



요양급여심사기준 완화에 따른 비스테로이드성 항염제 및 위장관 보호제 처방 변화 및 안정성 분석

한미혜 · 노은선 · 남진현 · 이상원 · 이의경*

성균관대학교 약학대학
(2017년 10월 11일 접수 · 2017년 11월 29일 수정 · 2017년 12월 7일 승인)

Prescribing Pattern and Safety Analysis of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Gastro-Protective Agent following Reimbursement Guidelines Relaxation

Mi Hye Han, Eunsun Noh, Jin Hyun Nam, Sang Won Lee, and Eui-Kyung Lee*

School of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Gyeonggi-do 03063, Republic of Korea
(Received October 11, 2017 · Revised November 29, 2017 · Accepted December 7, 2017)

ABSTRACT

Objective: The prevalence rate of osteoarthritis in Koreans aged 50 years or older is 14.3%, and the total amount of medical costs is more than KRW 1 trillion. Recently, the reimbursement guidelines for osteoarthritis treatment have changed. **Methods:** In this study, we sought to describe prescription patterns of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastro-protective agent (GPA) and analyze the clinical and economic impacts of the new policy using the national health insurance claims data. The incidence of upper gastrointestinal adverse event by policy change was identified through the odds ratio, and changes in medicine and medical costs related to osteoarthritis through mean and median. **Results:** There were 204,552 patients before the reimbursement guidelines relaxation and 239,710 after it, a 17.2% rise. The prescription ratio was 3.3% for the patients prescribed with COX-2 selective NSAIDs alone and 1.3% for those with both COX-2 selective NSAIDs and GPA combination before the reimbursement guidelines relaxation. The reimbursement guidelines relaxation significantly increased their ratios to 6.9% and 2.8%, respectively. Gastrointestinal adverse events significantly reduced by 1.21% after reimbursement guidelines relaxation. The average medicine cost per person increased significantly to KRW 140,291 from KRW 137,323 after the reimbursement guidelines relaxation, while the average medical cost per person slightly decreased from KRW 311,605 to KRW 310,755 after the relaxation, showing no meaningful difference. **Conclusion:** The reimbursement guidelines relaxation may influence on decreasing the upper gastrointestinal adverse event, increasing the medicine costs and maintaining the medical costs for osteoarthritis.

KEY WORDS: Osteoarthritis, reimbursement guidelines, NSAIDs, gastro-protective agent, gastrointestinal adverse event, medical cost

골관절염은 국소적인 관절에 점진적인 관절연골의 소실 및 그와 관련된 이차적인 변화와 증상을 동반하는 질환이다.¹⁾ 시간이 지날수록 점진적으로 악화되는 만성질환으로 40세 이하에서는 드물고 60세 이상에서 매우 높은 유병률을 보인다.²⁾ 2010년 제5기 국민건강영양조사를 바탕으로 한 우리나라 연구에서 무릎이나 고관절에 통증이 있고 켈그렌 로렌스(Kellgren Lawrence) 검사에서 2단계 이상을 기준으로 할 때, 50세 이상

한국 성인의 골관절염 유병률은 14.3%였다. 연령별 골관절염 유병률은 50-59세 5.1%, 60-69세 16.6%, 70-79세 27.7%, 80세 이상 38.6%로 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가했으며, 여성이 남성 보다 4.4배 높은 골관절염 유병률을 보였다.³⁾

미국 류마티스학회(The American College of Rheumatology, ACR), 국제 골관절염 연구학회(The Osteoarthritis Research Society International, OARSI), 삼차 캐나다 합의 집담회 그룹

*Correspondence to: Eui-Kyung Lee, School of Pharmacy, Sungkyunkwan University, 2066 Seobu-ro, Jangan-gu, Suwon, Gyeonggi-do 03063, Republic of Korea
Tel: +82-31-290-7786, Fax: +82-31-299-4379
E-mail: ekyung@skku.edu

(The Third Canadian Consensus Conference Group)에서는 아세트아미노펜이 효과를 나타내지 못하는 골관절염 환자에게 비스테로이드성 항염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs or NSAIDs) 사용을 권고한다.^{4,5,6} 아세트아미노펜에 비해 비선택적 비스테로이드성 항염제(non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs or ns-NSAIDs)와 시클로옥시게나아제-2 선택적 비스테로이드성 항염제(Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs or COX-2 selective NSAIDs)는 관절염 증상 및 기능 개선 효과가 뛰어나다.⁷ ns-NSAIDs와 COX-2 selective NSAIDs의 진통, 항염 효과는 비슷하며 골관절염 개선에 있어서 비슷한 효과를 나타낸다.⁷ 시클로옥시게나아제는 두 개의 아형, 시클로옥시게나아제-1(COX-1)과 시클로옥시게나아제-2(COX-2)로 존재한다.^{8,9} 시클로옥시게나아제-1은 위 혈류와 중탄산염 발생을 촉진시키는 위장 보호 프로스타글란딘의 발생과 신혈류역학 및 혈소판 응집과정 같은 일반적인 신체 기능에 관여한다. 반면에 시클로옥시게나아제-2는 주로 염증과 관계되는 세포(대식세포, 단핵세포, 활액막세포)에서 높게 발현된다.^{10,11} 이론적으로 시클로옥시게나아제-2만을 선택적으로 억제하면 위장관 보호 및 혈소판 기능 방해로 인한 출혈에 영향을 주지 않고 통증 및 항염 작용을 나타낼 수 있다.¹¹)

COX-2 selective NSAIDs와 ns-NSAIDs 제제의 위장관 안전성을 비교한 대부분의 연구는 특정 환자군에서 ibuprofen, diclofenac, naproxen 등의 제한된 NSAIDs와 위장관 보호제 조합으로 진행되었다.^{12,13,14} 2개 이상의 약제 조합의 연구는 찾아볼 수 없었으며, 더욱이 실제 임상에서는 위장관을 보호한다는 근거가 충분하지 않은 제산제가 위장관 보호제 대신 많이 쓰이고 있는 실정이지만 국내에서는 처방 실태 연구조차 없는 상황이다. 2013년 7월 1일, COX-2 selective NSAIDs 제제의 국내 요양급여심사기준이 고시(보건복지부고시 제 2013-103호)되었다. 기존 1. 상부 위장관의 궤양, 출혈, 천공의 치료 기왕력이 확인되는 경우, 2. Steroid제제를 투여중인 경우, 3. 항응고제 투여가 필요한 경우, 4. 기존의 NSAIDs에 불응성인 경우, 5. 대량의 NSAIDs를 필요로 하는 경우 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여한 경우는 NSAIDs 약값 전액을 환자가 부담토록 한 것(보건복지부고시 제 2006-118호, 2007년 1월 1일)에서 연령에 대한 부분이 완화된 것이다. 즉, 교과서 및 국내·외 가이드라인 등을 참조하여 기존 65세 이상의 고령자에서 60세 이상 고령자로 보험급여적용이 변경되었다. 이에 본 연구에서는 COX-2 selective NSAIDs의 요양급여심사기준 중 나이 완화로 인한 월·정책구간별 COX-2 selective NSAIDs 및 ns-NSAIDs와 위장관 보호제의 처방 변화를 분석하고 정책 구간별 위장관 부작용, 의료비를 비교 평가하여 정책결정이 미치는 영향을 알아보고자 한다.

연구 방법

연구 자료

본 연구에서는 2011년 7월 1일부터 2015년 6월 30일까지 4년간의 전국민 '건강보험 청구데이터'를 이용했다. '건강보험 청구데이터'란 요양기관이 의료서비스를 제공한 후 환자의 진료 비용 중 '국민건강보험'이 부담하는 부분에 대해 지급의뢰를 하기 위하여 건강보험심사평가원에 보험급여 청구를 하면서 발생한 자료이다. 청구데이터는 명세서 일반내역(Table 20), 진료내역(Table 30), 수진자상병내역(Table 40), 원외처방상세내역(Table 53)으로 구성되어 있으며 진료 내역(처치, 시술, 검사, 처방전 약 등), 진단명, 보험자 지급 비용, 환자 부담금, 환자 인구 특성, 요양기관 정보 등과 같은 다양하고 방대한 정보를 포함하고 있다.¹⁵ 진단명은 주진단명과 부진단명으로 나누어져 있고 국제표준질병분류체계(International Classification of Disease and Related Health Problems, 10th Revision, ICD-10)를 기본으로 한 한국표준질병·사인분류(Korean Standard Classification of Diseases 6, KCD6)로 입력되어 있다. 2003년도에 실시된 '건강보험 질병코드의 타당도 제고방안 및 자료의 활용 방안 수립 연구'에 따르면, 의료청구데이터상의 진단명 정확성은 주상병의 경우, 입원은 70%, 외래는 56% 일치도를 보였으며, 부상병의 경우, 49%, 38%의 일치도를 보였다. 또한 중증 질환이 경미한 질환보다, 병원이 의원보다 더 높은 정확성을 보였다.¹⁶)

본 연구는 건강보험심사평가원의 보건의료빅데이터센터에서 건강보험청구자료를 기반으로 한 진료정보와 의료자원 등의 데이터를 분석하는 것으로써, 모든 개인정보가 암호화된 환자정보를 제공받았다. 본 연구는 성균관대학교 기관생명윤리위원회로부터 심의를 거쳐 승인 받았다.

연구 대상 및 자료 구축

본 연구대상환자는 NSAIDs를 처방 받은 60-64세 골관절염 환자(KCD6: M15-M19)로 동일 명세서에 골관절염을 진단(주 부상병 5번째까지) 받고 NSAIDs를 30일 이상 연속 처방 받은 경우이다. 연구대상자는 COX-2 selective NSAIDs의 요양급여심사기준 중 기존 65세 이상의 고령자에서 60세이상 고령자로 보험급여적용이 변경된 것을 고려하여, 새로 요양급여심사기준에 포함된 환자로 결정되었다. 만성 질환인 골관절염과 상관 없이 단기적 통증 감소를 위해 NSAIDs를 처방 받는 경우를 배제하기 위해 30일 이상 NSAIDs를 연속 처방한 경우만 포함했다. 연구대상환자로 추출된 환자의 약물사용양상, 상부 위장관 부작용, 의료비 및 환자 특성 등 분석에 필요한 정보를 환자 단위 자료로 구축했다. 환자가 요양급여심사기준 확대 전에만 의료 기록이 있다면 정책구간(전) 군으로, 확대 후에만 의료 기록이 있다면 정책구간(후) 군으로 분류했다. 요양급여

심사기준 확대 전·후 의료 기록이 모두 있다면 확대 시점을 기준으로 나누어 정책구간(전)과 정책구간(후)로 나누어 분석했다. 정책 구간은 요양급여심사기준 확대 전·후 각 2년이다.

연구 대상 약물

연구 대상 약물은 COX-2 selective NSAIDs를 포함한 모든 NSAIDs와 진료지침이나 실제 의료현장에서 빈번하게 사용되는 경구용 위장관 보호제를 포함했다.^{11,17,18)} 연구기간 동안 우리나라에서 처방 가능한 COX-2 selective NSAIDs는 celecoxib가 유일했고, ns-NSAIDs는 아세클로페낙, 멜록시감, 나프록센 등을 포함한다. 안약과 외용제의 경우 위장관계 부작용과 관련성이 있다고 보기 어렵기 때문에 본 연구에서는 경구제만 포함했다. NSAIDs 약물은 ATC code M01A (antiinflammatory and antirheumatic product, non-steroids)에 포함된 약제 중에 우리나라에서 처방 가능한 약제를 모두 포함했다.¹⁹⁾ 위장관 보호제는 미소프로스톨(misoprostol), PPI(proton pump inhibitor, 양성자펌프 억제제), H2RA (H2-receptor antagonist, 히스타민 수용체 길항제), 제산제(antacid)를 포함했다.

통계 분석

연구대상약제 중 NSAIDs는 계열 단위 및 성분 단위로, 위장관 보호제는 계열 단위로 분석했다. NSAIDs 계열은 COX-2 selective NSAIDs와 ns-NSAIDs로, 위장관 보호제는 미소프로스톨, PPI, H2RA, 제산제로 구분했다. ns-NSAIDs 사용은 1개의 ns-NSAIDs 사용과 2개 이상의 ns-NSAIDs 사용 그룹으로 구분했다. 또한, 두 계열 이상의 위장관 보호제를 사용한 경우는 2계열 이상 위장관 보호제로 분류하여 분석했다. 월별 처방 패턴은 빈도분석을 통해 처방 받은 환자수와 백분율을 분석했다. 정책 구간별 처방 패턴은 기술통계분석을 통해 월별 처방 받은 환자 수 평균과 표준편차를 분석하였고 정책구간 전·후로 regimen 처방에 차이가 있는지 알아보았다. 연구대상환자로 결정된 이후 해당 정책 구간에 발생하는 위장관 부작용을 NSAIDs로 인한 부작용으로 조작적 정의하였으며, 상부 위장관 부작용 결과변수는 선행 논문 고찰을 통하여 ICD-10 코드로 정의했다: 위궤양(Gastric ulcer; K25, K5660), 십이지장궤양(Duodenal ulcer; K26, K5660), 소화성궤양(Peptic ulcer; K27), 위공장궤양(Gastrojejunal ulcer; K28), 위염, 십이지장염(Gastritis and duodenitis; K2900, K2901, K2940, K2950, K2941, K2951, K2960, K2961, K2920, K2921, K2970, K2990, K2971, K2991, K2980, K2981, K5281), 토혈, 흑색변(Hematemesis, melena, hemorrhage of the intestinal tract unspecified; K920, K921).²⁰⁾ 상부 위장관 부작용은 빈도분석을 통해 정책구간별 부작용 발생 환자수 및 누적발생률 그리고 정책구간(전) 대비 정책구간(후)의 부작용 발생 교차비와 95% 신뢰구간을 분석했다. 추가적으로 1개 NSAIDs와 2개 이

상의 NSAIDs를 처방했을 때 위장관 부작용의 발생 정도를 비교했다. 환자의 의료비가 정책 구간에 따라 차이가 있는지 요양급여심사기준 완화 전·후 각 2년을 살펴봤다. 골관절염 관련된 약품비는 NSAIDs와 위장관 보호제 비용을 분석하였고 골관절염 관련된 의료비는 주상병과 제 1-4 부상병에 관절염 진단이 있는 명세서의 모든 비용을 보았다. 의료비는 기술통계분석을 통해 평균, 표준편차, 중앙값, IQR을 분석했다. 범주형 변수는 교차분석을 연속형 변수는 독립표본 t-검정을 사용했다.

모든 통계 분석에서 유의 수준은 0.5%로 하였고, SAS Enterprise Guide 6.1(SAS Institute, Inc., Cary, NC)을 이용하여 수행되었다.

연구 결과

연구대상자 특성

골관절염을 진단받고 관절염 치료제를 30일 이상 복용한 60-64세 노인은 정책구간 전·후 각각 204,552명, 239,710명이다. 남성의 비율은 정책구간(전)(27.4%)과 비교해 정책구간(후)(27.8%)에 0.4%p 증가했다(p=0.0014). 의료보장 형태는 정책

Table 1. Characteristics before and after reimbursement guidelines relaxation

	Before	After	p-value
	N (%)	N (%)	
N	204,552 (100.0)	239,710 (100.0)	
Sex, n			0.0014
Male	56,051 (27.4)	66,716 (27.8)	
Female	148,501 (72.6)	172,994 (72.2)	
Age, yr			<.0001
mean (±SD)	61.9±1.48	61.8±1.48	
Insurance type, n			<.0001
National health insurance	188,318 (92.1)	224,535 (93.7)	
Medical aid	16,234 (7.9)	15,175 (6.3)	
Patient type, n			0.4961
Out-patient	198,060 (96.8)	232,188 (96.9)	
In-patient	6,492 (3.2)	7,522 (3.1)	
Hospital type, n			<.0001
High level general hospital	26,026 (12.7)	34,209 (14.3)	
General hospital	44,343 (21.7)	49,984 (20.9)	
Hospital	39,004 (19.1)	47,962 (20.0)	
Clinic	95,179 (46.5)	107,555 (44.9)	
Hospital location, n			<.0001
Metropolitan	124,550 (60.9)	143,746 (60.0)	
Rural area	80,002 (39.1)	95,964 (40.0)	

Abbreviations: SD (Standard Deviation)

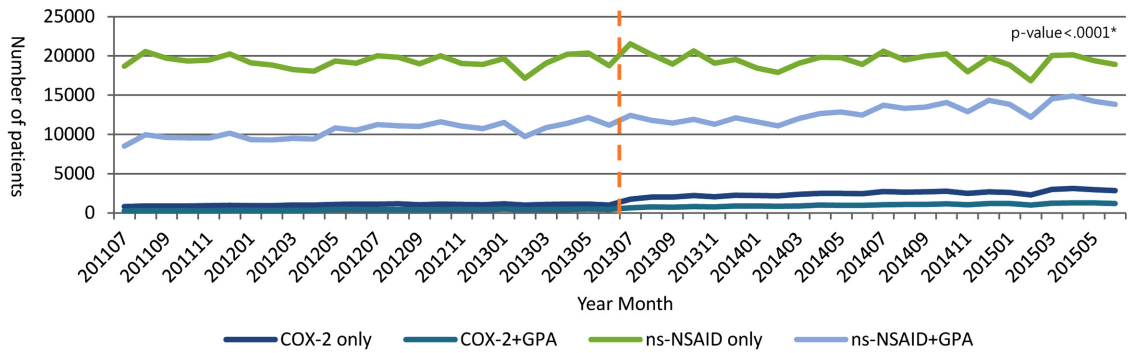


Fig. 1. Monthly prescribing pattern by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastro protective agent combination regimens. Abbreviations: COX-2 (COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs); GPA (gastro protective agent); ns-NSAIDs (non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs). * Chai-square test

구간(전)에는 건강보험이 92.1%, 의료급여 7.9%에서 정책구간(후)에 건강보험 93.7%, 의료급여 6.3%로 정책구간(후)에 건강보험 환자가 1.6%p 증가했다($p < .0001$). 정책구간(전)과 정책구간(후) 외래환자는 각각 96.8%, 96.9%로 대다수의 환자가 외래 환자였으며, 정책구간(후) 상급종합병원과 병원의 비율은 정책구간(전)보다 각각 1.6%p, 0.9%p 높아졌다($p < .0001$). 도시에 위치한 병원이용률은 정책구간(전)(60.9%) 보다 정책구간(후)(60.0%)에 0.9%p 낮아졌다($p < .0001$).

월·정책 구간별 처방 패턴 변화

요양급여심사기준 변경 시점(2013년 7월1일)을 기준으로 COX-2 selective NSAIDs 단독, COX-2 selective NSAIDs와 위장관 보호제 병용처방이 유의하게 증가했다. 급여기준 변경 전월(2013년 6월)의 COX-2 selective NSAIDs 단독, COX-2 selective NSAIDs와 위장관 보호제 병용처방을 받은 환자 수는 각각 1,011명, 450명이었으나 급여기준 변경 해당월(2013년 7월)에는 각각 1,756명, 651명으로 1달 사이에 환자수가 73.7%, 44.7% 증가했다. 반면 ns-NSAIDs 단독 및 ns-NSAIDs와 위장관 보호제 병용처방을 받은 환자의 경우는 각각 18,785명에서 21,549명으로 14.7%, 11,162명에서 12,417명으로 11.2% 증가하는데 그쳤다(Figure 1).

Table 2는 정책구간 전·후 월별 환자 수의 평균을 regimen 별로 비교한 것이다. 연구대상 환자 중, 정책구간(전)의 COX-2 selective NSAIDs 단독 처방 환자(3.3%), COX-2 selective NSAIDs와 위장관 보호제 병용처방 환자(1.3%)의 비율은 정책구간(후)에 각각 6.9%, 2.8%으로 2배 이상 증가했다. 반면, ns-NSAIDs 단독 처방 환자 비율은 62.0%에서 54.3%로 감소, ns-NSAIDs와 위장관 보호제 병용처방 환자 비율은 33.5%에서 36.0%로 소폭 상승했다. COX-2 selective NSAIDs와 위장관 보호제 병용 regimen 중 구성비 증가율을 살펴보면 PPI와

병용이 유의하게 49.0% 증가했다. ns-NSAIDs 단독 처방 받은 월평균 환자 수는 정책구간(전) 19,287명에서 정책구간(후) 19,428명으로 소폭 증가했다. 하지만 정책구간 전·후 환자 수가 각각 204,552명, 239,710명으로 17.2% 증가한 것을 고려하면, 전체 중 구성비는 12.4% 감소했다. 1개 ns-NSAIDs regimen에서 월평균 환자 비율이 높은 약제는 avocado and soybean oil, unsaponifiables(정책구간(후) 구성비: 36.8%) > other antiinflammatory and antirheumatic agent, non-steroids (18.4%) > meloxicam(12.0%) > aceclofenac(11.9%) > diacerein (8.9%)순이다. ns-NSAIDs 단독군 중 avocado and soybean oil, unsaponifiables과 other antiinflammatory and antirheumatic agent, non-steroids 성분만이 정책구간 전·후에 구성비가 증가했다. 2개 이상 ns-NSAIDs regimen에서 월평균 환자 비율이 높은 약제는 meloxicam+diacerein (11.6%) > Aceclofenac+other antiinflammatory and antirheumatic agent, non-steroids (9.4%) > Meloxicam+other antiinflammatory and antirheumatic agent, non-steroids(8.1%) > Aceclofenac+diacerein (7.3%) > Meloxicam+avocado and soybean oil, unsaponifiables (7.2%)순이었다.

1개 ns-NSAIDs 처방 받는 환자 중에 가장 빈번하게 처방된 avocado and soybean oil, unsaponifiables(36.8%)와 other antiinflammatory and antirheumatic agent, non-steroids(18.4%)는 2개 이상 ns-NSAIDs regimen에서도 상위 10 순위 중 8개에서 적어도 한 성분을 포함하고 있었다. Avocado and soybean oil, unsaponifiables(112201ATB, 아보카도소야불검화정량추출물)과 other antiinflammatory and antirheumatic agent, non-steroids(416601ATB, 위령선·팔루근·하고초·에탄올엑스; 618201ATB, 당귀·목과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화 25% 에탄올연조엑스)은 생약 조성물 약제이다. 우리나라에서는 골관절염 치료를 위해 NSAIDs

Table 2. Monthly mean of number of patients by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastro protective agent combination regimens before and after reimbursement guidelines relaxation

	Before			After			IR (%) (B)/(A)	p-value
	mean	SD	% (A)	mean	SD	% (B)		
COX-2 only	1,026	104.0	3.3*	2,477	346.1	6.9*	209.9	<.0001
COX2+GPA	395	70.4	1.3*	1,005	184.9	2.8*	221.3	<.0001
COX-2+misoprostol	5	3.0	1.3	7	2.1	0.7	55.7	0.0066
COX-2+PPI	92	24.2	23.4	350	88.5	34.9	149	<.0001
COX-2+H2RA	213	39.6	53.9	507	98.3	50.4	93.6	<.0001
COX-2+antacid	56	9.2	14.1	82	12.0	8.1	57.7	<.0001
COX-2+multiple GPA	29	6.1	7.3	58	11.1	5.8	79.6	<.0001
ns-NSAIDs only	19,287	794.6	62.0*	19,428	1,010.3	54.3*	87.6	
Single ns-NSAIDs	13,316	740.5	69.0 [#]	13,958	683.3	71.8 [#]	104.1	0.3248
1 st Avocado and soyabean oil, unsaponifiables	3,481	655.9	26.1	5,134	498.0	36.8	140.7	<.0001
2 nd Other antiinflammatory and antirheumatic agent, non-steroids	2,207	217.0	16.6	2,570	153.0	18.4	111.1	<.0001
3 rd Meloxicam	2,135	126.4	16.0	1,682	156.1	12	75.2	<.0001
4 th Aceclofenac	1,700	109.6	12.8	1,654	131.8	11.9	92.8	0.1962
5 th Diacerein	1,233	74.1	9.3	1,243	73.5	8.9	96.2	0.648
6 th Propionic acid derivatives	845	138.4	6.3	751	106.1	5.4	84.8	0.011
7 th Chondroitin sulfate	372	194.2	2.8	331	34.0	2.4	84.8	0.3129
8 th Nabumeton	288	25.7	2.2	236	25.0	1.7	78.2	<.0001
9 th Glucosamin	662	718.8	5.0	1	0.4	0	0.2	0.0016
10 th Morniflumate	142	27.2	1.1	58	15.3	0.4	39.0	<.0001
More than 2 ns-NSAIDs	5,972	733.4	31.0 [#]	5,470	431.7	28.2 [#]	90.9	0.8253
1 st Meloxicam+diacerein	803	52.2	13.5	634	103.6	11.6	86.2	<.0001
2 nd Aceclofenac+other antiinflammatory and antirheumatic agent, non-steroids	473	48.2	7.9	512	40.7	9.4	118.0	0.0046
3 rd Meloxicam+other antiinflammatory and antirheumatic agent, non-steroids	395	46.9	6.6	442	44.2	8.1	122.1	0.0009
4 th Aceclofenac+diacerein	432	28.4	7.2	399	29.0	7.3	100.9	0.0002
5 th Meloxicam+avocado and soyabean oil, unsaponifiables	413	51.4	6.9	397	33.6	7.2	104.7	0.1872
6 th Other antiinflammatory and antirheumatic agent, non-steroids+diacerein	325	24.1	5.4	361	26.8	6.6	121.2	<.0001
7 th Aceclofenac+avocado and soyabean oil, unsaponifiables	311	64.6	5.2	366	35.1	6.7	128.3	0.0009
8 th Propionic acid derivatives+other antiinflammatory and antirheumatic agent, non-steroids	323	40.7	5.4	295	34.8	5.4	99.5	0.0119
9 th Other antiinflammatory and antirheumatic agent, non-steroids+avocado and soyabean oil, unsaponifiables	227	54.2	3.8	380	32.5	6.9	182.7	<.0001
10 th Glucosamin+chondroitin sulfate	401	518.1	6.7	2	0.6	0	0.5	0.0021
ns-NSAIDs+GPA	10,417	941	33.5*	12,881	1,118.7	36.0*	107.5	
Single ns-NSAIDs+GPA	6,139	629.8	58.9 [§]	7,536	644	58.5 [§]	99.3	0.1509
ns-NSAIDs+misoprostol	75	11.8	1.2	51	9.5	0.7	55.4	<.0001
ns-NSAIDs+PPI	821	203.5	13.4	1,839	400.5	24.4	182.4	<.0001
ns-NSAIDs+H2RA	3,919	446.4	63.8	4,428	277.6	58.8	92.1	<.0001
ns-NSAIDs+antacid	899	68.7	14.6	675	64.3	9	61.2	<.0001
Ns-NSAIDs + multiple GPA	227	24.6	5.3	288	40.1	5.4	101.7	<.0001
ns-NSAIDs+multiple GPA	425	29.5	6.9	543	67.7	7.2	104.0	<.0001

Table 2. Monthly mean of number of patients by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastro protective agent combination regimens before and after reimbursement guidelines relaxation (continued)

More than 2 ns-NSAIDs+GPA	4,277	332.7	41.1 [§]	5,345	485.2	41.5 [§]	101.1	0.1644
ns-NSAIDs + misoprostol	33	9.6	0.8	25	4.1	0.5	60.1	0.0005
ns-NSAIDs + PPI	514	139	12.0	1,243	285.2	23.3	193.5	<.0001
ns-NSAIDs + H2RA	3,023	239	70.7	3,412	240.5	63.8	90.3	<.0001
Ns-NSAIDs + antacid	480	70.7	11.2	377	24.6	7	62.8	<.0001

Abbreviations: IR (Increase rate); SD (Standard Deviation); COX-2 (COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs); GPA (gastro protective agent); ns-NSAIDs (non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs); PPI (proton pump inhibitor); H2RA (histamine 2 receptor agonist)
 *Percentage among COX-2 only, COX-2+GPA, ns-NSAIDs only, ns-NSAIDs+GPA; #Percentage among ns-NSAIDs; §Percentage among ns-NSAIDs+GPA; No sign: percentage among each category

중 생약 조성물 약제가 가장 빈번하게 처방되는 것을 알 수 있다. 글루코사민(glucosamine)의 경우, 2012년 3월 1일 비급여로 전환되면서 급격하게 감소했다.

전체 ns-NSAIDs+위장관보호제를 처방 받은 월평균 환자수를 비교하면, 정책구간(전)에는 10,417명에서 정책구간(후)에는 12,881명으로 전체 환자 중 구성비는 7.5% 증가했다.

위장관 부작용 발생 변화

상부 위장관 부작용 진단을 받은 환자는 정책구간(전)에 204,552명 중 66,482명(32.5%), 정책구간(후)에 239,710명 중 74,910명(31.3%)으로 정책구간(후)에 유의하게 감소했다(교차비: 0.94, 95% CI: 0.932-0.96). 2011년 7월부터 2015년 6월까지 4년 동안 1개의 NSAIDs 처방군과 2개 이상 NSAIDs 처방군의 상부 위장관 부작용 발생 위험을 비교했을 때, 1개 NSAIDs 처방군에서는 30.3%, 2개 이상 NSAIDs를 처방군에서는 34.4%로 2개 이상 NSAIDs 처방군에서 유의하게 상부위장관 누적발생률이 높았다(교차비: 1.22(1.06-1.24))(Table 3).

의료비 변화

골관절염 관련된 약품비는 정책구간(전)에는 환자 한 명당 평균 137,323원에서 정책구간(후)에는 140,291원으로 유의하게 늘어났다. 그러나 골관절염 관련된 의료비는 정책구간(전)에는 311,605원, 정책구간(후)는 310,755원으로 유의하게 차이가 나지 않았다(Table 4).

Table 3. Upper gastrointestinal adverse event

(A) Before versus after reimbursement guidelines relaxation

Before	After	Odds ratio (95% CI)	p-value
N (%)	N (%)	(Ref=before)	
66,482 (32.5)	74,910 (31.3)	0.94 (0.93-0.96)	<.0001

(B) Single NSAIDs versus more than 2 NSAIDs

Single NSAIDs	More than 2 NSAIDs	Odds ratio (95% CI)	p-value
N (%)	N (%)	(Ref=single NSAIDs)	
77,116 (30.3)	64,276 (34.4)	1.22 (1.06-1.24)	<.0001

Abbreviations: NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)

고 찰

본 연구에서는 COX-2 selective NSAIDs의 요양급여심사기준 중 나이 완화에 인한 COX-2 selective NSAIDs 및 ns-NSAIDs와 위장관 보호제의 처방 변화와 위장관 부작용, 의료비를 비교 평가하여 정책결정이 미치는 영향을 알아보고자 요양급여심사기준 확대 전·후 2년 동안(2011년 7월 1일부터 2015년 6월 30일까지)의 전국민 ‘건강보험 청구데이터’를 이용했다.

정책구간(후)에 COX-2 selective NSAIDs 단독 및 위장관 보호제 병용처방 환자 비율이 2배 이상 증가했다. 연구 대상자 연령 모든 환자에게 급여가 가능해진 것이 주요한 영향을 미친 것으로 고려된다. 하지만, ns-NSAIDs 사용군에 비해 여전히 적은 환자가 COX-2 selective NSAIDs를 처방(9.7%) 받고 있었다. 전체 환자 중에 ns-NSAIDs 단독 처방 받은 환자 구성비는 12.4% 감소했다. 이 환자 중, 1개 ns-NSAIDs 처방 받은 환자 구성비는 4.1% 증가했지만 2개 이상 ns-NSAIDs를 처방 받은 환자 구성비는 상대적으로 9.1% 감소했다. 이는, 두 가지 NSAIDs를 함께 사용할 시 특별한 이점이 나타나지 않고 오히려 부작용의 위험만 증가시킨다는 것을 고려하여 실제 임상에서 2개 이상 ns-NSAIDs의 처방이 점차 줄어드는 것으로 보여진다.⁷⁾

COX-2 selective NSAIDs, ns-NSAIDs 에서 위장관 보호제 처방 패턴 변화는 비슷했다. 가장 많은 환자에서 NSAIDs와 함께 처방 받는 약제는 H2RA로 정책구간(후)에 COX-2 selective NSAIDs(50.4%), 1개의 ns-NSAIDs(58.8%), 2개 이상의 ns-NSAIDs(63.8%)에서 모두에서 과반 이상을 차지하였고, 가장 많은 구성비 증가율을 보인 약제는 PPI였다. H2RA 표준 용량은 소화성궤양의 일차 혹은 이차 예방에 권고하지 않으며 위궤양 예방에 효과가 적다.^{21,22)} PPI의 경우 상부 위장관 합병증 예방에는 도움이 되지만 하부 위장관 합병증 예방에는 도움이 되지 않는다.²²⁾ 하지만 H2RA보다 효과가 우수한 것으로 인정되고 있다.²³⁾ 큰 구성비 감소율을 보인 제산제는 상부위장관 증상을 차폐함으로써 NSAIDs를 단독 투여하는 경우에 비하여 궤양 합병증의 빈도를 2배 증가시킨다.⁷⁾ 정책구간 전·후

Table 4. Drug and medical cost before and after reimbursement guidelines relaxation

	Before		After		Diff (B)-(A)	p-value
	mean (\pm SD) (A)	Median (IQR)	mean (\pm SD) (B)	Median (IQR)		
Drug cost (KRW)	137,323 (\pm 179,016)	71,700 (32,144-168,388)	140,291 (\pm 181,668)	73,680 (32,400-173,040)	2,968	<.0001
Medical cost (KRW)	311,605 (\pm 1,316,511)	48,830 (20,780-112,395)	310,755 (\pm 1,313,322)	51,295 (21,940-116,340)	-849	0.8301

Diff: mean difference between before and after reimbursement relaxation

Drug cost: NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) and GPA (gastro protective agent) cost from claim statement when patient was diagnosed with osteoarthritis (ICD 10: M15-M19) and prescribed NSAIDs more than 30 days

Medical cost: total medical cost from claim statement with osteoarthritis (ICD-10: M15-M19)

PPI 병용처방의 증가와 제산제 병용처방이 감소로부터 선행 연구나 진료지침에서 권고하는 있는 방향으로 실제 임상 패턴이 바뀌고 있다는 것을 확인할 수 있었다. 미소프로스톨의 월별 환자수 평균은 정책구간(후)에 COX-2 selective NSAIDs 군에서는 7명, 1개의 ns-NSAIDs군에서는 51명, 2개 이상의 (ns)-NSAIDs군에서는 25명으로 매우 미비했다. 미소프로스톨의 부작용이 30% 정도 보고된다.²⁴⁾ 높은 부작용 발생률 때문에 실제 임상 현장에서 미소프로스톨의 처방이 낮은 것으로 해석된다(Table 2).

대규모 무작위 임상 시험에서 ns-NSAIDs 보다 COX-2 selective NSAIDs의 위장관 안전성이 뛰어나다고 기술하고 있다.^{12,13,14)} 급여기준 변경 이후에 COX-2 selective NSAIDs 군의 구성비가 COX-2 selective NSAIDs 단독군은 109.9%, COX-2 selective NSAIDs와 위장관 보호제 병용군은 121.3% 증가한 것을 고려하면 위장관 부작용 감소에 COX-2 selective NSAIDs의 급여 기준 변경이 영향을 미친 것으로 고려된다.

상부 위장관 부작용은 1개 NSAIDs 처방(30.3%)시 보다 2개 이상 NSAIDs를 처방(34.4%)시에 유의하게 증가했다. 선행 연구에서 두 가지의 NSAIDs를 함께 사용할 시 부작용의 위험이 증가한다고 발표한 것과 유사하게 우리나라 골관절염 환자에서도 2개 이상 NSAIDs 처방 시 상부 위장관 부작용이 높게 나타나는 것을 확인할 수 있었다.⁷⁾

골관절염 관련된 약품비는 정책구간(전)에 환자 한 명당 평균 137,323원에서 정책구간(후)에는 140,291원으로 유의하게 늘어났다. 그러나 골관절염 관련된 의료비는 정책구간(전)에 311,605원, 정책구간(후)는 310,755원으로 유의하게 차이가 나지 않았다. COX-2 selective NSAIDs는 ns-NSAIDs와 비교해서 약제의 가격이 높은 수준이다. Celecoxib 약가는 대부분의 연구 기간 동안 973원이었고 2015년 6월 21일 제너릭 출시로 인해 681원으로 하향 조정되었다. ns-NSAIDs의 가장평균가(2011년 하반기²³⁾, 2015년²⁴⁾)는 단일제로 가장 많이 사용되는 avocado and soybean oil, unsaponifiables 300 mg(479원, 412원)과 other antiinflammatory and antirheumatic agent, nonsteroids(245원-405원, 174원-458원)의 가격은 celecoxib 보다 낮

은 수준이다. Meloxicam 15 mg(625원, 411원), aceclofenac 200 mg(558원, 414원) 가격 역시 낮다. COX-2 selective NSAIDs를 처방 받는 환자가 늘어나면서 약품비가 함께 증가한 것으로 보인다. 미국에서 진행된 청구 데이터를 이용한 연구에서는 골관절염과 류마티스관절염 환자를 대상으로 celecoxib가 급여 제한이 있는 군과 제한이 없는 군에서 심각한 위장관 부작용 발생과 관련된 의료비 비교했다. 제한이 없는 그룹에서 celecoxib의 사용이 2배 높게 나타났다. 심각한 위장관 부작용은 급여 제한이 있는 그룹에서 높게 나타났으며 (5.4% vs 4.6%, p<.001) 위장관 부작용과 관련된 보정된 평균 비용은 급여 제한이 있는 군에서 15배 이상 높게 나타났다 (\$1559 vs \$101).²⁵⁾ 선행 연구를 통해 본 연구에서도 골관절염 관련된 약품비가 늘어났는데도 불구하고 골관절염 관련된 의료비가 증가하지 않은 것은 위장관 부작용이 줄어든 것이 하나의 요소로 고려될 수 있다고 생각된다.

비스테로이드성 항염제는 골관절염 뿐 아니라 류마티스관절염, 강직척추염, 치통, 외상 후 생기는 염증 등 광범위하게 사용된다. 따라서, 골관절염 환자의 비스테로이드성 항염제를 복용이 골관절염 치료 목적이라고 단정할 수 없다. 이에 본 연구에서는 만성 질환인 골관절염과 상관 없이 단기적 통증 감소를 위해 NSAIDs를 처방 받는 경우를 배제하기 위해 30일 이상 NSAIDs를 연속 처방한 경우만 포함하여 보완할 수 있도록 했다. 또, 건강보험청구데이터는 진료비 청구를 목적으로 하기 때문에 비급여 항목이 불포함 되었고 진단명이 정확하지 않을 수 있다. 다른 나라에서 진행된 진단명 일치도 연구를 살펴보면 상부 위장관 출혈과 이차 소화궤양의 양성예측치 및 민감도는 각각 85.2%(95%CI: 80.2%-90.2%)와 77.1%(95%CI: 69.1%-85.2%)이다.²⁶⁾ 위장관 부작용은 증상만으로 진단하기 어렵다는 것을 고려했을 때 실제 발생한 것 보다 낮게 진단되었을 수 있다. COX-2 selective NSAIDs 제제의 요양급여심사 기준은 연령을 포함한 5개의 임상적 기준으로 이루어져 있다. 본 연구에서는 환자의 연령이 완화된 부분을 고려하여 분석이 진행되었고, 연령 외의 5개의 임상적 기준에 부합하느냐에 대한 부분은 제외되었다. 이 5가지 임상적 기준에 대한 영향을

확인하기 위해서는 추가적인 연구가 이루어져야 한다. 본 연구는 요양급여심사기준이 변경된 환자만을 연구 대상으로 하여 비교군이 없기 때문에 처방 형태의 변화가 정책변화의 영향만이라고 설명하기 어려울 수 있다. 마지막으로 해당 연구는 요양급여심사기준 전·후를 중심으로 비교되었으나 COX-2 selective NSAIDs와 ns-NSAIDs의 약가 차이 그리고 GPA의 위장관 보호 역할의 특성을 고려하여 COX-2 selective NSAIDs군과 ns-NSAIDs군의 의료비 차이와 GPA를 처방 받은 군과 그렇지 않은 군의 상부 위장관 부작용 발생률을 추가 연구하는 것이 필요하다.

결 론

건강보험청구데이터를 이용하여 요양급여심사기준 변경이라는 정책변화로 인한 NSAIDs 및 위장관 보호제 처방 변화, 부작용 누적발생률, 의료비를 분석했다. 본 연구를 통해서 COX-2 selective NSAIDs의 급여 완화 이후 COX-2 selective NSAIDs 처방 및 PPI 병용처방의 증가와 제산제 병용처방의 감소를 확인하였고, 우리나라 비스테로이드성항염제와 위장관 보호제와 병용처방 실태를 파악했다. 또, COX-2 selective NSAIDs 급여 완화 이후 상부위장관 부작용이 1.2%p 감소하였고, 의료비는 정책 시행 전·후 큰 변화가 없는 것을 확인했다.

참고문헌

1. Lim HC. Osteoarthritis, degenerative arthritis. In; The Korean Orthopaedic Association, Orthopaedics, 7e: Chosineuihaksa, 2013:317-26.
2. Lee CK. Rheumatism. In; Korean College of Rheumatology, KCR Textbook of Rheumatology, 1e: Koonja, 2014:275-314.
3. Kim HR, Kim EJ. Prevalence of osteoarthritis and its affecting factors among a Korean population aged 50 and Over. J Korean Public Health Nurs 2013;27(1):27-39.
4. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American college of rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res 2012;64(4):465-74.
5. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee Osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014;22:363-88.
6. Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, et al. An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal antiinflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference. J Rheumatol 2006;33(1):140-57.
7. L MP. Rheumatologic disorder. In; Joseph TD, Robert LT, Gary CY et al, Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8e: McGraw-Hill Education, 2011:1559-632.
8. Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, et al. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. J Biol Chem 1991;266:12866-72.

9. O'Banion MK, Sadowski HB, Winn V, et al. A serum- and glucocorticoid-regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-related protein. J Biol Chem 1991;266:23261-7.
10. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, et al. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:2692-6.
11. Song YJ, HA CW. The use of COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Knee Surgery & Related Res 2009;21(2):84-92.
12. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000;284(10):1247-55.
13. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. Am J Med 2006;119(3):255-66.
14. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet 2010;376(9736):173-9.
15. JA Kim, Kim LY. Introduction and utilization of Health Insurance Review and Assessment Service claim data for medical health research. Obstructive Lung Disease 2014;02(01):3-9.
16. Park BJ, Jung JH, Park KD, et al. Study on Diagnosis Accuracy for Health Insurance Claims data in Korea, report to Health Insurance Review and Assessment Services. Medical School of Seoul National University. 2003.
17. Lee JH, Lee YC, Jeon SW, et al. Guidelines of Prevention and Treatment for NSAID-related Peptic Ulcers. The Korean Journal of Gastroenterology 2009;54:309-17.
18. Korean Knee Society Subcommittee on Osteoarthritis. Guidelines for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee 2010;20(1):69-74.
19. Neubert A, Verhamme K, Murray ML, et al. The prescribing of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric primary care in the UK, Italy and the Netherlands. Pharmacological Research 2010;62(3):243-8.
20. Chang CH, Chen HC, Lin JW, et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan. Pharmacoepidemiology and drug safety 2011;20:763-71.
21. Cho JW, Lee ES, Shin WG. Evaluation of NSAID Usage and Appropriateness for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. Korean J Clin Pharm 2012;22(3):211-9.
22. Baek SH, Kim SY. Pharmacologic treatment of osteoarthritis. J Korean Public Health Nurs 2013;56(12):1123-31.
23. Weighted average price of drugs in 2011 2nd half. Available from http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA030017000000&cmsurl=/cms/medi_info/03/06/06/1211003_27001.html. Accessed Dec 6, 2016.
24. Weighted average price of drugs in 2015. Available from http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA030017000000&cmsurl=/cms/medi_info/03/06/06/1345492_27001.html. Accessed Dec 6, 2016.
25. Louder AM, Joshi AV, Ball AT, et al. Impact of celecoxib restrictions in medicare beneficiaries with arthritis. Am J Manag Care 2011;17(7):503-12.
26. Quan S, Frolkis A, Milne K, et al. Upper-gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer disease: Incidence and outcomes. World J Gastroenterol 2014;20(46):17568-77.