

제 2형 당뇨병 환자에서
SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제 간
신기능 영향 비교

: Target trial emulation을 적용한 인과적 추론

연세대학교 보건대학원
보건정보통계학과 보건정보통계전공
황 유 진

제 2형 당뇨병 환자에서
SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제
간 신기능 영향 비교

: Target trial emulation을 적용한 인과적 추론

지도교수 박 소 희

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함.

2025 년 06 월

연세대학교 보건대학원

보건정보통계학과 보건정보통계전공

황 유 진

황유진의 석사 학위논문으로 인준함

심사위원 박 소 희 인

심사위원 하 민 진 인

심사위원 장 현 수 인

연세대학교 보건대학원

2025 년 06 월

차 례

국문 요약

I. 서론	1
1. 연구 배경 및 필요성	1
2. 연구 목적	4
II. 연구 방법	5
1. 연구 자료	5
2. 연구 대상	6
2.1 신규 사용자(new-user) 정의	6
2.2 시험군 및 대조군 정의	6
2.3 선정기준	7
2.4 제외기준	7
3. 변수 선정	9
3.1 관심변수	9
3.2 일차 유효성 평가변수(Primary Outcome)	9
3.3 이차 유효성 평가변수(Secondary Outcome)	10
3.4 공변량	10
4. 분석 방법	18
4.1 Target trial emulation	18
4.2 성향점수 매칭(Propensity Score Matching, PSM)	23
4.3 분석 전략	24
4.4 통계 분석	28

III. 연구 결과	34
1. 연구 대상자의 일반적 특성	34
2. 주분석: ITT 기반 기저-추적 비교 분석	37
2.1 일차 유효성 평가 결과	37
2.2 이차 유효성 평가 결과	39
3. 민감도 분석: ITT 기반 추적관찰 시계열 분석	41
3.1 일차 유효성 평가 결과	41
3.2 이차 유효성 평가 결과	44
4. 추가 분석	46
4.1 As-treated 분석	46
4.2 Naïve 분석	51
IV. 고찰	55
1. 주요 결과 요약	55
2. 일차 유효성 평가에 대한 해석	56
3. 이차 유효성 평가에 대한 해석	58
4. 분석 전략에 대한 해석	60
5. 연구의 제한점과 의의	61
V. 결론	63
참고 문헌	64
ABSTRACT	67

표 차 례

표 1. 연구 대상자 선정 및 제외 기준 요약표	8
표 2. 연구 변수 정의.....	11
표 3. SGLT-2 억제제 및 DPP-4 억제제 목록	13
표 4. 유효성 평가변수의 설정 이유 및 임상적 근거	14
표 5. 공변량 약제 목록	15
표 6. 본 연구에서 참조한 주요 RCT설계 비교(CREDENCE, CANVAS, EMPA- REG OUTCOME)	19
표 7. 분석 구분별 주요 통계기법 및 평가변수 요약	25
표 8. 제외 기준 적용 및 최종 분석 대상자 수.....	35
표 9. 성향점수 매칭 전후 환자 특성 비교.....	36
표 10. 일차 유효성 평가 결과 (ITT 기반 기저-추적 비교 분석)	38
표 11. 신장 복합 결과 구성 항목별 발생 비교 (ITT 기반 기저-추적 비교 분석)..	38
표 12. 이차 유효성 평가 결과 (주분석: ITT 기반 기저-추적 비교 분석)	40
표 13. 일차 유효성 평가 결과 (ITT 기반 추적관찰 시계열 분석)	43
표 14. 이차 유효성 평가 결과 (ITT 기반 추적관찰 시계열 분석)	45
표 15. 일차 유효성 평가 결과 (As-treated 분석).....	48
표 16. 이차 유효성 평가 결과 (As-treated 분석).....	50
표 17. 일차 유효성 평가 결과 (Naïve 분석 결과)	52
표 18. 신장 복합 결과 구성 항목별 발생 비교 (Naïve 분석 결과)	52
표 19. 이차 유효성 평가 결과 (추가분석: Naïve 분석 결과)	54

그림 목록

그림 1. Kaplan-Meier 생존 곡선 (ITT 기반 추적관찰 시계열 분석)	42
그림 2. Kaplan-Meier 생존 곡선 (As-treated 분석)	47

국 문 요 약

제 2형 당뇨병 환자에서 SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제 간 신기능 영향 비교

: Target trial emulation을 적용한 인과적 추론

연구배경: 무작위 대조시험(Randomized Controlled Trial, RCT)은 치료 효과를 평가하는 데 있어 가장 신뢰도 높은 연구 설계로 간주되지만, 제 2형 당뇨병과 같은 만성질환에서는 장기 추적의 어려움, 윤리적 제약, 고비용 등으로 인해 실제 임상 환경을 반영한 연구 수행이 제한적이다. 특히 복합 치료전략 비교와 특정 집단에 대한 약제 효과 평가에는 현실 세계 자료(Real-World Data, RWD)를 활용한 보완적 접근이 필요하다. 그러나 전통적인 관찰연구는 교란(confounding), 시간-관련 편향(immortal time bias 등) 등의 문제로 인과적 해석에 한계가 있다. 이에 따라 본 연구는 실제 임상자료를 기반으로 무작위 대조시험이 수행되었다면 어떻게 설계되었을지를 가정하고, 이를 관찰연구에 적용하는 Target Trial Emulation(TTE) 방법론과 인과적 추론 통계분석을 약제 효과를 평가하고자 하였다.

연구목적: 제 2형 당뇨병 환자에서 SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제의 신기능 영향과 신장 합병증 발생 위험을 Target Trial Emulation(TTE) 방법론을 적용하여 관찰자료를 기반으로 인과적 효과를 추정한다.

연구방법: 국민건강보험공단 건강검진코호트 DB를 활용하여 2017년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 SGLT-2 억제제 또는 DPP-4 억제제 신규 사용자 중 Target Trial Emulation 설계에 따라 기존 연구들을 참고해 설정한 선정 및

제외기준을 충족하는 21,714 명을 연구 대상으로 포함하였다. 잠재적 교란변수들을 포함하여 산출한 성향점수에 기반하여 SGLT-2 억제제 신규 사용군과 DPP-4 억제제 신규 사용군을 1:1 매칭하였고, 두 약제군에서 신기능 합병증 발생 위험을 카플란-마이어 생존곡선과 콕스 비례위험 모형을 통해 평가하였다. Target Trial Emulation 연구 특성 상 초기 배정된 치료군을 기준으로 Intention-to-Treat (ITT) 분석을 주 분석으로 하고 민감도 분석으로 As-treated 분석을 수행하였다.

연구결과: SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군에 비해 복합 신장 합병증 발생 위험을 약 76% 통계적으로 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다 (aHR=0.241, 95% CI: 0.069-0.844, $p=0.0261$).

결론: 본 연구는 전국 단위의 실제 임상자료를 활용해 Target Trial Emulation 설계를 적용함으로써 관찰연구에서도 무작위 대조시험에 준하는 인과 추론을 시도하였다는 점에서 의의가 있다. 그 결과, SGLT-2 억제제는 제2형 당뇨병 환자의 신장 기능 저하 및 신장 합병증 발생 위험을 낮추는 데 효과적일 수 있으며, 향후 당뇨병 치료 약제 선택 시 실질적인 근거로 활용될 수 있다.

핵심되는 말: 제2형 당뇨병, Target Trial Emulation, SGLT-2 억제제, DPP-4 억제제

I. 서론

1. 연구 배경 및 필요성

당뇨병은 혈당 조절 기능의 저하로 인해 발생하는 대표적인 만성질환으로, 2023 년 현재 우리나라 전체 사망 원인 중 일곱 번째를 차지할 정도로 그 심각성이 크다(송선옥 외, 2022; 통계청, 2023). 우리나라 30 세 이상 성인에서 당뇨병 유병률은 2012 년 11.8%에서 2022 년 14.8%로 증가하고 있으며, 이 같은 추세는 향후 당뇨병으로 인한 사회적·의료적 부담의 확대로 이어질 것으로 우려된다(대한당뇨병학회, 2024).

당뇨병 중 제2형 당뇨병은 인슐린 저항성의 증가와 이에 따른 인슐린 작용 저하, 그리고 상대적인 인슐린 분비 부족으로 인해 고혈당이 발생하는 질환이며, 국내 당뇨병 환자 대부분이 이에 해당한다(질병관리청, 2020). 제 2 형 당뇨병은 인슐린 저항성과 베타세포 기능 저하를 주요 병태생리로 하며, 이러한 대사 이상은 지속적인 고혈당 상태를 유발하고, 장기적으로 혈관 손상을 초래하여 다양한 만성 합병증으로 이어질 수 있다.

제 2 형 당뇨병 환자에서 신기능 저하는 주요한 합병증 중 하나이며, 당뇨병 관련 만성 신장질환(CKD)은 말기 신부전(end-stage renal disease, ESRD)의 주요 원인으로 알려져 있다(The Association of British Clinical Diabetologists & UK Kidney Association, 2024). 말기 신부전에 도달한 환자는 투석이나 신장이식을 받아야 하며, 이는 삶의 질을 심각하게 저하시킬 뿐만 아니라 의료적 부담도 크다. 따라서, 제 2 형 당뇨병 환자의 신기능 저하를 예방하고 관리하는 것은 임상적으로 중요한 과제이다.

제 2 형 당뇨병의 1 차 치료제로는 Metformin 이 가장 널리 사용된다. Metformin 은 혈당 조절 효과뿐만 아니라 심혈관 보호 효과까지 입증된 약물로,

비교적 안전한 프로파일을 가지고 있어 전 세계적으로 1 차 치료제로 자리 잡고 있다. (Rena et al., 2017). 그러나 Metformin 단독 요법만으로는 충분한 혈당 조절이 어려운 경우가 많아, 2 차 치료제로 다른 약물을 병용하는 경우가 일반적이다. 이 중에서도 SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제는 대표적인 2 차 치료제이다(Kalra et al., 2021).

SGLT-2 억제제는 신장에서 포도당의 재흡수를 차단하여 혈당을 낮추는 기전을 가지며, 혈당 조절 외에도 다양한 부가적인 효과로 주목받고 있다. 무작위 배정 임상시험과 일부 실제 임상(real-world) 연구에서는 SGLT-2 억제제가 신장 보호 효과를 나타낸다는 근거가 보고되었다(Heerspink et al., 2020). 다수의 임상 연구에서 신장 보호 효과가 보고되었으나, 일부 관찰 연구 및 FDA 자료에서는 SGLT-2 억제제가 탈수나 저혈압 등의 상황에서 AKI 위험을 높일 수 있다는 우려도 존재한다(Rangaswami et al., 2019). 이에 따라, SGLT-2 억제제는 신장 보호 효과와 급성 신손상의 위험성 사이에서 신중한 임상적 판단이 요구되는 약물이다.

DPP-4 억제제는 인크레틴 호르몬(GLP-1)의 분해를 억제하여 혈당을 낮추는 기전을 가진다. 부작용이 적고 안전성이 높아 널리 사용되지만, SGLT-2 억제제에 비해 신장 보호 효과는 제한적인 것으로 평가된다. 일부 연구에서는 알부민뇨 개선 등의 간접적인 신장 보호 효과가 보고되었으나, 신기능 저하 속도를 지연시키거나 말기 신부전 위험을 감소시키는 근거는 부족하다(Zhao et al., 2019).

무작위배정 임상시험(Randomized controlled trial, RCT)은 약물 효과를 평가하는데 가장 질 높은 근거를 제공하는 연구 방법이다. (강민주, 2022) 그러나 RCT 는 높은 비용, 긴 소요 기간, 윤리적 제한 등으로 인해 실제 임상 환경에 적용하기 어려운 경우가 많다.

이러한 한계를 보완하기 위한 방법으로, Target Trial Emulation 이 제안되었으며, 관찰 자료를 기반으로 RCT 와 유사한 연구 구조를 구현함으로써, 현실 진료 환경에서도 인과 추론이 가능하도록 한다 (Hernán et al., 2025). TTE 는 특히

무작위배정이 어려운 환자군이나 약물 간 비교 연구에서 실제 임상시험을 보완할 수 있는 유용한 도구로 평가된다.

국내에서도 SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제의 신기능 영향을 평가한 후향적 코호트 연구가 수행되었지만, 대부분 Target Trial Emulation 접근법이 적용되지 않았으며, 적용된 연구도 단일기관 데이터를 기반으로 수행되어 전국적인 데이터를 활용하지 못한 한계가 있었다. 이러한 연구 설계의 한계로 인해 결과의 일반화 가능성이 제한되며, 보다 다양한 환자군을 포함한 연구의 필요성이 제기되고 있다.

본 연구는 이러한 한계를 보완하기 위해 Target Trial Emulation 기법을 적용하여, 실제 임상 데이터를 바탕으로 SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제의 신기능 영향 차이를 비교하고자 한다. 이를 통해, 제 2 형 당뇨병 환자에서 보다 효과적인 치료 전략을 수립하는 데 실질적인 근거를 제공하고, 환자 맞춤형 치료 결정에 기여할 수 있는 자료를 제시하는 것을 목표로 한다.

2. 연구 목적

본 연구는 2002 년부터 2019 년까지의 건강검진코호트 데이터를 활용하여, 제 2 형 당뇨병 환자에서 SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제의 신기능에 대한 영향을 비교하고자 한다. 기존에 진행되었던 무작위배정 임상시험(Randomized controlled trial, RCT)의 설계를 준용한 Target Trial Emulation 방법론을 적용함으로써, 관찰자료를 기반으로 인과적 효과를 추정하는 것을 목적으로 한다. 이를 통해 이를 통해, 실제 임상 환경에서의 약물 효과를 보다 명확히 분석하고, 제 2 형 당뇨병 환자의 치료 전략 수립에 실질적인 근거를 제공하는 것을 목표로 한다. 본 연구의 구체적인 연구목적은 다음과 같다.

첫째, 초기 약제 배정 기준(Intention-to-Treat, ITT)에 따라, 기저 시점과 최종 추적 시점에서의 신기능 지표를 비교하여 두 약제군 간 효과 차이를 평가한다. 분석에는 카이제곱 검정, 독립표본 t-검정, 로지스틱 회귀분석을 수행한다.

둘째, 동일한 ITT 기준 하에, 기저 시점부터 최종 추적 시점까지의 모든 검사값을 활용하여, 시간에 따른 두 약제군 간 효과 차이를 평가한다. 분석에는 생존분석(Cox 비례위험 모형, Kaplan-Meier 곡선 및 로그랭크 검정)을 적용한다.

셋째 실제 약물 복용 기간을 반영한 As-Treated 분석을 통해, 치료 지속 기간 내 두 약제군 간 신기능 변화 차이를 보완적으로 평가한다. 분석에는 Cox 비례위험 모형, Kaplan-Meier 생존곡선 및 Log-rank 검정, 로지스틱 회귀분석을 포함한다.

넷째 , 선정·제외 기준 적용 이전의 전체 코호트(naïve cohort)를 기반으로 한 단순 비교 분석을 통해, Target Trial Emulation 설계 적용이 약제군 간 효과 비교에 미치는 영향을 확인한다. 분석에는 카이제곱 검정, 독립표본 t-검정, 로지스틱 회귀분석을 수행한다.

II. 연구 방법

1. 연구 자료

본 연구는 국민건강보험공단에서 제공하는 건강검진 코호트 데이터베이스(DB)를 활용하여 수행되었다. 이 데이터베이스는 국내 대표적인 대규모 건강 자료로, 장기간의 의료 이용 및 건강 상태 변화를 추적할 수 있도록 구축되었다.

건강검진 코호트는 2002 년 기준 건강보험 자격 유지자 중 2002-2003 년 일반건강검진을 받은 40-79 세 성인을 대상으로 구축되었다. 국민건강보험공단은 모집단에서 성별, 연령, 소득 수준을 층화 변수로 설정한 후, 층화 무작위 추출법을 이용하여 모집단의 약 2%에 해당하는 약 51 만 명을 선정하였다. 이후, 이 코호트는 2002 년부터 2019 년까지 총 18 년간 건강검진 및 진료 데이터를 추적·수집하였다. 연구 기간 동안 일부 대상자는 사망, 추적 실패 등의 이유로 데이터가 절단(censoring)되었다.

건강검진 코호트 데이터는 자격 DB, 진료 DB, 건강검진 DB, 요양기관 DB 로 구성되었으며, 개별 환자의 데이터는 고유 식별자를 통해 연계되었다. 본 연구에서는 건강검진 코호트 데이터를 활용하여 연구대상자의 약물 사용 이력, 기존 병력, 혈액검사 수치를 기반으로 기저 상태를 평가하고, SGLT-2 억제제 및 DPP-4 억제제 사용이 신기능 저하에 미치는 영향을 분석하고자 하였다.

2. 연구 대상

2.1 신규 사용자(new-user) 정의

본 연구에서 연구 대상자 스크리닝 기간은 2017 년 1 월 1 일부터 2018 년 12 월 31 일으로 설정하였으며, 해당 기간 동안 SGLT-2 억제제 또는 DPP-4 억제제의 첫 처방일(index date) 이전 3 개월 이내에 해당 약물을 사용하지 않은 환자를 신규 사용자(new-user)로 정의하였다.

2.2 시험군 및 대조군 정의

본 연구의 시험군은 SGLT-2 억제제 신규 사용자이며, 활성대조군은 활성 대조군은 DPP-4 억제제 신규 사용자로 선정하였다. SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제는 모두 제 2 형 당뇨병 치료제로, 메트포르민과 병용 요법으로 널리 사용되고 있다. SGLT-2 억제제는 신장에서 포도당의 재흡수를 차단하여 혈당을 낮추는 기전을 가지며, 일부 연구에서 신기능 보호 효과가 보고된 바 있다. 반면, DPP-4 억제제는 인크레틴 호르몬(GLP-1)의 분해를 억제하여 혈당을 낮추는 기전을 가지며, 신기능에 대한 영향은 제한적인 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 각 약물군의 신기능 변화 및 말기 신부전 발생 위험을 비교하기 위해, 두 약물의 신규 사용자를 각각 시험군과 대조군으로 설정하였다.

2.3 선정기준

본 연구는 제 2 형 당뇨병 환자 중 2017 년 1 월 1 일부터 2018 년 12 월 31 일까지의 스크리닝 기간 동안 SGLT-2 억제제 또는 DPP-4 억제제의 신규 사용자를 대상으로 하였다. 연구는 국민건강보험공단 건강검진코호트(NHIS-HEALS)를 기반으로 하였으며, 이에 따라 모든 대상자는 만 40 세 이상의 성인으로 구성되었다. 질환의 진단은 한국표준질병사인분류(KCD) 코드를 기반으로 하였다.

2.4 제외기준

본 연구에서는 SGLT-2 억제제 및 DPP-4 억제제의 신기능에 대한 영향을 평가하기 위해, 해당 약물의 적응증을 충족하고 금기에 해당하지 않는 환자만을 포함하도록 제외 기준을 설정하였다. 이를 위해 국내 및 국제 허가사항과 기존 연구에서 제시된 임상적 기준을 참고하여 제외 기준을 선정하였다.

본 연구에서는 약물 시작일 이전에 제 1 형 당뇨병, 당뇨병성 케톤산증, 또는 말기 신부전으로 진단받은 환자를 제외하였다. 신기능과 관련하여, 기저 추정사구체여과율(eGFR)이 $15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 미만인 환자, 투석 또는 신장이식 이력이 있는 환자도 제외하였다. 또한, 약물 시작일 기준 3 개월 이내에 급성 신손상(AKI) 진단을 받은 환자 중, 해당 시점의 eGFR 수치가 $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 미만인 경우도 연구에서 제외하였다.(표 1)

표 1. 연구 대상자 선정 및 제외 기준 요약표

구분	기준 내용	근거 출처	세부 문헌/지침
선정 기준	2017.01.01~2018.12.31		
	신규 SGLT-2 또는 DPP-4 억제제 사용자	연구 설계	-
	제 2 형 당뇨병 진단자	질병 정의 기준	KCD 코드 기반 진단
	만 40 세 이상 성인	건강검진코호트 조건	국민건강보험공단 건강검진코호트 (NHIS-HEALS)
제외 기준	제 1 형 당뇨병, 당뇨병성 케톤산증	약물 허가사항	국내 허가사항 (식약처)
	기저 eGFR < 15 mL/min/1.73m ²	SGLT-2 억제제 사용 비권장	제품설명서 (Jardiance, Forxiga 등)
	말기 신부전 (ESRD), 투석, 신장이식 이력	신기능 평가 불가 및 약물 금기	KDIGO 2020 guideline, 국내 허가사항
	약물 시작일 기준 3 개월 내 AKI 진단 및 해당 시점 eGFR < 30 mL/min/1.73m ²	급성 신손상 회복 미확인 환자 제외	UKKA guideline 2021, KDIGO 2012

3. 변수 선정

본 연구는 2002 년부터 2019 년까지의 건강검진코호트 데이터를 활용하여, 제 2 형 당뇨병 환자에서 SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제의 신기능에 대한 영향을 평가하고자 다음과 같은 연구 변수들을 선정하였다(표 2).

3.1 관심변수

본 연구의 관심 변수는 SGLT-2 억제제 및 DPP-4 억제제의 사용 여부로, 연구 대상자를 SGLT-2 억제제 신규 사용자군과 DPP-4 억제제 신규 사용자군으로 구분하였다. 연구에서 포함된 SGLT-2 억제제 및 DPP-4 억제제 목록과 주성분 코드는 다음과 같이 선정하였다(표 3).

3.2 일차 유효성 평가변수(Primary Outcome)

본 연구의 일차 유효성 평가변수는 신장 복합 결과(Composite Kidney Outcome)로 정의하였다. 신장 복합 결과는 기저치 대비 eGFR 의 30% 이상 감소, 기저치 대비 혈청 크레아티닌(creatinine)의 2 배 이상 증가, 급성 신손상(Acute Kidney Injury, AKI) 및 말기 신부전(End-Stage Renal Disease, ESRD) 발생을 포함하여 정의하였다. 이러한 복합지표는 신기능 저하를 종합적으로 반영하는 임상적 사건으로, 기존 무작위배정 임상시험 및 관찰연구에서도 주요 평가 지표로 활용된 바 있다.

3.3 이차 유효성 평가변수(Secondary Outcome)

본 연구의 이차 유효성 평가변수는 eGFR 변화 및 혈청 크레아티닌(creatinine) 변화와 관련된 총 네 가지 지표로 구성하였다. 첫째, 기저 대비 eGFR 이 5% 이상 상승 여부를 확인하여 두 군 간 신기능 호전 비율을 비교하였다. 둘째, 기저 대비 eGFR 이 5% 이상 감소한 대상자군을 대상으로 평균 감소율을 산출하여 신기능 저하의 정도를 분석하였다. 셋째, eGFR 변화 양상을 5% 기준으로 상승, 유지, 감소 세 범주로 분류하여 변화 양상을 평가하였다. 넷째, 혈청 크레아티닌 수치가 0.1 mg/dL 이상 증가 여부를 분석하여, 치료 효과에 따른 신기능 악화 가능성을 비교하였다. 이러한 지표들은 신기능의 변화 양상을 다각도로 파악하기 위한 보조적인 분석 지표로 설정하였다. 각 변수의 설정 이유와 임상적 근거는 아래 표에 정리하였다 (표 4 참고).

3.4 공변량

본 연구에서는 성향점수 매칭 및 분석의 정확도를 높이기 위해, 인구학적 특성(나이, 성별), 기저 건강검진 수치(공복혈당, 추정 사구체여과율[eGFR], 수축기 혈압, 체질량지수[BMI], 단백뇨 여부)를 포함하였다. 또한, 주요 질환 병력(심혈관질환, 심부전, 만성 신장질환, 급성 신손상, 당뇨병성 신증)과 함께, 주요 병용 약제(Metformin, Insulin, Statin, ACE 억제제, ARB, β 차단제, 이뇨제)의 복용 여부를 공변량으로 설정하였다. 약물 복용 변수는 약물 시작일 기준 이전 6 개월 이내에 처방 이력이 있는 경우를 복용군(1), 처방 이력이 없는 경우를 미복용군(0)으로 정의하였다. 공변량에 포함된 약물의 성분명 및 주성분 코드는 표 5에 제시하였다.

표 2. 연구 변수 정의

역할	변수명	분류	유형
관심변수	배정군	0 = DPP-4 억제제	binary
		1 = SGLT-2 억제제	
일차 유효성 평가변수	신장 복합 결과 (Composite Kidney Outcome)	0 = 미발생	binary
		1 = 발생 (eGFR 30% 이상 감소, 크레아티닌 2 배 증가, AKI, ESRD 중 하나 이상 발생 시)	
이차 유효성 평가변수	eGFR 상승 여부	0 = 5% 미만 상승 1 = 5% 이상 상승	binary
	eGFR 감소 평균율	%	normal
	eGFR 변화 양상	상승 / 유지 / 감소 (5% 기준)	categorical
	Cr 수치 증가 여부	0 = 0.1mg/dL 미만 증가 1 = 0.1mg/dL 이상 증가	binary
공변량	나이	세	normal
	성별	0 = 여성 1 = 남성	binary
	기저 공복혈당	mg/dL	normal
	기저 eGFR	mL/min/1.73 m ²	normal
	기저 수축기 혈압	mmHg	normal
	기저 체질량지수	kg/m ²	normal
	기저 단백뇨 유무	0 = 단백뇨 없음	binary
		1 = 단백뇨 있음	

표 2. 연구 변수 정의(계속)

역할	변수명	분류	유형
공변량	심혈관질환	0 = 미발생 1 = 발생 (관상동맥질환, 심근경색, 협심증 중 하나 이상 발생 시)	binary
	심부전	0 = 미발생 1 = 발생	binary
	만성 신장질환	0 = 미발생 1 = 발생	binary
	급성 신손상	0 = 미발생 1 = 발생	binary
	당뇨병성 신증	0 = 미발생 1 = 발생	binary
	Metformin	0 = 미복용 1 = 복용	binary
	Insulin	0 = 미복용 1 = 복용	binary
	Statin	0 = 미복용 1 = 복용	binary
	ACE inhibitors	0 = 미복용 1 = 복용	binary
	ARBs	0 = 미복용 1 = 복용	binary
	β -blocker	0 = 미복용 1 = 복용	binary
	Diuretics	0 = 미복용 1 = 복용	binary

표 3. SGLT-2 억제제 및 DPP-4 억제제 목록

구분	성분명	주성분코드		
SGLT-2 억제제	Dapagliflozin	527301ATB	527302ATB	639800ATR
		641400ATR		
	Empagliflozin	628201ATB	628202ATB	649000ATB
		649100ATB	649200ATB	649300ATB
		649400ATB	649500ATB	
	Ipragliflozin	636101ATB		
DPP-4 억제제	Vildagliptin	500801ATB	507000ATB	507100ATB
		519600ATB		
	Sitagliptin	501101ATB	501102ATB	501103ATB
		502300ATB	502300ATR	502900ATB
		513700ATB	513700ATR	524700ATR
	Saxagliptin	613301ATB	613302ATB	518500ATR 518600ATR
	Linagliptin	520500ATB	520600ATB	520700ATB
		616401ATB		
	Gemigliptin	523800ATR	619101ATB	632000ATR
		645000ATR	654100ATR	664600ATB
		664700ATB	664800ATB	
	Alogliptin	624202ATB	624203ATB	630300ATB
		630400ATB	630500ATB	630600ATB
		635600ATB	635700ATB	
	Teneligliptin	627301ATB	641800ATR	641900ATR
		642000ATR		
	Anagliptin	639601ATB	648400ATB	648500ATB
		648600ATB		
	Evogliptin	650100ATR		

표 4. 유효성 평가변수의 설정 이유 및 임상적 근거

구분	평가변수	설정 이유	임상적 근거
일차 유효성 평가변수	신장 복합결과 (eGFR $\geq 50\%$ 감소, Cr doubling, ESRD, AKI 중 하나 이상)	신기능의 중대한 악화를 포괄적으로 반영하는 주요 평가변수로, 치료 효과에 대한 1차적 판단 기준	CREDENCE, EMPA-REG 등 주요 RCT에서 유사한 renal composite outcome을 일차 또는 보조 평가변수로 사용
	eGFR 5% 이상 증가 여부	신기능 개선 경향을 민감하게 반영하는 지표	CREDENCE 후속 분석 및 관찰연구에서 보조 평가변수로 사용됨
이차 유효성 평가변수	eGFR 5% 이상 감소자의 평균 변화율	신기능 저하가 확인된 대상자군 내 악화 정도를 정량적으로 평가	DAPA-CKD 등에서 eGFR 감소율을 주요 분석지표로 사용
	eGFR 변화 양상 (상승/유지/감소)	집단 간 전반적인 변화 양상 비교 가능	EMPA-REG, OBSERVE-4D 등에서 변화 방향 분포 기반 분석 수행
	혈청 Cr 0.1 mg/dL 이상 증가 여부	신기능 악화 가능성을 조기에 포착하는 민감 지표	KDIGO 2012에서 AKI stage 1 기준 중 하나로 활용됨

표 5. 공변량 약제 목록

구분	성분명	주성분코드		
Metformin	metformin	191501ATB	191502ATB	191502ATR
	hydrochloride	191503ATB	191504ATB	191504ATR
		191505ATR		
Insulin	human insulin	170130BIJ	170131BIJ	170430BIJ
		170431BIJ		
	insulin lispro	175330BIJ	175331BIJ	175332BIJ
		175333BIJ		
	insulin aspart	441330BIJ	441331BIJ	441332BIJ
		441333BIJ	626700BIJ	
	insulin glargine	461830BIJ	461831BIJ	461832BIJ
		484930BIJ	484931BIJ	
Statin	insulin detemir	488730BIJ		
	Insulin degludec	626830BIJ	626831BIJ	
	Atorvastatin	111501ATB	111502ATB	111503ATB
		111504ATB	502201ATB	502202ATB
		502203ATB	502204ATB	
	Fluvastatin	162401ACH	162402ACH	162403ATR
	Lovastatin	185801ATB		
	Pravastatin	216601ATB	216602ATB	216603ATB
		216604ATB		
	Simvastatin	227801ATB	227801ATR	227802ATB
		227806ATB		
	Rosuvastatin	454001ATB	454002ATB	454003ATB
	Pitavastatin	470901ATB	470902ATB	470903ATB

표 5. 공변량 약제 목록(계속)

구분	성분명	주성분코드		
ACE inhibitors	Alacepril	104201ATB	104202ATB	
	Captopril	122901ATB	122902ATB	122903ATB
	Cilazapril	133001ATB	133002ATB	133003ATB
	Enalapril	151601ATB	151603ATB	
	Fosinopril	163501ATB	163502ATB	
	Imidapril	173401ATB	173402ATB	
	Lisinopril	184501ATB		
	Perindopril	211301ATB	211302ATB	
	Quinapril	221901ATB		
	Ramipril	222401ATB	222402ATB	222404ATB
	Temocapril	235002ATB		
ARBs	Candesartan	122601ATB	122602ATB	122603ATB
	Irbesartan	177301ATB	177303ATB	
	Losartan	185701ATB	185702ATB	
	Valsartan	247101ATB	247102ATB	247103ATB
		247104ATB		
	Telmisartan	378801ATB	378802ATB	
	Eprosartan	429201ATB		
	Olmesartan	468501ATB	468502ATB	468503ATB
	Fimasartan	515201ATB	515202ATB	515203ATB
	Azilsartan	662401ATB	662402ATB	662403ATB
β -blocker	Bisoprolol	117903ATB	117904ATB	
	Arotinolol	110201ATB	110202ATB	
	Carteolol	124801ATB		
	Propranolol	219901ATB	219904ATB	
	Sotalol	230402ATB		

표 5. 공변량 약제 목록(계속)

구분	성분명	주성분코드		
β -blocker	Amosulalol	107901ATB	107902ATB	
	Atenolol	111402ATB	111403ATB	
	Betaxolol	116801ATB	116803ATB	
	Bevantolol	117001ATB	117002ATB	
	Carvedilol	125001ATB	125002ATB	125003ATB
		125004ACR	125005ATB	125006ACR
		125007ACR	125008ACR	
	S-atenolol	483101ATB	483102ATB	
	Nebivolol	489501ATB	489502ATB	489503ATB
	S-carvedilol	662201ATB	662202ATB	
	Bisoprolol	117901ATB	117902ATB	
	Celiprolol	129101ATB		
	Metoprolol	193802ATB	194003ATR	
	Nadolol	198301ATB		
Diuretics	Acetazolamide	101501ATB		
	Amiloride	106901ATB		
	azosemide	112901ATB		
	furosemide	163801ATB		
	hydrochlorothiazide	170801ATB		
	indapamide	174403ATB		
	spironolactone	231101ATB	231102ATB	242001ATB
	torasemide	242002ATB	242003ATB	
	xipamide	249401ATB		
	chlorthalidone	451302ATB		
	indapamide	174401ATR		

4. 분석 방법

본 연구는 2002 년부터 2019 년까지의 건강검진코호트 데이터를 활용하여, 제 2 형 당뇨병 환자에서 SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제의 신기능에 대한 영향을 평가하고자 다양한 통계적 방법을 사용하였다. 모든 통계분석은 SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 사용하여 수행하였으며, 통계적 유의성 판단은 p -value < 0.05 를 기준으로 하였다.

4.1 Target trial emulation

무작위배정 임상시험(Randomized Controlled Trial, RCT)은 치료 효과를 평가하는 데 있어 인과성을 추정할 수 있는 가장 신뢰도 높은 방법으로 간주된다. 그러나 실제 임상에서는 윤리적·경제적 제약으로 인해 RCT 수행이 어려운 경우가 많아, 관찰자료를 활용한 Target Trial Emulation 접근법이 대안으로 활용되고 있다. 이 방법은 실제 RCT 설계를 모방하여 관찰연구에서도 인과 추론을 가능하게 한다. (Admon 외, 2019)

본 연구에서는 제 2 형 당뇨병 환자에서 SGLT-2 억제제의 신기능 보호 효과를 평가한 기존 무작위배정 임상시험(RCT) 중 주요 평가 지표 또는 이차 분석으로 신장 관련 결과를 보고한 RCT 들을 참조하여 가상의 Target emulation trial 구조를 설정하였다. 구체적으로는 CREDENCE, CANVAS, EMPA-REG OUTCOME 등의 연구를 기반으로 하였으며, 각 연구의 대상자 선정 기준, 평가 변수, 추적 기간 등 설계 요소를 분석하고 이를 본 연구 설계에 반영하였다. 관련 비교 내용은 표 6 에 정리하였다.

표 6. 본 연구에서 참조한 주요 RCT설계 비교 (CREDENCE, CANVAS, EMPA-REG OUTCOME)

	CREDENCE	CANVAS	EMPA-REG OUTCOME
Study type	A Randomized, Double-blind, Event-driven, Placebo-controlled, Multicenter Study	A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled, Multicenter Study	A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind
Study period	March 2014 ~ May 2017	Dec 2009 ~ Mar 2013	Sep 2010 ~ Apr 2013
Intervention	Canagliflozin 100 mg daily vs. placebo	Canagliflozin vs. placebo	Empagliflozin 10 mg or 25 mg daily vs. placebo
Participants	patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease	participants with type 2 diabetes and high cardiovascular risk	Patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease
Enrollment	4,401	4,330	7,020
Primary endpoint	ESRD, doubling of serum creatinine, renal or CV death	MACE (CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke), safety and tolerability of canagliflozin	CV death (including fatal stroke and fatal MI), non-fatal MI (excluding silent MI), non-fatal stroke.
Secondary endpoint	CV outcomes : MACE, hospitalization for heart failure, hospitalization for unstable angina	Beta-cell outcomes: HOMA-B, proinsulin/insulin ratio (in a non-insulin-treated subset)	CV outcomes : Composite CV events: CV death, non-fatal MI/stroke, unstable angina hospitalization

표 6. 본 연구에서 참조한 주요 RCT 설계 비교(CREDENCE, CANVAS, EMPA-REG OUTCOME) (계속)

	CREDENCE	CANVAS	EMPA-REG OUTCOME
Secondary endpoint	Renal outcomes: ESKD, doubling of serum creatinine, and renal death Other outcomes: all cause mortality	Renal outcomes: Albuminuria progression/regression Glycemic outcomes: HbA1c, fasting plasma glucose (FPG) Metabolic parameters: Body weight, blood pressure (SBP/DBP), lipid profile (TG, HDL-C, LDL-C, TC, LDL/HDL ratio)	Additional outcomes : Silent MI, Hospitalization for heart failure, New onset albuminuria (ACR > 30 mg/g) or macroalbuminuria (ACR >300 mg/g), Microvascular outcome : retinal photocoagulation, Vitreous haemorrhage, Diabetes-related blindness, or nephropathy (macroalbuminuria, Doubling of serum creatinine, eGFR \leq 45 mL/min/1.73m ² , Initiation of renal replacement therapy or renal death
Inclusion criteria	1. T2DM 2. eGFR \geq 30 mL/min/1.73m ² 3. UACR >300 mg/g	1. T2DM with HbA1c 7.0–10.5% 2. History or high risk of CV diseases	1. T2DM 2. HbA1c of \geq 7.0% and \leq 10% for patients on background therapy or HbA1c \geq 7.0% and \leq 9.0% for drug-naïve patients at Visit 1 (Screening)

표 6. 본 연구에서 참조한 주요 RCT 설계 비교(CREDENCE, CANVAS, EMPA-REG OUTCOME) (계속)

	CREDENCE	CANVAS	EMPA-REG OUTCOME
Inclusion criteria	4. All subjects must be on a stable maximum tolerated labeled daily dose of ACEi or ARB for at least 4 weeks prior to randomization.		3. BMI ≤ 45 kg/m ² 2. Established CVD - Age ≥ 18
Exclusion Criteria	1. T1DM, ketoacidosis 2. non-diabetic renal disease 3. Renal disease that required treatment with immunosuppressive therapy or a history of chronic dialysis or renal transplant. 4. Uncontrolled hypertension (systolic BP ≥ 180 and/or diastolic BP ≥ 100 mmHg) by Week 2	1. T1DM, ketoacidosis 2. Fasting glucose >270 mg/dL at baseline 3. Renal disease that required treatment with immunosuppressive therapy or a history of dialysis or renal transplant. 4. eGFR <30 mL/min/1.73m ² at screening 5. Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL for men and ≥ 1.4 mg/dL for women	1. Uncontrolled hyperglycemia: glucose >240 mg/dL 2. eGFR <30 mL/min/1.73m ² at screening 3. Liver enzyme $>3 \times$ ULN

표 6. 본 연구에서 참조한 주요 RCT 설계 비교(CREDENCE, CANVAS, EMPA-REG OUTCOME) (계속)

	CREDENCE	CANVAS	EMPA-REG OUTCOME
Exclusion	5. potassium>5.5 mmol/L during screening	6. ALT>2.0 times the ULN or total bilirubin >1.5 times the ULN, at screening	
Criteria	6. ALT >2× ULN, hyperkalemia		

4.2 성향점수 매칭 (Propensity Score Matching, PSM)

관찰연구에서 실험군과 대조군 간의 공변량 분포가 불균형할 경우, 결과에 영향을 미칠 수 있는 혼란변수가 존재하게 되어 인과관계의 추정에 편향이 발생할 수 있다. 이러한 편향을 최소화하기 위해 성향점수 매칭(propensity score matching, PSM)은 비교군 간 관찰된 공변량들의 분포를 균형 있게 맞추으로써, 무작위배정 연구와 유사한 조건을 만드는 방법으로 활용된다(Austin, 2011). 성향점수는 처치를 받을 조건부 확률로 정의되며, 이는 처치 여부를 종속변수로, 공변량을 독립변수로 한 로지스틱 회귀모형을 통해 산출된다(D'Agostino Jr, 1998). 성향점수는 0 에서 1 사이의 값을 가지며, 성향점수가 유사한 대상자들끼리 매칭함으로써 기저 특성의 차이를 최소화할 수 있다(Braitman and Rosenbaum, 2002). 다만 성향점수는 측정 가능한 혼란변수만을 기반으로 하므로, 측정 불가능한 혼란변수에 의한 잔여 교란이 발생할 수 있다는 한계가 있다(Austin et al., 2005).

본 연구에서는 SGLT-2 억제제 복용군과 DPP-4 억제제 복용군 간의 기저 특성 차이를 조정하고 선택 편향을 최소화하기 위해 성향점수 매칭을 적용하였다. 성향점수는 치료군(GROUP=1)에 속할 조건부 확률로 정의되며, 나이, 성별, 기저 검사 지표(eGFR, 공복혈당, 수축기 혈압 등), 주요 질환 병력(심혈관질환, 심부전, 당뇨병성 신증 등), 주요 약물(Metformin, Insulin, Statin 등) 사용 여부를 공변량으로 포함한 로지스틱 회귀모형을 통해 산출하였다. 매칭은 1:1 greedy nearest neighbor 방식으로 수행하였으며, 성향점수 차이가 0.1 이내인 쌍만 포함되도록 caliper 를 설정하였다. 또한 한 대조군이 여러 실험군에 중복 매칭되지 않도록 제한하였으며, SAS 의 해시 테이블 기법을 활용해 중복을 제거하였다. 매칭 기준 시점은 약물 최초 처방일(index date)로 정의하였고, 매칭 이후 두 군 간 공변량의 균형은 표준화 평균 차이(standardized mean difference, SMD)를 통해 평가하였다.

4.3 분석 전략

본 연구에서는 실제 임상 상황에서의 약제 효과를 정밀하게 평가하기 위해, 분석 목적과 자료 구조에 따라 주분석, 민감도 분석, 추가 분석의 세 가지 분석 접근법으로 구분하여 분석을 수행하였다. 이때 임상시험 가이드라인인 ICH E9(R1) 가이드라인을 참고하여, 동일한 추정 대상 하에서 통계적 가정이나 방법론의 변화에 따른 강건성을 검토하는 분석은 민감도 분석으로, 반면 치료군 정의나 분석 대상 기준의 변경으로 인해 추정 대상 자체가 달라지는 분석은 추가 분석으로 구분하였다.

각 분석은 Intention-to-Treat(ITT) 기반의 주분석을 중심으로, 추적 관찰 시계열 분석을 통한 민감도 분석, 그리고 추가 분석으로는 치료 지속 여부를 반영한 As-treated 분석과 전체 데이터를 기반으로 한 Naïve 분석으로 구분되며, 각 분석별로 일차 및 이차 유효성 평가 변수를 대상으로 다양한 통계기법이 적용되었다. 본 연구에서 수행한 전체 분석 전략은 표 7에 요약되어 있다.

표 7. 분석 구분별 주요 통계기법 및 평가변수 요약

구분	분석	일차 유효성 평가	이차 유효성 평가
주분석	ITT 기반 기저-추적 비교	카이제곱 검정, 로지스틱 회귀	카이제곱 검정, 독립표본 T-test
민감도 분석	ITT 기반 추적관찰 시계열 분석	Cox 비례위험모형, Kaplan-Meier, Log-rank	GEE, 선형 혼합모형 (LMM), 다항 로지스틱 회귀
추가 분석	As-treated 분석	Cox 비례위험모형, Kaplan-Meier, Log-rank	GEE, 선형 혼합모형 (LMM), 다항 로지스틱 회귀
	Naïve 분석	카이제곱 검정, 로지스틱 회귀	카이제곱 검정, 독립표본 T-test

4.3.1 주분석 : ITT 기반 기저-추적 비교

본 연구의 주분석은 초기 약제 처방일을 기준으로 치료군을 구분하는 ITT 방식에 따라 수행되었다. ITT 방식은 실제 복약 지속 여부와 관계없이, 초기 처방 약제가 환자의 장기적인 예후에 미치는 영향을 평가하는 데 적합한 분석 접근법이다. 분석은 기저 시점(Baseline)과 최종 추적 시점(Follow-up)의 신기능 지표를 대상으로, 단순 비교 분석(Chi-square, T-test)과 로지스틱 회귀를 통해 두 약물 군 간의 차이를 확인하였다.

4.3.2 민감도 분석 : ITT 기반 추적 관찰 시계열 분석

민감도 분석은 주분석과 동일한 ITT 코호트를 대상으로 수행되었으며, 시간에 따른 신기능 지표의 변화를 보다 정밀하게 반영하기 위해 선형 혼합모형(Linear Mixed Model, LMM), 일반화 추정방정식(Generalized Estimating Equation, GEE), 다항 로지스틱 회귀(Multinomial Logistic Regression), 그리고 Cox 비례위험모형(Cox proportional hazards model) 등을 적용하였다. 이와 같은 추적 관찰 시계열 분석 기법을 통해, 약물 효과에 대한 보다 강건한 추정값을 도출하고 주분석 결과의 일관성을 검토하였다.

4.3.3 추가 분석

추가 분석은 치료군 정의 또는 분석 대상자 기준이 변경됨에 따라, 주분석과는 추정 대상 자체가 달라지는 경우를 포함하였다. 구체적으로는, 약제 복용 지속 여부를 반영한 As-Treated 분석과, 별도의 선정제외 기준 없이 전체 데이터를 활용한 나이브(Naïve) 분석이 이에 해당된다.

1) As-Treated 분석

As-Treated 분석은 초기 처방 이후의 실제 약물 복용 지속 여부를 반영하여 치료군을 재정의한 분석이다. 구체적으로는, 약물 처방 간 공백이 90 일 이상이거나, 타 계열 약제의 병용 또는 변경이 발생한 경우 치료 중단으로 간주하였다. 이러한 접근은 약제의 실제 복용 지속성을 고려함으로써, 치료 지속 기간 내 두 약제군 간 신기능 변화의 차이를 보다 현실적으로 평가하는 것을 목적으로 한다. 분석에는 Cox 비례위험 모형, Kaplan-Meier 생존곡선, Log-rank 검정 및 로지스틱 회귀분석이 포함되었다.

2) Naïve 분석

Naïve 분석은 제외 기준이나 보정 없이 전체 데이터를 그대로 활용한 분석으로, 원 자료 수준에서 집단 간 차이를 탐색하고, Target Trial Emulation 설계 적용 전·후의 효과 비교 결과 간 일관성을 검토하는 데 목적이 있다. 분석에는 카이제곱 검정, 독립표본 t-검정, 로지스틱 회귀분석이 사용되었다.

4.4 통계 분석

4.4.1 카이제곱 검정 (Chi-square test)

카이제곱 검정(Chi-square test)은 두 범주형 변수 간의 분포 차이 또는 독립성을 평가하는 비모수적 통계 방법으로, 관측 빈도와 기대 빈도 간의 차이를 바탕으로 통계적 유의성을 검정한다. 이 검정은 모집단의 정규성 가정이 필요 없으며, 표본이 충분히 크고 각 범주의 기대 빈도가 일정 수준 이상일 때 안정적인 검정 결과를 제공한다. 특히 범주형 변수의 교차표에서 두 변수 간의 관련성이 통계적으로 유의한지를 평가하는 데 적합하다.

본 연구에서는 카이제곱 검정을 통해 두 약제군 간 주요 사건 발생률 및 이진화된 신기능 지표간의 분포 차이를 비교하였다. 일차 유효성 평가에서는, SGLT-2 억제제 사용자군과 DPP-4 억제제 사용자군 간 신장 복합 결과의 발생률 차이를 평가하기 위해 적용되었으며, 이차 유효성 평가에서는 eGFR 5% 이상 증가 여부, 혈청 Cr 0.1 mg/dL 이상 증가 여부 등 이진화된 신기능 지표에 대해 군 간 차이를 검정하는 데 사용되었다. 해당 분석은 주분석(ITT 기반 기저-추적 비교)과 추가 분석(Naïve 분석)에서 수행되었다.

4.4.2 독립표본 T-test (Independent Two-sample T-test)

독립표본 T-검정은 두 개의 독립된 집단 간 연속형 변수의 평균 차이를 비교하는데 사용되는 기본적인 통계 기법으로, 집단 간 평균값의 차이가 단순한 우연에 의한 것인지, 혹은 통계적으로 유의미한 차이가 존재하는지를 검정한다. 본 검정은 정규분포와 등분산을 가정하며, 두 집단 간 분산이 동일하다는 전제하에 검정력을 높일 수 있다.

본 연구에서는 이차 유효성 평가 중 신기능 저하가 확인된 대상자군에서의 eGFR 감소율 평균값을 비교하기 위해 독립표본 T-test 를 적용하였다. 기저 시점 대비 eGFR 이 5% 이상 감소한 대상자군을 선별한 후, SGLT-2 억제제군과 DPP-4 억제제군 간 평균 감소율의 차이를 검정함으로써 신기능 악화 정도를 수치적으로 평가하였다. 해당 분석은 주분석(ITT 기반 기저-추적 비교)과 추가 분석(Naïve 분석)에서 수행되었다.

4.4.3 로지스틱 회귀 (Logistic Regression)

로지스틱 회귀분석은 종속변수가 두 가지 범주로 구분되는 이진(binary) 변수일 때, 하나 이상의 독립변수가 사건 발생 가능성에 미치는 영향을 추정하는 통계 기법이다. 선형 회귀와 달리, 로지스틱 회귀는 사건 발생 확률을 0과 1 사이의 값으로 제한하기 위해 로짓 함수(logit function)를 사용하며, 이를 통해 종속변수의 로그 오즈(log odds)가 독립변수의 선형 결합으로 표현된다. 분석 결과는 각 독립변수의 오즈비(odds ratio)와 그에 대한 95% 신뢰구간(confidence interval)으로 제시되며, 이는 해당 변수의 변화가 사건 발생 가능성에 미치는 상대적 영향을 해석하는 데 활용된다.

본 연구에서는 일차 유효성 평가인 신장 복합 결과의 발생 위험 차이를 평가하기 위해 로지스틱 회귀분석을 적용하였다. 분석 결과는 오즈비와 95% 신뢰구간, p-value 를 함께 보고하여 군 간 효과 차이를 정량적으로 해석하였다. 해당 분석은 주분석(ITT 기반 기저-추적 비교)과 추가 분석(Naïve 분석)에서 수행되었다.

4.4.4 Cox 비례위험 모형 (Cox Proportional Hazards Model)

Cox 비례위험 모형은 시간-사건(time-to-event) 데이터를 분석하기 위한 반모수적 생존분석 기법으로, 특정 사건이 발생할 위험이 시간에 따라 어떻게 변하는지를 추정하는 데 사용된다. 이 모형은 개별 생존 시간과 사건 발생 여부를 모두 고려하며, 공변량의 영향을 상대 위험비(hazard ratio, HR)의 형태로 표현한다. 비례위험 가정(proportional hazards assumption)을 기반으로 수행되며, 이는 두 비교군 간 위험비가 시간에 따라 일정하다는 것을 전제로 한다.

본 연구에서는 일차 유효성 평가인 신장 복합 결과의 발생 위험 차이를 평가하기 위해 Cox 비례위험 모형을 적용하였다. 분석은 Index date 기준 최대 545 일까지의 추적 관찰 기간 내 사건 발생 여부와 시점을 반영하여 수행되었으며, 두 약제군을 주요 설명변수로 포함하였다. 분석 결과는 위험비(hazard ratio), 95% 신뢰구간, p-value 로 제시되었고, 해당 분석은 민감도 분석(ITT 기반 시계열 분석)과 추가 분석(As-treated 분석)에서 수행되었다.

4.4.5 Kaplan-Meier 곡선 및 Log-rank 검정

Kaplan-Meier 곡선은 시간-사건(time-to-event) 데이터를 분석할 때, 특정 시점까지 사건이 발생하지 않을 확률(생존율)을 비모수적으로 추정하는 방법이다. 이 방법은 사건이 발생하지 않은 대상(생존자)뿐만 아니라 중도 탈락(censoring)이 발생한 대상도 함께 고려할 수 있다는 장점을 가진다. Kaplan-Meier 방법을 통해 각 집단의 누적 생존율을 시계열로 시각화할 수 있으며, 두 집단 간 생존 곡선의 차이는 Log-rank 검정을 통해 통계적으로 평가된다.

본 연구에서는 일차 유효성 평가인 신장 복합 결과의 발생 시점을 기준으로, 두 약제군 간 누적 사건 발생률의 차이를 시각적으로 평가하기 위해 Kaplan-Meier

생존곡선을 활용하였다. 분석은 INDEX_DATE 로부터 최대 545 일까지의 추적 관찰 기간을 기준으로 수행되었으며, 민감도 분석(ITT 기반 시계열 분석)과 추가 분석(As-treated 분석)에서 적용되었다. Kaplan-Meier 곡선은 시간 경과에 따른 사건 발생 누적률을 직관적으로 제시함으로써, 약제 효과의 시간적 특성을 평가하는데 기여하였다. 또한 생존곡선 간의 통계적 차이를 검정하기 위해 Log-rank 검정을 함께 수행하였다. Log-rank 검정은 두 생존곡선 전반에 걸친 누적 사건 발생률의 차이를 비교하는 비모수 검정 방법으로, 시간 전체를 고려하여 어느 한 군에서 유의하게 더 높은 생존률(또는 낮은 사건 발생률)을 보이는지를 평가하는데 적합하다. 해당 분석은 민감도 분석(ITT 기반 시계열 분석)과 추가 분석(As-treated 분석)에서 수행되었다.

4.4.6 GEE (Generalized Estimating Equation)

Generalized Estimating Equation (GEE, 일반화 추정 방정식)은 동일한 대상에게서 반복적으로 측정된 결과값 또는 군집화된 데이터에서, 관측값 간의 상관 구조를 고려하여 회귀 계수를 추정하는 통계 방법이다. 이는 일반화 선형모형(GLM)을 확장한 형태로, 시간 또는 클러스터 단위로 반복 측정된 종속변수에 대해 평균적인 집단 효과를 추정할 수 있다는 점에서 선형 혼합모형(linear mixed model, LMM)과는 차별화된다. GEE는 특정한 분포 가정 없이 다양한 링크 함수 및 분포 형태를 적용할 수 있으며, 관측값 간의 상관 구조는 독립(independent), 교환가능(exchangeable), 비구조적(unstructured) 등으로 설정할 수 있다.

본 연구에서는 이차 유효성 평가 중 반복 측정된 신기능 변화 지표에 대한 시점별 군 간 차이를 평가하기 위해 GEE(Generalized Estimating Equation)를 적용하였다. 분석은 eGFR 이 기저 대비 5% 이상 상승한 여부 및 혈청 Cr 수치가 0.1 mg/dL 이상 증가한 여부와 같이 이진화된 신기능 지표를 종속변수로 설정하고, 검사

시점(TYPE), 약제군(GROUP), 그리고 상호작용(GROUP \times TYPE)을 독립변수로 포함하여 수행하였다. 분석은 이항 분포와 로짓 링크 함수 기반으로 진행되었으며, 대상자 식별자(PERSON_ID)를 클러스터로 지정하여 반복 측정값 간의 종속성을 반영하였다. 해당 분석은 민감도 분석(ITT 기반 시계열 분석)과 추가 분석(As-treated 분석)에서 수행되었다.

4.4.7 다항 로지스틱 회귀 (Multinomial Logistic Regression)

다항 로지스틱 회귀는 종속변수가 세 개 이상의 명목형 범주를 가질 때, 각 범주에 속할 확률을 기준(reference) 범주와 비교하여 추정하는 회귀 분석 기법이다. 일반적인 로지스틱 회귀가 이진 종속변수에 대한 사건 발생 오즈를 추정하는 반면, 다항 로지스틱 회귀는 기준 범주 대비 각 비교 범주에 대한 상대 오즈비를 산출함으로써, 다수의 범주 간 차이를 동시에 평가할 수 있다. 분석 결과는 각 범주에 대한 오즈비와 95% 신뢰구간을 통해 해석된다.

본 연구에서는 이차 유효성 평가로서 eGFR 수치의 변화 양상을 '상승', '유지', '감소'의 세 범주로 분류한 후, 이를 종속변수로 설정하여 다항 로지스틱 회귀분석을 수행하였다. 본 분석은 약제군이 각 변화 범주에 속할 확률에 미치는 영향을 평가하였다. 기준 범주는 '유지'로 설정하였고, 이를 기준으로 상승 또는 감소 범주에 속할 오즈비를 산출하였다. 회귀모형에는 약제군(GROUP), 검사 시점(TYPE), 그리고 상호작용항(GROUP \times TYPE)을 포함하여 약제 효과의 시간적 변화를 함께 고려하였다. 분석 결과는 각 변화 범주에 대한 오즈비, 95% 신뢰구간, p-value 로 보고되었으며, 연속형 eGFR 수치를 임상적으로 유의한 기준에 따라 범주화함으로써 약제 효과를 직관적으로 설명할 수 있는 보조 분석 도구로 활용되었다. 해당 분석은 민감도 분석(ITT 기반 시계열 분석)과 추가 분석(As-treated 분석)에서 수행되었다.

4.4.8 선형 혼합모형 (Linear Mixed Model, LMM)

선형 혼합모형은 동일한 대상에게서 반복적으로 측정된 연속형 변수의 시간에 따른 변화를 분석할 수 있는 통계 기법으로, 고정효과(fixed effects)와 랜덤효과(random effects)를 함께 고려하여 관측값 간 상관 구조를 반영한다. 고정효과는 전체 집단의 평균적 변화 양상을 설명하며, 랜덤효과는 개인 간의 고유한 변이를 모형에 포함함으로써, 반복 측정값의 비독립성을 정교하게 처리할 수 있도록 한다. LMM은 일반적인 선형 회귀보다 유연한 분석이 가능하며, 특히 시간 변화에 따른 패턴을 평가하는 데 적합하다.

본 연구에서는 이차 유효성 평가로서 eGFR 수치에 대한 반복 측정값을 활용하여, 시간 경과에 따른 신기능 변화 추세 및 군 간 차이를 평가하기 위해 선형 혼합모형(Linear Mixed Model, LMM)을 적용하였다. 검사 시점(TYPE), 약제군(GROUP), 그리고 이들의 상호작용(GROUP \times TYPE)을 고정효과로 포함하였으며, 개인 식별자(PERSON_ID)는 랜덤효과로 지정하여 대상자 간 초기값 및 변화 양상의 이질성을 반영하였다.

해당 분석은 민감도 분석(ITT 기반 시계열 분석)과 추가 분석(As-treated 분석)에서 수행되었으며, 각 시점별 평균 eGFR 변화 양상과 시간에 따른 군 간 차이를 정량적으로 비교하였다. 분석 결과는 추정된 평균 변화값, 95% 신뢰구간, p-value를 통해 제시되었으며, 시점 간 상호작용의 유의성은 약제 효과의 시간 의존성을 평가하는 데 활용되었다.

Ⅲ. 연구 결과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

본 연구는 국민건강보험공단 건강검진 코호트 데이터를 활용하여, 2017 년 1 월 1 일부터 2018 년 12 월 31 일 사이에 SGLT-2 억제제 또는 DPP-4 억제제를 처음으로 시작한 제 2 형 당뇨병 환자 44,133 명을 분석 대상으로 설정하였다. 이 중 SGLT-2 억제제 계열 약물의 신규 사용자는 3,350 명, DPP-4 억제제 계열의 신규 사용자는 40,783 명이었다.

두 군 모두 동일한 제외 기준을 적용하였으며, 첫째, 제 1 형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 진단자, 둘째, 기저 $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$, 셋째, 말기 신부전(ESRD), 투석, 신장이식 이력자, 넷째, 약물 시작일 기준 3 개월 이내 급성 신손상(AKI) 진단 또는 $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 인 자를 순차적으로 제외하였다. 그 결과, 최종 분석에는 SGLT-2 억제제군 1,678 명, DPP-4 억제제군 20,036 명이 포함되었다(표 8).

이후 1:1 성향점수 매칭을 수행하여 각 군 1,677 명의 환자를 포함한 균형잡힌 코호트를 구성하였다. 매칭 전에는 SGLT-2 억제제 사용자군이 DPP-4 억제제 사용자군에 비해 연령이 낮고, BMI 및 수축기 혈압이 높았으며, 메트포르민, 인슐린, 이뇨제 등의 병용 약물 사용 비율도 더 높았다. 매칭 후 대부분의 공변량에서 군 간 분포 차이가 감소하여 변수 간 균형이 개선되었으나, 일부 변수(Metformin 사용률 등)에서는 여전히 $SMD > 0.1$ 의 잔여 불균형이 관찰되었다(표 9).

표 8. 제외 기준 적용 및 최종 분석 대상자 수

단계	설명	SGLT2 (n)	DPP4 (n)
전체 대상자 수	초기 대상자 수	3,350	40,783
제외 기준 1	제 1 형 당뇨병, 당뇨병성 케톤산증	3,350	40,783
제외 기준 2	기저 eGFR < 15 mL/min/1.73m ²	1,678	20,048
제외 기준 3	말기 신부전 (ESRD), 투석, 신장이식 이력	1,678	20,041
제외 기준 4	약물 시작일 기준 3 개월 이내 AKI 진단 및 eGFR < 30 mL/min/1.73m ²	1,678	20,036
최종 분석 대상자 수	최종 포함 대상자 수	1,678	20,036

표 9. 성향점수 매칭 전후 환자 특성 비교

변수	매칭 전			매칭 후		
	SGLT2	DPP4	SMD	SGLT2	DPP4	SMD
나이	62.9 ± 6.4	66.2 ± 7.8	47.6	63.0 ± 6.4	63.8 ± 7.4	11.6
성별	62.46	62.65	0.004	62.43	63.57	0.023
기저 공복혈당	140.5 ± 46.4	140.3 ± 43.3	0.4	140.5 ± 46.4	140.9 ± 42.4	0.9
기저 사구체여과율	83.1 ± 17.5	78.4 ± 18.7	26.1	83.1 ± 17.5	82.3 ± 18.3	4.3
기저 수축기혈압	126.1 ± 14.2	128.3 ± 14.9	15.0	126.1 ± 14.2	125.7 ± 13.5	2.9
기저 체질량지수	25.8 ± 3.3	24.8 ± 3.2	30.4	25.8 ± 3.3	25.9 ± 3.1	4.4
심혈관질환	12.63	8.92	0.121	12.58	13.12	0.016
심부전	2.80	2.17	0.041	2.81	2.80	0.001
만성 신질환	0.89	1.70	0.072	0.89	1.07	0.019
급성 신손상	0.00	0.13	0.040	0.00	0.00	0.000
당뇨병성 신증	0.00	0.03	0.044	0.00	0.00	0.000
Metformin	55.46	24.93	0.657	55.54	44.36	0.226
Insulin	6.79	3.68	0.127	6.80	6.56	0.009
Statin	44.70	45.01	0.006	44.72	44.72	0.000
ACE 억제제	1.61	1.20	0.033	1.61	1.61	0.000
ARB	18.83	17.53	0.035	18.84	19.80	0.025
Beta blocker	10.13	7.71	0.086	10.08	8.07	0.068
Diuretics	5.72	5.39	0.015	5.66	6.62	0.040

2. 주분석: ITT 기반 기저-추적 비교 분석

주분석은 Intention-to-Treat (ITT) 방식에 따라 수행되었으며, 각 군의 기저(Baseline)와 추적(Follow-up) 시점의 신기능 지표 변화를 비교하여 두 약제의 효과 차이를 평가하였다. 분석에는 카이제곱 검정, 독립표본 t-검정, 로지스틱 회귀분석이 사용되었다.

2.1 일차 유효성 평가 결과

본 연구의 ITT 기반 기저-추적 비교 결과, 신장 복합 결과는 SGLT-2 억제제군에서 2 건, DPP-4 억제제군에서 10 건 발생하였다. SGLT-2 억제제군에서 발생률이 유의하게 낮았으며, 카이제곱 분석 결과 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다 ($p = 0.0207$).

로지스틱 회귀분석 결과, SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군에 비해 신장 복합 결과가 발생할 오즈가 약 80% 낮았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (OR = 0.199, 95% CI: 0.044-0.910, $p = 0.0374$) (표 10).

한편, 복합 지표를 구성하는 개별 항목에 대한 분석 결과, eGFR 30% 이상 감소는 앞서 제시한 복합 사건 분석과 동일한 발생률을 보였으며, SGLT-2 억제제군에서 발생률이 유의하게 낮았다. 카이제곱 분석 결과, 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하였다($p = 0.0207$). 혈청 크레아티닌 수치의 2 배 증가는 DPP-4 억제제 사용자군에서만 2 건이 발생하였고, SGLT-2 억제제 사용자군에서는 해당 사건이 관찰되지 않아 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다. 급성 신손상(AKI) 및 말기 신부전(ESRD)은 두 군 모두에서 발생하지 않았다(표 11).

표 10. 일차 유효성 평가 결과 (ITT 기반 기저-추적 비교 분석)

SGLT2 (n=1677)	DPP4 (n=1677)	통계값 / OR (95% CI)	<i>p-value</i>
2 (0.12%)	10 (0.60%)	$\chi^2 = 5.35$	0.0207
—	—	OR = 0.199 (0.044–0.910)	0.0374

표 11. 신장 복합 결과 구성 항목별 발생 비교 (ITT 기반 기저-추적 비교 분석)

Outcome 지표	SGLT2 (n=1677)	DPP4 (n=1677)	χ^2	<i>p-value</i>
eGFR 30% 이상 감소	2 (0.12%)	10 (0.60%)	5.35	0.0207
혈청 크레아티닌 2 배 이상 증가	0 (0.00%)	2 (0.12%)	2.00	0.1572
AKI 발생	0 (0.00%)	0 (0.00%)	—	—
ESRD 발생	0 (0.00%)	0 (0.00%)	—	—

2.2 이차 유효성 평가 결과

첫째, eGFR 이 기저 대비 5% 이상 상승한 대상자는 SGLT-2 억제제군에서 171 명, DPP-4 억제제군에서 136 명으로 확인되었으며, 카이제곱 검정 결과 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하였다($p = 0.0361$).

둘째, eGFR 이 5% 이상 감소한 대상자군을 대상으로 평균 변화율을 비교한 결과, SGLT-2 억제제군에서 -13.5%, DPP-4 억제제군에서 -16.0%의 감소가 관찰되었으며, 독립표본 t-검정 결과 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하였다($p = 0.0083$).

셋째, eGFR 변화 양상을 ‘상승’, ‘유지’, ‘감소’의 세 범주로 구분하여 분포를 비교한 결과, SGLT-2 억제제 사용자군에서는 상승 및 유지 비율이 높고 감소 비율이 낮은 경향이 있었으나, 카이제곱 검정 결과 두 군 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

넷째, 혈청 크레아티닌 수치가 0.1 mg/dL 이상 증가한 대상자의 비율은 SGLT-2 억제제 사용자군에서 106 명, DPP-4 억제제 사용자군에서 91 명으로 관찰되었으며, 카이제곱 검정 결과 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.(표 12)

표 12. 이차 유효성 평가 결과 (주분석: ITT 기반 기저-추적 비교 분석)

Outcome 지표	SGLT2 (n=1677)	DPP4 (n=1677)	검정법	p-value
eGFR 5% 이상 증가	171 (10.2%)	136 (8.1%)	Chi-square test	0.0361
eGFR 5% 이상 감소자의 평균 변화율	-13.5%	-16.0%	Independent t-test	0.0083
상승	171 (10.2%)	136 (8.1%)		
eGFR 변화 양상				
유지	1346 (80.3%)	1393 (83.1%)	Chi-square test	0.0719
감소	160 (9.5%)	148 (8.8%)		
혈청 Cr 0.1 mg/dL 이상 증가	106(6.3%)	91 (5.4%)	Chi-square test	0.2707

3. 민감도 분석: ITT 기반 추적관찰 시계열 분석

본 민감도 분석은 시간에 따른 신기능 지표의 변화 양상과 사건 발생 위험을 보다 정밀하게 평가하기 위해, 기저 시점부터 추적 시점까지 반복 측정된 데이터를 기반으로 수행되었다. 신장 복합 결과에 대해서는 Kaplan-Meier 생존 분석과 로그랭크 검정, interval-Cox 비례위험모형을 적용하였으며, 이차 유효성 평가지표는 변수 특성에 따라 선형 혼합모형(Linear Mixed Model, LMM), 다범주형 로지스틱 회귀모형, 일반화추정방정식(Generalized Estimating Equations, GEE)을 통해 군 간 반복 측정값의 변화를 비교하였다.

3.1 일차 유효성 평가 결과

ITT 기반 반복측정 생존분석 결과, 신장 복합 결과의 발생 건수는 SGLT-2 억제제군에서 3 건, DPP-4 억제제군에서 12 건으로 확인되었다. Interval-Cox 비례위험모형 분석 결과, SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군에 비해 복합 신장 합병증 발생 위험을 약 76% 통계적으로 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다(aHR = 0.241, 95% CI: 0.069-0.844, $p = 0.0261$).

Kaplan-Meier 생존분석에서도 SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군에 비해 신장 복합 결과의 발생률이 낮았으며, 사건 발생 시점 역시 더 지연되는 경향을 보였다. 생존 곡선은 SGLT-2 억제제군에서 전반적으로 더 높게 유지되었고, 로그랭크 검정 결과 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하였다($\chi^2 = 5.4280$, $p = 0.0198$) (그림 1) (표 13).

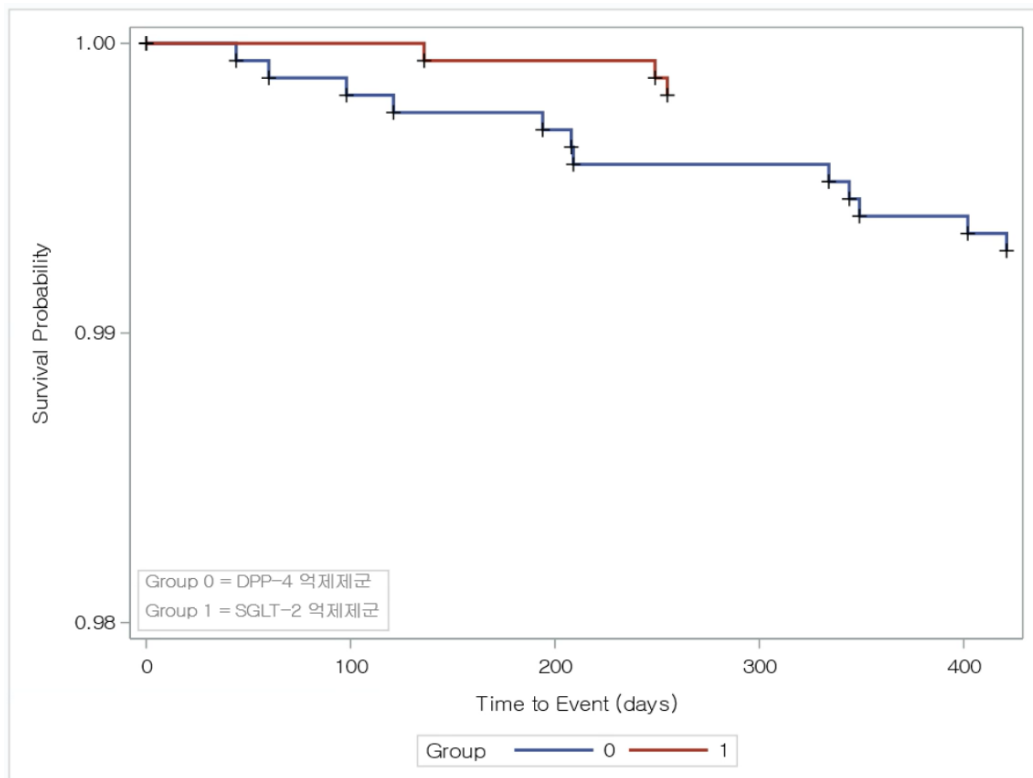


그림 1. Kaplan-Meier 생존 곡선 (ITT 기반 추적관찰 시계열 분석)

표 13. 일차 유효성 평가 결과 (ITT 기반 추적관찰 시계열 분석)

구분	SGLT2 (n=1677)	DPP4 (n=1677)	통계값 / HR (95% CI)	<i>p-value</i>
신장 복합 사건 수	3 (0.18%)	12 (0.72%)	—	—
Cox 비례 위험 분석	—	—	HR = 0.241 (0.069–0.845)	0.0261
로그랭크 검정	—	—	$\chi^2 = 5.43$	0.0198

3.2 이차 유효성 평가 결과

첫째, eGFR 5% 이상 증가자 비율에 대해서는 GEE 분석을 진행하였으며, 그 결과 SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군에 비해 eGFR 5% 이상 증가자 비율이 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다 (Estimate = -0.609, p = 0.0712).

둘째, eGFR 이 5% 이상 감소한 대상자를 대상으로 한 LMM 분석 결과, DPP-4 억제제군은 SGLT-2 억제제군에 비해 평균적으로 eGFR 변화율이 약 7.24% 더 크게 감소하는 양상을 보였으며, 이는 통계적으로 유의하였다 (Estimate = -7.239, p = 0.0042).

셋째, eGFR 변화 양상에 대한 다범주형 로지스틱 회귀분석 결과, SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군에 비해 eGFR 증가군에 속할 확률이 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다 (Estimate = -0.7912, p = 0.0666). 감소군에 대해서는 양 군 간 유의한 차이가 확인되지 않았다 (Estimate = -0.2412, p = 0.5710).

넷째, 넷째, 혈청 크레아티닌 수치가 0.1 mg/dL 이상 증가한 대상자 비율에 대해서는 GEE 분석을 수행하였으며, 그 결과 SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군에 비해 해당 비율이 다소 높은 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다 (Estimate = 0.2543, p = 0.4376). (표 14).

표 14. 이차 유효성 평가 결과 (ITT 기반 추적관찰 시계열 분석)

Outcome 지표	계수 (Estimate)	검정법	p-value
eGFR 5% 이상 증가	-0.609	GEE	0.0712
eGFR 5% 이상 감소자의 평균 변화율	-7.239	LMM	0.0042
eGFR 변화 양상	감소 -0.2412	Multinomial logit	0.5710
	증가 -0.7912		0.0668
혈청 Cr 0.1 mg/dL 이상 증가	0.2543	GEE	0.4376

4. 추가 분석

본 추가 분석은 주분석과는 다르게 인과추정 대상을 설정하여 분석을 진행하였다. 첫째, 약제 복용 지속 여부를 반영하여, 실제 치료 노출에 기반한 효과를 추정하기 위해 As-treated 분석을 수행하였고, 둘째, 연구 대상 선정 기준을 완화하여 전체 코호트를 기반으로 한 나이브(Naïve) 분석을 통해 효과 비교를 시행하였다.

4.1 As-treated 분석

As-treated 분석은 초기 처방 이후의 실제 약물 복용 지속 여부를 반영하기 위해, 약제 처방 간 공백이 90 일 이상이거나, 타 계열 약제의 병용 또는 변경이 발생한 경우를 치료 중단(Censoring)으로 간주하였다. 해당 기준에 따라 분석군을 재정의한 결과, SGLT-2 억제제군 725 명, DPP-4 억제제군 754 명으로 총 1,479 명이 포함되었다. 분석에는 Cox 비례위험 모형, Kaplan-Meier 생존곡선, Log-rank 검정, 로지스틱 회귀분석 등이 포함되었다. 분석에는 Cox 비례위험 모형, Kaplan-Meier 생존곡선, Log-rank 검정, 로지스틱 회귀분석 등이 포함되었다.

4.1.1 일차 유효성 평가 결과

As-treated 분석 기준, 신장 복합 사건은 SGLT-2 억제제군에서 1 건(0.14%), DPP-4 억제제군에서 3 건(0.40%)으로 확인되었으며, 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p = 0.3359$).

로지스틱 회귀 분석 결과에서도 SGLT-2 억제제군은 대조군에 비해 신장 복합 결과 발생 위험이 낮은 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다(OR = 0.346, 95% CI: 0.036-3.332, $p = 0.3562$).

Cox 비례위험 회귀 모형을 통해 신장 복합 사건 발생 위험을 평가한 결과, SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군 대비 사건 발생 위험이 낮았으나, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(HR=0.346, 95% CI: 0.030-27.788, $p = 0.3583$).

Kaplan-Meier 생존분석에서도 SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군에 비해 신장 복합 결과의 발생률이 낮게 나타났으나, 사건 발생 시점의 차이는 뚜렷하지 않았다. 생존 곡선은 두 군 모두에서 전반적으로 99% 이상의 높은 생존 확률을 유지하였고, 사건 발생은 극히 제한적으로 관찰되었다. 로그랭크 검정 결과 두 군 간 생존 곡선의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($\chi^2 = 0.9260$, $p = 0.3359$) (그림 2) (표 15).

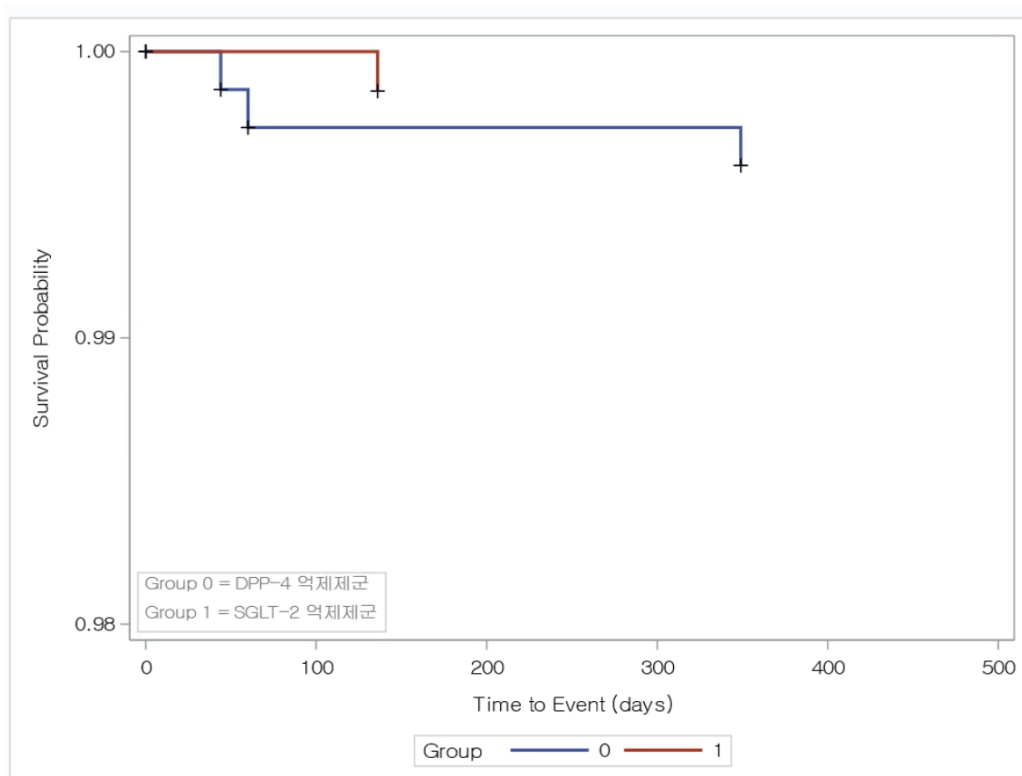


그림 2. Kaplan-Meier 생존 곡선 (As-treated 분석)

표 15. 일차 유효성 평가 결과 (As-treated 분석)

구분	SGLT2 (n=725)	DPP4 (n=754)	통계값 / HR (95% CI)	<i>p-value</i>
신장 복합 사건 수	1 (0.14%)	3 (0.40%)	—	—
Cox 비례 위험 분석	—	—	HR = 0.346 (0.030–27.788)	0.3583
로그랭크 검정	—	—	$\chi^2 = 0.9260$	0.3359

4.1.2 이차 유효성 평가 결과

첫째, eGFR 5% 이상 증가자 비율에 대해서는 GEE 분석을 수행하였으며, 그 결과 SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군에 비해 증가자 비율이 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다 (Estimate = -0.3567 , $p = 0.5525$). 또한, 시점 간 차이를 반영한 결과 FU1 시점에서는 FU2 에 비해 전체적으로 eGFR 증가자 비율이 유의하게 낮은 것으로 나타났다 (Estimate = -2.1384 , $p < 0.0001$).

둘째, 기저 대비 eGFR 이 5% 이상 감소한 대상자를 대상으로 한 LMM 분석 결과, DPP-4 억제제군은 SGLT-2 억제제군에 비해 평균적으로 eGFR 수치 감소 폭이 다소 큰 경향을 보였으나, 이 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 (Estimate = -0.3656 , $p = 0.9634$).

셋째, eGFR 변화 양상에 대한 다범주형 로지스틱 회귀분석 결과, SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군에 비해 eGFR 상승군에 속할 비율이 더 높은 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다 (Estimate = 1.3680 , $p = 0.0734$). 반면, 감소군에 속할 확률은 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다 (Estimate = -1.7845 , $p = 0.0196$).

넷째, 혈청 크레아티닌 수치가 0.1 mg/dL 이상 증가한 대상자의 비율에 대해 GEE 분석을 수행한 결과, SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군에 비해 해당 비율이 낮은 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다 (Estimate = -0.9603 , $p = 0.1318$) (표 16).

표 16. 이차 유효성 평가 결과 (As-treated 분석)

Outcome 지표	계수 (Estimate)	검정법	<i>p-value</i>
eGFR 5% 이상 증가	-0.3567	GEE	0.5525
eGFR 5% 이상 감소자의 평균 변화율	-0.3656	LMM	0.9634
eGFR 변화 양상			
감소	-1.7845	Multinomial logit	0.0196
증가	1.3680		0.0734
혈청 Cr 0.1 mg/dL 이상 증가	-0.9603	GEE	0.1318

4.2 Naïve 분석

Naïve 분석은 Target Trial Emulation 설계 적용 전·후의 효과 비교 결과 간 일관성을 확인하기 위해, 별도의 선정 제외 기준이나 보정 없이, 전체 데이터셋을 그대로 활용하여 약제 효과를 평가한 분석이다. 해당 기준에 따라 분석군을 재정의한 결과, SGLT-2 억제제군 3350 명, DPP-4 억제제군 40783 명으로 총 44,133 명이 포함되었다. 분석에는 카이제곱 검정, 독립표본 t-검정, 로지스틱 회귀분석이 사용되었다.

4.2.1 일차 유효성 평가 결과

Naïve 분석 기준, 신장 복합 결과는 SGLT-2 억제제군에서 2 건, DPP-4 억제제군에서 113 건으로 확인됨. SGLT-2 억제제군에서 유의하게 낮은 발생률을 보였으며, 이는 통계적으로 유의하였다($p = 0.0177$).

로지스틱 회귀분석 결과, SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군에 비해 신장 복합 결과가 발생할 오즈가 약 78.5% 낮았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (OR = 0.215, 95% CI: 0.053–0.871, $p = 0.0312$) (표 17).

한편, 복합 지표를 구성하는 개별 항목에 대한 분석 결과, eGFR 30% 이상 감소는 SGLT-2 억제제군에서 2 건, DPP-4 억제제군에서 107 건이 발생하였으며, SGLT-2 억제제군에서 통계적으로 유의하게 낮은 발생률을 보였다($p = 0.0231$). 혈청 크레아티닌 수치의 2 배 증가는 DPP-4 억제제군에서 23 건 발생하였고, SGLT-2 억제제군에서는 해당 사건이 관찰되지 않아 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다($p = 0.1692$). 급성 신손상(AKI) 및 말기 신부전(ESRD)은 두 군 모두에서 발생하지 않았다(표 18).

표 17. 일차 유효성 평가 결과 (Naïve 분석 결과)

SGLT2 (n=3350)	DPP4 (n=40783)	통계값 / OR (95% CI)	<i>p-value</i>
2 (0.06%)	113 (0.28%)	$\chi^2 = 5.63$	0.0177
—	—	OR = 0.215 (0.053–0.871)	0.0312

표 18. 신장 복합 결과 구성 항목별 발생 비교 (Naïve 분석 결과)

Outcome 지표	SGLT2 (n=3350)	DPP4 (n=40783)	χ^2	<i>p-value</i>
eGFR 30% 이상 감소	2 (0.06%)	107 (0.26%)	5.1608	0.0231
혈청 크레아티닌 2 배 이상 증가	0 (0.00%)	23 (0.06%)	1.8903	0.1692
AKI 발생	0 (0.00%)	0 (0.00%)	—	—
ESRD 발생	0 (0.00%)	0 (0.00%)	—	—

4.2.2 이차 유효성 평가 결과

첫째, eGFR 이 기저 대비 5% 이상 증가한 대상자는 SGLT-2 억제제 사용자군에서 171 명, DPP-4 억제제 사용자군에서 1,512 명으로 확인되었으며, SGLT-2 억제제군에서 유의하게 높은 비율을 보였다 ($p < 0.0001$).

둘째, eGFR 이 5% 이상 감소한 대상자군을 대상으로 평균 변화율을 비교한 결과, SGLT-2 억제제군에서는 평균 -13.5%, DPP-4 억제제군에서는 -15.6%의 감소가 관찰되었으며, 독립표본 t-검정 결과 SGLT-2 억제제군에서 감소 폭이 통계적으로 유의하게 작았다($p = 0.0007$).

셋째, eGFR 변화 양상을 ‘상승’, ‘유지’, ‘감소’의 세 범주로 구분하여 비교한 결과, SGLT-2 억제제군에서는 eGFR 감소자 비율이 낮고, 유지 및 상승 비율이 상대적으로 높은 경향을 보였다. 카이제곱 검정 결과 두 군 간 분포 차이는 통계적으로 유의하였다($p = 0.0002$).

넷째, 혈청 크레아티닌 수치가 0.1 mg/dL 이상 증가한 대상자의 비율은 SGLT-2 억제제 사용자군에서 106 명, DPP-4 억제제 사용자군에서 1,088 명으로 확인되었으며, SGLT-2 억제제군에서 소폭 높은 비율을 보였지만, 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 ($p = 0.0887$) (표 19).

표 19. 이차 유효성 평가 결과 (추가분석: Naïve 분석 결과)

Outcome 지표	SGLT2 (n=1677)	DPP4 (n=1677)	검정법	<i>p-value</i>
eGFR 5% 이상 증가	171 (5.1%)	1,512 (3.7%)	Chi-square test	< 0.0001
eGFR 5% 이상 감소자의 평균 변화율	-13.5%	-15.6%	Independent t-test	0.0007
상승	171 (5.1%)	1,512 (3.7%)		
eGFR 변화 양상				
유지	1,347 (40.2%)	16,853 (41.3%)	Chi-square test	0.0002
감소	1,832 (54.7%)	22,418 (55.0%)		
혈청 Cr 0.1 mg/dL 이상 증가	106 (3.2%)	1088 (2.7%)	Chi-square test	0.0887

IV. 고찰

1. 주요 결과 요약

본 연구는 2002 년부터 2019 년까지의 건강검진코호트 데이터를 활용하여, 제 2 형 당뇨병 환자에서 SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제의 신기능에 대한 영향을 비교하고자 한 후향적 관찰연구이다. 특히, 기존 무작위배정 임상시험(Randomized Controlled Trial, RCT)에서 제시된 결과를 실제 임상환경에서 재현하고자 Target Trial Emulation(TTE) 방법론을 적용하였으며, 두 약물군 간 신기능 저하 및 말기 신부전 발생 위험의 차이를 실사용데이터(real-world data) 기반으로 평가하였다.

분석 결과, 초기 약제 처방 기준으로 치료군을 정의하는 Intention-to-Treat(ITT) 방식뿐 아니라, 약물 복용 지속 여부를 반영한 As-treated 분석, 그리고 별도의 제외 기준 없이 전체 코호트를 포함한 Naïve 분석까지 병행하여 수행되었다. ITT 분석에서는 SGLT-2 억제제군에서 복합 신장 결과의 발생 위험이 DPP-4 억제제군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았으며, Naïve 분석에서도 유사한 방향성과 함께 유의한 차이가 확인되었다. As-treated 분석에서는 분석 대상자 수 감소로 인해 통계적 유의성에는 도달하지 못하였으나, 치료 지속 여부를 반영한 조건에서도 SGLT-2 억제제군의 위험 감소 경향이 관찰되었다.

2. 일차 유효성 평가에 대한 해석

일차 유효성 평가는 eGFR 30% 이상 감소, 혈청 크레아티닌 수치의 2 배 증가, 급성 신손상(acute kidney injury, AKI), 말기 신부전(end-stage renal disease, ESRD) 중 하나 이상의 사건이 발생한 경우로 정의된 신장 복합결과를 기준으로 수행되었다.

ITT 분석 결과, 신장 복합결과는 SGLT-2 억제제군에서 2 건, DPP-4 억제제군에서 10 건이 발생하였으며, 카이제곱 검정 결과 SGLT-2 억제제군에서 통계적으로 유의하게 낮은 발생률이 확인되었다($p = 0.0207$). 로지스틱 회귀분석에서도 SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군에 비해 신장 복합결과가 발생할 오즈가 약 80% 낮았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다(OR = 0.199, 95% CI: 0.044–0.910, $p = 0.0374$). 반복측정 기반 interval-Cox 비례위험모형 분석에서도 SGLT-2 억제제군은 신장 복합결과 발생 위험이 유의하게 낮았으며(aHR = 0.241, 95% CI: 0.069–0.844, $p = 0.0261$), Kaplan-Meier 생존분석에서도 사건 발생 시점이 지연되고 생존 곡선이 전반적으로 높게 유지되는 경향이 관찰되었다($\chi^2 = 5.4280$, $p = 0.0198$).

As-treated 분석에서는 신장 복합결과 발생률이 SGLT-2 억제제군에서 1 건(0.14%), DPP-4 억제제군에서 3 건(0.40%)으로 확인되었으나, 전체 사건 수가 극히 적어 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다($p = 0.3359$). 로지스틱 회귀분석과 Cox 회귀모형 모두에서 SGLT-2 억제제군의 위험 감소 경향이 관찰되었으나 통계적 유의성에는 도달하지 못하였으며(OR = 0.346, $p = 0.3562$; HR = 0.346, $p = 0.3583$), 이는 분석 대상자 수 감소 및 사건 수 부족으로 인한 제한으로 해석된다.

Naïve 분석에서는 선정 제외 기준 없이 전체 코호트를 포함하여 분석을 수행한 결과, 신장 복합결과는 SGLT-2 억제제군에서 2 건, DPP-4 억제제군에서 113 건 발생하였고, 통계적으로 유의하게 낮은 발생률이 확인되었다($p = 0.0177$). 로지스틱 회귀분석에서도 SGLT-2 억제제군은 신장 복합결과 발생 위험이 약 78.5%

낮았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다(OR = 0.215, 95% CI: 0.053–0.871, $p = 0.0312$).

분석 방식과 대상자 포함 기준이 서로 다른 ITT, As-treated, Naïve 분석 모두에서 SGLT-2 억제제군은 DPP-4 억제제군에 비해 신장 복합결과 발생 위험이 낮은 경향을 보였다. 분석 접근 방식에 따라 효과의 크기나 통계적 유의성에는 차이가 있었으나, 결과의 방향성은 일관되었다. 이는 SGLT-2 억제제의 신기능 보호 효과가 분석 방법에 관계없이 전반적으로 유사하게 관찰되었음을 의미하며, 연구 결과의 강건성을 뒷받침하는 근거가 될 수 있다.

3. 이차 유효성 평가에 대한 해석

본 연구에서는 신기능의 변화 양상을 다각도로 파악하기 위해 eGFR 변화 및 혈청 크레아티닌(creatinine) 변화와 관련된 총 네 가지 지표를 기준으로 수행하였다.

첫째, 기저 대비 eGFR 이 5% 이상 상승한 대상자의 비율은 ITT 분석에서 SGLT-2 억제제군 171 명, DPP-4 억제제군 136 명으로 확인되었으며, 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하였다($p = 0.0361$). 민감도 분석(GEE)에서는 통계적 유의성에는 도달하지 않았으나 증가자 비율이 높은 경향이 관찰되었고(Estimate = 0.609, $p = 0.0712$), Naïve 분석에서도 동일한 경향이 반복적으로 확인되어 유의미한 차이를 보였다($p < 0.0001$). As-treated 분석에서는 증가자 비율 차이가 통계적으로 유의하지 않았으나(Estimate = -0.3567, $p = 0.5525$), 시점 간 비교에서는 FU1 시점의 증가 비율이 FU2 보다 유의하게 낮은 것으로 나타났다(Estimate = -2.1384, $p < 0.0001$).

둘째, eGFR 이 5% 이상 감소한 대상자군을 대상으로 평균 변화율을 비교한 결과, ITT 분석에서는 SGLT-2 억제제군에서 -13.5%, DPP-4 억제제군에서 -16.0%의 평균 감소가 관찰되었으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p = 0.0083$). 민감도 분석에서는 LMM 을 통해 DPP-4 억제제군이 평균적으로 약 7.2% 더 큰 감소 폭을 보이는 것으로 나타났고, 이는 통계적으로 유의하였다(Estimate = -7.239, $p = 0.0042$). 반면, As-treated 분석에서는 유사한 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Estimate = -0.3656, $p = 0.9634$). Naïve 분석에서는 SGLT-2 억제제군에서 eGFR 감소 폭이 유의하게 작았으며, 통계적으로도 유의하였다($p = 0.0007$).

셋째, eGFR 변화 양상을 ‘상승’, ‘유지’, ‘감소’의 세 범주로 구분하여 분포를 비교한 결과, ITT 분석에서는 SGLT-2 억제제군에서 상승 및 유지 비율이 높고 감소 비율이 낮은 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 반면, Naïve 분석에서는 세 범주 간 분포 차이가 통계적으로 유의하였고($p = 0.0002$), As-

treated 분석에서는 SGLT-2 억제제군이 eGFR 감소군에 속할 확률이 유의하게 낮은 것으로 나타났다(Estimate = -1.7845, $p = 0.0196$).

넷째, 혈청 크레아티닌 수치가 0.1 mg/dL 이상 증가한 대상자의 비율은 ITT 분석에서 SGLT-2 억제제군 106 명, DPP-4 억제제군 91 명으로 관찰되었고, 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 민감도 분석 및 As-treated 분석(GEE) 모두에서 해당 항목에 대한 유의한 차이는 확인되지 않았으며, Naïve 분석에서도 통계적으로 유의하지 않았다.

이상의 결과를 종합하면, ITT 분석에서는 eGFR 개선 비율과 감소 속도 완화 측면에서 SGLT-2 억제제군이 통계적으로 유의한 신기능 보존 효과를 나타냈으며, Naïve 분석에서도 유사한 방향성과 유의성을 반복적으로 확인할 수 있었다. As-treated 및 민감도 분석에서는 일부 항목에서 통계적 유의성에는 도달하지 못하였으나, 전반적으로 SGLT-2 억제제군이 보다 양호한 신기능 변화 양상을 보이는 경향을 나타냈다. 이는 복합 사건 수준의 발생 뿐만 아니라, 세부 지표 단위의 신기능 변화에서도 SGLT-2 억제제의 보호 효과를 뒷받침하는 근거로 해석될 수 있다.

4. 분석 전략에 대한 해석

본 연구에서는 분석 전략에 따라 세 가지 접근법(ITT, As-treated, Naïve 분석)을 적용하여 SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제 간 신장 복합결과에 대한 효과를 비교하였다. ITT 분석에서는 초기 약제 처방을 기준으로 치료군을 구분하여 실제 복용 지속 여부와 관계없이 전체 추적기간 동안의 효과를 평가하였고, 그 결과 SGLT-2 억제제군이 DPP-4 억제제군에 비해 복합 신장 결과 발생 위험을 유의하게 낮추는 것으로 나타났다.

민감도 분석은 동일한 ITT 코호트를 기반으로 하되, 반복 측정된 수치를 활용한 GEE, LMM, 다범주형 로지스틱 회귀, interval-Cox 모형 등을 적용함으로써 분석 방법의 변화에도 효과의 방향성이 유지되는지를 확인하였다. 이는 동일한 추정 대상 하에서 통계적 가정이나 방법론의 차이에 따른 결과의 강건성을 검토한 것이다.

반면, As-treated 및 Naïve 분석은 추정 대상 자체가 달라지는 ‘추가 분석’으로 분류되었다. As-treated 분석에서는 치료 지속 여부를 반영한 조건에서도 SGLT-2 억제제군에서 위험 감소 경향이 유지되었으나, 통계적 유의성은 확보되지 않았다. 이는 분석 대상자 수 감소 및 사건 수 제한에 따른 통계적 검출력 저하의 가능성을 시사한다. Naïve 분석에서는 별도의 보정 없이 전체 코호트를 활용하였음에도 불구하고, ITT 분석과 유사한 방향성과 효과 크기가 관찰되었으며 통계적으로도 유의하였다.

이상의 결과는 분석 방식과 추정 대상의 차이에 따라 효과 크기나 유의성에는 변동이 있을 수 있음을 보여주나, 전반적으로 SGLT-2 억제제가 DPP-4 억제제보다 신장 복합결과 발생 위험을 일관되게 낮추는 경향을 보였다는 점에서 임상적 함의가 크다.

5. 연구의 제한점과 의의

본 연구에는 다음과 같은 한계점이 존재한다. 첫째, 본 연구는 후향적 관찰연구로 설계되었기 때문에 측정되지 않은 교란 요인의 영향을 완전히 배제할 수 없다. 둘째, 본 연구의 최대 추적관찰 기간은 약 18 개월로, 중장기적 관찰은 가능했으나 급성 신손상(AKI) 및 말기신부전(ESRD)과 같은 중증 신장 사건의 발생은 발생하지 않았으며, 이에 따라 일부 결과 해석에 제한이 있었다. 셋째, 청구자료 기반 데이터의 특성상 일부 진단 정보와 검사 수치의 누락이 존재하였으며, 이로 인해 분석 대상에서 제외된 사례가 발생한 점은 또 다른 제약으로 작용하였다. 특히 As-treated 분석에서는 실제 복약 지속 여부를 고려하여 분석 대상자를 재정의했으나, 이로 인해 분석 대상자 수가 크게 줄어들고 사건 수도 제한되어 통계적 검정력이 낮아졌고, 결과적으로 통계적 유의성에 도달하지 못한 분석이 다수였다. 따라서 해당 분석 결과는 해석에 주의가 필요하다. 넷째, 본 연구에서는 Marginal Structural Model(MSM)이나 G-formula 와 같은 고급 인과추론 기법은 적용하지 않았다. 이는 시간의존적 공변량(time-varying confounders)에 대한 정보가 불충분하거나, 변수 측정 시점 간의 간격이 불균형하여 안정적인 가중치 산정이 어려웠기 때문이다. G-formula 역시 변수 간 분포와 조건부 확률에 대한 사전 정의가 필요하나, 현실 진료 환경에서는 이를 충족시키기 어려웠다. 이에 따라 본 연구는 구조적 제약을 고려하여, 무작위배정 임상시험의 구조를 실제 임상데이터에 구현한 TTE 설계를 적용하였고, 다양한 분석 전략(ITT, As-treated, Naïve)을 병행함으로써 결과의 일관성과 강건성을 평가하고자 하였다.

그럼에도 불구하고 본 연구는 국내 건강검진 코호트 자료를 활용하여 실사용데이터(real-world data)를 기반으로 SGLT-2 억제제군과 DPP-4 억제제군의 신기능 보호 효과를 비교·평가하였다는 점에서 의의가 있다. 특히 무작위배정 임상시험(RCT)에서 사용되는 선정·제외 기준 및 유효성 평가 변수를 참고하여 TTE 방법론을 적용함으로써, 실제 임상환경을 반영한 인과 추론을 시도하였으며, 다양한 신기능 지표를 다각도로 분석함으로써 약물 효과를 보다

입체적으로 평가하였다. 향후 분석 대상자 수가 충분히 축적되고, 검사 수치의 누락 등 데이터 완전성이 개선된다면, TTE 는 고비용과 장기간이 소요되는 RCT 를 보완하거나 대체할 수 있는 현실적인 대안으로 활용될 수 있을 것이다. 특히 실제 진료환경을 보다 충실히 반영할 수 있다는 점에서, 실사용데이터 기반의 약물 효과 평가 방법론으로서 높은 임상적 및 연구적 가치를 지닌다.

V. 결론

본 연구는 국민건강보험공단 건강검진 코호트 자료를 활용한 후향적 관찰연구로, 제 2 형 당뇨병 환자에서 SGLT-2 억제제와 DPP-4 억제제의 신기능에 대한 영향을 비교·평가하였다. Target Trial Emulation 방법론을 적용함으로써, 실제 임상 환경에서의 약물 효과를 보다 현실적으로 반영하고자 하였다.

분석 결과, 일차 유효성 평가변수인 신장 복합 결과(composite kidney outcome)의 발생률은 SGLT-2 억제제 사용자군에서 유의하게 낮게 나타났으며, 로지스틱 회귀 분석을 통해 약 80%에 달하는 상대적 위험 감소 효과가 통계적으로 유의하게 확인되었다. 또한, 이차 유효성 평가에서도 eGFR의 개선 비율, 감소 폭 등의 지표를 통해 SGLT-2 억제제의 신기능 보존 효과가 관찰되었으며, 이는 기존 무작위배정 임상시험(RCT)의 결과와도 일관된 경향을 보였다.

결론적으로, 본 연구는 실사용데이터(real-world data)를 기반으로 SGLT-2 억제제가 제 2 형 당뇨병 환자의 신기능 저하를 예방하는 데 효과적인 치료 전략이 될 수 있음을 시사한다. 이러한 결과는 향후 치료 가이드라인 수립 및 임상적 의사결정에 있어 중요한 근거자료로 활용될 수 있을 것이다.

참고 문헌

강민주. 제 2 형 당뇨병 환자에서 empagliflozin 의 신기능 영향: 단일기관 전자의무기록을 활용한 Target Trial Emulation. 서울대학교 대학원, 2022

송선옥 외. 당뇨병을 동반한 한국인 환자의 사망 양상 변화의 원인 확인 및 관리 방안 연구. 고양: 국민건강보험 일산병원 연구소, 2022. (연구보고서 2021-20-010)

이지은. 40 세 이상 제 2 형 당뇨병 환자에서 스타틴 복용 여부에 따른 사망위험 비교. 국내석사학위논문 연세대학교 보건대학원, 2022. 서울

이향원. 제 2 형 당뇨병 환자에서 뇌 노화 가속화 지표로서 뇌연령의 활용. 국내박사학위논문 이화여자대학교 대학원, 2024. 서울

최지영. Conditional Survival Bayesian Network 를 이용한 제 2 형 당뇨병 위험예측모형에 관한 연구. 국내석사학위논문 이화여자대학교 대학원, 2025. 서울

통계청. 2023 년 사망원인통계

Admon AJ 외. Emulating a Novel Clinical Trial Using Existing Observational Data: Predicting Results of the PreVent Study. Ann Am Thorac Soc. 2019;16(8):998-1007. doi:10.1513/AnnalsATS.201903-241OC

Dasgupta, Indranil 외. Current management of chronic kidney disease in type-2 diabetes – A tiered approach: An overview of the joint Association of British

Clinical Diabetologists and UK Kidney Association (ABCD–UKKA) guidelines. *Diabetic Medicine* 41.2 (2024): e15450. DOI: 10.1111/dme.15450

Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH 외. Renal effects of sodium–glucose co–transporter–2 inhibitors. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 8.6 (2020): 556–567. DOI: 10.1016/S2213–8587(20)30130–0.

Hernán MA, Dahabreh IJ, Dickerman BA, Swanson SA. The Target Trial Framework for Causal Inference From Observational Data: Why and When Is It Helpful? *Annals of Internal Medicine*. 2025;178(3):402–407.

Kalra S, Sahay R, Madhu SV 외. A review of current evidence and clinical approach to SGLT2 inhibitors and DPP–4 inhibitors as second–line therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity* 14 (2021): 4523–4536. DOI: 10.2147/DMSO.S314858.

Nasri H, Rafieian–Kopaei M. Metformin: Current knowledge. *Journal of Research in Medical Sciences* 19.7 (2014): 658–664. DOI: 10.4103/JRMS.JRMS_62_24.

Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH 외. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 140.17 (2019): e840–e886. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000698.

Zhao Y, Wang C, Li Y 외. Effects of Dipeptidyl Peptidase–4 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and

Meta-Analysis, Scientific Reports 9 (2019): 9200. DOI: 10.1038/s41598-019-45574-1.

ABSTRACT

Comparison of Renal Function Effects Between SGLT-2 Inhibitors and DPP-4 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes : A Causal Inference Approach Using Target Trial Emulation

Background: Randomized Controlled Trials (RCTs) are considered the gold standard for evaluating treatment effects. However, in chronic diseases such as type 2 diabetes, long-term follow-up, ethical constraints, and high costs often limit the feasibility of conducting RCTs that reflect real-world clinical settings. Particularly when comparing complex treatment strategies or assessing drug effects in specific populations, a complementary approach using Real-World Data (RWD) is necessary. Traditional observational studies, however, are subject to limitations in causal interpretation due to issues such as confounding and time-related biases (e.g., immortal time bias). Therefore, this study aimed to evaluate the comparative effectiveness of drug therapies by applying the Target Trial Emulation (TTE) framework and causal inference-based statistical methods to real-world clinical data, simulating how a randomized trial would have been designed and conducted.

Objective: This study aims to estimate the causal effects of SGLT-2 inhibitors versus DPP-4 inhibitors on kidney function and the risk of renal complications in patients with type 2 diabetes by applying the Target Trial Emulation (TTE) framework to observational data.

Method: Using data from the National Health Insurance Service (NHIS) health screening cohort, we identified 21,714 individuals who initiated either SGLT-2 inhibitors or DPP-4 inhibitors between January 1, 2017, and December 31, 2018, and met predefined inclusion and exclusion criteria based

on previous studies in accordance with the Target Trial Emulation (TTE) framework. Propensity scores were estimated using potential confounders, and 1:1 matching was performed to balance baseline characteristics between the two treatment groups. The risk of renal complications was then compared using Kaplan-Meier survival curves and Cox proportional hazards models. In line with the principles of TTE, the primary analysis followed an intention-to-treat (ITT) approach based on the initially assigned treatment, while a sensitivity analysis using the as-treated approach was also conducted.

Result: The use of SGLT-2 inhibitors was associated with a statistically significant reduction of approximately 76% in the risk of composite renal complications compared to DPP-4 inhibitors (aHR=0.241, 95% CI: 0.069-0.844, $p=0.0261$).

Conclusion: This study is significant in that it applied the Target Trial Emulation (TTE) framework to nationwide real-world clinical data, enabling causal inference comparable to that of a randomized controlled trial within an observational study design. The findings suggest that SGLT-2 inhibitors may be effective in reducing the decline of kidney function and the risk of renal complications in patients with type 2 diabetes, providing practical evidence to inform future treatment decisions.

Key words: Type 2 diabetes, Target Trial Emulation, SGLT-2 inhibitors, DPP-4 inhibitors