

고콜레스테롤혈증 치료 약물들에 대한 비용-효과 분석

정경래, 문옥륜
서울대학교 보건대학원

Abstract

Cost-effectiveness Analysis of Pharmacologic Treatment in Hypercholesterolemia

Kyoung-Rae Jung, Ok-Ryun Moon
Graduate School of Public Health, Seoul National University

This paper was performed for a cost-effectiveness analysis of pharmacologic treatment of hypercholesterolemia. Agents modeled were cholestyramine, gemfibrozil, bezafibrate, lovastatin, pravastatin, simvastatin. Pharmacologic effectiveness was estimated by regression from reported clinical trials. Pharmacologic effects were expressed as the percent change of blood cholesterol level. Cost estimates included patients travel expenses and time loss as well as resource consumption in the health care sector.

Bezafibrate was the most efficient agent for reducing total cholesterol levels, having an cost over 1 year of ₩31,400 per percent reduction in total cholesterol. Simvastatin (10mg/d) was also efficient(₩33,100 per percent reduction). Cholestyramine(8g/d) was least efficient at ₩90,200. For low-density lipoprotein cholesterol, simvastatin(10mg/d) was most efficient, at ₩23,200 per percent reduction, followed by lovastatin(20mg/d) at ₩28,000. Gemfibrozil was least efficient at ₩77,800 per percent reduction. For high-density lipoprotein cholesterol, bezafibrate(400mg/d) was most efficient at ₩39,300 per percent increase of high-density lipoprotein cholesterol. Cholestyramine was least efficient at ₩514,700. Analyses combining low-density lipoprotein cholesterol

and high-density cholesterol effects suggest that bezafibrate(600mg/d) and simvastatin (10mg/d) were most efficient for reducing cardiovascular risk.

The cost-effectiveness analysis results show that both simvastatin and bezafibrate could be efficient treatment. Simvastatin provide more effective treatment at higher cost, whereas bezafibrate is more cost-effective, as it may be less effective, at lower cost. Therefore, clinicians should choose reasonable treatment according to the patient's needs.

This pharmacoecomic analysis will provide a guideline for efficient pharmacologic treatment and also be reference data for pricing new drugs.

Key Words : cost-effectiveness analysis, pharmacologic treatment, hypercholesterolemia, bezafibrate, simvastatin

I. 서 론

1. 연구의 배경 및 필요성

의약품의 사용은 질병의 예방 및 치료를 위해서 매우 널리 이루어지는 수단으로 의료 서비스 전달에서 빼놓을 수 없는 필수적인 역할을 담당해 왔다. 또한 새로운 약물의 개발은 질병을 치료하고 생명을 연장시키는 등 건강의 향상에 많은 도움을 주었다. 그러나 현대 사회에 들어 의료서비스의 질에 대한 기대가 높아지고 신약 개발의 속도가 점점 빨라짐에 따라 보건 의료비 및 약제비 지출이 급격히 상승하게 되었고 많은 국가들이 비용 증가를 억제하기 위해 노력은 기울이고 있다. 특히 개발도상국에서는 의약품의 남용이 많고, 약제비가 전체 국민 의료비에서 큰 비중을 차지한다고 알려져 있다(Fernando, 1996).

각 국가의 국민의료비에서 약제비가 차지하는 비중을 살펴보면, 영국 10.6%, 미국 6.7%, 프랑스 15.7%, 서독 17.4%, 그리고 네덜란드가 9.8%를 차지하고 있다(건강사회를 위한 보건의료인 연대회의, 1992). 우리 나라의 경우는 1996년 의료보험 진료비 중 약제비의 비율이 약 31.1%(의약분업 공청회 자료, 1997)를 차지하고 있어 다른 나라보다 높은 편임을 알 수 있다. 또한, 약제비는 증가률도 높아서 1990-1994년까지 전당 진료비의 증가율이 30.9%인데 비해 약제비의 증가율은 50.0%로써 진료비 증가를 주도하고 있다(박실비아, 1998). 이처럼 약제비의 비중이 높고 진료비 증가의 주요한 원인이 되는 이유로는 의약품의 부적절한 사용 및 과다 사용, 그리고 높은 의약품 가격과 고가 의약품의 선호 등을 생각할 수 있다. 따라서 의

약품 사용의 질 및 비용을 관리하기 위해서는 의약품을 필요한 곳에 합리적으로 사용하고 적절한 가격으로 제공하는 것이 필수적이다. 의약품을 선택할 때에는 약물의 효능 뿐만 아니라 부작용, 순응도 및 비용 등을 함께 고려해야 한다(Gagnon, 1987). 이러한 요인들을 모두 고려 하며 합리적인 의약품을 선택하는 기준의 하나로써 투입과 산출의 관점에서 효율성을 비교한 약물 치료의 경제성 평가 자료를 이용할 수 있다. 경제성 평가에 관한 국내의 연구는 가족계획 사업, 예방접종사업, 모자보건사업 등 주로 보건사업의 경제성을 분석하는 연구였으며, 아직 의료장비의 사용이나 선택적 수술 등 의학적 처치에 대한 경제성 평가는 많이 이루어지지 못하고 있다. 약물 치료에 대한 것으로는 십이지장 궤양 치료의 선택적 약물에 대하여 경제성 평가를 실시한 한 편의 연구(이상원, 1996)가 있다.

경제 발달로 인한 생활 수준의 향상, 식습관과 생활 양식의 변화는 질병 양상과 사망원인에도 많은 변화를 가져왔다. 우리나라에서는 최근 심혈관 질환으로 인한 사망률이 사망 원인의 수위를 차지하고 있으며 그 중에서도 동맥경화증성 질환에 의한 사망률은 점점 높아지고 있다 (김정순, 1994). 또한, 관상동맥 질환의 원인이 되는 고콜레스테롤혈증의 유병률이 지속적으로 증가하여 여러 치료 약물들이 사용되어지고 있다. 특히 1990년대 초부터 개발되기 시작한 콜레스테롤 합성 억제 계열의 약물들이 도입됨에 따라 그 사용량이 점점 늘어나고 있으므로 경제성 평가를 통하여 이들 약제에 대한 선택기준을 마련할 필요가 있다. 따라서 본 연구에서는 기존 연구에서는 제외되었던 교통비 및 시간 손실 비용의 환자 비용과 부작용 치료를 위한 비용을 포함하여 선행 연구의 한계들을 보완하면서 국내의 비용 자료를 바탕으로 고콜레스테롤 혈증 약물 치료들에 대한 비용-효과 분석을 실시하고자 한다.

2. 연구의 목적

본 연구는 고콜레스테롤혈증 치료 약물들을 대상으로 비용-효과 분석을 실시하는 것이다. 약물 치료들의 효과로는 혈중 총 콜레스테롤(TC) 및 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 감소, 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)의 증가, 지표(LDL-C/HDL-C)의 변화 정도를 이용하며 이는 임상 시험 결과를 바탕으로 회귀 모형을 이용하여 추정한다. 그리고 각 약물 치료에서 소비되는 비용에는 약제비, 검사비, 의사 진료비, 부작용 관련 비용(induced cost)의 의료부문 비용과 교통비, 시간 손실 비용의 환자 비용을 포함한다.

이러한 선택적 약물 치료들의 경제성 평가는 합리적인 의약품 선택 기준을 제공하며 신약 도입시 가격 설정 및 보험 상환의 근거 자료로 활용할 수 있을 것이다.

II. 이론적 고찰

1. 약물 경제성 평가

새로운 의료 기술 및 신약 개발의 속도가 빨라지고 그 비용이 급증함에 따라 보건의료비 및 약제비의 상승은 많은 국가에서 중요한 관심사가 되고 있다. 지금까지 의약품의 이용은 질병 치료 및 생명 연장 등의 건강 향상에 기여해 왔음에도 불구하고 약물 치료에 대한 실제적인 비용과 편익에 대한 구체적인 자료는 거의 없다. 또한, 새롭게 개발되는 신약의 가격은 계속 상승하고 있으나 이 신제품들이 기존의 치료제나 시술보다 효과가 더 있는지 또는 그 효과에 비해 적정한 가격이 책정되었는지를 판단하는 것은 매우 어려우며 실제로 이 문제에 관한 평가는 많이 이루어지지 못하였다(Stephen, 1997). 선택적인 약물 서비스 또는 대안이 될 수 있는 의학적 처치를 자원의 투입(비용)과 산출(임상적 결과 또는 효용)의 관점에서 측정하여 비교하는 약물 경제성 평가를 이용한다면 합리적인 의약품 선택 및 의약품 가격 설정에 도움을 줄 수 있을 것이다(Bootmann 1996). 외국의 경우, 합리적인 의약품 처방을 유도하고 약제비 지출을 억제하기 위하여 정부에서 의약품을 허가하고 보험 상환 여부를 결정하는 과정에서 이러한 약물 경제성 평가 자료를 요구하는 국가가 점점 늘어나고 있다(Suh Dong-chul, 1997). 1993년 호주정부가 처음으로 약물 경제성 평가 자료를 제출할 것을 법제화하였고캐나다도 이와 관련한 지침을 제정하였다. 영국, 이태리 등 유럽국가와 일본에서는 신약심사시 유효성, 안전성 자료와 더불어 약물의 경제성 평가 자료를 제출할 것을 권장하고 있으며 미국의 경우는 판촉물 및 의약품 라벨을 제작할 때 반드시 경제성 평가의 결과를 표시하도록 하고 있다. 특히, 건강 유지 기구(HMO)와 같은 보험자 조직에서는 합리적인 의약품 사용을 유도하기 위하여 의약품 규정집(drug formulary)을 이용하는데 여기에 등록되어 의약품이 사용 되기 위해서는 반드시 경제성 평가 자료를 제출하여야 하며 가격 결정에도 이용하고 있다.

2. 고콜레스테롤혈증과 약물 치료

고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia)이란 콜레스테롤을 운반하는 지단백의 생합성이 증가되거나 분해가 감소되는 지단백 대사 장애로 인하여 혈장내의 콜레스테롤이 증가하는 것을 말한다. 여러 역학 연구 조사들에 의해 고콜레스테롤혈증과 관상동맥 심질환 발생률 증가와의 연관성이 밝혀지게 되었다. 혈장 콜레스테롤 수준의 상승은 주로 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 증가에 기인하며 이를 낮출 경우 관상 동맥 심질환의 발생이 감소된다는 증거들이 보고되었다(Consensus conference, 1985).

우리나라에서도 최근 10여년간 심혈관질환이 급증하였으며 이중 고혈압성 질환에 의한 사망은 지난 10여년 동안 지속적으로 감소되었으나, 동맥경화증성 질환인 허혈성 심질환과 뇌혈관 질환에 의한 사망률은 증가하였다. 미국과 유럽에서 그동안 많은 노력에 의해 이러한 질환의 증가 추세가 둔화되고 감소하고 있으나 우리나라에서는 오히려 급속히 증가하고 있으며 치료 약물 사용량이 점점 증가하고 있다. 고콜레스테롤혈증의 치료를 위해서 약물 요법이 권장되는 경우는 관상동맥 심질환이나 다른 위험 인자 둘 이상을 가지고 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)치가 160 mg/dL이상인 경우와 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)치가 190 mg/dL이상인 경우이다. 그러나 약물요법을 시작하기 이전에 최소한 3-6개월의 식이요법을 먼저 실시하고, 체중 감소나 운동 등과 함께 비약물요법이 최대한의 효과를 나타내도록 노력한 후에도 개선이 없을 경우 약물요법을 시작하도록 한다. 오늘날 고콜레스테롤혈증을 치료하기 위해 사용되는 약물로는 담즙산 결합 수지계열에 cholestyramine, colestipol, 니코틴산 또는 그 유도체인 niacin, acipimox, 피브린산 유도체로서 gemfibrozil, fenofibrate, bezafibrate, 그리고 콜레스테롤 합성억제제로 lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin 등이 있다.

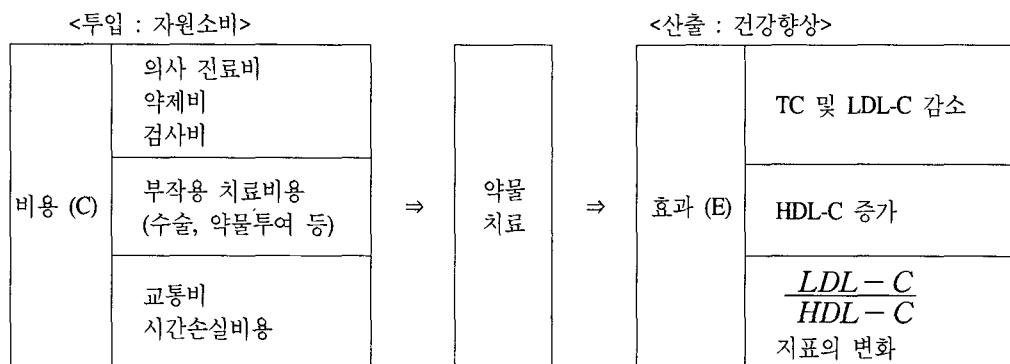
III. 연구 방법

1. 연구 대상 약물

본 연구에서는 고콜레스테롤혈증 치료제 중 국내에서 사용되어지는 것으로서 혈중 콜레스테롤 변화 효과에 대한 자료가 확보되어 있는 약물을 대상으로 하였다. 연구 대상 약물로 cholestyramine(8g, 16g/d), gemfibrozil(1200mg/d), bezafibrate(400mg, 600mg/d), lovastatin(20mg, 40mg/d), pravastatin(10mg, 20mg/d), simvastatin(10mg, 20mg/d)를 선정하였고 앞으로 각 약물 치료를 CHOLE, GEM, BEZA, LOVA, PRAVA, SIMVA로 구별하기로 한다.

2. 분석모형

고콜레스테롤혈증 치료 약물들에 대한 비용-효과 분석을 실시하는 본 연구의 분석모형은 <그림 1>과 같다.



〈그림 1〉 고콜레스테롤혈증 치료약물에 대한 비용-효과 분석 모형

3. 연구 자료

약물 치료의 비용-효과 분석을 위해서는 비용 및 효과에 관한 믿을 수 있는 자료 확보가 필수적이다. 효과는 의학저널에 발표된 임상 시험 문헌들의 결과를 통하여 추정하였으며 비용을 추정하기 위해서는 의약품 가격과 진료 수가, 진단 검사 비용, 대기 시간 및 방문 시간, 교통비, 평균 임금 자료 등이 필요한데 보험약가 기준액표, 진료수가 기준액표, 국민건강조사 자료 등을 이용하였다.

4. 효과의 추정

본 연구의 효과는 혈중 콜레스테롤의 감소는 심혈관 질환의 발생과 사망을 감소시킨다는 기존 연구를 바탕으로 하여 약물 치료의 중간 단계 성과인 혈중 콜레스테롤의 변화 정도를 이용하였다. 또한 약물 치료에 따른 혈중 콜레스테롤의 변화 정도는 다른 심혈관 질환 위험 인자 및 초기 혈중 콜레스테롤치와 독립적이라고 가정하였다. 약물 치료의 효과를 추정하기 위하여 MEDLINE을 통해 1975년부터 1998년까지의 연구 논문들을 검색하여 다음의 기준으로 선별해 내었다.

- (1) 식이 요법 실시후에도 혈중 총콜레스테롤(TC)이 240 mg/dL 이상이거나 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)이 160 mg/dL 이상이며, 중성지방(TG)의 농도는 400 mg/dL 이하인 환자를 대상으로 한 것으로 약물 치료 동안에도 식이 요법을 계속 실시하는 것이어야 한다. 즉, 약물 요법이 필요한 혈중 콜레스테롤 치를 가진 제2형 고콜레스테롤혈증(Type II hypercholesterolemia)에 해당하는 경우이다.

- (2) 대상 환자는 20세 이상의 남녀 성인이어야 한다.
- (3) 실험군, 대조군으로 통제된 임상 시험이어야 한다.
- (4) 단일 약제, 단일 용량의 치료 환자군이어야 한다. 다른 고콜레스테롤혈증 약제를 병용 투여받거나 약물 투여량을 조절하는 환자군은 제외한다.
- (5) 대상 환자군은 중복되어서는 안된다.

이와 같은 기준을 적용하여 CHOLE 효과에 관한 13개의 임상 시험(총 2,356명), GEM 효과에 관한 16개의 임상 시험(총 3,259명), BEZA 효과에 관한 15개의 임상 시험(총 567명), LOVA 효과에 관한 17개의 임상 시험(총 2,451명), PRAVA 효과에 관한 19개의 임상 시험(총 1,894명), SIMVA 효과에 관한 15개의 임상 시험(총 1,398명)을 얻었다. 그러나, 임상 시험 결과를 이용함에 있어 주의할 점은 연구에 따라 약물의 투여량과 투여 기간 및 대상 환자수가 다르다는 것이다. 따라서 약물 치료 효과에 관한 하나의 추정치를 얻기 위해서 회귀 모형을 이용하였으며 각 임상 시험 결과는 대상 환자수에 따라 가중되었다. 일반적으로 약물의 투여량과 반응과는 로그(log)관계를 가지는 것으로 알려져 있으며 약물 효과를 추정할 때의 회귀식은 다음과 같이 설정되었다.

$$Y = \beta_0 + \beta_1 * \log(DOSE) + \beta_2 * (WEEKS) \quad \text{식 (1)}$$

Y : 혈중 콜레스테롤의 변화 % (약물 효과)

DOSE : 약물의 1일 투여량 (mg or g)

WEEKS : 약물의 투여 기간 (주)

5. 비용의 추정

약물 치료의 비용을 구하기 위해서는 먼저 각 약물 치료에 필요한 검사의 종류와 빈도, 의사 방문 횟수 등의 약물 치료 모니터링 지침이 정해져야 한다. 이는 국내외의 고지혈증 약물 치료 지침과 의약품 공정서를 기초로 작성하여 임상가 의견을 구한 후 결정하였고 이는 <표 1>에 나타나 있다. 검사에 대한 비용은 검사에 필요한 약물 및 재료, 검사 행위에 대한 보수 등이 모두 포함되어야 한다. 현재 의료보험에서 적용되는 검사별 수가에는 각종 검사에 필요한 시약 및 재료에 관한 것이 포함되어 산정되어 있으므로 진료수가 기준액표의 수가를 그대로 검사 비용에 적용하였다.

〈표 1〉 각 약물 치료에 따른 1년간 모니터링 검사 종류 및 횟수

약물 치료		의사방문 및 혈중지질검사	일 반 화학검사	일 반 혈액검사	CPK ¹	신기능 검사	안과 검진
수지계열	CHOLE	5	3	3	0	0	0
피브린산	GEM	5	5	5	0	1	0
유도체	BEZA	5	5	5	0	1	0
콜레스테롤	LOVA	5	5	5	5	0	1
합성억제제 (Statins)	PRAVA SIMVA	5	5	5	5	0	1

주) 1. CPK (creatinine phosphokinase) : 근육효소검사

각 약물 치료에 따라 발생할 수 있는 부작용은 의약품 공정서에 수록된 것으로서 대규모로 장기간 추적조사한 임상 시험 연구에서 나타난 결과를 기초로 하여 작성하였다. 약물 치료에 의해 나타날 수 있는 부작용 처치를 위한 비용에는 병용 투여 의약품 비용, 검진과 치료를 포함하는 병원 진료 비용이 있다. 병용 투여 의약품 비용은 CHOLE 약물 치료에 따른 변비 발생시 이를 위한 처치에 적용된다. 피브린산 유도체 약물인 GEM, BEZA의 투여에 따른 담석증이나 콜레스테롤 합성 억제제(LOVA, PRAVA, SIMVA)를 투여하였을 때 나타날 수 있는 부작용인 근질환을 치료하기 위해 소요되는 비용은 '97 의료보험 통계연보(의료보험연합회)의 질병별 진료비 내역을 이용하였다. 그러나, 여기에는 본인 일부 부담금과 보험에 적용되지 않는 부문의 진료비가 포함되지 않으므로 기존 연구에서 나타난 총진료비 중 본인부담비율(비급여와 본인 일부 부담의 합)을 적용하여 총비용을 구하였다(표 2).

〈표 2〉 부작용에 따른 치료 비용

단위 : 원

항 목	내원일수	총급여비	총진료비
담석증(입원) ¹	12일	1,211,095	2,242,768 ²
담석증(외래)	1.7일	25,945	63,280 ³
근질환(외래)	2.1일	28,549	69,631 ³

주: 1. 담석증 발생에 따른 수술을 경험한 환자비율을 적용(PDR)

2. 총진료비 중 본인부담비율 46%(내과, 외과 입원)를 적용

3. 총진료비 중 본인부담비율 59%(내과 외래)를 적용

자료 : 질병별 진료비 내역, 1997 의료보험 통계연보, 의료보험연합회

양봉민, 의료서비스의 본인부담가격, 보건학논집, 1996

약물 계열에 따라 다르게 나타난 부작용인 담석증과 근질환에서 본인 일부 부담금과 비급여가 차지하는 비율이 다를 수 있으나, 질환에 따른 개별 본인부담비율 자료를 구할 수가 없어

기존 연구의 결과를 동일하게 적용하였다. 그러나 실제 차이가 날 수 있는 비용의 크기는 약물 치료의 총비용에 대해 차지하는 부분이 매우 작으므로 최종 결과에는 영향을 미치지 않을 것으로 생각된다.

의사 방문시의 비용을 계산할 때 자원 소비를 정확하게 반영하기 위해서는 의사와 기타 인력의 노동 투입 비용 등을 고려해야 하나 이를 추정할 수 있는 자료가 없으므로 '98 진료수가 기준액표를 이용하여 현재 의료보험에서 적용되는 재진료와 조제료를 적용하였다

약물 치료에 따른 비용에는 약제비나 검사비 등의 의료부문 외에도 환자의 병원 방문에 따른 교통 비용, 시간 손실 비용이 발생한다. 이러한 비용을 추정하기 위하여 병원 방문 및 대기 시간을 구하여 시간당 평균 임금을 적용하였다. 한국 보건사회연구원에서 실시한 '95 국민건강 조사 결과, 병원 방문 소요시간과 대기시간은 각각 48분, 31분으로 나타났으며 교통비는 2,754원이었다. 시간당 평균 임금은 6,540원(통계청, 한국의 사회지표)을 적용하였다.

6. 비용-효과 분석

본 연구에서 비용-효과는 혈중 총콜레스테롤(TC)과 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 감소%, 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)의 증가%, 지표(LDL-C/HDL-C)의 감소% 당 비용으로 정의하며 각 약물 치료에 대하여 원/% 변화로 표시되는 비용-효과 비(cost-effectiveness ratio)¹⁾를 구하여 비교한다. 그리고, X-축을 약물 치료 1년간의 총 비용, Y-축을 약물의 효과 (혈중 콜레스테롤치의 % 변화)로 나타내어 비용-효과 곡선(cost-effectiveness curve)를 도출해 낸다.

IV. 연구 결과

1. 비용 추정 결과

1) 1년간 약제비용 및 모니터링비용

약제비는 표준소매가가 아니라 보험약가 자료를 바탕으로 하였는데 표준소매가의 경우는 실거래가와 차이가 많이 나고 구입 장소에 따라서도 가격이 다르기 때문이다. 각 약물 치료에

$$1) \frac{C_1 + C_2}{E} \quad (\text{원 / \% 변화})$$

C1 : 부작용 치료를 포함한 보건 의료 부문에서의 비용

C2 : 병원 방문을 위한 교통 비용 및 시간 손실 비용

E : 효과 (TC, LDL-C의 감소, HDL-C의 증가, LDL-C/HDL-C 지표의 변화)

따라 발생되는 1년간 약제비는 다음 <표 3>과 같으며 주기적 검사를 위한 모니터링 비용은 다음<표 4>에 나타나 있다.

2) 약물 치료에 따른 부작용 비용(induced cost)

CHOLE의 약물 치료시 나타날 수 있는 부작용인 변비 치료를 위해서는 일반적으로 변비약을 병용 투여하게 된다. 변비약의 평균 가격은 106원이며 부작용 발생율 0.29%(LRCP, 1984)을 고려하여 계산하면 1년간 이를 위해 소비되는 비용은 11,220원이다. 피브린산 유도체 약물(GEM, BEZA)와 콜레스테롤 합성 억제제(LOVA, PRAVA, SIMVA)의 투여시 부작용 발생에 따른 비용은 <표 5>와 같다. 부작용 발생율이 고려되었고, 총진료비 및 내원일수는 <표 2>에 나타나 있으며 내원일수에 따라 교통비 및 시간손실 비용이 포함되었다.

<표 3> 각 약물 치료에 따른 1년간 약제비

단위 : 원

약물 치료	1일 용량	1일 비용	1년 비용
CHOLE	8 g	1,758	641,670
	16 g	3,516	1,283,340
GEM	1200 mg	1,316	480,340
	400 mg	477	174,105
BEZA	600 mg	648	236,520
	20 mg	1,039	378,235
LOVA	40 mg	2,078	758,470
	10 mg	1,113	406,245
PRAVA	20 mg	2,226	812,490
	10 mg	1,100	401,500
SIMVA	20 mg	2,200	803,000

<표 4> 약물 치료에 따른 1년간 모니터링 비용

단위 : 원

약물 치료	검사 비용	진료비	처방 · 조제료	교통비	시간손실비용	합계
CHOLE	145,600					251,375
GEM	175,640					281,415
BEZA	175,640					281,415
LOVA	188,770	16,500	32,450	13,770	43,055	294,545
PRAVA	188,770					294,545
SIMVA	188,770					294,545

- 주) 1. <표 1>의 검사 종류와 빈도 수 참조
- 2. 검사비 및 처방 · 조제료는 현재 의료보험 수가 적용
- 3. 교통비 및 시간손실비용은 국민건강조사 자료 및 시간당 평균임금 이용.

- 정경래 외 : 고콜레스테롤혈증 치료 약물들에 대한 비용-효과 분석 -

〈표 5〉

부작용 치료를 위한 비용

단위 : 원

약물 치료	부작용	발생율	의료부문 비용 (총진료비)	교통비	시간손실비용	합계
GEM · BEZA	담석증(입원) 0.5% ¹	11,214	14	3,139		16,102
	담석증(외래) 2.1%	1,329	98	308		
LOVA · PRAVA · SIMVA	근질환	0.15% ²	105	9	27	141

- 주) 1. Frick MH et al : Helsinki Heart Study : N Eng J Med, 1987.
2. R. H. Bradford et al, EXCEL study results : Am J Cardiol, 1994.

3) 약물 치료에 따른 1년간 총비용

약물 치료에 따른 총비용은 앞에서 구한 약제비와 모니터링비용, 부작용 처치를 위한 비용의 합으로 계산된다(표 6). 비용의 결과를 보면 471,622원(BEZA 400mg/d)에서 1,544,000 원(CHOLE 8g/d)까지의 범위를 보인다. 약물 치료에 따른 비용의 차이는 약제비의 차이에 기인하고 있는 것을 알 수 있다.

〈표 6〉

각 약물 치료에 따른 1년간 총 비용

단위 : 원

치료 약물	1일 용량	비 용			합 계
		약제비	모니터링 비용 (의사방문+검사)	부작용 비용 (induced cost)	
CHOLE	8 g	641,670	249,440	11,220	902,330
	16 g	1,283,340	249,440	11,220	1,544,000
GEM	1200 mg	480,340	281,415	16,102	777,857
BEZA	400 mg	174,105	281,415	16,102	471,622
	600 mg	236,520	281,415	16,102	534,037
LOVA	20 mg	379,235	294,545	141	673,957
	40 mg	758,470	294,545	141	1,053,192
PRAVA	10 mg	406,245	294,545	141	700,967
	20 mg	812,490	294,545	141	1,107,212
SIMVA	10 mg	401,500	294,545	141	696,222
	20 mg	803,000	294,545	141	1,097,722

2. 효과 추정 결과

1) 총콜레스테롤(TC)에 대한 효과 추정

혈중 총콜레스테롤(TC)에 대한 약물 치료의 효과를 얻기 위해 임상 시험 문헌의 결과들을 모아

서 회귀 모형을 적용하였다. 임상 시험을 통해 나타난 치료제들의 약물학적 특성은 약물 투여 시작 후 1-2주 이내에 혈중 콜레스테롤치의 변화가 나타나고, 4-6주 정도에 최대 효과를 가지며 이 효과는 약물을 복용하는 기간동안 대체로 유지되는 것으로 알려져 있다(약리학 강의, 1994). 따라서, 임상 시험 결과들을 6주를 기준으로 나누어 약물별로 기간에 따른 2개의 회귀식을 얻었다. 구해진 회귀식에 투여 기간 대입하면 그 시점에서의 효과를 구할 수 있다. 비용에 제약이 없이 총콜레스테롤(TC)에 대한 효과만 본다면 SIMVA(20mg/d)가 가장 우수하며 다음이 LOVA(40mg/d)이다. 피브린산 유도체 계열내에서는 GEM보다 BEZA의 효과가 우수하며, 콜레스테롤 합성 억제제 계열내에서는 SIMVA가 가장 우수하고 PRAVA의 효과가 가장 낮다(표 7).

2) 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)에 대한 효과

저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)에 대한 효과도 총콜레스테롤(TC)의 경우와 동일한 방식으로 회귀모형을 이용하였고 구해진 회귀식에 투여 기간을 대입하여 구한 기간별 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 변화를 구하였다. 저밀도 지단백 콜레스테롤에 대한 효과는 SIMVA(20mg/d)가 가장 우수하고 다음이 LOVA(40mg/d)이다. 피브린산 유도체 계열내에서는 BEZA가 우수하고 콜레스테롤 합성 억제제 계열에서는 SIMVA가 가장 우수하고 PRAVA의 효과가 가장 낮다(표 7).

〈표 7〉 1년간 약물 치료에 따른 효과

단위 : %

치료약물	1일 용량	변화 %			
		TC	LDL-C	HDL-C	LDL-C/HDL-C
CHOLE	8 g	-10	-15	3 ¹	-16
	16 g	-18	-25	3	-25
GEM	1200 mg	-10	-10	12 ²	-20
	400 mg	-11	-13	12	-18
BEZA	600 mg	-17	-19	12	-24
	400 mg	-11	-13	12	-18
LOVA	20 mg	-17	-24	7 ³	-26
	40 mg	-22	-31	7	-33
PRAVA	10 mg	-14	-15	5 ⁴	-17
	20 mg	-19	-22	5	-23
SIMVA	10 mg	-21	-30	6 ⁵	-31
	20 mg	-25	-34	6	-35

- 주) 1. Lipid Research Clinics Program, JAMA, 1984. (1,906명)
- 2. Manninen V et al, Helsinki Heart Study, JAMA, 1988. (1,968명)
- 3. R. H. Bradford et al, EXCEL study results, Arch Intern Med, 1991. (4,110명)
- 4. James Shepherd et al, New Eng J Med, 1995. (3,302명)
- 5. A. Keech et al, Oxford Cholesterol Study, Eur Heart J, 1994. (650명)

3) 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)에 대한 효과

고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)에 대한 약물 치료의 효과는 임상 시험에 따라 변이가 매우 심하였으며, 투여량이나 투여기간과 약물 효과 사이에 일정한 관계가 나타나지 않아 단일한 추정치를 구하기 위한 회귀 모형을 적용할 수가 없었다. 따라서 믿을만한 질을 가지도록 잘 설계된 임상 연구 중에서 많은 수의 환자를 대상으로 1년 이상 장기간 추적한 연구를 이용하여 효과를 구하였다. 일반적으로 임상 시험의 질을 평가할 때 가장 좋은 점수를 받는 것은 무작위(randomized) 할당이 이루어지고 대상 환자수가 충분한 것이다(Chalmers, 1981). 본 연구에서는 무작위 할당을 이용하여 이중 맹검(double-blinded), 위약 대조군으로 통제된(placebo-controlled) 대규모의 임상 시험 결과를 이용하였다.

대상 약물 중 CHOLE, GEM, LOVA, PRAVA, SIMVA의 경우에는 위의 조건을 만족시키는 연구 결과를 얻을 수 있었다. BEZA 약물 치료에 대해서는 위의 조건을 만족시키는 임상 시험의 5년간 추적한 결과만을 얻을 수 있었고, 이 때의 약물 효과는 같은 피브린산 유도체 계열인 GEM 약물 치료를 5년간 실시하였을 때 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)에 대한 결과와 가장 유사하였다. 따라서 BEZA의 경우 1년후의 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)의 효과로서 같은 계열의 GEM 결과를 적용하였다(표 7).

4) 지표(LDL-C/HDL-C)에 대한 효과

저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 감소와 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)의 증가는 독립적으로 심혈관 질환의 발생 및 사망률의 감소와 관련되므로 두 결과를 함께 고려한 평가가 필요하다. 따라서 선행 연구에서 개발한 지표의 변화를 구하여 심혈관 질환 위험 감소에 대한 효과로 측정하였다(Schulman, 1991). 이 지표는 Schulman 등(1991)이 콜레스테롤 저하 약물들에 대한 경제성 평가연구에서 개발한 것으로서 Gordon(1990)의 역학 연구 조사 자료를 이용하였다. Gordon (1990)은 역학 연구 조사에서 1%의 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 감소는 심혈관 질환의 위험을 1.9% 감소시키며, 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)의 1% 증가는 심혈관 질환의 위험을 0.9545% 감소시킨다는 밝혀 내었고 Schulman은 이 결과에 근거하여 2가지 지단백 변화를 결합한 지표를 개발하였다. 즉, 지표 1% 변화가 심혈관 질환 위험의 2% 감소와 연관되도록 하여 앞의 관계와 함께 수식으로 나타내면 다음과 같다.

$$1.9\% \Delta \text{LDL-C} - 0.9545 \% \Delta \text{HDL-C} = \% \Delta \text{심혈관 질환 위험}$$

$$2 \Delta I (\text{지표의 변화}) = \% \Delta \text{심혈관 질환 위험}$$

$$1.9\% \Delta \text{LDL-C} - 0.9545 \% \Delta \text{HDL-C} = 2 \Delta I$$

$$0.95\% \Delta \text{LDL-C} - 0.4773 \% \Delta \text{HDL-C} = \Delta I$$

즉, 1% 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 감소는 1.99% 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C) 증가에 해당하게 되며(0.95/0.4773). ΔI는 2가지 지단백 변화를 결합한 지표의 변화를 나타낸다. 혈중 콜레스테롤치 및 지표의 변화에 대한 약물 치료 효과는 <표 7>과 같다.

3. 비용-효과 분석

1) 약물 치료의 비용-효과 비 (cost-effectiveness ratio)

추정한 비용과 효과를 바탕으로 약물 치료들에 대한 비용-효과 분석을 실시한 결과를 <표 8>에 나타내었다. 비용-효과 비(C/E ratio)는 혈중 콜레스테롤치의 1% 변화당 각 약물 치료에서 발생하는 비용을 나타낸다. 먼저 총콜레스테롤(TC)에 대한 각 약물 치료의 비용-효과 비(C/E ratio)를 비교해 보면 31.4에서 90.2 사이로 다양하게 나타났는데, 가장 비용-효과적인 약물 치료는 BEZA(600mg/d)로서 비용-효과 비가 31.4이다. 즉, 1%의 총콜레스테롤(TC)을 감소시키는데 31,400원이 비용이 든다는 것을 나타낸다. 다음이 SIMVA(10mg/d)로서 단위 % 감소에 33,100원의 비용을 발생시킨다. 비용-효과적으로 나타난 BEZA(600mg/d)와 SIMVA(10mg/d)의 두 약물 치료를 비교해 보면 BEZA (600mg/d)는 비용과 효과가 모두 낮은 경우이며, SIMVA(10mg/d)는 높은 효과에 높은 비용을 나타내는 경우이다. 피브린산 유도체 계열내에서는 GEM에 의해 BEZA가 우선되고, 콜레스테롤 합성 억제제의 경우에는 SIMVA가 가장 선호되며 PRAVA가 가장 비효율적이다.

저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 경우에 가장 비용-효과적인 약물 치료는 SIMVA(10mg/d)이며 비용-효과 비는 23.2이다. 즉, 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 1% 감소에 대해 23,200원의 비용이 드는 것을 의미한다.

고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)의 경우 약물에 따라 비용-효과 비(C/E ratio)가 39.3에서 514.7사이로 크게 차이가 났다. 약물 치료에 의한 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)의 변화 크기가 총콜레스테롤(TC)나 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)에 비해 작기 때문이다. BEZA가 가장 비용-효과적이었고 1일 투여량 400mg/d와 600mg/d에서 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)의 1% 증가당 각각 39,300원, 44,500원의 비용이 소비된다.

심혈관계 질환 위험의 감소 정도를 알아보기 위해 2가지의 지단백을 결합한 지표(LDL-C/HDL-C) 변화에 대한 비용-효과 분석 결과를 보면 지표 1% 감소당 SIMVA(10mg/d)가 22,200원이 필요한 것으로 나타나 가장 비용-효과적이었고 다음이 BEZA(600mg/d)로서 지표 1% 감소당 22,500원의 비용이 소비된다. 피브린산 유도체 계열내에서는 BEZA가 GEM 보다 우선하며 콜레스테롤 합성 억제제 계열에서는 SIMVA가 가장 선호되고 PRAVA가 가장 비효율적이다.

〈표 8〉

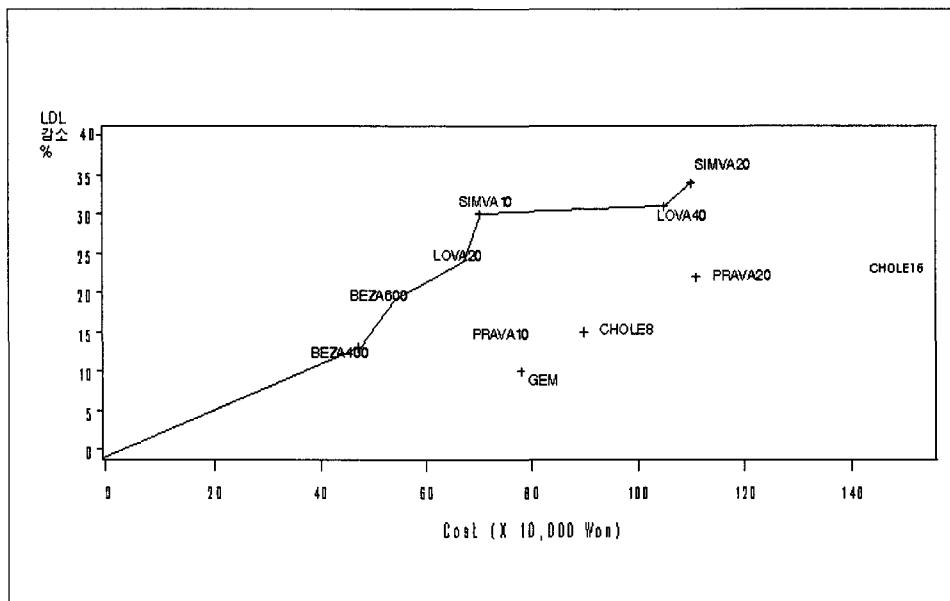
약물 치료의 비용-효과 분석 결과

단위 : 천원/%, 1년

치료약물	1일 용량	C/E (TC)	C/E(LDL-C)	C/E(HDL-C)	C/E(지표)
CHOLE	8 g	90.2	60.2	300.8	57.5
	16 g	85.8	61.8	514.7	61.3
GEM	1200 mg	77.8	77.8	64.8	51.1
BEZA	400 mg	42.9	36.3	39.3	26.1
	600 mg	31.4	28.1	44.5	22.5
LOVA	20 mg	39.6	28.0	96.4	25.8
	40 mg	47.9	34.0	150.4	32.1
PRAVA	10 mg	50.1	46.7	140.2	42.1
	20 mg	58.2	50.3	221.4	47.5
SIMVA	10 mg	33.1	23.2	116.0	22.2
	20 mg	43.9	32.3	182.9	31.2

2) 비용-효과 곡선(cost-effectiveness curve)

실제 임상에서 환자를 치료하기 위하여 약물을 선택하고자 할 때에는 비용-효과 비(C/E ratio)만으로는 가장 합리적인 치료제를 선택하는데 있어 유용한 지침을 주지 못할 수 있다. 본 연구에서 나타난 것처럼 비용-효과 비가 낮아 효율적인 약물 치료로 나타나는 경우는 상대적으로 낮은 비용에 낮은 효과를 가지는 것과 높은 비용에 높은 효과를 가지는 것 2가지의 경우가 있기 때문이다. 실제적인 임상에서는 비용과 함께 효과의 크기를 고려해야 하므로 효과의 크기에 따른 비용을 비교하여 약물 선택의 기준을 정하는 것이 보다 타당할 수 있다. 본 연구의 결과로 본다면 고콜레스테롤혈증 치료에 있어 혈중 콜레스테롤 치를 크게 변화시켜야 하는 경우에는 비용이 더 들더라도 SIMVA를, 상대적으로 적은 콜레스테롤치의 변화가 필요한 환자에게는 BEZA 약물 치료를 선택하게 되는 것이다. 즉 환자의 상태에 따라 요구되는 혈중 콜레스테롤 치의 변화 정도에 맞는 합리적인 약물 치료를 선택해야 할 것이다. 이를 위해 X-축을 1년간 약물 치료의 총비용으로 나타내고 Y-축을 혈중 콜레스테롤 치에 대한 약물의 효과로 나타내어 비용-효과 곡선(cost-effectiveness curve)를 그려볼 수 있다. 비용-효과 곡선은 효과의 크기와 비용을 함께 고려하였을 때, 가장 효율적인 약물 치료들로 구성된 효율성 경계(efficiency frontier)가 된다. 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)에 대한 비용-효과 곡선은 〈그림 2〉에 나타내었다.



〈그림 2〉 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)에 대한 비용-효과 곡선

〈그림 2〉에서 왼쪽에 위치할수록, 높은 쪽에 위치할수록 우선되는 약물 치료가 된다. 즉, 같은 효과를 가질 경우 낮은 비용을 발생시키는 약물은 왼쪽에 위치하게 되며 같은 비용으로 높은 효과를 나타내는 약물들은 위쪽에 위치하게 된다. 이들을 연결한 비용-효과 곡선은 가장 효율적인 약물 치료들로 구성된 효율성 경계(efficiency frontier)가 되게 된다. 이 경계의 아래(오른쪽과 낮은 쪽)에 위치한 약물 치료들은 같은 효과에 대해 비용이 많이 발생하거나 같은 비용에 대해 효과가 낮은 비용-효과적이지 못한 약물 치료들이다. 그래프에서 각 약물 치료와 원점을 이어준 직선의 기울기의 역수는 비용-효과 비(C/E ratio)를 나타내게 되며 약물 치료 사이들 사이를 이은 직선의 기울기의 역수는 점증적 비용-효과비(incremental cost-effectiveness ratio)²⁾를 나타내게 된다. 〈그림 2〉에서 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)에 대한 비용-효과 곡선은 BEZA, LOVA, SIMVA약물 치료로 구성되어 있다. SIMVA10 (10mg/d)과 LOVA40 (40mg/d)사이에서의 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 1 % 감소당 발생하는 점증적 비용은 356,970원으로 SIMVA10 (10mg/d)의 약물 치료에서 단위 %감소당 발생하는 비용(23,200원)의 15배이다.

$$2) \frac{Ca - Cb}{Ea - Eb} (\text{원} / \% \text{ 감소})$$

Ca : a 약물 치료의 비용, Cb : b 약물 치료의 비용

Ea : a 약물 치료의 효과, Eb : b 약물 치료의 효과

V. 토 의

본 연구에서는 국내에서 사용되는 고콜레스테롤혈증 치료 약물들인 CHOLE, GEM, BEZA, LOVA, PRAVA, SIMVA 6 가지를 대상으로 비용-효과 분석을 실시하였다. 약물 치료의 비용에는 약제비, 진료비, 부작용 관련 비용 등의 의료부문 비용과 교통비, 시간손실비 용 등의 환자 비용을 포함하였으며. 약물 치료의 효과는 1년간 약물 투약 후 혈중 콜레스테롤 치의 변화 정도로 측정하였고 이때 치료 효과는 다른 심혈관계 질환 위험 인자 및 초기 혈중 콜레스테롤치와 독립적이라고 가정하였다. 약물의 치료 효과는 연령, 성별, 흡연 여부, 초기 콜레스테롤치 등 여러 인자의 영향을 받을 수 있으나, 기존에 발표된 연구 결과들에서 이러한 것에 관한 구체적인 자료들을 얻을 수 없었기 때문이다. 그러나 연령과 성, BMI 등에 따라서는 약물의 효과가 유의하게 차이나지 않음을 보고한 임상 시험 결과들이 있다³⁾.

연구 자료들을 모아서 효과를 효과를 위한 자료는 기존에 발표된 임상 시험 문헌들의 결과를 모아 회귀 모형을 적용하여 구하는데 효과를 추정하기 위한 자료들은 대부분 외국의 연구들이었다. 외국인과 우리나라 사람들은 식습관이나 생활양식 등이 다르므로 약물 치료의 효과에 차이가 나타날 수 있다. 따라서 우리나라 사람을 대상으로 실시한 국내의 자료를 바탕으로 효과를 추정하는 것이 타당하지만 국내에서의 연구들은 실험군이나 대조군으로 통제되지 않은 단독 개방 시험(single open trial)들이었으므로 연구에 포함하지 못하였다. 일반적으로 이중 맹검(double-blind) 시험이 아닌 개방 시험(open trial)으로 진행되는 경우에는 약물 효과가 과대 추정될 수 있기 때문이다. 그러나 이러한 점을 감안하고 국내의 연구 결과⁴⁾와 본 연구 결과를 비교해 보면 우리나라 사람과 외국인 사이에서 약물 치료의 효과가 크게 차이나지 않음을 알 수 있다(표 9).

〈표 9〉 약물 효과에 관한 국내 연구 결과와 본 연구 추정치와의 비교

치료약물	1일 용량	투여기간	국내 연구 결과		본 연구 결과	
			TC	LDL-C	TC	LDL-C
BEZA	600 mg	8주	-17 %	-20%	-18%	-22.5%
LOVA	20 mg	4주	-20~-26%	-26~-34%	-23%	-28.5%
PRAVA	10 mg	8주	-18~-21%	-16~27.3%	-15%	-20%
SIMVA	10 mg	12주	-23%	-36.5%	-22.4%	-31%

3) A. Keech(1994), Robert I. Levy(1984), Vesa Manninen(1988)

4) 김치정(1989), 이수영(1991), 김준수(1992), 박정웅(1993), 김재중(1992), 김한수(1993), 정명호(1997)

국내의 연구는 약물 투여 후 4-12주 사이의 결과만을 얻을 수 있어 약물 투여 1년 후의 효과는 비교할 수 없지만 단기간의 연구 결과를 비교해 볼 때 본 연구의 효과 추정치와 우리나라 사람을 대상으로 할 경우의 효과가 크게 차이나지 않을 것으로 생각할 수 있다. 식이 요법을 실시하고 있는 환자들을 대상으로 하여 약물의 효능만을 측정한 임상 시험 연구이므로 국내 외의 결과가 유사하게 나타날 수 있으나, 만약 일상적인 식습관과 생활양식 등이 많이 반영되는 심장질환의 발생 및 사망률에 관한 역학 조사 자료를 비교한다면 국내와 외국에서의 결과가 달라질 수 있을 것이다.

한편, 기존에 발표된 문헌의 결과를 이용할 경우에는 발표 편기(publication bias)가 있을 수 있으므로 주의해야 한다. 이는 연구 결과가 좋은 것만 저널에 발표하게 되므로 실제 효과는 저널에 발표된 결과보다 낮을 수 있다는 것이다. 이런 경우에 효과가 과대 평가되는 것을 피하기 위해서는 미발표된 논문들을 구하여 이를 결과도 함께 포함하도록 하고 있다(Petitti, 1994). 그렇지만 본 연구에서는 발표되지 않은(unpublished) 연구 논문의 결과들을 구할 수가 없어 MEDLINE상에서 얻어진 것만을 대상으로 하였으므로 효과가 실제보다 약간 높게 추정되었을 가능성이 있다.

비용-효과 분석의 결과 총콜레스테롤(TC)과 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)에 대하여 효과면에서는 SIMVA가 가장 우수하며, 비용면에서는 BEZA가 가장 저렴한 것으로 나타났다. 비용-효과 결과에서는 SIMVA와 BEZA의 두 약물 치료가 유사하게 비용-효과적인 것으로 나타났으며 비용-효과적이지 못한 것은 CHOLE과 GEM이었다. 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)에 대하여는 피브린산 유도체 계열 약물인 BEZA와 GEM이 비용-효과적이었다. 또한 실제 임상에서 합리적인 약물 치료를 선택하는 지침을 얻기 위해 효과의 크기에 대하여 비용을 고려하는 비용-효과 곡선을 구하였고 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 변화에 대하여 BEZA, LOVA, SIMVA가 효율적인 약물 치료로 나타났다. 따라서 환자의 상태에 따라 혈중 콜레스테롤 치를 크게 변화시켜야 하는 경우에는 비용이 더 들더라도 SIMVA를, 상대적으로 적은 콜레스테롤치의 변화가 필요한 환자에게는 BEZA를 선택하는 것이 가장 합리적인 약물 치료가 된다.

최근 국내의 개원의를 대상으로 고콜레스테롤혈증에 대한 약제 사용을 조사한 결과를 보면 콜레스테롤 합성 억제제 계열(Statins) 약물들이 가장 사용되며 다음으로 피브린산 유도체 계열(Fibrates) 약물들인 것으로 나타났다(박혜순, 1997). 이는 실제 임상에서의 판단이 어느 정도 본 연구 결과와 일치하고 있는 것을 보여준다.

비용-효과 결과를 기존의 연구와 비교할 때 비용-효과 비의 절대적인 수치를 비교하는 것은 옳지 못할 수 있다. 다른 국가에서 실시한 연구의 경우에는 국가마다 보건의료체계나 의약품 가격이 다를 수 있고 각 연구마다 측정한 효과의 단위나 포함한 비용의 범위가 다를 수 있기

때문이다. 따라서 기존 연구와 비교시에는 연구에 포함된 비용의 종류와 크기, 측정된 효과의 단위를 모두 고려하여 비교하되 절대적인 수치보다는 상대적인 순위를 비교하는 것이 타당할 것이다.

고콜레스테롤혈증 치료 약물들에 대한 기존의 연구들 중에서 측정한 효과 단위나 포함한 비용의 범위가 본 연구와 가장 유사한 것은 Schulman 등(1991)의 연구인데, 효과의 단위는 본 연구와 동일하며, 비용에는 약제비와 약물 치료에 필요한 모니터링 비용, 부작용 비용만을 포함하였다. 연구 대상 약물들은 NIACIN, COLESTIROL, CHOLE, GEM, LOVA, PROBUCOL이었고 연구 결과를 보면 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)에 대하여 NIACIN이 가장 비용-효과적이며 다음이 LOVA이었다. 비용-효과비가 가장 높게 나타난 것은 CHOLE, GEM이었다. 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)에서는 NIACIN이 가장 비용-효과적이었으며 다음이 GEM이었고, CHOLE의 가장 비용-효과비가 가장 높았다. 본 연구에서는 NIACIN을 포함하지 않았으므로 이를 제외하고 본 연구에서 포함한 약물인 LOVA, CHOLE, GEM만을 비교한다면 본 연구와 결과가 일치하고 있다. 한편, Reckless(1993)의 연구에서는 비용으로 약제비만을 포함하여 CHOLE, GEM, BEZA, PRAVA, SIMVA, CIPROFIBRATE에 대하여 비용-효과 분석을 실시하였다. 총콜레스테롤(TC)의 감소 %에 대하여 비용-효과적으로 나타난 것은 BEZA이었으며 CHOLE와 GEM이 가장 비용-효과적 이지 못한 것으로 나타나 본 연구와 같은 결과를 보여준다.

한편, 동일 계열내의 약물 치료들 사이에서 비용-효과 결과를 비교해 보면 같은 계열내에서 는 의사방문 횟수나 검사의 종류나 빈도등의 모니터링 지침과 순응도, 부작용 등이 비슷하므로 의약품 가격, 즉 약제비에 의해서만 비용이 달라지고 그 결과 비용-효과 비(C/E ratio)가 달라지게 된다.

피브린산 유도체 계열인 BEZA와 GEM의 경우를 보면 BEZA(600mg/d)의 1일 약제비 비용은 648원이며 GEM의 1일 약제비 비용은 1,316원으로 BEZA의 의약품 가격이 GEM에 비해 절반 정도로 낮게 발생하므로 BEZA의 비용-효과 비가 낮아 선호되는 것으로 나타났다. 콜레스테롤 합성 억제제(LOVA, PRAVA, SIMVA)에 있어서는 SIMVA가 가장 비용-효과비가 낮아 우선되는 약물이며 PRAVA가 단위 효과당 비용이 가장 많이 발생하는 것으로 나타났는데 이는 약물 치료들이 동일한 효과를 가질 때 PRAVA에서 의약품 가격이 높다는 것을 나타낸다. 콜레스테롤 합성 억제제 계열의 약물 치료 사이에서 비용-효과 분석을 실시한 기존의 연구 결과를 살펴보면, Blum(1994)은 LOVA (20, 40, 80mg/d), PRAVA (10, 20, 40mg/d), SIMVA (10, 20, 40mg/d), FLUVA⁵⁾ (20, 40mg/d)를 대상으로 약제비만 포

5) FLUVA : fluvastatin

함하여 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 % 감소당 비용을 구하여 비용-효과 분석을 실시하였다. 연구 결과 SIMVA (10 mg/d)가 가장 효율적이며 다음이 PRAVA (20 mg/d), LOVA (20 mg/d)으로 나타나 본 연구와 다르게 나타났다. Blum의 연구 결과와 본 연구의 비용-효과 결과를 비교한 것이 <표 10>이다.

<표 10> Blum의 연구와 본 연구의 비용-효과 비교

약물 치료	1일 투여량	LDL-C에 대한 비용-효과 비	
		Blum의 연구 (단위 : \$/%, 1년)	본 연구 (단위 : 천원/, 1년)
LOVA	20 mg	24	28.1
	40 mg	35	34.0
PRAVA	10 mg	25	46.7
	20 mg	21	50.3
SIMVA	10 mg	19	23.2
	20 mg	27	32.3

Terry(1996)의 연구에서도 Blum(1994)의 연구와 동일한 약물(각 용량별 LOVA, PRAVA, SIMVA, FLUVA)을 대상으로 하여 약제비만을 포함하여 비용-효과 분석을 실시한 결과 SIMVA (10 mg/d), PRAVA (20 mg/d), LOVA (20 mg/d) 순으로 비용-효과적인 것으로 나타나 Blum의 연구 결과와 일치하고 본 연구 결과와는 다르다. 두 연구 모두 FLUVA의 약제비 가격이 가장 낮으며 가장 비용-효과적인 것으로 나타났으나 본 연구에서 FLUVA는 제외되었으므로 비교하지 않는다. 그러나 본 연구와 다른 결과가 나타난 것은 Blum(1994)의 연구에서 포함하였던 가격은 미국의 의약품 소매 가격이며 Terry(1995)가 추정한 의약품 가격은 미국의 평균 도매 가격으로 본 연구에서 포함된 국내의 의약품 가격과 다르기 때문이다. 미국에서의 LOVA, PRAVA, SIMVA의 평균 도매 가격을 비교해 보면 SIMVA 10 mg이 \$1.17, PRAVA 20 mg \$1.92, LOVA 20 mg \$2.16이다(RED BOOK UPDATE, 1996). 그러나 본 연구에서 포함된 국내의 의약품 가격(보험약가 기준)은 SIMVA 10 mg 1,100원, PRAVA 20 mg 2,226원, LOVA 20 mg 1,039원으로 상대적인 가격 구조가 다르다. Blum과 Terry의 연구에서 포함했던 각 약물 치료별 미국 의약품 가격과 본 연구에서의 보험약가와 비교한 것이 <표 11>이다.

〈표 11〉 콜레스테롤 합성 억제제 의약품 가격 비교

의약품	용량	미국 평균 도매가격 (단위:\$)	국내 보험약가 (단위:원)
LOVA	20 mg	2.16	1,039
	40 mg	3.89	2,078
PRAVA	10 mg	1.78	1,113
	20 mg	1.92	2,226
	40 mg	2.87	3,339
SIMVA	10 mg	1.17	1,100
	20 mg	3.53	2,200
	40 mg	3.53	3,300

자료 : RED BOOK UPDATE, 1996

'98 보험약가 기준액표

〈표 11〉에서 보는 것과 같이 의약품별 상대적 가격 구조가 다르며, 따라서 비용-효과 결과가 다르게 나타난 것이다. 비슷한 효과와 부작용을 가진 같은 계열내에서는 의약품의 가격에 따라 비용-효과 결과가 달라지게 되는 것이다. 본 연구에서 포함되지 않은 콜레스테롤 합성 억제제 계열의 약물들 중 fluvastatin은 현재 국내에서 수입약으로 사용되고 있으며 atorvastatin도 곧 소개될 예정이다. 새로운 약물의 보험약가를 결정할 때, 이와 같은 경제성 평가 자료를 이용한다면 가격 결정에 대한 하나의 근거를 마련할 수 있을 것이다.

본 연구는 기존 연구에서는 약제비 비용만 포함하거나 진료비 또는 검사 비용, 부작용 처치 비용만을 포함했던 것에 비해 교통비와 시간 손실 비용의 환자 비용까지를 포함하여 선행 연구의 한계점을 보완했으나 여전히 몇 가지 제한점을 가진다. 첫째, 약물 치료에 대한 환자들의 순응도를 고려하지 못하였다. 즉, 1일 복용 횟수나 복용 방법의 불편함, 복용 후의 불쾌감 등으로 인해 환자가 장기간 약물 투여를 하지 않고 도중에 약물 치료를 포기할 수 있기 때문이다. 순응도와 관련한 것에 있어서 실제 임상에서는 가장 중요한 것은 약물 투여를 시작하고 1-2개월간의 모니터링 후에는 환자의 혈중 콜레스테롤치에 맞는 약물 용량으로 투여량을 조절(titration)을 하는 것이다. 목표 콜레스테롤치까지 감소된 환자의 경우에는 용량을 줄이게 되며, 반응이 없는 환자의 경우에는 용량을 높이게 된다. 이러한 목표치에 도달하는 환자의 비율은 약물 치료마다 다르게 나타날 수 있다. 그러나, 이와 같은 환자들의 약물 치료에 대한 순응도(compliance)나 도중 탈락(drop-out) 정도, 약물 용량 조절(titration) 등에 관한 구체적인 자료를 얻을 수 없었다. 일반적으로 의약품의 1일 복용 횟수가 많을수록 환자의 비순응도(incompliance)가 높아진다고 알려져 있다(Hussar, 1976). CHOLE의 경우는 1일 1-6회 복용하며 가루로 되어 있고 음료수에 혼탁해서 복용해야 하므로 환자의 순응도가 떨어질 수 있으며, BEZA나 GEM의 경우도 1일 3회 복용하므로 1일 1회 복용하는 LOVA, PRAVA,

SIMVA의 경우보다 환자의 비순응도가 높아질 수 있다. 따라서 약물 치료에 따른 순응도 (compliance)나 내성(tolerance)을 고려하지 않고 분석을 실시한 본 연구에서 비용-효과 비가 유사하게 나왔던 BEZA와 SIMVA의 경우에 있어서도 실제 환자 치료시에는 SIMVA가 더 선호되는 경우도 있을 것으로 생각된다.

둘째, 본 연구에서는 약물 치료의 효과로서 중간 단계 산물인 혈중 콜레스테롤치의 변화 정도를 이용하였다. 이는 혈중 콜레스테롤 치의 변화는 심혈관 질환의 발생 위험율 및 사망률을 감소시킨다는 가정을 바탕으로 한 것이다. 이는 일부 약물을 제외하고는 약물 치료의 최종 결과인 심혈관 질환의 발생과 사망률 감소에 대한 자료가 확보되어 있지 않았기 때문이었다. 특히, 우리나라 국민들을 대상으로 하여 다른 위험인자들(식습관이나 흡연 등의 생활양식)을 함께 고려하여 광범위하게 장기간 추적 조사한 고콜레스테롤혈증에 관한 역학 조사 자료는 매우 부족하였다. 자료만 이용가능하다면 연장된 수명이나 질보정 연장된 수명(QALY) 등을 효과로 측정하는 것이 더 바람직할 것이다.

셋째, 본 연구에서의 대상 환자군은 제2형 고콜레스테롤혈증(Type II Hypercholesterolemia)에 한정되었다. 따라서 이 결과는 다른 유형의 환자군에는 적용되지 않을 수도 있다.

그러나, 본 연구의 결과는 우리나라의 고콜레스테롤혈증 치료제들에 대한 비용-효과 분석을 처음 실시함으로써 이들에 대한 합리적인 선택 기준을 제시하고 있다. 앞으로 이러한 약물 경제성 평가 결과들을 활용한다면 합리적인 의약품 선택 및 신약의 가격 결정에 도움을 줄 수 있을 것이다.

VI. 결 론

본 연구는 국내에서 사용되는 고콜레스테롤혈증 치료 약물들을 대상으로 비용-효과 분석을 실시한 것이다. 비용-효과 분석의 결과 SIMVA와 BEZA의 2가지 약물 치료가 유사하게 가장 효율적인 것으로 나타났으며 비용의 차이는 대부분 약제비에 기인하는 것으로 나타났다. 실제 임상에서는 환자의 상태에 따라 요구되는 혈중 콜레스테롤의 변화 정도에 맞는 합리적인 약물 치료를 선택하여야 한다. 이러한 약물 경제성 평가는 약물 치료 선택의 합리적인 기준을 마련하는데 도움을 줄 수 있으며 새로운 의약품 도입시 가격 결정의 기초 자료로 활용할 수 있을 것이다.

참고 문헌

- 김재승외, 고지혈증에 대한 Pravastatin 단독요법에 관한 연구, 순환기, 제22권 1호, 1992
김준수외, 고콜레스테롤혈증에 대한 Lovastatin의 효과, 순환기, 제22권 1호, 1992

- 김치정외, 고지혈증에서의 Bezafibrate의 임상 효과, 순환기, 제19권 3호, 1989
- 김한수외, 고콜레스테롤혈증에서 Pravastatin 단독요법의 효과, 순환기, 제23권 1호, 1993
- 김효수, 고지혈증의 약물 요법, 한국지질학회, 제11차 춘계 학술대회, 1996
- 남정자 외, 국민건강조사 및 의료이용실태조사, 한국보건사회연구원, 1995
- 박실비아, 개원의의 처방에 영향을 미치는 요인, 서울대 보건대학원 박사논문, 1998
- 박정웅외, 고지혈증 환자에서 Pravastatin의 임상 효과, 순환기, 제23권 1호, 1993
- 박혜순, 조홍준, 개원의에서의 고지혈증 관리 질 평가, 한국지질학회지, 제7권, 1호, 1997
- 송영득, 고콜레스테롤혈증 환자의 임상적 접근, 한국지질학회, 제12차 학술대회, 1996
- 양봉민, 의료서비스의 본인부담 가격, 보건학논집, 서울대학교보건대학원, 1996
- 의료보험 요양급여기준 및 진료수가기준, 보건복지부, 1998
- 의료보험연합회, 의료보험통계연보, 1997
- 이상원, 십이지장궤양의 선택적 약물치료들에 대한 경제성 평가, 서울대 보건대학원 석사학위 논문, 1996
- 이수영외, 고콜레스테롤혈증에 대한 Lovastatin의 효과, 순환기, 제21권 2호, 1991
- 이우주, 약리학강의, 선일문화사, 1994
- 이현철, 고지혈증의 약물 요법, 한국지질학회, 제11차 춘계 학술대회, 1996
- 정명호외, 고지혈증 환자에서 Simvastatin 투여 효과, 순환기, 제27권 4호, 1997
- 통계청, 한국의 사회지표, 1997
- 한국메디콤, KIMS, 1997
- 한국제약협회, 의약품 생산실적, 1989-1997
- A. Keech et al, Three-year follow-up of the Oxford Cholesterol Study, Eur Heart Journal, 1994, 15, 255-269
- Bertram, Basis & Clinical Pharmacology, 6th edition, LANGE medical book, 1995
- Blum C B, Comparison of properties of four inhibitors of HMG-CoA reductase, Am J of Cardiol, 1994, 73, 3D-11D
- Chalmers TC et al, A method for assessing the quality of a randomized control trial, Controlled Clin Trial, 1981, 2, 31-49
- The Expert Panel, Report of the National Cholesterol Education Program, Arch Intern Med, 1988, 148, 36-69
- Fernando S. et al, Health Economics, Drugs & Health Sector Reform, WHO task force on health economics, 1996, 2

- Kyoung Rae Jung et al : Cost-effectiveness Analysis of Pharmacologic Treatment in Hypercholesterolemia -

Frick MH et al : Helsinki Heart Study : Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-agedmen with dyslipidemia, N Eng J Med 1987, 317, 1237-1245
Goldman et al, Cost-effectiveness of HMG-CoA Reductase Inhibition for Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease, JAMA, 1991, 265:9, 1145-51

Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th edition, 1994, McGraw-Hill Inc, 2051-2065

Hussar DA. Pharmacy practice-the importance of effective communications, Am J Pharm, 1976, 148, 136-147

Jacobson, Cost-effectiveness of HMG-CoA Reductase Inhibitor Therapy in the Managed Care Era, Am J Cardiol, 1996, 78(supple 6A), 32-41

James Shepherd et al, Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in men with Hypercholesterolemia, New Eng J Med, 1995, 16

J. Lyle Bootman et al, Principles of Pharmacoeconomics, HARVEY WHITNEY BOOKS COMPANY, 1996

Jean Paul Gagnon and Jane T. Osterhaus, Proposd Drug-Drug Cost-effectiveness Methodology, Drug Intell & Clin Pharmacol, 1987, vol 21, 211-216

Lipid Research Clinics Program, The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results : : the relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering, JAMA 1984, 251, 365-374

M. F. Drummond, Principles of economic appraisal in health care, Oxford University Press, 1980

M. F. Drummond et al, Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Oxford University Press, 1997

Morris et al, Strategies for the management of hypercholesterolemia : a systemic review of the cost-effectiveness literature, J Health Serv Res Policy, 1997, 2:4, 231-250

N. Magrini et al, Use of lipid-lowering drugs from 1990 to 1994, Eur J Clin Pharmacol, 1997, 53, 185-189

Petitti, Meta-Analsis, Decision Analysis and Cost-Effectiveness Analysis, Oxford University Press, 1994

Physician's Desk Reference, 52th, 1998, Medical Economics Company

- 정경래 의 :고콜레스테롤혈증 치료 약물들에 대한 비용-효과 분석 -

- R. H. Bradford et al, Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin(EXCEL) study results, Arch Intern Med, 1991, 151
- Reckless J, Cost-effectiveness of hypolipidemic drugs, Postgrad Med J, 1993, 69, supple 1, S30-3
- Red Book Updata, Montvale, JN: Medical Economics Co: April 1996
- Robert I. Levy et al, Results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study, Circulation, 1984, vol 69, No 2, 325-337
- Schulman et al, Reducing High Blood Cholesterol Level With Drugs, JAMA, 1990, 264:23, 3025-3033
- Stepnen W. Schondelmeyer, Pharmaceutical R&D, Competition, and Profits, 신의 약 창출 2,000을 위한 제약경영정책 심포지움, 보건복지부, 한국제약협회, 1997. 9
- Terry A. Jacobson, Cost-effectiveness of HMG-CoA Reductase Inhibitor Therapy in the Managed Care Era, Am J Cardiol, 1996, 78, supple 6A, 32-41
- Terje R. Pedersen et al., Safety and Tolerability of Cholesterol Lowering with Simvastatin During 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study, Arch Intern Med, 1996, 156 : 14
- Tolbert JA, The efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin, Am J Cardiol, 1988, 62, 28J-34J
- Vesa Manninen et al, Lipid Alterations and Decline in the Incidence of Coronary Heart Disease in the Helsinki Heart Study, JAMA, 1988, 260 : 5, 641-651