

중등도바이러스혈증(혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL 이상 8 log₁₀ IU/mL 이하) (11개 문헌)에서 항바이러스 치료군의 간암 연간 발생률은 0.23/100 PY (95% 신뢰구간, 0.18-0.29; $I^2=96.4\%$), 비치료군은 0.73/100 PY (95% 신뢰구간, 0.54-0.98; $I^2=94.0\%$), 발생률비는 0.30 (95% 신뢰구간, 0.19-0.47; $I^2=0.0\%$)으로 항바이러스 치료군에서 유의하게 낮았다. 저바이러스혈증 환자(7개 문헌)에서 항바이러스 치료군의 간암 연간 발생률은 0.33/100 PY (95% 신뢰구간, 0.19-0.53; $I^2=70.8\%$), 비치료군의 0.29/100 PY (95% 신뢰구간, 0.25-0.33; $I^2=82.4\%$)였으며 발생률비는 1.13 (95% 신뢰구간, 0.69-1.85)이었다.

ALT 40 IU/L (18개 문헌) 또는 80 IU/L 미만 환자군(26개 문헌)에서 항바이러스 치료군의 간암 연간 발생률은 0.08/100 PY (95% 신뢰구간, 0.02-0.28; $I^2=67.6\%$), 0.22/100 PY (95% 신뢰구간, 0.10-0.48; $I^2=92.4\%$), 비치료군은 0.54/100 PY (95% 신뢰구간, 0.39-0.75; $I^2=93.8\%$), 0.59/100 PY (95% 신뢰구간, 0.47-0.73; $I^2=94.5\%$), 발생률비는 각각 0.32 (95% 신뢰구간, 0.21-0.47; $I^2=0.0\%$), 0.36 (95% 신뢰구간, 0.25-0.51; $I^2=18.7\%$)으로 정상 상한치 또는 정상 상한치의 2배 이내의 ALT 수치 환자군에서도 항바이러스 치료 여부에 따라 유의한 차이가 관찰되었다.

HBeAg 양성 환자에서 간암의 연간 발생률은 항바이러스 치료군에서 0.50/100 PY (95% 신뢰구간, 0.43-0.56; $I^2=68.4\%$), 비치료군에서 0.75/100 PY (95%

신뢰구간, 0.70-0.80; $I^2=71.2\%$)였으며, 치료군에서 간암 발생 위험이 유의하게 낮았다(IRR, 0.66; 95% 신뢰구간, 0.57-0.77; $I^2=78.4\%$).

HBeAg 음성 환자에서 항바이러스 치료군의 연간 간암 발생률은 0.14/100 PY (95% 신뢰구간, 0.03-0.67; $I^2=75.8\%$)로, 비치료군의 0.36/100 PY (95% 신뢰구간, 0.25-0.52; $I^2=92.9\%$)보다 낮았으며, 발생률비는 0.56 (95% 신뢰구간, 0.29-0.98; $I^2=0.00\%$)으로 유의하게 낮았다.

② 간경변증

메타분석 결과(12개 문헌) 전체 불확정기 환자에서 간경변증의 연간 발생률은 0.58/100 PY (95% 신뢰구간, 0.35-0.97; $I^2=96.6\%$), 항바이러스 치료군에서 0.54/100 PY (95% 신뢰구간, 0.47-0.63; $I^2=73.1\%$), 비치료군에서 0.62/100 PY (95% 신뢰구간, 0.32-1.22; $I^2=97.0\%$)였으며, 발생률비는 0.62 (95% 신뢰구간, 0.52-0.75; $I^2=22.2\%$)로 항바이러스 치료군에서 유의하게 낮았다(그림 4). 비대상성 간경변증의 연간 발생률(10개 문헌)은 전체 불확정기 환자에서 0.16/100 PY (95% 신뢰구간, 0.06-0.44; $I^2=59.6\%$)였고, 항바이러스 치료군에서는 발생하지 않았으나, 비치료군에서는 0.22/100 PY (95% 신뢰구간, 0.22-0.54; $I^2=66.9\%$)였다.

ALT 80 IU/L 미만 환자군(10개 문헌)에서 항바이러스 치료군의 간경변증 연간 발생률은 0.58/100 PY (95% 신뢰구간, 0.27-1.25; $I^2=82.0\%$), 비치료군은 0.42/100 PY (95% 신뢰구간, 0.20-0.85; $I^2=86.3\%$), 발생률비는 0.64 (95% 신뢰구간, 0.53-0.77; $I^2=0.0\%$)로 정상 상한치의 2배 이내 범위에 해당하는 ALT 수치 환자군에서도 유의한 차이가 관찰되었다.

표 10. 체계적 메타분석에 포함된 연구 요약

Study	Publication year	Region	Study design	HBeAg status	Definition of indeterminate phase	Antiviral therapy	Number of patients
Bonacci et al. ²	2018	Spain	Retrospective cohort	e-	EASL	N	150
Brouwer et al. ³⁵	2016	Netherlands	Retrospective cohort	e-	EASL	N	103
Bruce et al. ⁵³	2016	USA	Prospective cohort	Mixed	EASL	N	337
Chen et al. ⁵⁴	2012	Taiwan	Prospective cohort	e-	Other	N	44
Choi et al. ¹²	2019	Korea	Retrospective cohort	e-	Other	N	1,296
Erken et al. ³⁴	2022	Netherlands	Prospective cohort	e-	EASL	N	131
Farzi et al. ⁵⁵	2014	Iran	Prospective cohort	Mixed (79.6% +; 20.4% -)	EASL	N	81
Hsu et al. ⁵⁶	2021	Taiwan	RCT	Mixed (21.3% +; 78.7% -)	APASL	Y N	79 81
Huang et al. ⁵⁷	2022	International	Retrospective cohort	Mixed (9.21% +; 90.79% -)	AASLD	N	1,303
Huang et al. ⁵⁸ (Dig Dis)	2023	USA	Retrospective cohort	Mixed (34.8% +; 65.2% -)	AASLD	N	271
Huang et al. ⁴ (Hepatology)	2023	International	Retrospective cohort	Mixed (20.4% +; 79.6% -)	AASLD	Y N	394 425
Kim et al. ⁵⁹	2022	USA	Retrospective cohort	Mixed (16% +; 84% -)	AASLD	N	1,093
Koc et al. ²⁰	2022	Europe	Retrospective cohort	e-	EASL	N	116
Kumada et al. ¹⁶	2010	Japan	Retrospective cohort	Mixed (64.6% +; 35.4% -)	APASL	N	79
Lee et al. ³³	2019	Korea	Retrospective cohort	Mixed (25.7% +; 74.3% -)	APASL	N	152

표 10. 계속

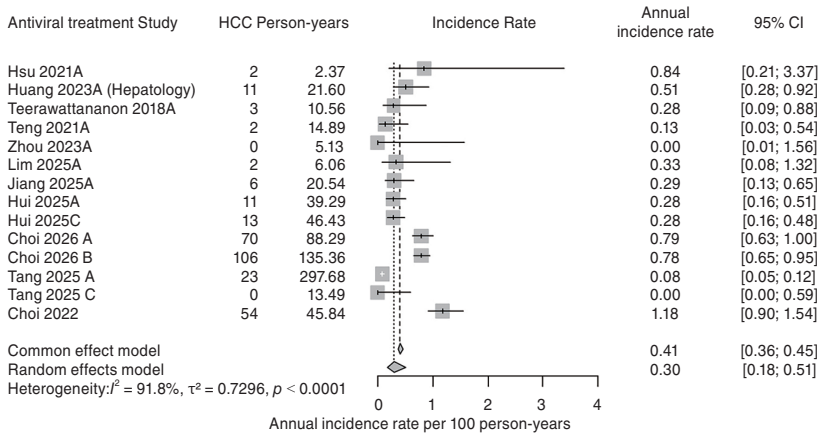
Study	Publication year	Region	Study design	HBeAg status	Definition of indeterminate phase	Antiviral therapy	Number of patients
Lee et al. ²⁵	2020	Korea	Retrospective cohort	e+	APASL	N	30
Nakazawa et al. ⁴¹	2011	Japan	Cross-sectional	e-	EASL	N	39
Oliveri et al. ¹⁸	2017	Italy	Prospective cohort	e-	Other	N	46
Seong et al. ¹	2022	Korea	Retrospective cohort	e+	Other	N	350
Sinn et al. ⁶⁰	2017	Korea	Retrospective cohort	Mixed (50.7% +; 49.3% -)	APASL	N	971
Teerawattananon et al. ⁶¹	2018	Thailand	Retrospective cohort	Mixed	Other	Y N	160 195
Teng et al. ⁴⁰	2021	Taiwan	Retrospective cohort	Mixed (23.8% +; 76.2% -)	Other	Y N	292 457
Tseng et al. ⁹	2024	Asia	Retrospective cohort	e-	AASLD	N	1,717
Wunsch et al. ⁶²	2022	USA	Retrospective cohort	e-	Other	N	67
Yapali et al. ⁶³	2015	USA	Retrospective cohort	e- e+	AASLD	N N	82 16
Zhou et al. ⁶⁴	2023	China	Retrospective cohort	e-	Other	Y N	108 49
Tseng et al. ⁶⁵	2021	Taiwan	Retrospective cohort	e-	EASL	N	772
Lim et al. ⁸	2025	Korea	RCT	Mixed (17% +; 83% -)	AASLD	Y N	369 365

표 10. 계속

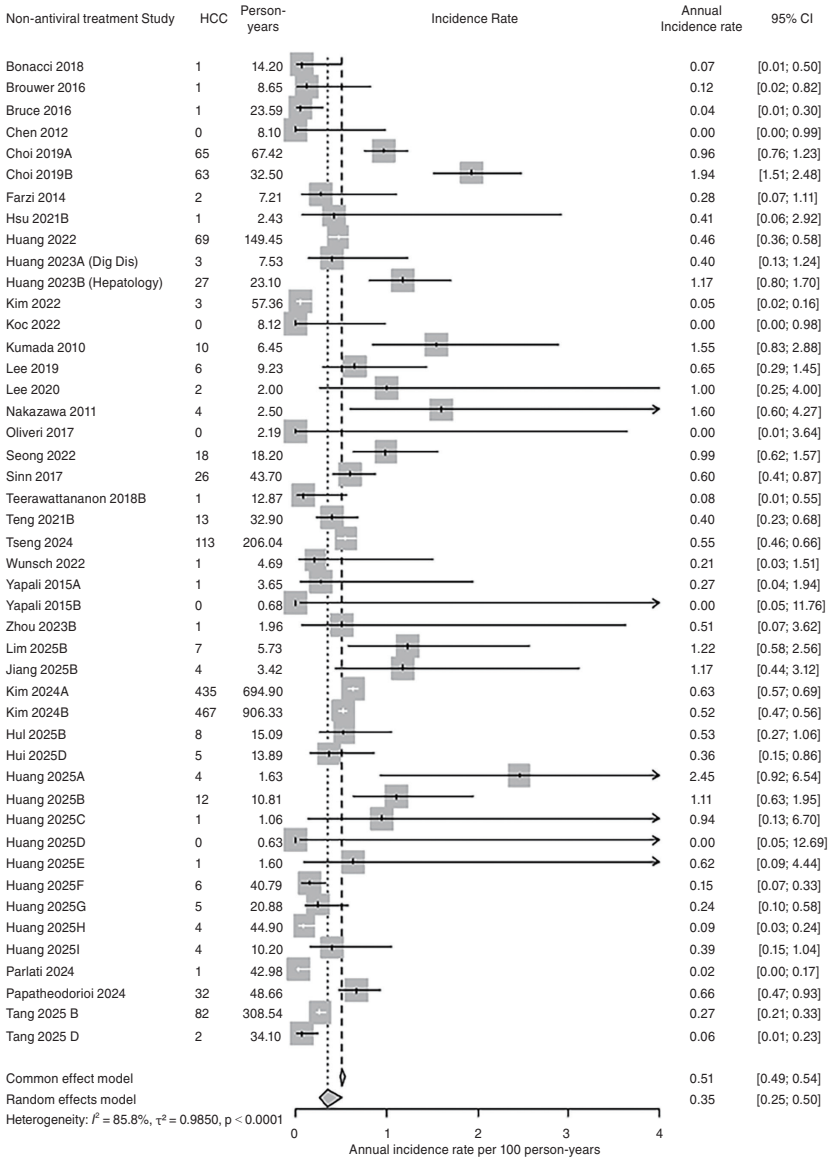
Study	Publication year	Region	Study design	HBeAg status	Definition of indeterminate phase	Antiviral therapy	Number of patients
Jiang et al. ⁶⁶	2025	China	Retrospective cohort	Mixed (42% +; 58% -)	AASLD	Y N	294 76
Kim et al. ⁴²	2024	Asia	Retrospective cohort	Mixed (25.3% +; 74.7% -)	EASL	N	14,378
Hui et al. ⁶⁷	2025	Hong Kong	Retrospective cohort	e-	EASL	Y N	1,522 853
Huang et al. ⁵¹	2025	Mixed	Retrospective cohort	e+ e-	AASLD	N	299 1,657
Parlati et al. ⁶⁸	2024	France	Retrospective cohort	e-	EASL	N	741
Papatheodoridi et al. ⁶⁹	2024	Greece	Retrospective cohort	e-	EASL	N	811
Choi et al. ⁵	2025	Korea	Retrospective cohort	e+ e-	AASLD	Y	1,813 3,525
Tang et al. ⁷⁰	2025	China	Retrospective cohort	e+ e+ e- e-	EASL (2025)	Y N Y N	7,730 7,874 398 968
Choi et al. ⁷¹	2024	International	Retrospective cohort	e+	AASLD	Y	1,071

HBeAg, hepatitis B e antigen; EASL, European Association for the Study of the Liver; APASL, Asian Pacific Association for the Study of the Liver; AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; RCT, randomized controlled trial.

(A)



(B)



(C)

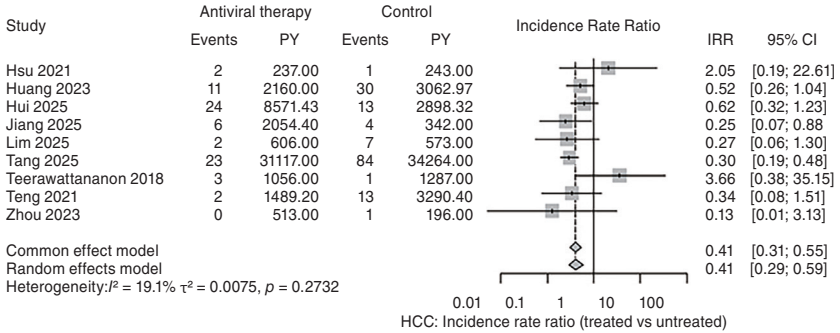
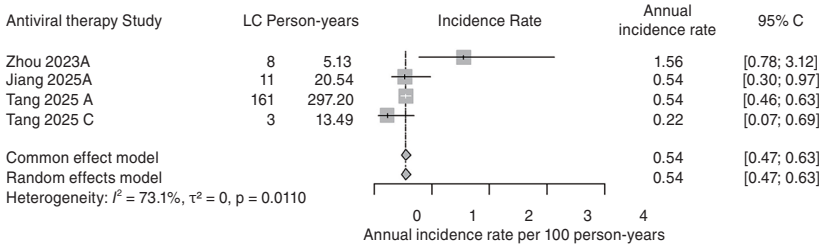
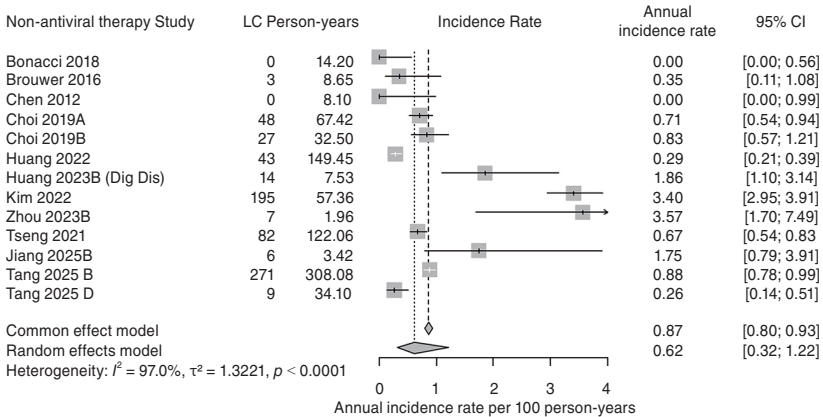


그림 3. 연간 간암 통합 발생률. (A) 항바이러스 치료군, (B) 비치료군, (C) 불확정기 만성 B형간염 환자에서 비치료군 대비 항바이러스 치료군의 간암 발생률 비. HCC, hepatocellular carcinoma; CI, confidence interval; PY, person-year; IRR, incidence rate ratio.

(A)



(B)



(C)

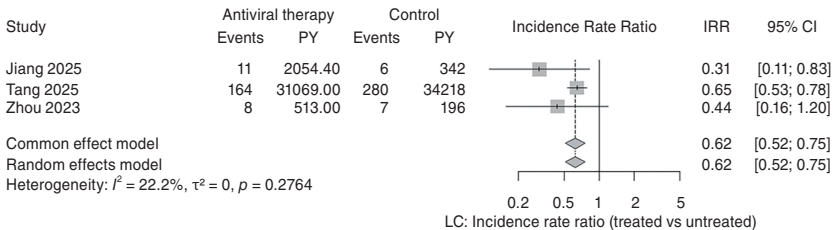


그림 4. 연간 간경변증 통합 발생률. (A) 항바이러스 치료군, (B) 비치료군, (C) 불확정기 만성 B형 간염 환자에서 비치료군 대비 항바이러스 치료군의 간경변증 발생률 비. LC, liver cirrhosis; CI, confidence interval; PY, person-year; IRR, incidence rate ratio.

2. 권고 고려사항

1) 이득(편익)

본 메타분석에서 불확정기 환자에서 항바이러스 치료는 간암과 간경변증 발생 위험을 일관되게 낮추는 효과를 보였다. 간암의 경우 치료군의 연간 발생률은 비치료군보다 낮았고, 비치료군 대비 발생률비도 0.41로 유의하게 낮았다. 이는 불확정기 환자에서 항바이러스 치료가 단순히 혈청 HBV DNA를 감소시키는 효과를 넘어, 장기적으로 임상적으로 중요한 사건인 간암 발생 위험을 의미 있게 줄일 수 있음을 시사한다. 항바이러스 치료군의 간경변증 연간 발생률은 비치료군보다 낮았으며, 발생률비 0.62로 유의한 차이를 보였다. 간경변증은 향후 비대상성 간경변증, 간부전, 간이식, 사망으로 이어질 수 있기 때문에 간경변증 위험 감소는 임상적으로 중요한 편익으로 해석될 수 있다. 또한 중등도바이러스혈증 환자에서는 간암에 대한 보호 효과가 더욱 뚜렷하게 관찰되어, 불확정기 중에서도 특정 하위군에서 항바이러스 치료의 예방적 가치가 더 클 가능성을 시사한다. 따라서 기존 자연경과 분류로는 치료 적응증을 명확히 판단하기 어려운 불확정기 환자에서 항바이러스제 치료가 간암과 간경변증이라는 중대한 장기 합병증의 발생률을 낮추는 근거를 제공하며, 이는 환자의 생존과 삶의 질에 직결되는 간 관련 사건 부담을 감소시킬 수 있는 임상적 이득으로 연결될 수 있다.

2) 위해

본 메타분석과 기존 임상 연구들을 종합할 때, 만성 B형간염에서 사용되는 뉴클레오시드/뉴클레오타이드 유사체는 전반적으로 안전성이 높은 약제로 평가된다. 그러나 불확정기 환자에서 항바이러스 치료는 대부분 장기간, 경우에 따라 평생 지속될 수 있으므로 단기적인 이상반응뿐 아니라 장기 복용에 따른 잠재적 위험을

함께 고려해야 한다. 약제 특이적 부작용으로 테노포비어DF 사용 시 신기능 저하와 골밀도 감소 위험이 보고되어 있으며, 테노포비어AF는 상대적으로 신장 및 골 안전성이 우수하나, 장기 복용 시에도 정기적인 신기능 및 골대사 지표 모니터링이 권장된다. 치료 지속성과 관련된 문제도 중요한 위해 요소 중 하나로 장기간 복용에 따른 약제 순응도 저하는 바이러스 억제 실패, 내성 발생 위험 증가, 치료 효과 감소로 이어질 수 있으며, 환자가 임의로 치료를 중단할 경우 급격한 바이러스 재활성화와 중증 간염 악화(flare)가 발생할 가능성도 존재한다.

3) 이득과 위해의 저울질

간암과 간경변증은 장기 생존율을 현저히 저하시킬 뿐 아니라, 반복적인 입원, 고가의 영상검사와 항암 치료, 비대상성 합병증 관리, 간이식 등 막대한 의료 자원의 소모를 초래하는 중대한 합병증이다. 이러한 점에서 간암 및 간경변증 발생 위험을 감소시키는 치료 전략은 임상적 가치가 매우 크다. 본 근거 합성 결과에서 항바이러스 치료는 불확정기 환자에서 간암과 간경변증의 연간 발생률을 낮추고, 발생률비 역시 유의하게 감소시키는 것으로 나타나, 단순한 바이러스 억제를 넘어 질병의 자연경과를 수정(disease-modifying)할 수 있는 효과를 시사하며, 기존 분류 체계에서 치료 대상에서 제외되었던 환자군에서도 실질적인 임상적 이득이 존재함을 의미한다.

반면 항바이러스 치료에 따른 위해는 주로 신기능 저하, 골밀도 감소와 같은 약제 특이적 부작용, 장기 복용에 따른 순응도 문제, 치료 중단 시 재활성화 위험 등으로 요약되며, 대부분 정기적인 모니터링과 적절한 약제 선택, 환자 교육을 통해 상당 부분 관리가 가능하다. 또한 최근 비용-효과 분석 연구에서는 조기 치료 전략이 장기적으로 간암 및 간경변증 예방을 통해 의료비 지출을 감소시키고 사회적 비용을 절감할 수 있음이 보고되어, 경제적 측면에서도 위해보다 이득이 클 가능성을 뒷받침한다.⁵² 결과적으로, 불확정기 환자군에서 항바이러스 치료의 임상적 이득은 위해를 명확히

상화하는 것으로 판단된다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

불확정기 환자들은 자신의 질병 단계가 명확히 규정되지 않고 치료 필요성에 대해서도 의료진 간 의견이 일치하지 않는 경우가 많아, 질병 경과와 예후에 대한 불확실성으로 인해 상당한 불안감을 경험하는 경우가 적지 않다. 특히 간암 발생 가능성에 대한 인식이 높아지면서, 임상 증상이 경미하거나 없더라도 장기적인 간암 예방을 치료의 가장 중요한 목표로 인식하는 환자들이 많다. 이러한 점에서 일부 환자들은 비교적 이른 시점의 항바이러스 치료를 통해 질병 진행 위험을 낮추는 전략을 선호할 수 있다. 반면, 불확정기 환자들은 대체로 무증상이거나 일상생활에 큰 제한이 없기 때문에, 일부 환자는 장기간 또는 평생 지속될 수 있는 약물 복용에 대한 심리적·실질적 부담을 느낄 수 있다.

따라서 회색 지대 환자에서 항바이러스 치료를 권고할 때에는 단순히 임상 지표와 위험도만을 근거로 일방적인 결정을 내리기보다는, 환자가 인식하는 질병의 심각도, 간암 예방에 대한 기대 수준, 장기 복용에 대한 부담감, 경제적 여건, 가족 계획 등 개인적 가치와 상황을 충분히 반영하는 접근이 필요하다. 치료의 잠재적 이득과 위해, 치료를 하지 않을 경우의 장기 위험 그리고 대안적 관리 전략에 대해 충분히 설명한 후 환자와 의료진이 함께 결정하는 공동 의사결정(shared decision-making) 과정이 치료 순응도와 장기 예후를 향상시키는 데 중요하다.

5) 형평성

불확정기 환자에 대한 항바이러스 치료 권고는 의료 접근성과 형평성 측면에서 중요한 전환점이 될 수 있다. 기존 가이드라인의 엄격한 치료 적응증(ALT 상승, 의미 있는 간섬유화 등)은 진료지침 상의 기준을 충족하지 못하는 환자들을 치료의 사각

지대에 방치해 왔으며, 이는 환자의 경제적 능력이나 의료진의 개별적 판단에 따라 치료 여부가 결정되는 정보 및 치료 불평등을 야기해 왔다. 특히, 경제적 여건이 어려운 환자군일수록 비급여 처방에 따른 약제비 부담으로 인해 예방적 치료를 포기하고, 향후 간암이나 비대상성 간경변증과 같은 중증질환으로 진행된 후에야 치료를 시작하게 되어 질병 부담의 악순환을 겪을 위험이 크다. 결과적으로, 본 권고안의 시행은 치료 대상의 범위를 과학적 근거에 기반하여 확장함으로써, 그간 치료 적응증 미달로 인해 차별적 위험에 노출되었던 환자들에게 보편적인 치료 기회를 제공하고 간질환 예방의 사회적 형평성을 실현하는 데 기여할 것이다.

6) 잠재적 자원의 영향

항바이러스제 치료는 대부분 장기간, 경우에 따라 평생 지속되는 치료 전략이므로 약제 비용이 지속적으로 발생하며, HBV DNA, 간기능검사, 신기능 및 골대사 지표, 영상검사 등 정기적인 추적검사에 따른 의료비도 누적된다. 그러나 간암이나 간경변증, 특히 비대상성 간경변증이 발생할 경우 장기 입원, 반복적인 영상검사와 시술, 고가의 항암 치료, 합병증 관리 그리고 간이식까지 필요할 수 있어 의료비가 급격히 증가한다. 더 나아가 노동력 상실, 조기 사망에 따른 생산성 감소, 가족 돌봄 부담 등 간접 비용도 사회 전체적으로 상당한 경제적 손실을 초래한다. 이러한 점에서 간암과 간경변증을 예방하는 전략은 단순히 개인 환자의 예후 개선을 넘어, 의료 자원 사용과 사회경제적 부담을 줄이는 데 중요한 의미를 가진다. 최근 수행된 비용-효과 분석 연구에서도, 불확정기에서 ALT 수치와 관계없이 항바이러스 치료를 조기에 시작하는 전략이, 면역활동기로 이행할 때까지 치료를 지연하는 전략에 비해 비용-효과적인 것으로 나타났다. 특히 의료비뿐 아니라 생산성 손실을 포함한 사회적 관점(social perspective)에서는 오히려 총 비용이 감소하는 결과가 보고되어, 조기 치료 전략이 장기적으로 의료 시스템과 사회 모두에 경제적 이익을 제공할 가능성이

제시되었다.⁵²

따라서 불확정기 환자에서 항바이러스 치료는 단기적으로는 의료비 지출을 증가시킬 수 있으나, 간암 및 비대상성 간경변증과 같은 고비용 질환의 발생을 예방함으로써 장기적으로는 의료 자원의 효율적 사용과 사회적 비용 절감에 기여할 수 있는 전략으로 평가될 수 있다. 이러한 자원 영향은 치료 대상 환자의 위험도와 기대되는 임상적 이득을 고려하여, 보건 의료 정책 및 급여 기준 수립 과정에서도 함께 검토될 필요가 있다.

7) 실행 관련: 장애 요인

불확정기의 정의는 연구마다 상이하여 ALT 정상 상한치의 적용 기준, HBV DNA 절단값, HBeAg 상태, 간염유화 평가 방법(간생검, 탄성도검사, 비침습 지표 등)에 따라 환자 분류가 달라질 수 있다. 이러한 이질성은 실제 임상 현장에서 환자를 일관되게 분류하고 치료 적응증을 판단하는 데 혼선을 초래할 수 있으며, 의료진 간 치료 결정의 차이를 유발하는 요인으로 작용한다. 따라서 간질환 진행 및 간암 발생의 고위험군인 중등도바이러스혈증(혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL 이상 8 log₁₀ IU/mL 이하) 환자는 다른 요인과 관계없이 항바이러스제 치료를 즉시 시작하는 것이 권고된다.

환자 측면에서도 장기 또는 평생 지속될 수 있는 약물 복용과 정기적인 추적검사에 대한 부담으로 인해 치료 시작을 망설이는 경우가 있으며, 고령 환자나 다약제 복용 환자에서는 약물 상호작용에 대한 우려도 치료 시작을 지연시키는 요인으로 작용할 수 있다. 이러한 장애 요인들은 치료 효과에 대한 근거가 충분하더라도 실제 임상 적용을 제한할 수 있으므로, 표준화된 정의와 치료 기준의 제시, 의료진 교육, 환자에 대한 충분한 설명과 상담 그리고 보험 급여 및 의료 접근성 개선과 같은 제도적 지원이 병행되어야 한다.

8) 실행 관련: 촉진 요인

본 권고안은 혈청 HBV DNA 수치를 핵심 기준으로 하여 ‘중등도바이러스 혈증’이라는 비교적 단순하고 객관적인 임계값을 제시하고 있어 실제 임상 현장에서 적용이 용이하다. 기존의 자연경과 분류처럼 ALT 변동, HBeAg 상태, 섬유화 평가 결과 등을 복합적으로 해석해야 하는 방식에 비해, HBV DNA라는 단일 지표를 중심으로 치료 여부를 판단할 수 있어 의료진의 의사결정 부담을 줄이고 환자 분류의 일관성을 높일 수 있다. 또한 간암 및 간경변증 발생 위험 감소라는 환자 중심의 명확하고 직관적인 치료 목표를 제시할 수 있다는 점은, 환자에게 치료 필요성을 설명하고 치료 순응도를 높이는 데 중요한 촉진 요인으로 작용한다. 무증상 또는 경미한 증상을 보이는 불확정기 환자에게도 “장기적인 간암 예방”이라는 구체적인 임상적 이득을 제시함으로써, 치료 시작에 대한 환자의 이해와 수용도를 높일 수 있다.

치료에 사용되는 항바이러스제 역시 장기간 사용에 대한 유효성과 안전성 자료가 풍부하게 축적되어 있으며, 특히 신장 및 골 안전성이 개선된 약제가 사용 가능하다는 점은 고령 환자나 동반질환을 가진 환자에서도 치료 적용을 보다 적극적으로 고려할 수 있게 한다. 더불어 대부분의 약제가 1일 1회 경구 복용으로 투약이 간편하여, 치료 순응도 향상에도 유리하다. 이와 함께 국내외 여러 진료가이드라인과 최근 무작위 대조 연구, 대규모 코호트 연구, 메타분석 결과가 축적되면서 항바이러스 치료의 임상적 근거가 강화되고 있다는 점도 의료진의 치료 결정에 대한 신뢰도를 높이는 요인이다. 이러한 요소들은 불확정기 환자에서 항바이러스 치료 전략을 실제 진료 현장에 정착시키는 데 중요한 촉진 요인으로 작용할 것으로 판단된다.

9) 실행 관련: 권고안 실행을 위한 조언/도구

본 권고가 실제 진료 현장에 반영되기 위해서는 의료진이 회색 지대 환자를 하나의 “관찰 대상군”이 아닌 “잠재적 치료 대상군”으로 인식하는 패러다임 전환이 필요하다.

이를 위해 간질환 전문의뿐 아니라 1·2차 의료기관에서 만성 B형간염 환자를 추적 관찰하는 의료진을 대상으로, 불확정기의 임상적 위험성과 항바이러스 치료의 근거를 체계적으로 교육하고 공유하는 노력이 중요하다. 특히 혈청 HBV DNA가 중등도 수준인 환자에서는 ALT 수치와 무관하게 간암 및 간경변증 위험이 증가할 수 있다는 점, 그리고 항바이러스 치료가 이러한 장기 합병증 위험을 낮출 수 있다는 점을 명확히 전달할 필요가 있다. 또한 진료지침, 학회 교육 자료, 또는 임상 의사결정 지원 도구 등에 본 권고 내용을 반영하여, 회색 지대 환자가 자동적으로 치료 고려 대상자로 검토되도록 하는 구조적 장치가 도움이 될 수 있다. 이러한 접근은 진료의 일관성을 높이고 의료진 개인의 경험이나 선호에 따른 치료 편차를 줄이는 데 기여할 수 있다.

아울러 환자 교육 자료와 상담 과정에서도 “불확정기는 반드시 안전한 상태가 아니며, 일정 조건에서는 적극적인 치료가 장기 예후를 개선할 수 있다”는 메시지를 명확히 전달하는 것이 중요하다. 이는 환자의 치료 수용도를 높이고, 장기 복약에 대한 이해와 순응도를 향상시키는 데에도 긍정적으로 작용할 것이다. 이러한 인식 전환과 적용 확대는 회색 지대 환자의 장기 예후 개선과 간암 예방이라는 공중보건적 목표를 달성하는 데 중요한 기반이 될 것이다.

10) 권고안 실행을 위한 감독 및 평가 기준

우선 권고안의 실행 과정을 평가하기 위해 의료진이 불확정기 환자 중 중등도 바이러스혈증 기준에 해당하는 환자에게 적절히 항바이러스 치료를 시작했는지 그 비율을 측정할 수 있다. 이 과정에서 치료의 잠재적 이득과 위해를 충분히 설명하고 환자의 가치관을 반영하는 공동 의사결정이 실질적으로 이루어졌는지 평가할 수 있으며, 가이드라인에서 권고하는 간기능, 혈청 HBV DNA, 신기능 및 골대사 지표 등의 정기적인 추적 관찰이 누락 없이 수행되고 있는지 점검해야 한다. 또한 임상적 유효성과 안전성을 검증하기 위해 항바이러스 치료를 받은 환자군에서 간암 및

간경변증 발생률이 비치료군 대비 유의미하게 감소했는지 실증할 수 있으며, 억제 순응도와 중도 탈락률을 주기적으로 모니터링하여 치료 중단 시 발생할 수 있는 바이러스 재활성화와 같은 안전성 이슈를 체계적으로 관리해야 한다.

마지막으로 경제성 및 환자 중심 지표를 평가할 수 있다. 조기 치료 전략이 장기적으로 간암이나 간이식 등 고비용 합병증 예방을 통해 전체 의료 자원의 효율적 사용에 기여했는지 분석할 수 있으며, 설문조사 등을 통해 치료 시작 후 질병 진행에 대한 환자의 심리적 불안감 해소 정도와 삶의 질 향상을 정량적으로 평가할 수 있다. 이러한 다각적인 평가 결과는 향후 보험 급여 기준의 최적화 및 만성 B형간염 관리 정책의 근거 자료로 활용될 수 있다.

11) 다양한 대안

항바이러스 치료를 즉시 시작하지 않는 경우 고려할 수 있는 대안적 전략으로는 간암 감시 초음파 및 혈청 알파태아단백(AFP) 검사, 혈청 HBV DNA와 ALT의 주기적 반복 측정, 비침습적 섬유화검사 또는 필요 시 조직학적 평가를 포함한 추적 관찰 체계가 있다. 또한 비만, 인슐린 저항성, 당뇨병, 대사이상 지방간질환, 과도한 음주와 같은 위험인자의 적극적인 교정 역시 중요하다. 체중 감량, 규칙적인 운동, 혈당 및 지질 조절, 절주 또는 금주 등은 간섬유화 진행과 간암 위험을 낮추는 데 기여할 수 있으며, 전반적인 간 건강을 개선하는 보조적 전략으로 활용될 수 있다.

그러나 중등도바이러스혈증 자체가 ALT 수치와 무관하게 간암 및 간경변증 발생 위험을 증가시키는 독립적인 예측인자임이 여러 연구와 본 메타분석에서 확인되었다는 점을 고려할 때, 이러한 비약물적 관리와 추적 관찰 전략은 항바이러스 치료를 “대체”하는 접근이라기보다는, 치료 결정 과정에서 위험도를 보다 정밀하게 평가하고 치료 효과를 극대화하기 위한 보완적 수단으로 위치시키는 것이 타당하다. 특히 중등도바이러스혈증이 지속되는 환자에서 장기간의 관찰만으로 간암 위험을

충분히 상쇄하기는 어렵고, 추적 관찰 중에도 무증상으로 섬유화 진행이나 종양 발생이 일어날 수 있다. 따라서 임상적으로는 이러한 대안 전략을 항바이러스 치료와 병행하여 적용하거나, 치료 시작을 지연하는 경우에도 명확한 재평가 시점과 치료 전환 기준을 사전에 설정하는 것이 바람직하다.

12) 권고 결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

본 권고안은 불확정기 환자군이 정의와 진단 기준이 연구마다 상이하고, ALT 상한치, HBV DNA 기준, HBeAg 상태, 간섬유화 평가 방법 등이 서로 달라 임상적 이질성이 매우 크다는 점을 중요한 한계로 인식한 상태에서 도출되었다. 또한 본 메타분석에 포함된 연구들 간에도 추적 기간, 환자 특성, 치료 시작 시점, 사용 약제 등이 달라 통계적 이질성(I^2)이 높게 관찰되었으며, 이에 따라 근거의 해석과 권고 강도 설정 과정에서 신중한 검토가 이루어졌다.

그럼에도 불구하고, 다수의 관찰 연구, 대규모 코호트 연구, 무작위 대조 연구, 비용-효과 분석 연구 및 본 메타분석 결과를 종합하면, 항바이러스 치료는 불확정기 환자에서 전반적으로 간암 및 간경변증 발생 위험을 감소시키는 방향으로 일관된 효과를 보였다. 위원회는 이러한 점을 바탕으로, 기존 자연경과 분류 체계에만 의존하여 치료를 지연하는 전략이 일부 환자에서 예방 가능한 간암 및 간경변증 발생 기회를 놓칠 수 있다는 우려를 중요하게 고려하였다. 특히 최근 무작위 대조 연구와 비용-효과 분석 결과에서 중등도바이러스혈증 환자에 대한 조기 항바이러스 치료가 임상 사건 감소 및 비용 절감 효과를 보였다는 점은 권고안 도출에 있어 중요한 보강 근거로 반영되었다.

향후 HBeAg 양성군과 음성군, 경도 섬유화와 중등도 섬유화 환자, 대사질환 동반 여부, 연령대별 하위군에서 항바이러스 치료 효과의 차이를 검증하는 전향적 연구와 장기 추적 자료가 축적된다면, 향후 권고안의 적용 범위와 치료 시작 기준을 보다

정밀하게 조정할 수 있을 것으로 기대된다. 위원회는 이러한 근거의 한계와 향후 연구 필요성을 충분히 인지하면서도, 현재 이용 가능한 최선의 근거를 토대로 불확정기 환자에서 항바이러스 치료를 적극적으로 고려하는 것이 환자의 장기 예후 개선에 기여할 가능성이 크다고 판단하여 본 권고안을 최종 채택하였다.

3. 부록

1) 검색식

Pubmed	Query	Records
#1	"Hepatitis B, Chronic"[Mesh]	20,529
#2	"chronic hepatitis b"[Title/Abstract]	22,274
#3	"chronic hbv*"[Title/Abstract]	6,470
#4	"CHB"[Title/Abstract]	8,869
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	33,137
#6	"Alanine Transaminase"[Mesh]	34,465
#7	"alanine aminotransferase"[Title/Abstract]	38,694
#8	"ALT"[Title/Abstract]	49,449
#9	"liver enzyme*"[Title/Abstract]	22,969
#10	"Gray zone"[Title/Abstract]	1,394
#11	"grey zone"[Title/Abstract]	815
#12	"indetermin*"[Title/Abstract]	20,906
#13	"minimal* activ*"[Title/Abstract]	1,916
#14	"minimal* increas*"[Title/Abstract]	2,081
#15	"minimal* elevat*"[Title/Abstract]	521
#16	"minimal* rais*"[Title/Abstract]	38
#17	"minimal* rise*"[Title/Abstract]	83
#18	"fluctuat*"[Title/Abstract]	167,625
#19	"Viremia"[Mesh]	10,687
#20	"low viraemi*"[Title/Abstract]	60
#21	"low viremi*"[Title/Abstract]	250
#22	"low level viraemi*"[Title/Abstract]	138
#23	"low level viremi*"[Title/Abstract]	514
#24	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	309,269
#25	#5 AND #24	5,857
#26	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Liver Neoplasms"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis"[Mesh]	302,732

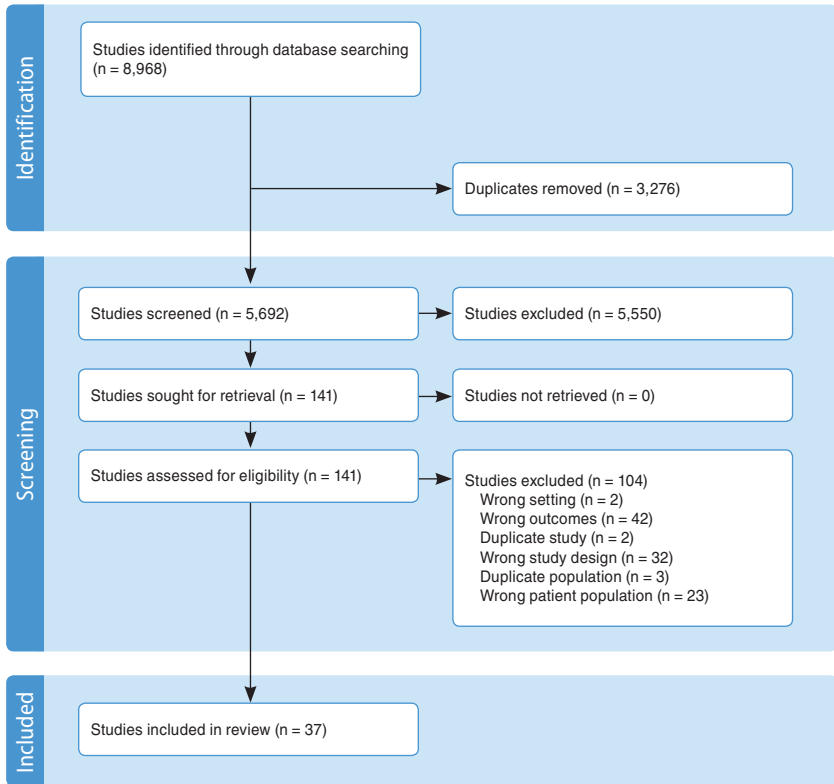
#27	"HCC"[Title/Abstract] OR "hepatoma"[Title/Abstract] OR ((("hepatic"[Title/Abstract] OR "hepatocellular"[Title/Abstract] OR "liver"[Title/Abstract] OR "liver cell"[Title/Abstract]) AND ("cancer*" [Title/Abstract] OR "carcinoma*" [Title/Abstract] OR "neoplas*" [Title/Abstract] OR "tumour*" [Title/Abstract] OR "tumor*" [Title/Abstract])) OR "clinical outcome*" [Title/Abstract] OR "advanced liver disease*" [Title/Abstract] OR "compensated advanced chronic liver disease*" [Title/Abstract] OR "cACLD" [Title/Abstract] OR "major liver related outcome*" [Title/Abstract] OR "major adverse liver outcome*" [Title/Abstract] OR "MALO" [Title/Abstract] OR "cirrho*" [Title/Abstract] OR "decompensat*" [Title/Abstract] OR (("cirrho*" [Title/Abstract] OR "liver*" [Title/Abstract]) AND ("complication*" [Title/Abstract] OR "event*" [Title/Abstract]))	820,788
#28	#26 OR #27	893,683
#29	#25 AND #28	2,522
#30	#29 AND Filters: English, Humans, from 2007 - 2025	1,578
EMBASE	Query	Records
#1	'chronic hepatitis b'/exp	24,178
#2	'chronic hepatitis b*':ti,ab,kw	38,779
#3	'chronic hbv*':ti,ab,kw	11,089
#4	'chb':ti,ab,kw	18,192
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	53,585
#6	'alanine aminotransferase'/exp	205,901
#7	'alanine aminotransferase':ti,ab,kw	52,212
#8	'alt':ti,ab,kw	104,624
#9	'liver enzyme*':ti,ab,kw	39,886
#10	'gray zone':ti,ab,kw	2,230
#11	'grey zone':ti,ab,kw	1,805
#12	'indetermin*':ti,ab,kw	35,883
#13	'minimal* activ*':ti,ab,kw	2,855
#14	'minimal* increas*':ti,ab,kw	3,232
#15	'minimal* elevat*':ti,ab,kw	958
#16	'minimal* rais*':ti,ab,kw	80
#17	'minimal* rise*':ti,ab,kw	136

#18	'fluctuat*':ti,ab,kw	186,742
#19	'viremia'/exp	31,342
#20	'low viraemi*':ti,ab,kw	85
#21	'low viremi*':ti,ab,kw	431
#22	'low level viraemi*':ti,ab,kw	238
#23	'low level viremi*':ti,ab,kw	849
#24	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	554,817
#25	#5 AND #24	15,255
#26	'liver cell carcinoma'/exp OR 'liver tumor'/exp OR 'liver cirrhosis'/exp	596,838
#27	hcc':ti,ab,kw OR 'hepatoma':ti,ab,kw OR (('hepatic':ti,ab,kw OR 'hepatocellular':ti,ab,kw OR 'liver':ti,ab,kw OR 'liver cell':ti,ab,kw) AND ('cancer*':ti,ab,kw OR 'carcinoma*':ti,ab,kw OR 'neoplas*':ti,ab,kw OR 'tumour*':ti,ab,kw OR 'tumor*':ti,ab,kw)) OR 'clinical outcome*':ti,ab,kw OR 'advanced liver disease*':ti,ab,kw OR 'compensated advanced chronic liver disease*':ti,ab,kw OR 'cacl'd':ti,ab,kw OR 'major liver related outcome*':ti,ab,kw OR 'major adverse liver outcome*':ti,ab,kw OR 'ma-lo':ti,ab,kw OR 'cirrho*':ti,ab,kw OR 'decompensat*':ti,ab,kw OR (('cirrho*':ti,ab,kw OR 'liver*':ti,ab,kw) AND ('complication*':ti,ab,kw OR 'event*':ti,ab,kw))	1,300,773
#28	#26 OR #27	1,445,456
#29	#25 AND #28	7,148
#30	#29 AND [english]/lim AND [humans]/lim	6,348
#31	#30 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	3,195
Cochrane	Query	Records
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis B, Chronic] explode all trees	1,766
#2	("chronic hepatitis b"):ti,ab,kw	4,505
#3	("chronic hbv"):ti,ab,kw	641
#4	("CHB"):ti,ab,kw	1,573
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	5,107
#6	("Alanine Transaminase"):ti,ab,kw	3,085

#7	("alanine aminotransferase"):ti,ab,kw	9,106
#8	("ALT"):ti,ab,kw	13,976
#9	("liver enzyme"):ti,ab,kw	1,061
#10	("Gray zone"):ti,ab,kw	84
#11	("Grey zone"):ti,ab,kw	84
#12	(indefinite):ti,ab,kw	961
#13	("minimal activity"):ti,ab,kw	87
#14	("minimal increase"):ti,ab,kw	134
#15	("minimal elevation"):ti,ab,kw	2
#16	("minimal rise"):ti,ab,kw	6
#17	("fluctuate"):ti,ab,kw	223
#18	MeSH descriptor: [Viremia] explode all trees	497
#19	("low viremia"):ti,ab,kw	19
#20	("low level viremia"):ti,ab,kw	68
#21	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	22,962
#22	#21 AND #5	1,793
#23	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees OR MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees OR MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis] explode all trees	8,470
#24	((HCC or hepatoma or ((hepatic or hepatocellular or liver or liver cell) AND (cancer* or carcinoma* or neoplas* or tumour* or tumor*)) or clinical outcome* or advanced liver disease* or compensated advanced chronic liver disease* or cACLD or major liver related outcome* or major adverse liver outcome* or MALO or cirrho* or decompensat* or ((cirrho* or liver*) AND (complication* or event*)))):ti,ab,kw	573,043
#25	#23 OR #24	573,043
#26	#22 AND #25	913
#27	#26 AND Filters: English from 2007 – 2025	703
Web of Science	Query	Records
#1	"chronic hepatitis B" (Topic)	25,100
#2	"chronic HBV infection" (Topic)	4,096
#3	"CHB" (Topic)	9,606

#4	#1 OR #2 OR #3	30,164
#5	"alanine transaminase" (Topic)	7,427
#6	"alanine aminotransferase" (Topic)	34,946
#7	"ALT" (Topic)	51,964
#8	"liver enzyme*" (Topic)	17,951
#9	"gray zone" (Topic)	1,605
#10	"grey zone" (Topic)	859
#11	"indetermin*" (Topic)	25,927
#12	"minimal* activ*" (Topic)	1,738
#13	"minimal* increas*" (Topic)	2,022
#14	"minimal* elevat*" (Topic)	334
#15	"minimal* rais*" (Topic)	36
#16	"minimal* rise*" (Topic)	59
#17	"fluctuat*" (Topic)	467,502
#18	"viremi*" (Topic)	20,631
#19	"viraemi*" (Topic)	3,608
#20	"low viraemi*" (Topic)	59
#21	"low viremi*" (Topic)	229
#22	"low-level viraemi*" (Topic)	161
#23	"low-level viremi*" (Topic)	769
#24	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	608,771
#25	HCC OR hepatoma OR ((hepatic or hepatocellular or liver or "liver cell") AND (cancer* or carcinoma* or neoplas* or tumour* or tumor*)) or "clinical outcome*" or "advanced liver disease*" or "compensated advanced chronic liver disease*" or cACLD or "major liver related outcome*" or "major adverse liver outcome*" or MALO or cirrho* or decompensat* or ((cirrho* or liver*) AND (complication* or event*)) (Topic)	831,345
#26	#4 AND #24 AND #25	2,257
#27	#26 AND 2007–2025 (Year Published) and English (Language)	1,913

2) 문헌 선정 흐름도



3) 비틀림 위험도

① 무작위 대조 연구

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Hsu 2021	+	+	+	+	+	+
Lim 2025	+	-	+	+	+	-

Domains:

- D1: Bias arising from the randomization process.
- D2: Bias due to deviations from intended intervention.
- D3: Bias due to missing outcome data.
- D4: Bias in measurement of the outcome.
- D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

- Some concerns
- Low

② 코호트 연구

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Bonacci 2018	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊗
Brouwer 2016	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
Bruce 2016	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊗
Chen 2012	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
Choi 2019	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
Erken 2022	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕
Farzi 2014	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖
Huang 2022	⊗	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊗
Huang 2023 (Dig Dis)	⊗	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊗
Huang 2023 (Hepatology)	⊗	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊗
Kim 2022	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕	⊗
Koc 2022	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊗
Kumada 2010	⊗	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊕	⊗
Lee 2019	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
Lee 2020	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
Nakazawa 2011	⊗	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗
Oliveri 2017	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
Seong 2022	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
Sinn 2017	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
Teerawattananon 2018	⊗	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗
Teng 2021	⊗	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗
Tseng 2024	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊗
Wunsch 2022	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖	⊕	⊗
Yapali 2015	⊗	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊕	⊗
Zhou 2023	⊗	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊕	⊗
Tseng 2021	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊗
Jiang 2025	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊗
Kim 2024	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
Hui 2025	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊗
Huang 2025	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
Parlati 2024	⊗	⊗	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊗
Papatheodoridi 2024	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
Choi 2025	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
Tang 2025	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
Choi 2024	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ Serious
⊖ Moderate
⊕ Low

4) GRADE 근거 수준표

Question: What is the clinical course of patients in the gray zone or with indeterminate disease, and can antiviral therapy improve their clinical outcomes?

No. of studies	Certainty assessment					No. of patients		Effect					
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antiviral therapy		Control				
Hepatocellular carcinoma													
9	Randomised trials and cohort studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Large effect	11,346	11,343	0.40 (0.30-0.53)	⊕⊕⊕⊕ High	⊕⊕⊕⊕ High	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
Liver cirrhosis													
3	Cohort studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Moderate effect	8,530	8,967	0.62 (0.52-0.75)	⊕⊕⊕⊕ High	⊕⊕⊕⊕ High	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT

CI, confidence interval.



2026년 대한간학회 만성 B형간염 체계적 문헌 고찰 기반 진료가이드라인 (별책)

핵심질문 3

○○○○

만성 B형간염 환자에서 경구용 항바이러스제 간에 간암 발생 위험의 차이가 존재하는가?

[포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자(Population)	만성 B형간염 환자
치료법(Intervention)	테노포비어AF, 테노포비어DF, 베시포비어
비교 대상(Comparison)	엔테카비어
치료 결과(Outcome)	간암 발생
연구 설계(Setting)	전향적 및 후향적 코호트 연구, 무작위 대조 시험
대상 사용자(Target)	B형간염을 진료하는 임상 의 및 보건 정책 결정자

요약문

항바이러스제 치료를 받는 만성 B형간염 환자에서 테노포비어(테노포비어AF 및 테노포비어DF) 투여 군은 엔테카비어 투여군에 비해 간암 발생 위험이 낮았다. (근거 수준: moderate) 베시포비어 투여군에서도 간암 발생 위험 감소가 관찰되었으나, 근거가 충분하지 않아 추가적인 연구가 필요하다. (근거 수준: low)

1. 관련 근거와 근거 수준

1) 배경

만성 B형간염 치료의 궁극적인 목표는 바이러스 증식을 억제하여 질병의 진행을 막고 간암 발생을 예방함으로써, 간질환 연관 사망률을 낮추는 것이다.^{72,73} 엔테카비어와 테노포비어DF와 같은 강력한 항바이러스제의 도입은 환자의 예후를 획기적으로 개선시켰으나, 이러한 치료 중에도 간암 발생 위험이 완전히 소실되는 것은 아니므로 잔존 위험을 최소화하는 것은 여전히 중요한 임상적 과제로 남아 있다.⁷⁴

1차 치료제로 사용되는 항바이러스제들 간에 간암 발생 위험의 차이가 존재하는지에 대해서는 학계의 지속적인 논의가 있어 왔다.⁷⁵ 특히 테노포비어DF와 엔테카비어 간의 차이를 규명하기 위해 다수의 관찰 연구와 메타분석이 수행되었으나, 연구 설계 및 교란 변수 보정 방법의 이질성으로 인해 일관된 결론 도출에 어려움이 있었다. 최근에는 테노포비어DF의 전신 부작용(신장 및 골 독성)을 개선하고 간세포 내 약물 전달 효율을 높인 테노포비어AF와 국내 신약인 베시포비어가 도입되어 사용되고 있다.⁷⁶⁻⁷⁸ 특히 테노포비어AF는 높은 혈장 안정성을 바탕으로 테노포비어DF보다 낮은 용량으로도 간세포 내에서 높은 활성 대사체 농도를 유지할 수 있다는 약동학적 특성을 가지며,⁷⁹⁻⁸¹ 이러한 특성이 더 강력한 바이러스 억제 및 간암 발생 감소로 이어질 수 있는지에 대한 임상적 관심이 대두되었다.

하지만 간암 발생이라는 임상적 결과를 확인하기 위해서는 장기간의 추적 관찰이 필요하며, 대규모 무작위 배정 임상 시험을 통해 약제 간의 우월성을 입증하는 것은 현실적인 제약이 따른다. 최근 국내외에서 테노포비어AF를 포함한 대규모 코호트 데이터들이 축적되면서, 실제 임상 현장에서의 약제별 간암 발생 위험을 비교 분석할 수 있는 기반이 마련되었다.

이에 본 가이드라인 개정위원회는 이번 개정안을 뒷받침하기 위해 포괄적인 체계적 문헌 고찰 및 네트워크 메타분석을 수행하였으며, 그 상세 결과를 아래에 기술한다. 본 분석은 총 37건의 연구, 243,577명의 대규모 환자 데이터를 기반으로 하였으며, 전체 환자군뿐만 아니라 1) 간경변증 유무, 2) 연구 규모(표본 수), 3) 코호트 특성, 4) 약제 등록 기간 등 임상적으로 중요한 의미를 갖는 하위그룹에 대한 심층 분석을 수행하였다.

2) 분석 방법론

본 가이드라인 위원회는 핵심질문인 “만성 B형간염 환자에서 경구용 항바이러스제 간에 간암 발생 위험의 차이가 존재하는가?”에 대한 답을 구하기 위해 체계적 문헌 고찰을 수행하였다. 문헌 검색은 PubMed, Embase, Cochrane Library 등의 주요 데이터베이스를 통해 2025년 8월 28일까지 출판된 문헌을 대상으로 진행되었으며, 엄격한 포함 및 배제 기준을 적용하여 최종적으로 37건의 연구를 선정하였다.

분석의 신뢰도를 높이기 위해, 관찰 연구의 경우 성향점수 매칭 또는 IPTW 등이 적용되어 교란 변수가 통제된 연구 데이터를 우선적으로 추출하였다. 각 약제 간의 간암 발생 위험은 위험비와 95% 신뢰구간으로 제시되었으며, 네트워크 메타분석을 통해 직접 비교와 간접 비교 결과를 통합하였다. 또한, 출판 비뚤림은 깔때기 점도표(Funnel Plot)와 Egger's test를 통해 평가되었다. 또한, 노드 분리법(node-splitting assessment) 기반의 비일관성 검정(inconsistency test)을 수행하여 직접 비교와 간접 비교 결과 간의 차이를 검정함으로써, 네트워크 모형의 통계적 타당성을 검증하였다.

3) 근거 요약

본 네트워크 메타분석은 만성 B형간염 환자에서 1차 항바이러스제(테노포비어AF,

테노포비어DF, 엔테카비어, 베시포비어) 간의 간암 발생 위험을 비교한 총 37건의 연구(분석 대상자 243,577명)를 최종 분석 대상으로 하였다. 단, 본 연구는 약제 간의 간암 발생 위험을 비교한 것으로, 기존 약제로 바이러스가 잘 억제된 환자에서의 교체 투여 효과에 대한 연구는 다루지 않았다. 관찰 연구의 특성상 발생할 수 있는 교란 변수를 통제하기 위해, 성향점수 매칭 등이 적용된 연구는 보정된 대상자 수를 기준으로 분석을 수행하였다(표 11).

① 전체 만성 B형간염 환자

본 네트워크 메타분석에는 총 37건의 연구가 포함되었다($I^2=73.0\%$). 전체 비일관성 검정 및 노드 분리법 기반의 국소 비일관성 검정에서 네트워크 모형의 통계적 일관성이 확인되었다(표 12). 약제 간 비교 연결망은 그림 5A와 같다. 전체 연구를 대상으로 분석한 결과, 베시포비어 투여군(위험비, 0.458; 95% 신뢰구간, 0.282-0.743), 테노포비어AF 투여군(위험비, 0.653; 95% 신뢰구간, 0.494-0.864), 테노포비어DF 투여군(위험비, 0.800; 95% 신뢰구간, 0.704-0.910)은 엔테카비어 투여군 대비 간암 발생 위험이 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 확인되었다(표 13, 그림 5B). 한편, 두 테노포비어 제제 간의 직접 및 간접 비교 분석 결과에서는 테노포비어DF 대비 테노포비어AF 투여군의 간암 발생 위험에 있어 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다(위험비, 0.816; 95% 신뢰구간, 0.624-1.068) (그림 5C).

분석 결과의 신뢰성을 평가하기 위해 수행한 Network funnel plot은 시각적으로 대칭적인 분포를 보였으며, 예거 검정(Egger's test) 결과에서도 통계적으로 유의한 출판 비뮴림이나 소규모 연구 효과는 관찰되지 않았다(그림 5D).

약제 간 효능 순위를 평가한 누적 순위 곡선 하면적(SUCRA) 분석 결과, 베시포비어가 97.8%로 간암 위험 감소 효과가 가장 높은 약제로 평가되었으며, 그

표 11. 체계적 문헌 고찰 및 메타분석에 포함된 연구

Study	출판연도	국가	연구 디자인	총 대상자 수	분석 대상자 수*	간입 수	치료약제 종류
Chang et al. ⁸²	2021	대만	후향	7,248	4,956	475 [†]	엔테카비어, 테노포비어DF
Chen et al. ⁸³	2020	대만	후향	1,561	1,090	244 [†]	엔테카비어, 테노포비어DF
Choi et al. ⁸⁴	2021	한국	후향	76,285	55,473	2,620	엔테카비어, 테노포비어DF
Choi et al. ⁸⁵	2019	한국	후향	26,857	23,584	1,138	엔테카비어, 테노포비어DF
Chon et al. ⁸⁶	2021	한국	후향	2,082	600	43	엔테카비어, 테노포비어DF, 테노포비어AF
Chun et al. ⁸⁷	2024	한국	후향	3,585	3,585	60	엔테카비어, 테노포비어DF
Goyal et al. ⁸⁸	2015	인도	후향	400	400	10	엔테카비어, 테노포비어DF
Güzelbulut et al. ⁸⁹	2021	터키	후향	607	607	19	엔테카비어, 테노포비어DF
Ha et al. ⁹⁰	2020	한국	후향	1,340	596	43	엔테카비어, 테노포비어DF
Ha et al. ⁹¹	2020	한국	후향	404	343	24 [†]	엔테카비어, 테노포비어DF
Ha et al. ⁹²	2023	한국	후향	5,656	5,656	262	엔테카비어, 테노포비어DF
Hsuet al. ⁹³	2020	다국가	후향	5,537	1,040	30	엔테카비어, 테노포비어DF
Huang et al. ⁹⁴	2022	중국	후향	1,453	713	22	엔테카비어, 테노포비어DF
Kim et al. ⁹⁵	2018	한국	후향	1,325	708	31	엔테카비어, 테노포비어DF
Kim et al. ⁹⁶	2025	한국	후향	41,857	8,956	235	테노포비어AF, 베시포비어
Kim et al. ⁹⁷	2019	한국	후향	2,898	2,556	106	엔테카비어, 테노포비어DF
Kim et al. ⁹⁸	2024	한국	후향	537	400	15	테노포비어AF, 베시포비어

표 11. 계속

Study	출판연도	국가	연구 디자인	총 대상자 수	분석 대상자 수*	간입 수	치료약제 종류
Kim et al. ⁹⁹	2022	미국	후향	10,061	10,061	262	엔테카비어, 테노포비어DF
Köklü et al. ¹⁰⁰	2013	터키	후향	149	149	6	엔테카비어, 테노포비어DF
Kramer et al. ¹⁰¹	2023	미국	후향	3,735	3,735	95	엔테카비어, 테노포비어DF
Lee et al. ¹⁰²	2021	한국	후향	2,117	570	121 [†]	테노포비어AF, 테노포비어DF
Lee et al. ¹⁰³	2021	한국	후향	1,810	570	89 [†]	엔테카비어, 테노포비어AF
Lee et al. ¹⁰⁴	2020	한국	후향	3,022	2,740	111	엔테카비어, 테노포비어DF
Lee et al. ¹⁰⁵	2025	한국	후향	2,889	1,944	78	엔테카비어, 테노포비어AF, 테노포비어DF, 베시포비어
Lim et al. ¹⁰⁶	2022	한국	후향	2,747	990	152 [†]	테노포비어AF, 테노포비어DF
Lim et al. ¹⁰⁷	2023	다국가	전향	1,632	1,632	22	테노포비어AF, 테노포비어DF
Na et al. ¹⁰⁸	2021	한국	후향	1,336	1,140	99 [†]	엔테카비어, 테노포비어DF
Oh et al. ¹⁰⁹	2020	한국	후향	1,560	1,032	66	엔테카비어, 테노포비어DF
Papatheodoridis et al. ¹¹⁰	2020	유럽	후향	1,935	1,935	143	엔테카비어, 테노포비어DF
Pol et al. ¹¹¹	2021	프랑스	후향	1,800	1,800	21	엔테카비어, 테노포비어DF
Shin et al. ¹¹²	2021	한국	후향	1,794	1,178	22	엔테카비어, 테노포비어DF
Su et al. ¹¹³	2021	미국	후향	3,287	3,287	252	엔테카비어, 테노포비어DF
Yang et al. ¹¹⁴	2025	한국	후향	54,185	38,026	939	테노포비어AF, 테노포비어DF
Yang et al. ¹¹⁵	2023	미국	후향	2,496	2,496	51	엔테카비어, 테노포비어DF, 테노포비어AF

표 11. 계속

Study	출판연도	국가	연구 디자인	총 대상자 수	분석 대상자 수*	간암 수	치료약제 종류
Yip et al. ¹¹⁶	2020	홍콩	후향	29,350	5,836	1,394 [†]	엔테카비어, 테노포비어DF
Yoo et al. ¹¹⁷	2025	한국	후향	75,816	52,611	1,898	엔테카비어, 테노포비어DF, 테노포비어AF
Yu et al. ¹¹⁸	2018	한국	후향	582	582	38	엔테카비어, 테노포비어DF

*분석 대상자 수: 성향점수 매칭 또는 연구에서 보고한 분석 대상자 수.

[†] 해당 연구들은 성향점수 매칭 적용 후 분석 코호트 내 간암 발생 건수를 별도로 보고하지 않아, 전체 연구 대상군의 발생 건수를 기재하였음. 본 네트워크 메타분석은 원시 사건 수가 아닌 보정된 위험비(adjusted hazard ratio)를 분석 단위로 하였으므로, 이는 분석 결과에 영향을 미치지 않음.

표 12. 네트워크 메타분석의 비일관성 평가: 간암 발생 위험의 전체 및 국소 검정

분석 그룹	전체 비일관성 (<i>P</i> -value) [*]	BSV vs. ETV (<i>P</i> -value) [†]	TAF vs. ETV (<i>P</i> -value) [†]	TDF vs. ETV (<i>P</i> -value) [†]	TAF vs. TDF (<i>P</i> -value) [†]
전체 환자	0.305	0.463	0.048	0.450	0.313
간경변증 환자	0.477	N/A [‡]	0.334	0.834	0.239
간경변증이 없는 환자	0.661	N/A [‡]	0.131	0.697	0.132
환자 수 500명 이상	0.288	N/A [‡]	0.122	0.424	0.102
환자 수 500명 미만	0.691	0.639	0.378	0.796	0.896
보건의료 청구 자료	0.209	N/A [‡]	0.106	0.597	0.058
병원 기반 코호트	0.602	0.779	0.195	0.435	0.571
동일한 등록 기간	0.322	0.499	0.025	0.293	0.154

$P > 0.05$ 직접 근거와 간접 근거 간에 통계적으로 유의한 비일관성이 없음을 의미함.

BSV, besifovir; ETV, entecavir; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; NA, not applicable.

^{*}설계-치료 상호작용 모형(design-by-treatment interaction model)에 기반함(Q 통계량).

[†]역계산(back-calculation)을 활용한 SIDE(직접 및 간접 근거 분리) 기법에서 도출됨(빈도주의 노드 분리법).

[‡]직접 비교와 간접 비교를 모두 산출할 수 있는 폐쇄 루프(closed loop)가 형성되지 않아 노드 분리법 기반의 비일관성 검정을 수행할 수 없음.

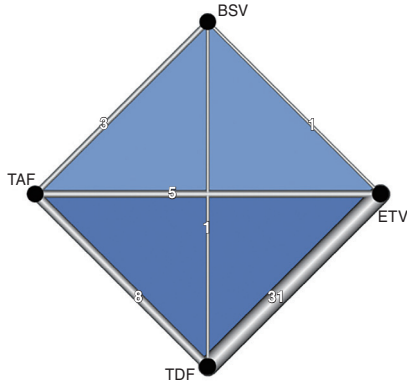
뒤를 테노포비어AF (67.1%), 테노포비어DF (34.1%), 엔테카비어(1.0%)가 따랐다. 다만, 베시포비어 관련 연구가 3건으로 매우 제한적이어서 소규모 연구 효과(small-study effect) 및 적응증에 의한 교란의 가능성이 배제되지 않으므로, 이 순위 결과는 임상적 적용에 있어 신중한 해석이 필요하다.

표 13. 약제별 및 세부 그룹별 간암 발생 위험 분석 결과(엔테카비어 대비)

분석 그룹	치료 약제	연구 수	분석 대상자 수	위험비	95% 신뢰구간
전체 환자	엔테카비어	31	79,090	Ref.	
	테노포비어AF	11	46,501	0.653	0.494-0.864
	테노포비어DF	34	115,061	0.800	0.704-0.910
	베시포비어	3	2,925	0.458	0.282-0.743
간경변증 환자	엔테카비어	16	13,444	Ref.	
	테노포비어AF	4	8,185	0.717	0.607-0.847
	테노포비어DF	17	23,268	0.900	0.809-1.003
	베시포비어	1	457	0.683	0.414-1.126
간경변증이 없는 환자	엔테카비어	11	35,211	Ref.	
	테노포비어AF	5	35,415	0.895	0.693-1.155
	테노포비어DF	12	63,057	1.065	0.906-1.252
	베시포비어	1	1,782	0.688	0.381-1.242
환자 수 500명 이상	엔테카비어	21	76,388	Ref.	
	테노포비어AF	4	44,360	0.633	0.454-0.883
	테노포비어DF	22	111,781	0.797	0.694-0.916
	베시포비어	1	2,239	0.555	0.284-1.088
환자 수 500명 미만	엔테카비어	10	2,702	Ref.	
	테노포비어AF	7	2,141	0.771	0.434-1.371
	테노포비어DF	12	3,280	0.810	0.567-1.157
	베시포비어	2	686	0.390	0.181-0.842
보건의료 청구 자료	엔테카비어	4	50,885	Ref.	
	테노포비어AF	3	43,267	0.658	0.462-0.937
	테노포비어DF	5	90,582	0.775	0.616-0.975
	베시포비어	1	2,239	0.577	0.298-1.117
병원 기반 코호트	엔테카비어	28	28,205	Ref.	
	테노포비어AF	8	3,234	0.657	0.400-1.080
	테노포비어DF	30	24,479	0.785	0.659-0.935
	베시포비어	2	686	0.358	0.170-0.756
동일한 등록 기간	엔테카비어	20	58,156	Ref.	
	테노포비어AF	9	45,721	0.633	0.463-0.865
	테노포비어DF	21	96,455	0.802	0.683-0.942
	베시포비어	3	2,925	0.445	0.267-0.740

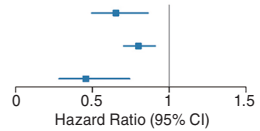
Ref., reference.

(A)



(B)

Treatment	No. of Studies	No. of Patients	Hazard Ratio (95% CI)
ETV	31	79,090	Reference
TAF	11	46,501	0.653 (0.494-0.864)
TDF	34	115,061	0.800 (0.704-0.910)
BSV	3	2,925	0.458 (0.282-0.743)



(C)

	BSV	ETV	TAF	TDF
BSV				
ETV	0.458 (0.282-0.743)			
TAF	0.701 (0.453-1.084)	1.531 (1.158-2.024)		
TDF	0.572 (0.354-0.924)	1.250 (1.099-1.420)	0.816 (0.624-1.068)	

(D)

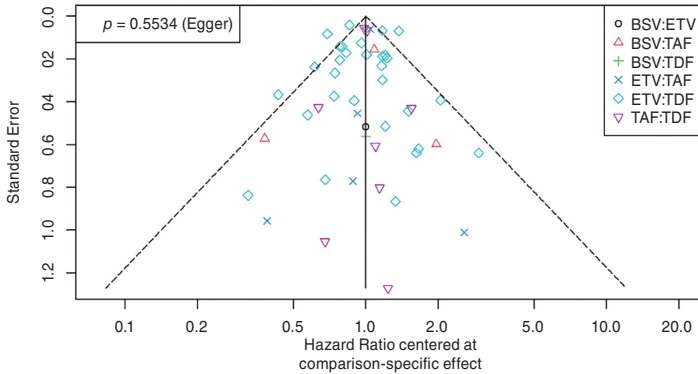


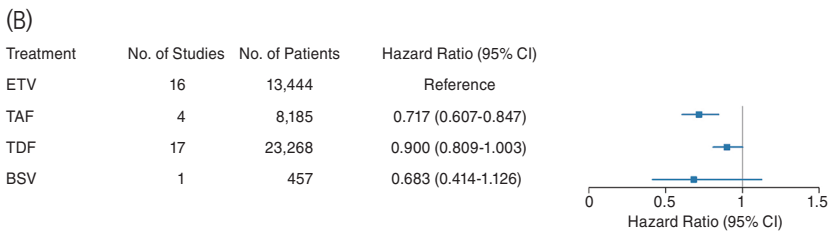
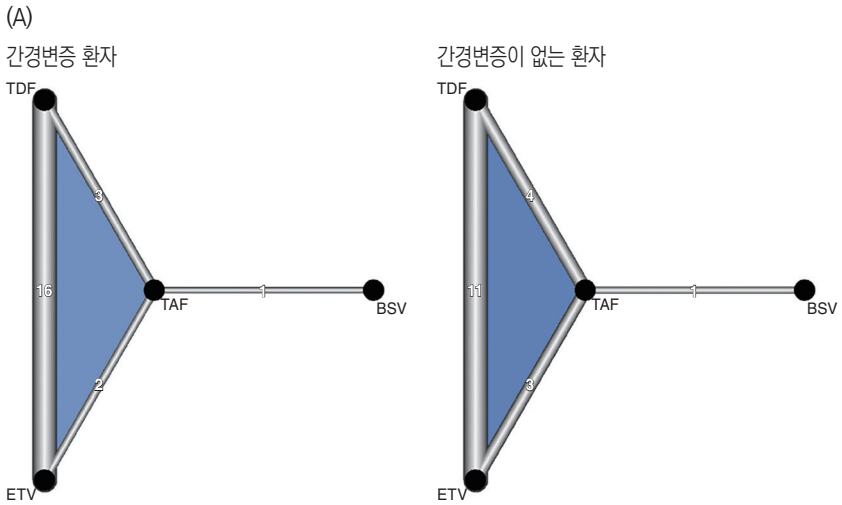
그림 5. 전체 환자 분석. (A) 각 약제 간의 비교 연결망 네트워크 플롯, (B) 간암 발생 위험 근거 합성 결과(Forest plot), (C) 약제별 효과비교표(League table), (D) Network funnel plot. CI, confidence interval; ETV, entecavir; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; BSV, besifovir.

② 간경변증 유무에 따른 하위그룹 분석

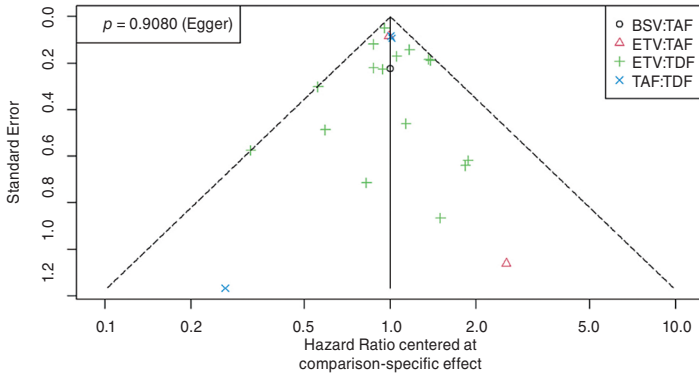
간경변증 동반 유무에 따른 약제 효능의 차이를 확인하기 위해 하위그룹 분석을 시행하였다. 간경변증이 있는 환자군의 독립적인 데이터를 보고한 18건의 연구(분석 대상자 45,354명)에서, 전체 비일관성 검정 및 국소 비일관성 검정 모두에서 네트워크 모형의 통계적 일관성이 입증되었다(표 12). 약제 간 비교 연결망은 그림 6A와 같다. 분석 결과, 테노포비어AF는 엔테카비어 대비 유의한 간암 발생 위험 감소를 보였으나(위험비, 0.717; 95% 신뢰구간, 0.607-0.847), 테노포비어DF는 엔테카비어 대비 발생 위험 감소의 통계적 유의성은 확보하지 못했다(위험비, 0.900; 95% 신뢰구간, 0.809-1.003). 베시포비어는 낮은 위험비를 보였으나(위험비, 0.683; 95% 신뢰구간, 0.414-1.126), 분석에 포함된 연구 수가 적고 유의한 차이는 없었다(표 13, 그림 6B). 에거 검정 결과 통계적으로 유의한 출판 비뮌림은 없음이 확인되었다(그림 6C).

간경변증이 없는 환자군을 분석한 13건의 연구(분석 대상자 135,465명; 그림

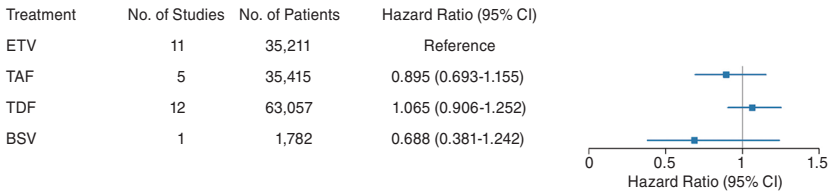
5B)에서도, 전체 비일관성 검정 및 국소 비일관성 검정 모두에서 네트워크 모형의 통계적 일관성이 입증되었다(표 12). 다만, 해당 군에서의 약제 간 비교 분석 결과, 모든 약제 간 비교에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(표 13, 그림 6D). 예거 검정 결과 출판 비뚤림이 없음이 확인되었다(그림 6E).



(C)



(D)



(E)

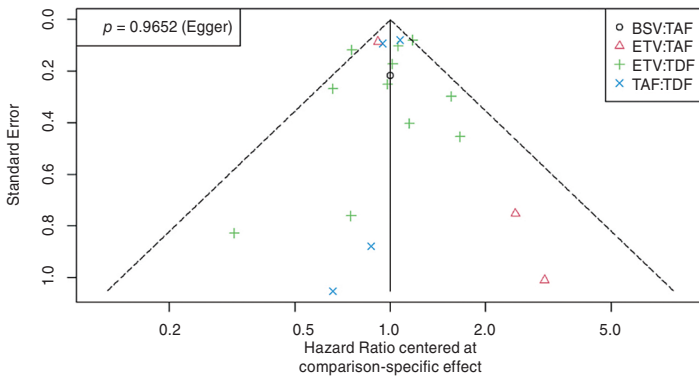


그림 6. 간경변증 유무에 따른 간암 발생 위험 비교. (A) 간경변증 여부에 따른 각 약제 간의 비교 연결망 네트워크 플롯, (B) 간경변증 환자 간암 발생 위험 근거 합성 결과(Forest plot), (C) 간경변증 환자 Network funnel plot, (D) 간경변증이 없는 환자 간암 발생 위험 근거 합성 결과(Forest plot), (E) 간경변증이 없는 환자 Network funnel plot. CI, confidence interval; ETV, entecavir; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; BSV, besifovir.

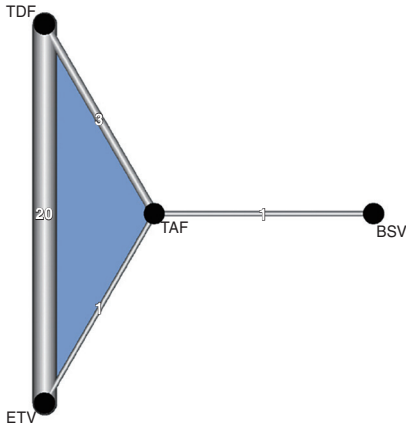
③ 연구 규모에 따른 하위그룹 분석

소규모 연구 효과(Small-study effect)에 의한 편향 가능성을 배제하고 결과의 견고성을 확인하기 위해, 연구 표본 수에 따른 층화 분석을 수행하였다. 본 분석에서는 군당 표본 수 500명을 기준으로 대규모 연구와 소규모 연구를 구분하였다.

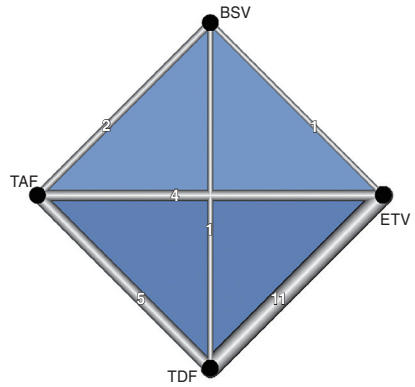
군당 표본 수가 500명 이상인 22건의 연구(분석 대상자 234,768명; 그림 7A)에서, 전체 비일관성 검정 및 국소 비일관성 검정 모두에서 네트워크 모형의 통계적 일관성이 입증되었다(표 12). 분석 결과, 엔테카비어 대비 테노포비어AF(위험비, 0.633; 95% 신뢰구간, 0.454-0.883), 테노포비어DF(위험비, 0.797; 95% 신뢰구간, 0.694-0.916) 모두에서 유의한 간암 발생 위험 감소가 확인되었다. 반면, 베시포비어(위험비, 0.555; 95% 신뢰구간, 0.284-1.088)는 통계적 유의성에 도달하지 못했다(표 13, 그림 7B). 에거 검정에서 출판 비틀림이 없음이 확인되었다(그림 7C). 이에 비해 군당 표본 수가 500명 미만인 15건의 연구(분석 대상자 8,809명; 그림 7A)에서는 엔테카비어 대비 베시포비어(위험비, 0.390; 95% 신뢰구간, 0.181-0.842)의 유의한 간암 발생 위험 감소가 확인되었다. 반면, 테노포비어AF 및 테노포비어DF는 통계적 유의성에 도달하지 못했다 (표 13, 그림 7D).

(A)

군당 표본 수 500명 이상

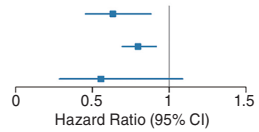


군당 표본 수 500명 미만

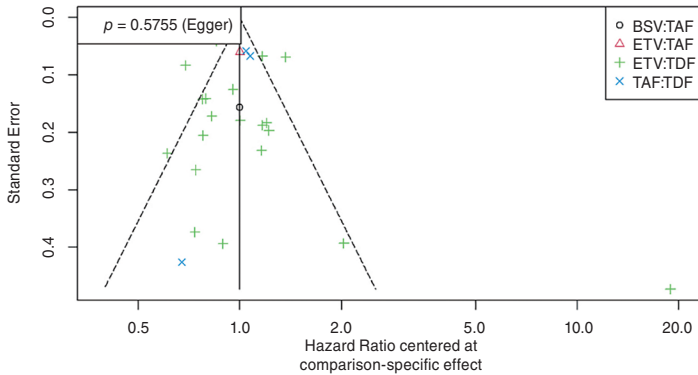


(B)

Treatment	No. of Studies	No. of Patients	Hazard Ratio (95% CI)
ETV	21	76,388	Reference
TAF	4	44,360	0.633 (0.454-0.883)
TDF	22	111,781	0.797 (0.694-0.916)
BSV	1	2,239	0.555 (0.284-1.088)



(C)



(D)

Treatment	No. of Studies	No. of Patients	Hazard Ratio (95% CI)
ETV	10	2,702	Reference
TAF	7	2,141	0.771 (0.434-1.371)
TDF	12	3,280	0.810 (0.567-1.157)
BSV	2	686	0.390 (0.181-0.842)

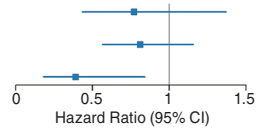


그림 7. 연구 규모에 따른 간암 발생 위험 비교. (A) 표본수에 따른 각 약제 간의 비교 연결망 네트워크 플롯, (B) 군당 표본 수 500명 이상 간암 발생 위험 근거 합성 결과(Forest plot), (C) 군당 표본 수 500명 이상 Network funnel plot, (D) 군당 표본 수 500명 미만 간암 발생 위험 근거 합성 결과(Forest plot). CI, confidence interval; ETV, entecavir; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; BSV, besifovir.

④ 연구 자료의 출처에 따른 하위그룹 분석

연구 자료의 출처에 따른 결과의 일관성을 검증하기 위해, 분석 대상을 보건의로 청구 자료(administrative claims data)와 병원 기반 코호트로 나누어 하위그룹 분석을 수행하였다.

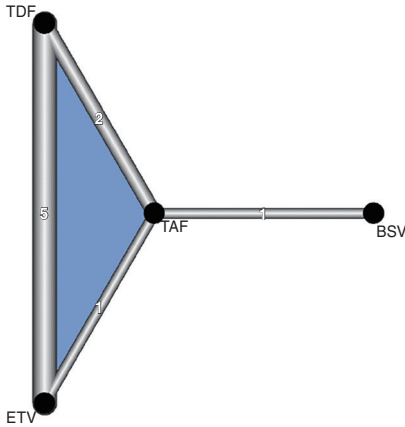
보건의로 청구 자료를 대상으로 한 7건의 연구(분석 대상자 186,973명, 그림 8A)에서, 전체 비일관성 검정 및 국소 비일관성 검정 모두에서 네트워크 모형의 통계적 일관성이 입증되었다(표 12). 분석 결과, 엔테카비어 대비 테노포비어AF(위험비, 0.658; 95% 신뢰구간, 0.462-0.937), 테노포비어DF(위험비, 0.775; 95% 신뢰구간, 0.616-0.975) 모두 유의하게 낮은 간암 발생 위험을 보였다. 반면, 베시포비어(위험비, 0.577; 95% 신뢰구간, 0.298-1.117)는 유의한 차이가 없었다(표 13, 그림 8B).

병원 기반 코호트를 분석한 32건의 연구(분석 대상자 56,604명; 그림 8A)에서도, 전체 비일관성 검정 및 국소 비일관성 검정 모두에서 네트워크 모형의 통계적 일관성이 입증되었다(표 12). 분석 결과, 베시포비어(위험비, 0.358; 95% 신뢰구간, 0.170-0.756)와 테노포비어DF(위험비, 0.785; 95% 신뢰구간, 0.659-0.935)는 엔테카비어 대비 유의하게 간암 발생 위험이 낮았다. 반면, 테노포비어AF(위험비,

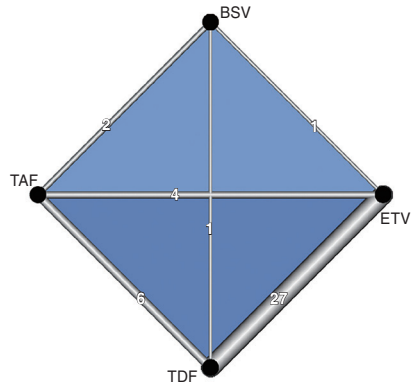
0.657; 95% 신뢰구간, 0.400-1.080)는 엔테카비어 대비 통계적 유의성에 도달하지 못했다(표 13, 그림 8C).

(A)

보건의료 청구 자료

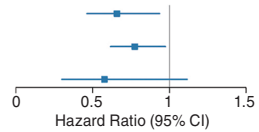


병원 기반 코호트



(B)

Treatment	No. of Studies	No. of Patients	Hazard Ratio (95% CI)
ETV	4	50,885	Reference
TAF	3	43,267	0.658 (0.462-0.937)
TDF	5	90,582	0.775 (0.616-0.975)
BSV	1	2,239	0.577 (0.298-1.117)



(C)

Treatment	No. of Studies	No. of Patients	Hazard Ratio (95% CI)
ETV	28	28,205	Reference
TAF	8	3,234	0.657 (0.400-1.080)
TDF	30	24,479	0.785 (0.659-0.935)
BSV	2	686	0.358 (0.170-0.756)

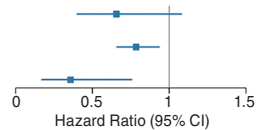
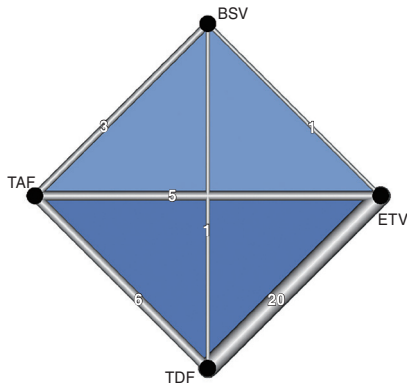


그림 8. 연구 자료 출처에 따른 간암 발생 위험 비교. (A) 연구 자료 출처에 따른 각 약제 간의 비교 연결망 네트워크 플롯, (B) 보건의료 청구 자료 간암 발생 위험 근거 합성 결과(Forest plot), (C) 병원 기반 코호트 간암 발생 위험 근거 합성 결과(Forest plot). CI, confidence interval; ETV, entecavir; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; BSV, besifovir.

⑤ 약제 등록 기간이 동일한 연구 하위그룹 분석

현재 사용 중인 1차 치료 약제는 임상 도입 및 처방 시작 시기에 차이가 존재하며, 이러한 시간적 차이가 결과 해석에 잠재적인 교란 변수(era bias, time-lag bias)로 작용할 수 있다는 지적이 있어 왔다. 이에 시기적 차이에 의한 편향을 최소화하기 위해, 약제 간 환자 등록 시기가 일치하는 24건의 연구를 선별하여 수행한 하위그룹 분석(분석 대상자 203,257명; 그림 9A)에서도, 전체 비일관성 검정을 통해 네트워크 모형의 통계적 일관성이 확인되었다(표 12). 분석 결과, 엔테카비어 대비 베시포비어(위험비, 0.445; 95% 신뢰구간, 0.267-0.740), 테노포비어AF(위험비, 0.633; 95% 신뢰구간, 0.463-0.865), 테노포비어DF(위험비, 0.802; 95% 신뢰구간, 0.683-0.942)는 모두 유의하게 낮은 간암 발생 위험을 보였다(표 13, 그림 9B).

(A)



(B)

Treatment	No. of Studies	No. of Patients	Hazard Ratio (95% CI)
ETV	20	58,156	Reference
TAF	9	45,721	0.633 (0.463-0.865)
TDF	21	96,455	0.802 (0.683-0.942)
BSV	3	2,925	0.445 (0.267-0.740)

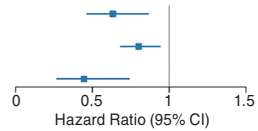


그림 9. 약제 등록 기간이 동일한 연구의 간암 발생 위험 비교. (A) 각 약제 간의 비교 연결망 네트워크 플롯, (B) 간암 발생 위험 근거 합성 결과(Forest plot). CI, confidence interval; ETV, entecavir; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; BSV, besifovir.

2. 권고 고려사항

본 가이드라인 위원회에서 수행한 체계적 문헌 고찰 및 네트워크 메타분석은 총 37건의 연구, 243,577명의 환자 데이터를 포함하여 현재까지 가장 포괄적인 근거를 제공한다. 본 분석은 만성 B형간염 환자가 항바이러스 치료를 시작할 때, 간암 발생 위험 및 장기적인 안전성을 고려하여 약제 선택의 객관적 근거를 제시하고자 한다.

1) 이득(편익)

체계적 문헌 고찰 및 네트워크 메타분석 결과, 베시포비어, 테노포비어(테노포비어AF 및 테노포비어DF)는 엔테카비어 대비 통계적으로 유의하게 간암 발생 위험이 낮았다. 전체 환자군 분석에서 테노포비어AF 투여군은 엔테카비어 투여군 대비 간암 발생 위험이 약 31.2% 낮았다(위험비, 0.653; 95% 신뢰구간, 0.494-0.864). 테노포비어DF 투여군 역시 엔테카비어 대비 유의하게 간암 발생 위험이 낮은 것으로 나타났다(위험비, 0.800; 95% 신뢰구간, 0.704-0.910). 테노포비어AF와 테노포비어DF 간 간암 발생 위험은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(위험비, 0.816; 95% 신뢰구간, 0.624-1.068) (그림 5C). SUCRA 분석에서 테노포비어AF (67.1%)가 테노포비어DF (34.1%)보다 높은 효능 순위를 차지하며 수치적으로 더

낮은 위험비를 보인 점은 테노포비어AF가 가진 잠재적인 이득을 시사할 수 있으나, 현재의 근거만으로 테노포비어AF가 테노포비어DF보다 우월하다고 판단하기는 어렵다. 한편, 이번 분석에서 베시포비어 투여군이 가장 낮은 위험비(위험비, 0.458; 95% 신뢰구간, 0.282-0.743)를 보였으나, 이는 소수 연구에 국한된 결과이므로 임상적 적용 및 해석에 있어 후술할 '장애 요인 및 근거 해석의 한계'를 반드시 고려해야 한다.

2) 위해

약제 선택 시에는 간암 예방 효과뿐만 아니라 장기 복용에 따른 안전성 프로파일을 고려해야 한다.

- ① 신장 및 골 독성: 테노포비어DF는 장기 복용 시 신세뇨관기능 저하 및 골밀도 감소를 유발할 수 있다. 이는 고령이나 동반질환이 있는 환자에게 중요한 위해 요소이다. 반면, 테노포비어AF와 베시포비어, 엔테카비어는 이러한 부작용 위험이 낮아 장기 안전성 측면에서 우위를 점한다.
- ② 지질 변화: 테노포비어DF는 지질 수치(총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방)를 낮추는 경향이 있는 것으로 알려져 있다. 테노포비어DF 투여 중이던 환자에서 테노포비어AF로 교체할 경우, 이러한 지질 감소 효과가 사라지면서 지질 수치가 기저치로 회귀하거나 상승하는 현상이 일부 보고되었다.¹¹⁹ 이는 약제의 부작용이라기보다는 테노포비어DF의 지질 저하 효과 소실로 해석되며, 최근 연구에 따르면 이러한 지질 수치의 변화가 실제 임상적인 심혈관질환 발생 위험을 유의하게 높이지는 않는 것으로 보고되었다.¹²⁰
- ③ 내성 발생: 베시포비어는 높은 유전자 장벽을 가졌음에도 드물게 교차 내성(cross-resistance) 및 내성 변이가 발생할 가능성이 보고되기에 임상적 주의가 요구된다.^{105,121}

- ④ 그 외 사항: 베시포비어는 구조적 특성상 L-carnitine 고갈을 유발할 수 있어, 반드시 L-carnitine을 병용 투여해야 한다. 이는 장기적인 안전성에는 문제가 없는 것으로 알려져 있으나, 복약 편의성 측면에서 고려해야 할 요소이다.

3) 이득과 위해의 저울질

항바이러스 치료를 시작하는 환자에게 있어 궁극적인 목표는 생존율의 증가이다. 바이러스 억제를 통한 간질환 진행 예방과 안전한 장기 치료로 간암 발생을 억제할 수 있다면 이러한 목표를 달성할 것으로 기대할 수 있겠다. 초치료 억제 선택 시에는 간암 예방이라는 ‘이득’을 극대화하되, 부작용이라는 ‘위해’를 최소화하는 전략이 필요하다. 특히 신장 및 골 질환을 동반하거나 발생 고위험군인 경우, 테노포비어DF 사용에 따른 위해가 이득을 상쇄할 수 있다. 따라서 이 경우에는 신장 및 골 안전성이 입증된 베시포비어, 테노포비어AF 또는 엔테카비어 등의 사용이 고려되어야 한다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

만성 B형간염 환자들은 장기간 항바이러스제를 복용해야 하는 경우가 대부분 이기에, 치료제 선택 시 ‘강력한 바이러스 억제’뿐만 아니라 ‘간암 예방’과 ‘장기적 부작용 최소화’를 중요한 가치로 둔다. 따라서 간암 예방 효과가 더 높은 약제에 대한 선호도가 뚜렷하다.

또한 고려화되는 환자 인구 집단의 특성상 골/신장 안전성에 대한 선호도가 높다. 이 점에서 테노포비어AF는 테노포비어DF의 부작용 우려를 덜 수 있어 환자 선호도가 높을 수 있다.

대부분의 환자는 1일 1회 1정 복용을 선호한다. 테노포비어AF, 테노포비어DF, 엔테카비어는 모두 이에 해당하나, 베시포비어는 L-carnitine 병용으로 인해 알약 수가 늘어나는 단점이 있어 일부 환자에게는 저항감이 있을 수 있다.

높은 약가는 부담이 될 수 있으나, 최근 급여 기준 확대로 접근성이 높아지면서 비용보다는 치료 효과와 안전성이 선택의 주된 기준이 되고 있다.

따라서 간암 발생 위험을 낮추면서도 부작용 우려가 적은 약제에 대한 환자들의 선호도는 매우 높을 것으로 예상된다. 다만, 환자의 경제적 상황이나 보험 급여 기준에 따라 본인 부담금이 달라질 수 있으므로 이에 대한 고려가 필요하다.

5) 형평성

만성 B형간염의 항바이러스제는 장기간 치료가 필요하여 약제 접근성이 형평성에 직결된다. 과거에는 테노포비어AF의 급여 기준이 제한적이어서 환자의 경제적 여건에 따른 접근성 불평등이 우려되었다. 그러나 최근 비대상성 간경변증 및 간암 환자를 대상으로 급여 기준이 확대됨에 따라, 초치료 약제 선택에 있어 경제적 이유나 제도적 장벽으로 인한 형평성 문제는 상당 부분 해소되었다.

6) 잠재적 자원의 영향

베시포비어 및 테노포비어AF는 테노포비어DF나 엔테카비어에 비해 상대적으로 고가이나, 장기적인 관점에서 간암 발생 위험이 감소하여 고가의 암 치료 비용을 절감하고, 신기능 저하 및 골절 합병증으로 인한 추가적인 의료비 지출을 예방할 수 있다면 비용 효과성 측면에서 긍정적인 결과를 기대할 수 있다.

7) 실행 관련: 장애 요인

본 분석에서 도출된 약제 간 간암 발생 위험 차이, 특히 베시포비어가 가장 우수한 간암 억제 효과를 보인 결과를 임상에 적용할 때는 다음의 중대한 제약점들을 반드시 주의 깊게 해석해야 한다.

① 비교 연구 수의 절대적 부족: 베시포비어의 간암 예방 효과를 타 약제와 직접

비교한 연구는 전체 37개 메타분석 포함 문헌 중 단 3건에 불과하다. 이처럼 연구 수가 매우 적기 때문에, 소수의 특정 연구가 가진 코호트 특성이나 결과에 의해 전체 메타분석 결과가 과도하게 큰 영향을 받았을(과대추정) 위험이 존재한다.

- ② 환자군 선택 편향(selection bias)의 위험: 베시포비어는 약제 특성상 과거 치료 경험이 있거나 다약제 내성을 가진 환자, 혹은 비대상성 간경변증을 포함한 중증 간경변증 환자에게는 투여가 제한적이었다. 이는 베시포비어가 상대적으로 간 기능이나 섬유화 정도가 양호하여 애초에 간암 발생 위험성이 낮은 건강한 환자군에게 편향되어 투여되었을 가능성이 높음을 시사하며, 이러한 선택 편향이 간암 발생 위험도를 인위적으로 낮게 평가되게 만들었을 수 있다.
- ③ 근거의 본질적 한계성: 약 24만 명의 방대한 데이터가 축적되었음에도 불구하고, 대규모 무작위 대조 연구가 부재하다는 근본적인 한계가 있다. 분석에 포함된 대다수의 연구가 후향적 관찰 연구라는 점은 근거 수준을 제한하는 요인이다. 성향점수 매칭 등 통계적 기법을 적용했음에도 측정되지 않은 잔류 교란 변수에 의한 차이를 완전히 배제할 수 없다는 명확한 한계가 존재한다. 이에 근거 수준(Moderate)에 대한 학계의 다양한 시각이 존재할 수 있다. 다만, 대규모 전향적 무작위 배정 임상 시험을 통해 간암 발생을 비교하는 연구는 현실적으로 수행하기 어렵다는 제약이 존재한다.
- ④ 생물학적 기전의 불확실성: 베시포비어 및 테노포비어가 엔테카비어보다 간암 발생을 더 억제한다는 명확한 생물학적 기전이나 실험적 근거가 아직 확립되지 않았다.
- ⑤ 연구 간 이질성: 본 메타분석에 포함된 연구들 간에 간경변증 진단 기준이 상이하고, 추적 관찰 기간 및 환자 특성이 다양하여 결과 해석에 주의가 필요하다.
- ⑥ 지역 및 인종의 국한성: 현재 베시포비어는 주로 한국에서만 처방되고 있어, 분석에 포함된 베시포비어 투여군은 모두 한국인에 국한되어 있다. 따라서 본 결과를 타

국가나 다른 바이러스 유전자형을 가진 전 세계 만성 B형간염 환자에게 동일하게 일반화하여 적용할 수 있을지는 불확실하다.

- ⑦ 생존율에 대한 불확실성: 항바이러스 치료의 궁극적 목표인 전체 생존율 향상에 있어 약제 간 유의한 차이가 있는지는 아직 명확히 입증되지 않았다. 이는 간암 예방이 생존율 증가로 직결되는지 확인하기 위해 더 긴 추적 관찰이 필요함을 시사한다.

8) 실행 관련: 촉진 요인

- ① 객관적 근거의 제시: 본 체계적 문헌 고찰은 네트워크 메타분석 결과를 제시함으로써, 임상가들의 합리적인 의사결정을 돕는 객관적 근거를 제공한다.
- ② 대규모 데이터: 24만 명 이상의 환자를 대상으로 한 본 분석 결과는 개별 연구의 한계를 극복하고 일관된 경향성을 보여주었으며, 특히 대규모 연구일수록 그 효과가 뚜렷하다는 점은 촉진 요인으로 작용할 수 있다.
- ③ 안전성에 대한 공감대: 고려화되는 B형간염 환자군에서 동반질환에 대한 고려는 필수적이며, 이에 대한 베시포비어 및 테노포비어AF의 안전성 데이터는 약제 선택의 동인이 된다.

9) 실행 관련: 실행을 위한 조언/도구

- ① 본 체계적 문헌 고찰에 포함된 연구는 1건을 제외하고 모두 후향적 관찰 연구에 기반하고 있어, 엄격하게 통제된 전향적 조건에서 약제 간 효과를 직접 비교한 결과가 아니다. 따라서 이번 메타분석에서 관찰된 약제 간의 통계적 차이가 엔테카비어의 간암 예방 효과 부재를 의미하는 것은 아님을 명확히 한다. 특히 기존에 엔테카비어를 복용 중인 환자에서 간암이 발생하였을 때, 본 권고안을 약제 선택 과실 여부를 판단하는 인과관계의 기준으로 삼을 수 없음을 명확히 한다.

이로 인한 불필요한 사회적 파장이나 법적 분쟁이 야기되지 않도록 각별한 주의가 요구된다. 진료 현장의 의료진은 엔테카비어 역시 장기적인 바이러스 억제 효과와 안전성이 확립된 핵심 표준 치료제임을 환자에게 충분히 주지시켜야 한다.

- ② 또한, 환자에게 “기존 약제로 바이러스 억제가 잘 되고 있는 환자가 굳이 약을 바꿀 필요는 없음”을 명확히 안내하여 불필요한 교체 투여나 혼란을 방지한다.
- ③ 환자의 동반질환(신장질환, 골다공증 등)을 면밀히 평가하여, 위험인자가 있는 환자에게는 테노포비어DF보다 베시포비어 또는 테노포비어AF를 고려할 수 있다. 심혈관 위험인자가 조절되지 않는 환자에게는 지질 모니터링을 병행하거나 엔테카비어를 고려하는 등 환자 특성에 맞춘 약제 선택이 필요하다.

10) 권고안 실행을 위한 감독 및 평가 기준

향후 교란 변수가 통제된 체계적이고 엄격하게 설계된 후속 연구를 통해, 투여 약제별 장기적인 간암 발생률, 생존율 그리고 신장 및 골 관련 합병증 발생률의 변화를 지속적으로 추적 관찰하고 평가하는 체계적 감시가 필요하다.

11) 다양한 대안

베시포비어, 테노포비어AF 또는 테노포비어DF를 사용할 수 없는 경우, 다음과 같은 대안을 고려할 수 있다.

- ① 엔테카비어: 테노포비어에 비해 간암 예방 효과가 다소 낮을 수 있으나, 신장/골 독성이 없고 장기간 안전성이 입증된 약제이다. 라미부딘 내성이 없고 신기능 저하가 우려되는 환자에게 여전히 유효한 1차 치료제이다.

12) 권고 결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

본 가이드라인 위원회는 다음과 같은 과정을 거쳐 요약문을 도출하였다.

- ① 근거 수준 평가: 초기 검토 단계에서는 RCT의 부재, 간암 억제 차이를 설명할 생물학적 기전의 실험적 증거 부족 그리고 관찰 연구의 특성상 잔류 교란 변수에 의한 결과 도출 가능성을 감안하여 근거 수준을 'Low'로 평가할지 논의하였다. 그러나 분석 대상 환자 수가 약 24만 명에 달하는 대규모 데이터라는 점, 성향점수 매칭(PSM) 등을 통해 비뚤림 위험을 통제한 양질의 연구들이 포함되었다는 점, 그리고 다수의 연구에서 일관된 결과가 확인되었다는 점을 근거로 최종 근거 수준을 'Moderate'로 평가하였다.
- ② 이질성에 대한 해석 및 타당성 확보: 전체 비일관성 검정 및 노드 분리법 기반의 국소 비일관성 검정을 통해 네트워크 모형의 통계적 일관성을 확인하였다. 분석 과정에서 관찰된 일부 이질성은 연구 간의 실제적인 모순이라기보다는 대상 환자군의 특성(간경변증 유무) 및 연구 규모에 따른 차이에서 기인한 것으로 판단하였다.
- ③ 결과 지표의 한계 및 해석의 주의: 본 위원회는 이번 체계적 문헌 고찰과 메타 분석의 1차 평가 변수가 '간암 발생 위험'에 집중되어 있음을 명확히 하였다. 항바이러스제 치료의 궁극적인 목표는 전체 생존율의 향상이지만, 본 연구는 생존율을 주요 결과 지표로 하여 설계되지 않았기에 약제 선택이 생존율에 미치는 직접적인 영향을 평가하는 데에는 한계가 존재한다. 따라서 '간암 발생'이라는 결과가 임상적으로 매우 중요함은 분명하나, 이를 생존율 개선과 동일시하여 확대 해석하지 않도록 결과 해석에 유의해야 함을 요약문 도출 과정에서 검토하였다.
- ④ 테노포비어 간의 우월 평가: 분석 결과 테노포비어AF가 테노포비어DF 대비 수치적으로 더 낮은 위험비를 보였으나, 통계적으로 테노포비어AF가 테노포비어DF보다 우월하다는 확정적인 근거는 아직 부족하다는 점을 인지하였다. 이에 따라 최종 요약문에는 두 테노포비어 제제를 모두 기술하였다.
- ⑤ 교체 투여 논의 배제: 본 위원회는 이번 메타분석의 결과가 '교체 투여의 효과'를

분석한 것이 아님을 명확히 하였다. 따라서 본 분석 결과를 근거로 하여, 기존에 엔테카비어나 테노포비어DF를 복용하며 안정적인 바이러스 반응을 유지하고 있는 환자에게 본 요약문의 간암 발생 위험도 결과만을 근거로 무분별한 약제 교체를 시행하는 것은 지양해야 한다.

위원회는 이러한 근거의 한계와 향후 연구 필요성을 충분히 인지하면서도, 현재 이용 가능한 최선의 근거를 토대로 이득과 위해의 균형을 평가하여 본 요약문을 최종 채택하였다.

3. 검색식

1) 검색식

① PubMed search strategy

Keywords	Query
Population	("Hepatitis B"[Mesh] OR "Hepatitis B"[tiab] OR "HBV"[tiab])
Intervention & Comparator	("Tenofovir"[Mesh] OR "tenofovir alafenamide" OR "entecavir" OR "Tenofovir"[tiab] OR "tenofovir alafenamide"[tiab] OR "Tenofovir DF"[tiab] OR "entecavir"[tiab])
Outcome	("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Hepatocellular cancer"[tiab] OR "Hepatocellular carcinoma"[tiab] OR "Liver cancer"[tiab] OR "HCC"[tiab])
Combined	#1 AND #2 AND #3
Limits	(#4) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter])
Exclusion	(#5) NOT (bookdocs[Filter] OR casereports[Filter] OR classicalarticle[Filter] OR editorial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter] OR guideline[Filter] OR letter[Filter] OR newspaperarticle[Filter] OR personalnarrative[Filter])

② Embase search strategy

No	Search Query
#1	'hepatitis b'/exp OR 'hepatitis b':ti,ab,kw OR 'hbv':ti,ab,kw
#2	'tenofovir'/exp OR 'tenofovir alafenamide'/exp OR 'entecavir'/exp OR 'tenofovir':ti,ab,kw OR 'tenofovir alafenamide':ti,ab,kw OR 'tenofovir df':ti,ab,kw OR 'entecavir':ti,ab,kw
#3	'hepatocellular carcinoma'/exp OR 'hepatocellular cancer':ti,ab,kw OR 'hepatocellular carcinoma':ti,ab,kw
#4	'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4
#6	#5 AND ([article]/lim OR [clinical trial]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim

③ Cochrane Library search strategy (CENTRAL)

ID	Search Query
#1	[mh "Hepatitis B"] OR ("Hepatitis B" OR "HBV"):ti,ab,kw
#2	[mh "Tenofovir"] OR ("Tenofovir" OR "tenofovir alafenamide" OR "Tenofovir DF" OR "entecavir"):ti,ab,kw
#3	[mh "Carcinoma, Hepatocellular"] OR ("Hepatocellular cancer" OR "Hepatocellular carcinoma"):ti,ab,kw
#4	#1 AND #2 AND #3

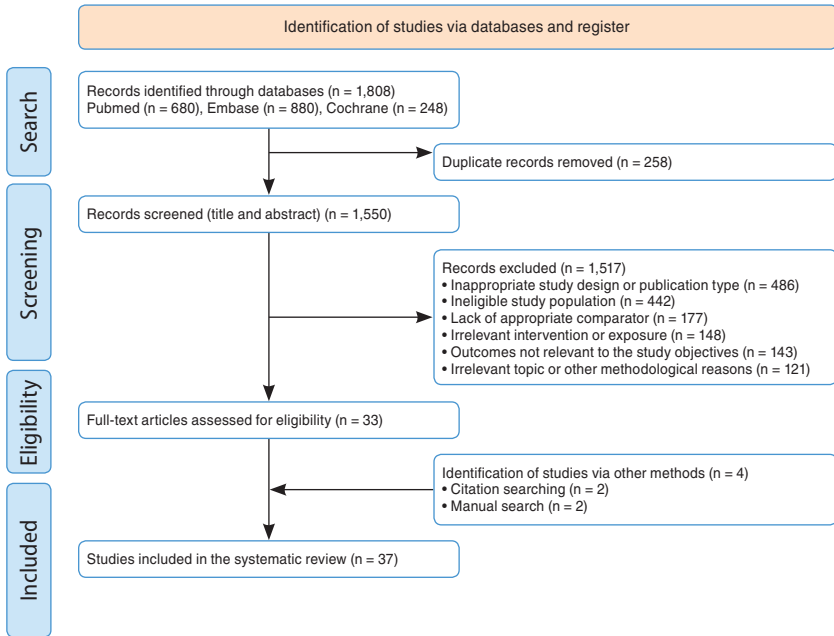
④ 검색 결과 요약

검색 기준일: 2025년 8월 28일

최종 문헌 선정: 중복 제거 및 제목/초록 스크리닝, 원문 검토를 거쳐 간암 발생 데이터를 보고한 37건의 문헌이 최종 분석에 포함됨.

데이터베이스	검색 결과(hits)	비고
PubMed	680	
EMBASE	880	
Cochrane Library	248	
총 검색 문헌 수	1,808	
중복 제거 후	1,550	1차 스크리닝 대상

2) 문헌 선정 흐름도



3) 비뚤림 위험도

① 무작위 대조 연구

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Lim (2023)						
Domains: D1: Bias arising from the randomization process. D2: Bias due to deviations from intended intervention. D3: Bias due to missing outcome data. D4: Bias in measurement of the outcome. D5: Bias in selection of the reported result.						Judgement Low

② 코호트 연구

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
	Chang (2021)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊖
	Chen (2020)	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊗
	Choi (2019)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Choi (2021)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Chon (2021)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊖
	Chun (2023)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Goyal (2015)	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊗
	Güzelbulut (2021)	⊗	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	⊗
	Ha (2020) JGH	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Ha (2020) Sci Rep	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Ha (2023)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Hsu (2020)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Huang (2022)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Kim (2018)	⊗	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊖	⊗
	Kim (2019)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Kim (2022)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Kim (2024)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Kim (2025)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Koklu (2013)	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊗
	Kramer (2023)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Lee (2020)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Lee (2021) Hepatol Int	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Lee (2021) JVH	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Lee (2025)	⊗	⊗	⊕	⊖	⊗	⊕	⊖	⊗
	Lim (2022)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Na (2021)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊖
	Oh (2020)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊖
	Papatheodoridis (2020)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Pol (2021)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Shin (2021)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Su (2021)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Yang (2023)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Yang (2025)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Yip (2020)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Yoo (2025)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖
	Yu (2018)	⊗	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊗

Domains:
 D1: Bias due to confounding.
 D2: Bias due to selection of participants.
 D3: Bias in classification of interventions.
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.
 D5: Bias due to missing data.
 D6: Bias in measurement of outcomes.
 D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 ⊗ Serious
 ⊖ Moderate
 ⊕ Low

4) GRADE 근거 수준표

관찰 연구로 해당사항 없음



참고문헌



1. Seong G, Sinn DH, Kang W, Gwak GY, Choi MS, Lee JH, et al. Age and fibrosis index for the prediction of hepatocellular carcinoma risk in patients with high hepatitis B virus DNA but normal alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022;34:69-75.
2. Bonacci M, Lens S, Mariño Z, Londoño MC, Rodríguez-Tajes S, Mas A, et al. Antiviral therapy can be delayed or avoided in a significant proportion of HBeAg-negative Caucasian patients in the grey zone. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1397-1408.
3. Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB, Li J, Holmberg SD, Moorman AC, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection and development of hepatocellular carcinoma in a US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:885-893.
4. Huang DQ, Tran A, Yeh ML, Yasuda S, Tsai PC, Huang CF, et al. Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase. *Hepatology* 2023;78:1558-1568.
5. Choi WM, Yip TC, Wong GL, Kim WR, Yee LJ, Brooks-Rooney C, et al. Baseline viral load and on-treatment hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B: a multinational cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025;23:310-320.e7.
6. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;141:1240-1248, 1248.e1-e2.
7. Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol* 2010;28:1660-1665.
8. Lim YS, Yu ML, Choi J, Chen CY, Choi WM, Kang W, et al. Early antiviral treatment with tenofovir alafenamide to prevent serious clinical adverse events in adults with

- chronic hepatitis B and moderate or high viraemia (ATTENTION): interim results from a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025;10:295-305.
9. Tseng TC, Hosaka T, Liu CJ, Suzuki F, Chiang C, Hong CM, et al. HBcrAg-based risk score performs better than the HBV DNA-based scores for HCC prediction in grey zone patients who are HBeAg-negative. *JHEP Rep* 2024;6:100956.
 10. Sinn DH, Lee J, Goo J, Kim K, Gwak GY, Paik YH, et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load. *Hepatology* 2015;62:694-701.
 11. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-1149.e3; quiz e13-e14.
 12. Choi GH, Kim GA, Choi J, Han S, Lim YS. High risk of clinical events in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:215-226.
 13. Kim GA, Lim YS, Han S, Choi J, Shim JH, Kim KM, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. *Gut* 2018;67:945-952.
 14. Chan HL, Tse CH, Mo F, Koh J, Wong VW, Wong GL, et al. High viral load and hepatitis B virus subgenotype ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:177-182.
 15. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Ishikawa H, Nakao K, Eguchi K. High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:670-675.
 16. Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values. *J Med Virol* 2010;82:539-545.
 17. Choi WM, Kim GA, Choi J, Han S, Lim YS. Increasing on-treatment hepatocellular carcinoma risk with decreasing baseline viral load in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 2022;132:e154833.
 18. Oliveri F, Surace L, Cavallone D, Colombatto P, Ricco G, Salvati N, et al. Long-term outcome of inactive and active, low viraemic HBeAg-negative-hepatitis B virus infection: benign course towards HBsAg clearance. *Liver Int* 2017;37:1622-1631.
 19. Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Ito T, Tanaka J. Long-term prognosis with or without nucleot(s)ide analogue therapy in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Viral Hepat* 2021;28:508-516.
 20. Koc ÖM, Verbeek J, Koek GH, Bielen R, Busschots D, Gamil M, et al. A long-term study of liver-related events in Caucasian hepatitis B patients with normal ALT values and high viremia. *Acta Gastroenterol Belg* 2022;85:56-61.
 21. Yang J, Choi WM, Shim JH, Lee D, Kim KM, Lim YS, et al. Low level of hepatitis

- B viremia compared with undetectable viremia increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with untreated compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2023;118:1010-1018.
22. Kim JH, Sinn DH, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment. *Hepatology* 2017;66:335-343.
 23. Shiha G, Soliman R, Hassan A, Farahat A, Salem A, Taha A, et al. Management of patients with CHB outside the guidelines: Insights from Egyptian cohort with long-term follow-up. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2024;23:e0183.
 24. Huang X, Yan M, Deng Z, Yao L, Han D, Sun L. Natural history of decompensated cirrhosis with serum hepatitis B DNA < 2000 IU/mL: a retrospective study. *BMC Gastroenterology* 2022;22:452.
 25. Lee HW, Kim EH, Lee J, Kim SU, Park JY, Kim DY, et al. Natural history of untreated HBeAg-positive chronic HBV infection with persistently elevated HBV DNA but normal alanine aminotransferase. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11:e00140.
 26. Yang Z, Cheung RC, Jou JH, Lim JK, Wong RJ. No differences in risk of cirrhosis or hepatocellular carcinoma among treatment naïve chronic hepatitis B patients by baseline hepatitis B viral load: a propensity score weighted analysis. *J Clin Exp Hepatol* 2025;15:102540.
 27. Kim GA, Choi SW, Han S, Lim YS. Non-linear association between liver fibrosis scores and viral load in patients with chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2024;30:793-806.
 28. Choi WM, Kim GA, Choi J, Choi GH, Lee YB, Sinn DH, et al. Non-linear association of baseline viral load with on-treatment hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B. *Gut* 2024;73:649-658.
 29. Koc ÖM, Robaey G, Topal H, Bielen R, Busschots D, Fevery J, et al. Outcome in Caucasian patients with hepatitis B e antigen negative chronic infection: a long-term observational cohort study. *J Med Virol* 2020;92:3373-3380.
 30. Chun HS, Papatheodoridis GV, Lee M, Lee HA, Kim YH, Kim SH, et al. PAGE-B incorporating moderate HBV DNA levels predicts risk of HCC among patients entering into HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2024;80:20-30.
 31. Gavilán P, Gavilán JC, Arnedo R, Clavijo E, Viciano I, González-Correa JA. Prediction model of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B virus infection in a Spanish cohort. *Med Clin (Barc)* 2024;163:609-616.
 32. Lee MH, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, et al. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* 2013;58:546-554.
 33. Lee HW, Kim SU, Baatarkhuu O, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Progression of untreated minimally active chronic hbv infection compared to inactive infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2808-2810.e2.

34. Erken R, Loukachov VV, de Niet A, Jansen L, Stelma F, Helder JT, et al. A prospective five-year follow-up after peg-interferon plus nucleotide analogue treatment or no treatment in HBeAg negative chronic hepatitis B patients. *J Clin Exp Hepatol* 2022;12:735-744.
35. Brouwer WP, Chan HL, Brunetto MR, Martinot-Peignoux M, Arends P, Cornberg M, et al. Repeated measurements of hepatitis B surface antigen identify carriers of inactive HBV during long-term follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1481-1489.e5.
36. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011;12:568-574.
37. Chen YC, Yang CC, Kuo HT, Sheu MJ, Feng IC, Liu CF, et al. Risk factors and nomogram model for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B patients with low-level viremia. *Int J Med Sci* 2024;21:1661-1671.
38. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
39. Sinn DH, Kim SE, Kim BK, Kim JH, Choi MS. The risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B virus-infected patients outside current treatment criteria. *J Viral Hepat* 2019;26:1465-1472.
40. Teng W, Chang TT, Yang HI, Peng CY, Su CW, Su TH, et al. Risk scores to predict HCC and the benefits of antiviral therapy for CHB patients in gray zone of treatment guidelines. *Hepatol Int* 2021;15:1421-1430.
41. Nakazawa T, Shibuya A, Takeuchi A, Shibata Y, Hidaka H, Okuwaki Y, et al. Viral level is an indicator of long-term outcome of hepatitis B virus e antigen-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat* 2011;18:e191-e199.
42. Kim GA, Lim YS, Han S, Choi GH, Choi WM, Choi J, et al. Viral load-based prediction of hepatocellular carcinoma risk in noncirrhotic patients with chronic hepatitis B : a multinational study for the development and external validation of a new prognostic model. *Ann Intern Med* 2024;177:1308-1318.
43. Hoang JK, Yang HI, Le A, Nguyen NH, Lin D, Vu VD, et al. Lower liver cancer risk with antiviral therapy in chronic hepatitis B patients with normal to minimally elevated ALT and no cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4433.
44. Huang DQ, Li X, Le MH, Le AK, Yeo YH, Trinh HN, et al. Natural history and hepatocellular carcinoma risk in untreated chronic hepatitis B patients with indeterminate phase. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:1803-1812.e5.
45. Zhou J, Wang FD, Li LQ, Li YJ, Wang SY, Chen EQ. Antiviral therapy favors a lower risk of liver cirrhosis in HBeAg-negative chronic hepatitis B with normal alanine transaminase and HBV DNA positivity. *J Clin Transl Hepatol* 2023;11:1465-1475.

46. Xu X, Jiang J, Song C, Yu C, Zhu L, Qian J, et al. Association of dynamic changes in serum levels of HBV DNA and risk of hepatocellular carcinoma. *Curr Med* 2022;1:5.
47. Di Bisceglie AM, Lombardero M, Teckman J, Roberts L, Janssen HL, Belle SH, et al. Determination of hepatitis B phenotype using biochemical and serological markers. *J Viral Hepat* 2017;24:320-329.
48. Hsu YN, Pan CQ, Abbasi A, Xia V, Bansal R, Hu KQ. Clinical presentation and disease phases of chronic hepatitis B using conventional versus modified ALT criteria in Asian Americans. *Dig Dis Sci* 2014;59:865-871.
49. Yao K, Liu J, Wang J, Yan X, Xia J, Yang Y, et al. Distribution and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone. *J Viral Hepat* 2021;28:1025-1033.
50. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-58.
51. Huang R, Trinh HN, Yasuda S, Chau A, Maeda M, Do AT, et al. Differential HCC risk among HBV indeterminate types at baseline and by phase transition. *Gut* 2025;74:1873-1882.
52. Jang SC, Choi WM, Kim GA, Choi GH, Lee YB, Sinn DH, et al. Cost-effectiveness of antiviral therapy in patients with high viremic indeterminate phase chronic hepatitis B. *Liver Int* 2025;45:e70238.
53. Bruce M, Gounder PP, Bulkow L, Snowball M, Negus S, Spradling PR, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) seroclearance, hepatocellular carcinoma (HCC) and liver-related death (LRD) risk among Alaska native (AN) persons with indeterminate phase chronic hepatitis B virus infection (CHB)-Alaska, 2001-2014. *Hepatology* 2016;63:891A.
54. Chen YC, Huang SF, Chu CM, Liaw YF. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2012;19:138-146.
55. Farzi H, Ebrahimi Daryani N, Mehrnoush L, Salimi S, Alavian SM. Prognostic values of fluctuations in serum levels of alanine transaminase in inactive carrier state of HBV infection. *Hepat Mon* 2014;14:e17537.
56. Hsu YC, Chen CY, Chang IW, Chang CY, Wu CY, Lee TY, et al. Once-daily tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve Taiwanese patients with chronic hepatitis B and minimally raised alanine aminotransferase (TORCH-B): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:823-833.
57. Huang DQ, Li X, Le MH, Le AK, Yeo YH, Trinh HN, et al. Natural history and hepatocellular carcinoma risk in untreated chronic hepatitis B patients with indeterminate phase. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:1803-1812.e5.
58. Huang DQ, Lee DH, Le MH, Le A, Yeo YH, Trinh HN, et al. Liver complications in

- untreated treatment-ineligible versus treated treatment-eligible patients with hepatitis B. *Dig Dis* 2023;41:115-123.
59. Kim H, Yu X, Kramer JR, Lee TH, El-Serag HB, Kanwal F. Prognosis and clinical correlates of outcomes in US patients with indeterminate phase chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2022;162:S-1139.
 60. Sinn DH, Lee JH, Kim K, Ahn JH, Lee JH, Kim JH, et al. A novel model for predicting hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B and normal alanine aminotransferase levels. *Gut Liver* 2017;11:528-534.
 61. Teerawattananon C, Nimanong S, Chainuvati SP, Charatcharoenwittaya P, Tanwandee T, Chotiayaputta W. Impact of antiviral therapy on chronic hepatitis B patients who had high viral load, persistently normal ALT, and mild liver fibrosis. *Gastroenterology* 2018;154:S-1131.
 62. Wunsch D III, Wright EC, Auh S, Trenbeath J, Ghany MG. Natural history of indeterminate chronic hepatitis B. *Hepatology* 2022;76:S253-S254.
 63. Yapali S, Talaat N, Fontana RJ, Oberhelman K, Lok AS. Outcomes of patients with chronic hepatitis B who do not meet criteria for antiviral treatment at presentation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:193-201.e1.
 64. Zhou J, Wang FD, Li LQ, Li YJ, Wang SY, Chen EQ. Antiviral therapy favors a lower risk of liver cirrhosis in HBeAg-negative chronic hepatitis B with normal alanine transaminase and HBV DNA positivity. *J Clin Transl Hepatol* 2023;11:1465-1475.
 65. Tseng TC, Liu CJ, Yang WT, Hsu CY, Hong CM, Su TH, et al. Serum hepatitis B core-related antigen level stratifies risk of disease progression in chronic hepatitis B patients with intermediate viral load. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:908-918.
 66. Jiang H, Yu H, Huang Y, Li M, Yang B, Xi X, et al. Natural history and prognosis of chronic hepatitis B patients in the indeterminate phase. *J Gastroenterol Hepatol* 2025;40:720-730.
 67. Hui VW, Wong GL, Dai J, Tse YK, Lai MS, Lai JC, et al. Increased risk of HCC in HBeAg-negative indeterminate phase compared with HBeAg-negative chronic infection. *Hepatology* 2026;83:156-168.
 68. Parlati L, Lusivika C, Nicol J, Carrat F, Leroy V, Bourliere M. Management and outcome of baseline greyzone (GZ) patients among the French hepather cohort: is it different from hbeag negative chronic hepatitis B infection (CHBVE-) or hbeag negative chronic hepatitis (CHBVHE-)? *Hepatology* 2024;80:S215-S216.
 69. Papatheodoridi M, Paraskevopoulou S, Ioannidou P, Fytily P, Karagiannakis D, Cholongitas E, et al. Long-term outcomes of baseline grey-zone (GZ) patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection (CHBVE-) in Greece. *Hepatology* 2024;80:S198.
 70. Tang S, Huang T, Tang R, Lin K, Luo C, Shen Y, et al. EASL 2025 indications revisited: phase-specific outcomes with and without nucleos(t)ide analogue therapy in chronic

- hepatitis B virus infection. *Gut*. 2025 Oct 28. doi: 10.1136/gutjnl-2025-335449.
71. Choi WM, Yip TC, Kim WR, Yee LJ, Brooks-Rooney C, Curteis T, et al. Chronic hepatitis B baseline viral load and on-treatment liver cancer risk: a multinational cohort study of HBeAg-positive patients. *Hepatology* 2024;80:428-439.
 72. Lin CL, Kao JH. Global strategies and actions to eliminate hepatitis B virus infection. *Clin Mol Hepatol* 2025;31:1197-1212.
 73. Wu D, Kao JH, Piratvisuth T, Wang X, Kennedy PTF, Otsuka M, et al. Update on the treatment navigation for functional cure of chronic hepatitis B: expert consensus 2.0. *Clin Mol Hepatol* 2025;31(Suppl):S134-S164.
 74. Su TH, Yang SS, Lee MH, Kao WY, Huang SC, Chen FF, et al. High steatosis-associated fibrosis estimator scores predict hepatocellular carcinoma in viral and non-viral hepatitis and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2025;31:796-809.
 75. Lee SW, Choi J, Kim SU, Lim YS. Entecavir versus tenofovir in patients with chronic hepatitis B: enemies or partners in the prevention of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:402-412.
 76. Nam H, Han JW, Lee SK, Yang H, Lee HL, Sung PS, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patient with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2024;39:1673-1683.
 77. Toyoda H, Leong J, Landis C, Atsukawa M, Watanabe T, Huang DQ, et al. Treatment and renal outcomes up to 96 weeks after tenofovir alafenamide switch from tenofovir disoproxil fumarate in routine practice. *Hepatology* 2021;74:656-666.
 78. Yim HJ, Seo YS, Kim JH, Kim W, Jung YK, Jang JY, et al. Switching to besifovir in patients with chronic hepatitis B receiving tenofovir disoproxil fumarate: a randomized trial. *Clin Mol Hepatol* 2025;31:810-822.
 79. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:196-206.
 80. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185-195.
 81. Buti M, Lim YS, Chan HLY, Agarwal K, Marcellin P, Brunetto MR, et al. Eight-year efficacy and safety of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B virus infection: final results from two randomised phase 3 trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;60:1573-1586.
 82. Chang TS, Yang YH, Chen WM, Shen CH, Tung SY, Yen CW, et al. Long-term risk of primary liver cancers in entecavir versus tenofovir treatment for chronic hepatitis B.

- Sci Rep 2021;11:1365.
83. Chen CH, Chen CY, Wang JH, Lai HC, Hung CH, Lu SN, et al. Comparison of incidence of hepatocellular carcinoma between chronic hepatitis B patients with cirrhosis treated with entecavir or tenofovir in Taiwan - a retrospective study. *Am J Cancer Res* 2020;10:3882-3895.
 84. Choi H, Seo GH. Entecavir versus tenofovir for the prevention of hepatocellular carcinoma in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in Korea. *J Korean Med Sci* 2021;36:e89.
 85. Choi J, Kim HJ, Lee J, Cho S, Ko MJ, Lim YS. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B: a Korean nationwide cohort study. *JAMA Oncol* 2019;5:30-36.
 86. Chon HY, Ahn SH, Kim YJ, Yoon JH, Lee JH, Sinn DH, et al. Efficacy of entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, and tenofovir alafenamide in treatment-naive hepatitis B patients. *Hepatol Int* 2021;15:1328-1336.
 87. Chun HS, Papatheodoridis GV, Lee M, Lee HA, Kim YH, Kim SH, et al. PAGE-B incorporating moderate HBV DNA levels predicts risk of HCC among patients entering into HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2024;80:20-30.
 88. Goyal SK, Dixit VK, Shukla SK, Ghosh J, Behera M, Tripathi M, et al. Prolonged use of tenofovir and entecavir in hepatitis B virus-related cirrhosis. *Indian J Gastroenterol* 2015;34:286-291.
 89. Güzelbulut F, Gökçen P, Can G, Adalı G, Değirmenci Saltürk AG, Aslan E, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in reducing hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: a real-life study in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2021;32:412-421.
 90. Ha I, Chung JW, Jang ES, Jeong SH, Kim JW. Comparison of the on-treatment risks for hepatocellular carcinoma between entecavir and tenofovir: a propensity score matching analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:1774-1781.
 91. Ha Y, Chon YE, Kim MN, Lee JH, Hwang SG. Hepatocellular carcinoma and death and transplantation in chronic hepatitis B treated with entecavir or tenofovir disoproxil fumarate. *Sci Rep* 2020;10:13537.
 92. Ha Y, Lim J, Chon YE, Kim MN, Lee JH, Kim KM, et al. Five-year on-treatment variables-based PPACS model predicts subsequent hepatocellular carcinoma in entecavir/tenofovir-treated patients. *Int J Cancer* 2023;153:2045-2054.
 93. Hsu YC, Wong GL, Chen CH, Peng CY, Yeh ML, Cheung KS, et al. Tenofovir versus entecavir for hepatocellular carcinoma prevention in an international consortium of chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2020;115:271-280.
 94. Huang Y, Chen L, Huang R, Zhu C, Shang J, Qian Y, et al. Tenofovir is superior to entecavir in reducing HCC for patients with HBV-related compensated cirrhosis at high HCC risk scores. *Ther Adv Chronic Dis* 2022;13:20406223221102791.

95. Kim BG, Park NH, Lee SB, Lee H, Lee BU, Park JH, et al. Mortality, liver transplantation and hepatic complications in patients with treatment-naïve chronic hepatitis B treated with entecavir vs tenofovir. *J Viral Hepat* 2018;25:1565-1575.
96. Kim H, Kim JY, Shin YE, Yoo HJ, Yoo JJ, Kim SG, et al. Comparison of hepatocellular carcinoma incidence after long-term treatment with besifovir vs. tenofovir AF. *Sci Rep* 2025;15:5637.
97. Kim SU, Seo YS, Lee HA, Kim MN, Lee YR, Lee HW, et al. A multicenter study of entecavir vs. tenofovir on prognosis of treatment-naïve chronic hepatitis B in South Korea. *J Hepatol* 2019;71:456-464.
98. Kim TH, Kim JH, Yim HJ, Seo YS, Yim SY, Lee YS, et al. Noninferiority outcomes of besifovir compared to tenofovir alafenamide in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gut Liver* 2024;18:305-315.
99. Kim WR, Telep LE, Jump B, Lu M, Ramroth H, Flaherty J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in treatment-naïve chronic hepatitis B patients receiving tenofovir disoproxil fumarate versus entecavir in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55:828-835.
100. Köklü S, Tuna Y, Gülşen MT, Demir M, Köksal AŞ, Koçkar MC, et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:88-94.
101. Kramer JR, Richardson PA, Kim H, Hsu YC, Kanwal F, El-Serag HB. The risk of hepatocellular carcinoma in entecavir versus tenofovir treated US cohort with chronic hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:1111-1113.e3.
102. Lee HW, Cho YY, Lee H, Lee JS, Kim SU, Park JY, et al. Effect of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate on hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2021;28:1570-1578.
103. Lee HW, Cho YY, Lee H, Lee JS, Kim SU, Park JY, et al. Impact of tenofovir alafenamide vs. entecavir on hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2021;15:1083-1092.
104. Lee SW, Kwon JH, Lee HL, Yoo SH, Nam HC, Sung PS, et al. Comparison of tenofovir and entecavir on the risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B in Korea: a large-scale, propensity score analysis. *Gut* 2020;69:1301-1308.
105. Lee JS, Lee SW, Lee HL, Yoo JJ, Seo YS, Yu SJ, et al. Besifovir dipivoxil maleate versus other antivirals in reducing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Sci Rep* 2025;15:31879.
106. Lim J, Choi WM, Shim JH, Lee D, Kim KM, Lim YS, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve chronic hepatitis B. *Liver Int* 2022;42:1517-1527.
107. Lim YS, Chan HLY, Ahn SH, Seto WK, Ning Q, Agarwal K, et al. Tenofovir

- alafenamide and tenofovir disoproxil fumarate reduce incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *JHEP Rep* 2023;5:100847.
108. Na JE, Sinn DH, Lee JH, Jang HJ, Baek SY, Kim KA, et al. Efficacy of entecavir versus tenofovir in preventing hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B with maintained virologic response. *J Viral Hepat* 2021;28:1392-1399.
 109. Oh H, Yoon EL, Jun DW, Ahn SB, Lee HY, Jeong JY, et al. No difference in incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection treated with entecavir vs tenofovir. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2793-2802.e6.
 110. Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Idilman R, Sypsa V, Van Boemmel F, Buti M, et al. Similar risk of hepatocellular carcinoma during long-term entecavir or tenofovir therapy in Caucasian patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2020;73:1037-1045.
 111. Pol S; ANRS/AFEF study group. Similar 5-year HCC occurrence in tenofovir- and entecavir-treated HBV chronic infection in the French AFEF/ANRS CO22 Hepather cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:616-629.
 112. Shin JW, Jeong J, Jung SW, Lee SB, Park BR, Kim MJ, et al. Comparable incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients treated with entecavir or tenofovir. *Dig Dis Sci* 2021;66:1739-1750.
 113. Su F, Berry K, Ioannou GN. No difference in hepatocellular carcinoma risk between chronic hepatitis B patients treated with entecavir versus tenofovir. *Gut* 2021;70:370-378.
 114. Yang J, Lim J, Kim YJ, Kim HJ, Choi J. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients treated with tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate. *Liver Int* 2025;45:e70357.
 115. Yang Z, Cheung RC, Chitnis AS, Zhang W, Gish RG, Wong RJ. On-treatment risks of cirrhosis and hepatocellular carcinoma among a large cohort of predominantly non-Asian patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B. *JHEP Rep* 2023;5:100852.
 116. Yip TC, Wong VW, Chan HL, Tse YK, Lui GC, Wong GL. Tenofovir is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir in patients with chronic HBV infection in China. *Gastroenterology* 2020;158:215-225.e6.
 117. Yoo HJ, Kim JY, Yoo JJ, Lee HW, Kim SG, Kim YS. Lower incidence of hepatocellular carcinoma with tenofovir alafenamide in chronic hepatitis B: evidence from a large-scale cohort. *JHEP Rep* 2025;7:101268.
 118. Yu JH, Jin YJ, Lee JW, Lee DH. Remaining hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients receiving entecavir/tenofovir in South Korea. *Hepatol Res* 2018;48:862-871.
 119. Zhou YH, Cai N, Chen YX, Su YL, Hu P. Metabolic effects and cardiovascular disease risks of TDF or TAF in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2025;16:1604972.
 120. Hong H, Choi WM, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lim YS, et al. Cardiovascular risk in

chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir alafenamide. Clin Mol Hepatol 2024;30:49-63.

121. Won J, Lee AR, Dezhbord M, Lee DR, Kim SH, Kim JC, et al. Susceptibility of drug resistant hepatitis B virus mutants to besifovir. Biomedicines 2022;10:1637.

2026 대한간학회
만성 B형간염 체계적 문헌 고찰 기반 진료가이드라인(별책)

발행인 임 영 석

편집인 김 인 희

발행일 2026년 5월 29일

인쇄일 2026년 5월 26일

발행처 대한간학회

서울시 마포구 마포대로 53, A동 1210호

Tel: (02) 703-0051 Fax: (02) 703-0071

E-mail : kasl@kams.or.kr Homepage : <http://www.kasl.org>

인쇄처 도서출판 진기획

서울시 중구 충무로 49-2(을지로 3가) 동주빌딩 5층

Tel: (02) 2266-7078 (代) Fax: (02) 2277-5194

E-mail : jin@ijpnc.com Homepage : www.ijpnc.co.kr

