재발과 입원을 반복하는 만성 정신분열병 환자에서 비전형적 항정신병약물의 비용-효과

남종원* · 이민수**† · 정인과** · 곽동일**

Cost Effectiveness of Clozapine and Risperidone in "Revolving Door" Schizophrenia

Jong-Won Nam, M.D.,* Min-Soo Lee, M.D.,† In-Kwa Jeong, M.D.,** Dong-Il Kwak, M.D.****

ABSTRACT

Objectives : Risperidone and clozapine belong to a new generation of antipsychotics that are reportedly more effective and better tolerated than conventional neuroleptics. However, each of these agents costs far more per unit than conventional neuroleptics. The purpose of our retrospective study was to ascertain the total cost and effectiveness of treatment before and after administration of risperidone and clozapine in "revolving door" schizophrenia patients.

Method : Data collected on revolving door schizophrenics for 2 years before clozapine and risperidone treatment and for at least 2 years after clozapine and risperidone treatment. Direct cost of inpatient and outpatient treatment was measured. Effectiveness was scaled as "years of mild disability gained".

Result : Both risperidone and cloazpine result in higher costs and additional benefits to patients, for example, increased mild disability, reduced number of relapse, and reduced hospital length - of - stay.

An ICER of risperidone was less than Rc and ICER of clozapine was greater than Rc. According to decision - analytic this model, risperidone had favorable cost - effectiveness ratios relative to clozapine.

Conclusion : We have assumed that risperidone is more cost - effective than clozapine.

KEY WORDS : Risperidone · Clozapine · Cost - effectiveness.

서 론

정신분열병은 조기발병과 잦은 재발을 보이는 만성질환으로서 이로 인한 사회경제적인 영향은 매우 크다(Andrews 등 1985). 한 미국 조사(Terkelsen과 Menihoff 1995)에 의하면 정신분열병 환자들이 차지하고 있는 병상수는 정신과 병상의 25%를 차지함으로써 증상의 만성화를 단적으로 증명해 주었으며, 정신분열병의 치료에 드는 비용 중 입원비가 차지하는 비율이 매우 높다고 하겠다. 정신분열병의 치료에 드는 비용은 입원비, 진료비, 약물치료비, 임상병리검사비, 식비 등 직접비용과 생산성의 저하로 인한 간접비용으로 나눌 수 있다(Rice 1999). 미국에서 정신분열병의 치료에 드는 비용은 1년에 약 325억 달러로 추정되며, 이중 53%가 직접비용에 해당되며, 나머지 37%는 생산성 저하로 인한 간접비용에 해당된다고 하였다(Rice 등 1985).

1958년 소개된 이후 전형적인 항정신병약물로 자리잡은 할로페리돌(haloperidol)은 도파민 D2 수용체 차단제로 정신분열병을 치료하는데 크게 기여하였으나, 많은 환자들이 치료에 반응하지 않고 사회적 감정적 위축과 같은 음성증상에는 효과적이지 못하며 추체외로 부작용을 일으켜 그 사용이 제한되고 있다. 최

*군산시 정신보건센터 *Kunsan Mental Health Center, Kunsan, Korea*
**고려대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea
†교신저자 : 이민수, 135 - 705 서울 성북구 안암동 5가 126 - 1
전화) (02) 920 - 5354, 전송) (02) 923 - 3507
E - mail : Leeminso@unitel.co.kr

근 그 작용기전이 다른 클로자핀(clozapine), 리스페리돈(risperidone), 올란자핀(olanzapine), 그리고 지프라지돈(ziprasidone) 등 많은 비전형적 항정신병 약물의 출현으로 많은 정신분열병 환자들이 더 적은 부작용과 더 효과적인 치료를 받게 되었다(Carpenter 등 1995 ; Marder와 Meibach 1994). 그러나 이러한 비전형적 항정신병약물은 기존의 항정신병약물에 비해 단가가 높아 환자와 가족들에게 경제적인 부담을 주고 있다. 이러한 부담으로 인해 전형적 항정신병 약물에 비해 비전형적 항정신병약물의 우수한 효능과 내약성이 치료비의 상승을 보상할 만큼 경제적인가에 대한 관심이 최근 증가하고 있다. 따라서 새로운 비전형적 항정신병약물의 경제적인 면에 대한 평가를 위해서는 치료 효과면에 대한 평가뿐만 아니라 치료 비용면에 대한 평가도 동시에 이루어져야 한다.

클로자핀의 약물경제학적인 면에 대한 몇몇 후향적 연구들에서는 클로자핀이 입원 기간과 입원 비용의 감소를 일으킨다고 하였다(Frankenburg 등 1992 ; Honigfeld와 Patin 1990 ; Meltzer 등 1993 ; Revicki 등 1990). 특히 Revicki 등(1990)은 86명의 치료저항성 정신분열병 환자들을 대상으로 한 후향성 연구에서 클로자핀 투여 1년 후 치료 비용의 증가가 관찰되었으나 2년 후에는 오히려 감소하였다고 하였다. Davies와 Drummond(1993)는 클로자핀의 비용효과 분석을 위해 Revicki 등(1990)의 연구에 기초하여 디시젼 트리(decision tree)를 적용하였다. 이 연구에서는 클로자핀의 치료 비용의 산출에 더하여 경도의 장해를 나타내는 기간(years of mild disability gained)이 치료 효과를 평가하기 위해 사용되었다. 클로자핀 치료시 경도의 장해를 나타내는 기간은 약 0.4년 정도로 추정되었으며, 이 기간 동안의 클로자핀 치료 비용은 영국의료체계에서 손익분기점에 해당된다고 하였다.

리스페리돈의 약물경제학적에 대한 연구들(Davies 등 1998 ; Schiller 등 1996 ; Tompson 1997)은 주로 할로페리돌이나 클로자핀에 대한 비교를 통하여 이루어졌다.

Schiller 등(1996)은 전형적 항정신병약물과 리스페리돈을 투여한 56명의 환자들을 대상으로 한 24개월 동안의 후향적 연구에서 리스페리돈을 투여하였던 환자군에서 투여 이전 치료 비용과 투여 후 치료 비용은 각각 년 $7,333과 년 $9,160이었으며, 전형적 항정신병 약물 투여군에서는 각각 년 $4,448과 년 $4,776이었다고 하였다. 그러나 Davies 등(1998)은 리스페리돈과 할로페리돌의 비교연구에서 리스페리돈이 할로페리돌에 비해 비용-효과면에서 우월하다고 하였다.

Tompson(1997)은 리스페리돈을 투여한 35명과 클로자핀을 투여한 19명을 대상으로 한 연구에서 리스페리돈 투여 집단에서 환자 1인당 년 $3,212의 치료 비용의 감소가 있었으나, 클로자핀의 경우에는 오히려 환자 1인당 년 $9,122정도의 치료 비용의 증가를 보고하였다.

따라서 현재까지 보고된 여러 연구들에서는 전형적 항정신병약물에 비해 비전형적 항정신병약물인 리스페리돈과 클로자핀이 비용효과면에서 우월하다는 확신을 주지 못하고 있다. 이에 본 연구에서는 재발과 입원을 반복하는 "revolving door" schizophrenia 환자들을 대상으로 비전형적 항정신병약물인 리스페리돈과 클로자핀이 전형적 항정신병약물인 할로페리돌에 비해 실제 병원 상황에서 얼마나 더 효과적이고, 경제적인 측면은 어떠한지에 대한 비용효과 분석을 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상 및 모집단

본 연구는 고려대학교 의과대학 부속병원 정신과에서 입원치료를 받은 병력이 있는 환자들 중 DSM-IV 진단기준상 정신분열병으로 진단된 환자들을 대상으로 하였다. 이중 1994년부터 1997년까지 3년에 걸쳐 리스페리돈이나 클로자핀을 투여하였던 18□60세까지의 환자들을 전산기록을 통하여 선정하였다. 리스페리돈과 클로자핀의 적절한 비교를 위해 다시 최소 2년 동안 할로페리돌을 투여하였던 환자들 중 "revolving door" schizophrenia의 기준에 부합된 환자들을 선별하여 비용-효과 분석을 하였다. "Revolving door" schizophrenia의 기준(Weiden와 Glazer 1997)은[1] 평가 기간 이전 1년 동안 2회 이상 입원을 하였던 환자들, 또는[2] 과거 3년 동안 3회 이상 입원을 하였던 환자들로 정하였다.

2. 치료 비용의 평가

치료비용과 관련된 자료는 고려대학교 의과대학 부속병원 전산실에 내장된 자료를 출력하여 얻었으며, 할로페리돌을 투여하였던 2년 동안과 리스페리돈이나 클로자핀으로 교체한 후 2년 동안의 직접비용(입원비, 진료비, 약물치료비, 임상병리검사비, 식비 등)의 분석이 이루어졌다. 치료비용의 분석이 이루어지기 전에 단가의 차이가 큰 소화제는 제외하였으며, 1년 이상 치료 비용을 평가하기 위해 현재가치(present value)법과 미래가치(future value)법(Detsky와 Naglie 1990 ; Hargreaves와 Shumway 1996 ; Ruce와 Elixhauser 1990)을 사용하여 1998년 기준으로 치료 비용을 산정하였다.

3. 치료 효과의 평가

본 연구에서의 총 평가 기간은 4년이었으므로 치료 효과의 평가는 Positive and Negative Syndrome Scale과 같은 척도 보다는 기능 상태(functional status)에 초점을 두었다(Glazer 1998). 할로페리돌을 투여하였던 2년 동안과 리스페리돈 또는 클로자핀으로 교체한 후 2년 동안의 치료 효과의 평가를 위해 경도의 장해를 나타내는 기간(Davies와 Drummond 1993), 입원 기간(Addington 등 1993 ; Albright 등 1996 ; Frank-

enburg 등 1992 ; Lindstrm 등 1994 ; Tompson 1997), 재발 빈도(number of relapse) 등을 조사하였다. 경도의 장해를 나타내는 기간은 Clinical Global Impression의 Severity of Illness에서 mildly ill에서 normal, not at all ill(1점에서 3점)으로 측정되거나 직업이나 학교 생활을 유지하고 있던 기간으로 정하였다.

4. 디시젼 트리 구성(Decision-analytic model)

본 연구에서는 비용효과 분석을 위해 컴퓨터 프로그램에 의한 decision-analytic model을 사용하였다. 본 연구에서는 "revolving door" schizophrenia 환자들이 흔히 겪게 되는 경과를 1) 치료에 반응하였으나 재발하여 입원한 경우, 2) 치료에 반응하였으나 재발하여 외래 치료를 받는 경우, 3) 치료에 반응하여 재발하지 않고 2년 동안 유지되는 경우, 그리고 4) 치료에 반응하지 않아 다른 항정신병약물로 교체되는 경우 등으로 나누었다. 각각의 경과에 따라 치료 비용과 치료 효과를 투입하여 비용효과 분석을 하였다. Decision-analysis를 위해 사용된 프로그램은 TreeAge software를 사용하였다.

5. 비용-효과 도면(Cost-effectiveness plane)

기존의 치료법인 할로페리돌과 새로운 치료법인 리스페리돈과 클로자핀의 비교를 위해 다음의 4가지 상황을 적용하였다(O'Briedn 등 1994). 4가지 상황은 1) 새로운 치료법이 보다 저렴하고 효과적이므로 새로운 치료법을 도입하는 경우, 2) 기존의 치료법이 보다 저렴하고 효과적이므로 새로운 치료법을 거부하는 경우, 3) 새로운 치료법의 부가적인 치료 효과와 비교하여 부가적인 치료 비용의 상승 정도를 고려하는 경우, 그리고 4) 새로운 치료법의 치료 효과의 감소와 비교하여 치료 비용의 감소 정도를 고려하는 경우 등이다.

O'Brien 등(1994)이 제시하였던 상황에서 비용효과 도면(이하 CE plane)의 QI 또는 QIII에 해당되는 경우에서는 치료법의 전환으로 인한 치료 효과의 차이가 치료 비용의 상승을 정당화할 수 있는지를 고려해야 한다(Anderson 등 1986 ; Black 1990). 이러한 판단을 위해서 incremental costeff-ectiveness ratio(이하 ICER)를 계산하고 부가적인 치료 효과를 얻기 위해 지불할 수 있는 최대 비용(maximal willingness to pay for additional health effect ; 이하 Rc)(Karlsson과 Johannesson 1996)이 정해져야 한다. ICER는 (새로운 치료법의 치료 비용기존의 치료법의 치료 비용)/(새로운 치료법의 치료 효과기존의 치료법의 치료 효과)의 공식으로 구하였으며, Rc는 2년 동안 할로페리돌을 투여하였던 38명의 다른 정신분열병 환자와 가족들에게 설문지를 통하여 단순로지회귀분석을 통해 기울기를 구하였다.

새로운 치료법의 치료 비용과 효과를 판단하는데 있어서 위의 방식을 적용하기 위해 bootstrap을 사용한 비모수 통계법을 사용하여 ICER에 해당하는 confidence limit을 측정하였다(Briggs 등 1997 ; Chaudhary와 Stearns 1996 ; Obenchain 등 1997 ; O'Brien 등 1994).

6. 통계적 분석

리스페리돈과 클로자핀의 치료 비용과 치료 효과의 비교는 Mann-Whitney test를 이용하여 비교하였으며, 할로페리돌 투여 기간과 클로자핀과 리스페리돈으로 교체한 후의 치료 비용과 치료 효과의 변화는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하였다. 이상의 통계처리는 SPSS/PC+(ver 7.0)을 이용하여 처리하였으며, 모든 통계적 유의수준은 .05이하로 하였다.

결 과

1. 인구통계학적 특성

2년 이상 할로페리돌을 사용하였던 환자들 중 리스페리돈이나 클로자핀으로 교체 투여하였던 경우는 총 68명이었다. 리스페리돈을 투여하였던 환자는 34명이었으며, 이중 10명은 치료효과의 부족과 비순응으로 클로자핀으로 다시 교체되었다. 클로자핀을 투여하였던 환자는 34명이었으며, 이중 10명은 같은 이유로 인하여 리스페리돈으로 교체되었다. 대상군의 평균 연령은 34.4±8.94세이었으며, 남성은 26명, 여성은 22명이었다. 발병 연령은 22.25±5.49세이었으며, 평균 유병 기간은 11.69±6.88년이었다. 리스페리돈 투여군과 클로자핀 투여군의 평균 연령은 각각 35.34±9.46세, 33.60±8.47세이었으며, 발병 연령은 각각 21.58±5.99세, 23.00±4.88세이었고 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 또한 평균 유병 기간도 리스페리돈 투여군의 경우 11.36±6.96년이었으며, 클로자핀 투여군의 경우 11.97±6.92년으로 두 군간의 유의한 차이는 없었다(표 1).

2. 치료비용

리스페리돈을 투여하기 2년 전의 입원비는 평균 855,895±

Table 1. Demographic characteristics of chronic schizophrenic patients who received clozapine and risperidone for at least 2 years

	Total (N=48)	Clozapine (N=24)	Risperidone (N=24)
Age(years)	34.40± 8.94	33.60± 8.47	35.34± 9.46
Sex			
Male	26	14	12
Female	22	10	12
Age at onset(years)	22.25± 5.49	21.58± 5.99	23.00± 4.88
Duration(years)	11.69± 6.88	11.97± 6.92	11.36± 6.96
Mean dose of haloperidol(mg/day)	14.30±16.11	10.63± 9.30	20.16±22.69
Mean dose of clozapine(mg/day)		305.43±158.70	
Mean dose of risperidone(mg/day)			5.69± 3.94

1,508,608원에서 2년 후의 입원비는 평균 571,199±1,027,155원으로 감소되었으나, 외래 치료 비용은 평균 1,427,433±2,480,361원에서 평균 3,443,847±352,308원으로 증가되어 순수 증가액은 1,731,718원이었다(표 2). 클로자핀을 투여하기 2년 전의 입원비는 평균 2,045,972±2,346,901원에서 평균 415,741±911,310원으로 감소되었으나, 외래 치료 비용은 평균 934,573±673,041원에서 평균 4,216,866±4,900,280원으로 증가되어 순수 증가액은 1,652,061원이었다(표 3). 할로페리돌 투여 기간동안의 치료비용에 비해 리스페리돈과 클로자핀의 투여로 인한 총 치료 비용의 증가는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 리스페리돈 투여군과 클로자핀 투여군간의 치료 비용의 차이도 유의한 차이를 보이지 않았다. 클로자핀을 투여하다가 리스페리돈으로 교체된 경우 교체 비용은 평균 5,803,525±3,008,438원이었으며, 리스페리돈에서 클로자핀으로 교체된 경우 교체비용은 평균 7,069,724±1,276,159원으로서 리스페리돈으로 교체 투여하는 경우에서 치료 비용이 절감되었다.

3. 치료 효과

리스페리돈을 투여하기 2년 전과 2년 후의 경도의 장해를 나타내는 기간은 평균 0.42±0.28년에서 평균 0.61±0.27년으로 증가되었으며, 리스페리돈을 투여하는 기간 동안의 평균 입원기간은 18일로 할로페리돌의 투여 기간동안의 평균 입원기간 87일보다 적었다(표 4).

클로자핀을 투여하기 2년 전과 2년 후의 경도의 장해를 가진 기간은 평균 0.27±0.25년에서 평균 0.46±0.27년으로 증가되었으며, 클로자핀을 투여하는 기간 동안의 평균 입원기간은 18일로 할로페리돌의 투여 기간동안의 평균 입원기간 126일보다 적었다(표 5). 리스페리돈이나 클로자핀 투여로 인한 재발 횟수의 감소와 재발까지 걸리는 시간도 길어져 비전형적 항정신병약물이 할로페리돌에 비해 효과적이었다. 치료 효과면에서 리스페리돈과 클로자핀의 차이는 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 2. Cost of risperidone

Components of cost	Before risperidone treatment	During risperidone treatment	P
Patients who continued(N=24)			
Hospitalization(₩)	855895±1508608	571199±1027155	NS
Outpatient(₩)	1427433±2480361	3443847±352308	.001
Total cost(₩)	2283328±2830847	4015046±2283328	.013
Patients who switched to clozapine(N=10)			
	During risperidone treatment	During clozapine treatment	P
Hospitalization(₩)	1674586±1750581	3990374±11517763	NS
Outpatient(₩)	807228±377487	3079350±2169792	NS
Total cost(₩)	2481814±2039207	7069724±1276159	NS

Table 3. Cost of clozapine

Components of cost	Before risperidone treatment	During risperidone treatment	P
Patients who continued(N=24)			
Hospitalization(₩)	2045972±2346901	415741±911310	.007
Outpatient(₩)	934573±673041	4216866±4900280	.000
Total cost(₩)	2980545±2294517	4632606±4902686	NS
Patients who switched to risperidone(N=10)			
	During clozapine treatment	During risperidone treatment	P
Hospitalization(₩)	1696697±1500599	2167784±2894642	NS
Outpatient(₩)	945303±304783	3635741±1916060	.027
Total cost(₩)	2642000±1662987	5803525±3008438	.028

4. 디시젼 트리 결과

치료 비용과 치료 효과를 디시젼 트리에 투입하여 얻은 결과

Table 4. Effectiveness of risperidone

Components of effectiveness	Before risperidone treatment	During risperidone treatment	P
Mild disability(years)	0.42 ± 0.28	0.61 ± 0.27	.008
Time to relapse(weeks)	35.93 ± 28.90	36.53 ±23.38	
Hospital length of stay(days)	87.23 ±146.69	18.33 ±32.22	.016
Number of relapse	1.42 ± 0.61	0.85 ± 0.87	.021

Table 5. Effectiveness of clozapine

Components of effectiveness	Before risperidone treatment	During risperidone treatment	P
Mild disability(years)	0.27 ± 0.25	0.46 ± 0.27	.015
Time to relapse(weeks)	26.73 ±19.84	31.65 ±23.56	NS
Hospital LOS(days)	126.27 ±149.49	18.00 ±16.29	.011
Number of relapse	1.81 ± 0.98	0.45 ± 0.59	.000

Table 6. Mean values of key base case parameters in the decision-analytic model

Parameter	Clozapine	Risperidone
Initial response rate	0.71	0.69
Relapse rate	0.54	0.58
Probability of hospitalization, Given relapse	0.39	0.43
No relapse rate	0.46	0.42
Switching rate	0.29	0.31
Estimating Cost(₩)		
Hospitalization(for relapse)	5374706	3452506
Outpatient care	4603910	5408714
No relapse	5010679	2779908
Switching	5659608	4036547
Estimating effectiveness(mild disability)		
Hospitalization(for relapse)	0.25	0.51
Outpatient care	0.46	0.39
No relapse	0.66	0.85
Switching	0.37	0.43

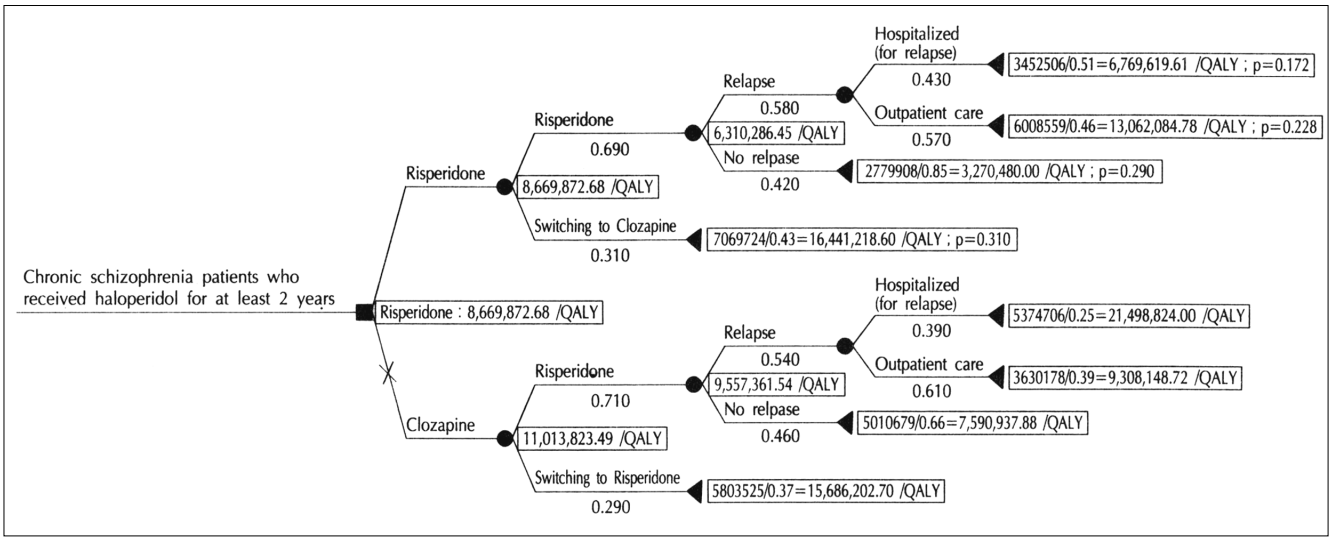

Fig. 1. Decision-analytic tree of risperidone and clozapine in the treatment of "revolving door" schizophrenia for 2 years.

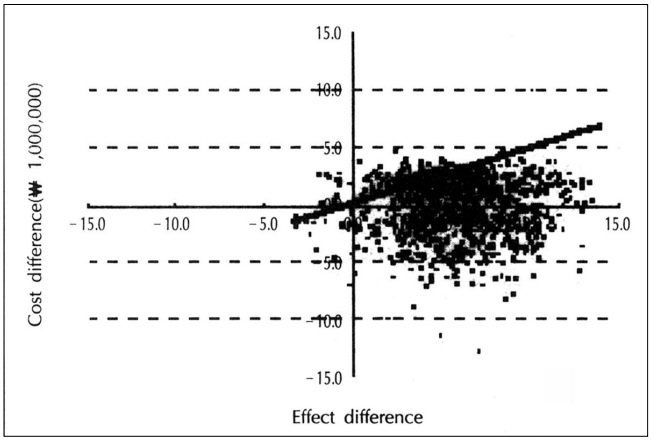

Fig. 2. 1,200 bootstrap replications of cost and effect differences of risperidone on the cost-effectiveness plane.

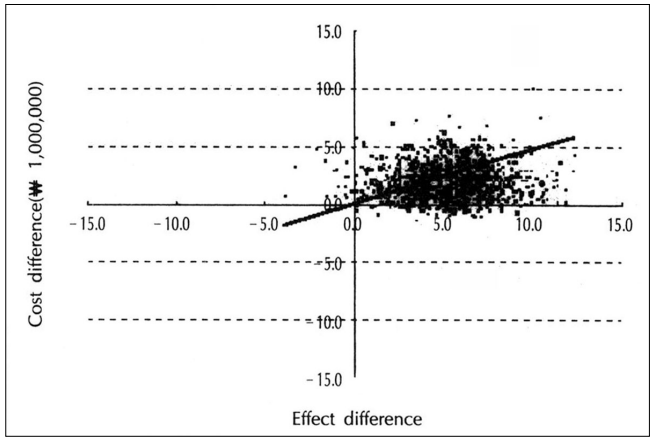

Fig. 3. 1,200 bootstrap replications of cost and effect differences of clozapine on the cost-effectiveness plane

는 표 6에 기술하였다. 1년 정도의 경도의 장해를 나타내는 기간을 얻기 위해 필요한 비용이 리스페리돈의 경우는 8,669,872.68원이었으며, 클로자핀의 경우는 11,013,823.49원으로 리스페리돈이 클로자핀에 비해 보다 적은 비용으로 부가적인 치료 효과를 얻을 수 있는 것으로 나왔다(그림 1).

5. 비용-효과 도면 결과

위의 결과는 리스페리돈과 클로자핀이 기존의 치료법인 할로페리돌에 비해 치료 비용면에서 보다 비싸지만 치료 효과면에서는 보다 효과적인 경우에 해당되어 두 약물은 CE plane에서 QI의 위치에 주로 분포하는 약물에 해당되었다(그림 2, 3). 리스페리돈과 클로자핀의 치료 비용과 치료 효과를 판단하기 위해 1,200번의 bootstrap을 적용하여 ICER와 CE plane을 구성하였다. 리스페리돈의 ICER는 -0.04(95% CI -.1731 to 0.08602)이었으며 클로자핀의 ICER는 2.6455(95% CI -1.7289 to 7.0198)이었다. 할로페리돌을 투여하고 있던 38명의 다른 정신분열병 환자와 가족을 대상으로 한 설문조사에서 부가적인 효과를 얻기 위해 지불할 수 있는 최대 비용인 Rc는 0.48이었다.

보통 ICER가 Rc보다 작으면 새로운 치료법을 받아들여지는데, 리스페리돈의 경우 0.04로 Rc 0.48보다 적었으며 95% CI upper limit의 수치 0.08602보다 적어 리스페리돈의 경우 cost-effective하다고 할 수 있다. 그러나 클로자핀의 경우 Rc보다 ICER가 크므로 새로운 치료법으로 cost-ineffective하다고 할 수 있다. 리스페리돈의 CE plane에서 13개의 bootstrap이 QIV에 위치하여 할로페리돌이 우월한 것처럼 표시되고, 562개의 bootstrap이 QII에 위치하여 리스페리돈이 우월한 것처럼 표시되었다. 나머지 19개의 bootstrap과 606개의 bootstrap은 QIII과 QI에 위치하고 있다. QI에 위치한 bootstrap중 462개가 Rc보다 우측에 위치하고 있어(462+562)/1200=85.3%의 bootstrap이 Rc의 우측에 위치하고 있다.

클로자핀의 CE plane에서 16개의 bootstrap이 QIV에 위치하여 할로페리돌이 우월한 것처럼 표시되고, 81개의 bootstrap이 QII에 위치하여 클로자핀이 우월한 것처럼 표시되었다. 나머지 1개의 bootstrap과 1102개의 bootstrap은 QIII과 QI에 위치하고 있다. QI에 위치한 bootstrap중 676개가 Rc보다 우측에 위치하고 있어 (676+81)/1200=63.1%의 bootstrap이 Rc의 우측에 위치하고 있다.

고 찰

본 연구 결과 할로페리돌을 2년 이상 투여하였던 revolving door schizophrenia 환자에게 비전형적 항정신병약물인 리스페리돈이나 클로자핀으로 교체 투여하는 경우 입원 비용이 감소되었으나 외래 치료 비용의 증가로 인해 총 치료 비용은 오히려 증가하였다.

Addington 등(1993)과 Lindstrm 등(1994)은 리스페리돈 투여로 입원기간의 감소를 보고하였으며 Schiller 등(1996)은 리스페리돈 투여 전의 $7333에 비해 투여 이후 약물 치료 비용이 $9160으로 증가됨을 보고하여 치료 비용의 증가를 보고한 본 연구와 일치하였다.

Davies와 Drummond(1993)는 클로자핀을 투여하는 경우 경도의 장해를 나타내는 기간이 0.4년이며 전형적 항정신병약물에 비해 클로자핀의 치료비용이 높다고 보고하였으며, Frankenburg 등(1992)은 클로자핀이 입원 기간과 입원비용의 감소를 일으킨다고 하였다. 이는 본 연구와 일치하였으나 환자 1명당 치료비의 감소를 보고한 다른 연구들(Meltzer 등 1993)과 일치하고 있지 않다. 그러나 이들 연구에서는 클로자핀 투여를 중단한 경우와 외래 치료를 한 환자들의 치료비용이 포함되지 않아 일반화하는데 문제가 있다. 또한 Meltzer(1993) 등의 연구에서는 클로자핀 치료에 선택되었던 환자들의 기능이 비정상적으로 너무 낮게 측정되었던 환자들이었으며, 입원 기간이나 입원 횟수가 비정상적으로 너무 많았던 환자들을 이었으므로 대상군의 선정 문제가 있다. 본 연구에서는 재발과 입원을 반복하는 revolving door schizophrenia 환자들에서 전형적 항정신병약물에 비해 효과가 우수하다는 클로자핀과 리스페리돈이 실제 임상상황에서는 얼마나 효과적인지, 경제적면은 어떠한지를 비교하였다.

리스페리돈 투여로 인한 총치료 비용은 4,015,046±2,428,017원이었으며 클로자핀의 총치료비용 4,632,606±4,902,686원으로 클로자핀의 치료비용이 높았으며 리스페리돈의 순수증가액은 1,731,718원으로 클로자핀의 1,652,061원보다 높아 할로페리돌에서 클로자핀으로 교체하는 비용이 높은 것처럼 보였다. 이러한 치료 비용의 단순한 비교로 두 약물의 비용효과를 평가할 수는 없으므로 디시젼 트리와 비용효과 도면을 구성하였다. 리스페리돈이나 클로자핀은 할로페리돌에 비해 치료 효과면에서는 우월하지만 치료 비용면에서는 보다 비싸므로 O'Brien 등(1994)이 제시하였던 CE plane에서 QI에 주로 위치하고 있다. 따라서 할로페리돌에서 리스페리돈이나 클로자핀으로 교체 투여하여 얻는 치료 효과의 호전이 치료 비용의 상승을 정당화할 수 있는지 판단하여야 한다. 이러한 판단을 위해 ICER와 Rc를 비교하여야 하는데 보통 ICER가 Rc보다 적으면 새로 도입된 치료법의 적용이 정당화된다. 즉 환자나 가족들이 부가적인 효과를 얻기 위해 지불할 수 있는 최대 비용보다 새로 도입된 치료법에서 계산된 치료 효과의 차이 대 치료 비용의 차이 비가 적어야 한다. 서구 선진국에서는 새로 도입된 치료법이 삶의 질을 한 단계 더 호전시키는데 $200,000정도 드는 경우 새로운 치료법을 받아들인다고 조사되었으나 이것을 국내 의료 상황과 경제상황을 고려할때 그대로 적용하는 것은 무리가 있다.

따라서 본 연구에서는 revolving door schizophrenia 환자로 전형적 항정신병약물인 할로페리돌을 계속 투여하였던 환자들과 가족들을 대상으로 설문 조사를 통해 Rc를 구하였다. 리스페리돈의 ICER는 0.04로 Rc 0.48보다 적었으며 95% CI upper limit의 수치 0.08602보다 적어 리스페리돈의 경우 cost-effective하다고 결론 내리었다. 그러나 클로자핀의 ICER는 2.6455(95% CI -1.7289 to 7.0198)으로 Rc보다 큰 것으로 나타나 cost-ineffective하다고 할 수 있다. CE plane에서 QII에 위치하거나 QI 위치하지만 Rc보다 우측에 위치하는 경우에 해당되면 새로 도입된 치료법이 우수하다고 할 수 있다. 리스페리돈의 경우 85.3%가 Rc의 우측에 표시되고 클로자핀의 경우 63.1%가 Rc의 우측에 위치하고 있어 리스페리돈이 클로자핀보다 우월하다고 할 수 있다. CE plane이나 ICER를 이용한 접근법은 의료정책 입안자들이 의료 재정의 투자 우선 순위를 결정하거나 임상의가 약물의 투여 우선 순위를 결정하는데 이용된다. 따라서 재발과 입원이 반복되는 정신분열병 환자들에서 기존의 항정신병약물에 반응하지 않는 경우 우선적으로 리스페리돈의 사용이 권고된다고 할 수 있다.

또한 디시젼 트리에 따른 비용-효과 분석에서 리스페리돈의 경우 1년의 경도 장해를 나타내는 기간을 위해 필요한 비용이 8,669,872.68원으로 클로자핀의 11,013,823.49원보다 적어 리스페리돈이 클로자핀에 비해 보다 적은 비용으로 부가적인 효과를 얻을 수 있는 것으로 나왔다.

본 연구에서 리스페리돈 투여군과 클로자핀 투여군의 발병 연령, 유병 기간, 입원 횟수, 그리고 재발 횟수 사이에는 유의한 차이가 없었다. 따라서 본 연구에서 대상군의 특성은 비슷하다고 할 수 있다.

치료 비용의 분석에서 약물의 치료 단가 차이가 큰 소화제의 가격은 제외하였으며, 만성 정신분열병 환자들이 외래에서 비전형적 항정신병약물로 교체되는 경우도 많아 항정신병약물의 교

체가 이루어지는 지표 입원으로 인한 치료비의 증가는 혼동 요인이 될 수 있어 제외하였다(Meltzer 1993).

지금까지의 연구들(Addington 등 1993 ; Frankenburg 등 1992 ; Honigfeld와 Patin 1990 ; Lindstrm 등 1994 ; Meltzer 등 1993 ; Revicki 등 1990)에서 비전형적 항정신병약물의 치료 효과 평가를 위해 입원 기간의 감소를 사용하였으나 본 연구에서는 경도의 장해를 나타내는 기간으로 정하였다. 입원 기간의 감소를 치료 효과의 평가에 사용하는 경우 몇 가지 문제점이 있다. 첫째, 조기 퇴원으로 회복기간이 연장됨에 따라 치료비용의 증가가 있으나 절감되었다고 계산될 수 있다(cost shifting). 둘째, 실제로는 퇴원 결정이 오전에 내려지는 경우와 오후에 내려지는 경우 같은 입원 기간임에도 불구하고 입원 비용의 차이가 있을 수 있다. 셋째, 급성기 증상의 관해보다 재발 방지나 삶의 질 호전을 위해 입원 기간이 연장되는 경우가 있을 수 있다. 넷째, 치료 약물의 투여가 비교적 성공적이었으나 불충분한 환자치료자 관계와 같은 외적 요인으로 치료의 질이 저하되어 입원기간이 연장되는 수도 있다. 다섯째, 환자의 상태가 호전되었으나 외래에서 치료 계획이 부적절해서 입원 기간이 연장될 수도 있다(Basskin 1998).

본 연구의 제한점은 표준화된 치료 프로토콜을 적용하지 않았으며 정신분열병의 진행 단계가 같은 대조군이나 짝 지워진 치료군에 대한 비교는 이루어지지 않았다는 점이다. 그러나 본 연구는 임상연구를 위한 인위적인 설정이 아닌 병원에서 실제 환자를 진료한 것에 대한 후향성 병록지 조사로써 실제 병원 상황에서의 비용-효과 분석의 결과로 그 의미가 있다.

결론적으로 최근의 새로운 항정신병약물은 기존의 약물에 비해 단가가 높아 짧게 볼 때는 환자와 가족에게 일시적으로 부담을 주는 것은 사실이지만 그 치료 효과의 우수성으로 치료 비용의 상승을 정당화할 수 있는 약물이다. 또한 리스페리돈이 보다 적은 비용으로 보다 효과적이므로 재발과 입원을 반복하는 만성 정신분열병 환자에서 일차 선택약물로 권고된다고 할 수 있다.

결 론

리스페리돈 투여군과 클로자핀 투여군 간에 발병 연령, 유병기간 등에서 유의한 차이는 없었다. 리스페리돈 투여집단의 경우 입원 기간과 입원 횟수의 감소로 입원치료비의 감소가 있었으나 외래치료비의 증가로 할로페리돌 투여 기간에 비해 총치료비의 증가가 2년 동안 평균 1,731,718원이었다. 클로자핀의 경우에도 평균 1,652,061원의 총치료비 증가가 있었다. 치료 효과가 없거나 비순응으로 리스페리돈에서 클로자핀으로 교체된 경우 치료비용은 평균 5,803,525원이었으며, 그 반대의 경우는 평균 7,069,724원이었다. 리스페리돈의 경우 경도의 장해를 가지는 기간이 할로페리돌 투여기간의 평균 0.42년에서 평균 0.61년으로 증가되었으며, 클로자핀의 경우는 평균 0.27년에서 평균 0.46년으로 증가되었다. 치료 비용과 치료 효과면에서 리스페리돈 투여군과 클로자핀 투여군 간에 유의한 차이는 없었다. 재발과 입원이 반복되는 revolving door schizophrenia 환자에서 디시젼 트리에 따라 치료 비용과 치료 효과를 고려하였을 때 1년 정도의 치료 효과를 얻기 위해 필요한 비용은 리스페리돈의 경우 8,669,872.68원이었으며 클로자핀의 경우는 11,013,823.49원이었다. 두 약물의 cost-effectiveness plane에서 Rc(maximal willingness to pay)보다 ICER(incremental cost-effectiveness ratio)가 작아 보다 경제적이면서 보다 효과적인 비율이 리스페리돈에서는 85.3%, 클로자핀에서는 63.1%이었다.

이러한 연구 결과는 전형적 항정신병약물에서 비전형적 항정신병약물로 교체하는 경우 리스페리돈이 상대적으로 적은 비용으로 보다 효과적이었음을 보여주었다.

중심 단어 : 리스페리돈·클로자핀·비용-효과.

참고문헌

Addington DE, Jones B, Bloom D(1993) : *Reduction of hospital days in chronic schizophrenic patients treated with risperidone : a retrospective study. Clin Ther 15 : 917-926*

Albright PS, Livingstone S, Keegan DL(1996) : *Reduction in healthcare resource utilization and costs following the use of risperidone for patients with schizophrenia previously treated with antipsychotic therapy. Clin Drug Invest 11 : 289-298*

Anderson JP, Bush JW, Chen M, Dolenc D(1986) : *Policy space areas and properties of benefit-cost/utility analysis. JAMA 255 : 794-795*

Andrews G, Hall W, Goldstein G, Lapsley H, Bartels R, Silove D(1985) : *The economic costs of Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 42 : 537-543*

Basskin LE(1998) : *Practical pharmacoeconomics. Advanstar communications, Inc., Ohio, USA*

Black WC(1990) : *The CE plane : A graphic representation of cost-effectiveness. Medical Decision Making 10 : 212-214*

Briggs AH, Wonderling DE, Mooney CZ(1997) : *Pulling cost-effectiveness analysis up by its bootstraps : a non-parametric approach to confidence interval estimation. Health Economics 6 : 327-340*

Carpenter WT, Conley RR, Buchanan RW(1995) : *Patient responses and resource management : another view of clozapine treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 152 : 827-832*

Chaudhary MA, Stearns SC(1996) : *Estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios : An example from a randomized trial. Statistics in Medicine 15 : 1447-1458*

Davies LM, Drummond MF(1993) : *Assessment of costs and benefits of drug therapy for treatment-resistant schizophrenia in the United Kongdom. Br J Psychiatry 162 : 38-42*

Davies A, Langley PC, Kers NA, Catts SV, Lambert T, Schweitzer I(1998)： *Risperidone versus Haloperidol：II. Cost-effectiveness. Clin Ther 20：196-213*

Detsky AS, Naglie IG(1990)： *A clinicians guideline to cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 113：147-154*

Frankenburg FR, Zanarini MC, Cole JO(1992)： *Hospitalization rates among clozapine-treated patients：a prospective cost-benefit analysis. Ann Clin Psychiatry 4：247-250*

Glazer WM(1998)： *Formulary decisions and health economics. J Clin Psychiatry 59(suppl 19)：23-29*

Hargreaves WA, Shumway M(1996)： *Pharmacoeconomics of antipsychotic drug therapy. J Clin Psychiatry 57(suppl 9)：66-76*

Honigfeld G, Patin J(1990)： *A two-year clinical end economic follow-up of patients on clozapine. Hosp Community Psychiatry 41：882-885*

Karlsson G, Johannesson M(1996)： *The decision rules of cost-effectiveness analysis. PharmacoEconomics 9：113-120*

Lindstrm E, von Knorring L, Eberhard G(1994)： *Studies of selected outcomerelated clinical parameters following short-term and long-term treatment with risperidone. Presented at the International College of Neuropsychopharmacology, Washington, DC*

Marder SR, Meibach R(1994)： *Risperidone in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 151：825-834*

Meltzer HY, Cola P, Way L(1993)： *Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. Am J Psychiatry 50：1630-1638*

O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willan A(1994)： *In search of power and significance：issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. Medical Care 32：150-163*

Obenchain RL, Melfi CA, Croghan TW, Buesching DP(1997)： *Bootstrap analyses of cost effectiveness in antidepressant pharmacotherapy. PharmacoEconomics 11：464-472*

Revicki DA, Luce BR, Weschler JM(1990)： *Cost effectiveness of clozapine for treatment resistant schizophrenic patients. Hosp Community Psychiatry 41：850-854*

Rice DP(1999)： *The Economic Impact of Schizophrenia. J Clin Psychiatry 60(suppl)：4-6*

Rice DP, Kelman S, Miller LS(1985)： *The economic Costs of Alcohol and Drug Abuse and Mental illness. Rockville, MD：National Institute of Mental Health*

Ruce BR, Elixhauser A(1990)： *Standards or socioeconomic evaluation of health care products and services. New York, NY Springer-Verlag Psychiatry 41：863-869*

Schiller M, Shumway M, Hargreaves WA(1996)： *Pharmacoeconomics of antipsychotic drug therpay. J Clin Psychiatry 57(suppl)：66-76*

Terkelsen KG, Menihoff A(1995)： *Measuring the cost of schizophrenia：Implication for the post-institutional era in the U.S. Pharmacoeconomics 8：199-222*

Tompson D(1997)： *Cost of switching from neuroleptics to risperidone and clozapine：A pilot study of the San Diego Country Mental Health Services. Clin Drug Invest 14(5)：428-433*

Weiden P, Glazer W(1997)： *Assessment and treatment selection for "revolving door" inpatients with schizophrenia. Psychiatr Q 68(4)：377-392*