

골다공증 치료약제의 비용-효과 분석

임 지 영, 권 순 만[†]
서울대학교 보건대학원 보건정책관리학과

<Abstract>

A Cost-effectiveness Analysis of the Medication for Osteoporosis

Ji Young Lim, Soon Man Kwon
School of Public Health, Seoul National University

The purpose of this study is to analyze the cost-effectiveness of four medications for treating and preventing osteoporosis -HRT therapy(conjugated equine estrogen 0.625mg for 25 days and medroxyprogesterone acetate 5mg for 01112 days), Alendronate(10mg and 5mg), Active Vitamin D(Calcitriol), and Calcium. Total costs include the direct medical cost -examination fee, consultation fee, prescription fee, fee for preparing medications, and the price of pharmaceuticals- and the indirect cost of patients such as traffic expenses and time cost. In addition, the costs of monitoring in adverse reactions are added. The effects of four medications are expressed as BMD(Bone Mineral Density) percent change measured by DEXA(Dual Energy X-ray Absorptiometry) in lumbar spine(L2-L4) and femoral neck site. A mixed model based on meta analysis provides the estimates of effectiveness, which are then applied to the hypothetical cohort consisting of postmenopausal women at the age of 50-59. HRT therapy is the most cost-effective medication at 172,433.64 won (lumbar spine site) and 546,328.28 won (femoral neck site) per BMD percent change for osteoporosis. Alendronate 10mg is more cost-effective than Alendronate 5mg as 345,971.23 won and 378,441.63 won per lumbar BMD percent change at 0.991g/cm², respectively. Alendronate

[†] 교신저자 : 권순만(02-740-8875, kwons@snu.ac.kr)

10mg is more cost-effective than Alendronate 5mg as 1,329,257.89 won and 1,467,291.23 won per femoral neck BMD percent change at 0.834g/cm², respectively.

Key Words : Cost-effective analysis, osteoporosis

I. 서 론

골다공증은 노령화 사회의 주된 질환으로 조용한 도둑이라고 일컫는 것처럼 골절이 발생하기 전까지 자각 증상이 없어 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등 다른 만성 질환에 비해 상대적으로 관심을 적게 기울여 왔다. 골다공증이 계속 진행되면 키가 작아지고 등뼈가 볼록 튀어나오며 허리가 짧아지고 앞가슴 뼈가 늘어지는 전형적인 노인체형으로 변하며, 만성 요통의 원인이 되기도 한다.

WHO guideline(1998)은 1990년에 전 세계적으로 130만-160만 명이 대퇴관절 골절로 이환되었으며, 이 수치는 노년층이 늘어날수록 더욱 증가될 것이라고 보고했다. 1990년에서 2025년 사이에 대퇴관절 골절 인구는 50세 이상 남자의 경우 유럽에서 150%, 다른 지역에서 200%이상 증가를 나타내고, 여자의 경우 유럽에서 131-140%, 북미에서 183%, 다른 지역에서 200%이상을 나타내고, 특히 아시아의 경우 그 증가가 두드러져서 2025년까지 전 세계 6백만 대퇴관절 골절환자의 가장 많은 환자가 아시아에서 발생할 것이라고 보고했다. 미국 골다공증재단(National Osteoporosis Foundation)의 자료(Ray, et al., 1997)에 의하면 1995년 미국 45세 이상 인구에서 골다공증성 골절로 소요되는 의료비가 138억 달러로 이중 여성이 80.4%, 남성이 19.6%를 차지하였다. 의료비 중 입원비로 62.4%, 간호요양원 비용으로 28.2%, 외래진료비로 9.4%가 지출되었고, 대퇴골절로 인한 의료비가 63.1%, 척추 및 기타 부위 골절로 인한 의료비가 36.9% 지출되었다고 보고하였다.

한국의 경우도 예외는 아니어서 조수현 등(1999)은 우리 나라 50세 이상인 여성에서 58.8%가 골감소증 또는 골다공증에 이환되어 있다고 보고하였고, 보건사회연구원(2000)은 골다공증 유병률이 50세 이상 여성의 51.3%에 이르는 것으로 보고하였다. Rowe 등(1997)의 연구에서는 한국 남성의 경우 50-59세, 60-69세, 70-79세의 대퇴관절의 골다공증 이환율이 1.5%, 12.5%, 27.3%로 나타났고, 요추(L2-L4)의 경우는 각각 14.3%, 25%, 33.3%로 나타났다. 또한 한국 50-59세, 60-69세, 70-79세 여성의 대퇴관절 골다공증 이환율이 각각 17.6%, 35.8%, 84.4%이고, 요추(L2-L4)의 경우는 각각 32.8%, 62.2%, 88.9%로 나타났다고 보고하였다. 또한 김철희 등(1997)의 연구에서는 전라북도 정읍지역의 50세 이상 여성 552명의 골밀도를 측정하여 골다공

증 유병률을 조사하였는데 연령별에 따른 유병률은 50-54세, 55-59세 여성의 경우 각각 2.9%, 7.1%로 나타났다.

골다공증은 단기간에 정상회복이 불가능하며 골절 등 그 후유증이 매우 심각하므로 철저한 예방과 조기진단을 통한 신속한 치료가 가장 중요하다. 특히 갱년기 골다공증은 골절의 발생을 증가시키며 이로 인한 사망률과 삶의 질 저하 및 높은 의료비용 등으로 사회문제가 된다고 연구되고 있다(Barrett-Connor, 1995). 이렇듯 노령화 사회가 진행됨에 따라 골밀도가 최고에 달하는 20대 후반이나 30대 초부터 골다공증의 예방에 관심을 가져야 하며, 조기진단과 그에 따른 적절한 예방법을 시행하면 노년기에서의 심각한 위험을 막을 수 있다. 사회의 노령화가 진행될수록 골다공증에 대한 장기간의 보건의료 서비스 이용이 급격히 늘어나고 골다공증 이환율이 높아지게 되며, 그에 따른 의료비용과 간접비용, 자원 소모량도 증가할 것이다. 본 논문은 이 질환에 대한 치료의 경제성 평가를 수행하여 제한된 자원의 효율적 배분에 대한 정책적 고려와 골다공증 영양급여 기준 설정 제고에 이바지 할 근거자료로 제시하고자 한다.

본 연구에서는 골다공증 치료 및 예방에 사용되는 약제 중 현재 임상에서 널리 권장되는 4가지 약제인 호르몬 대체요법, Alendronate, 활성 비타민 D, 칼슘을 대상으로 비용-효과 분석을 실시하였다. 약물 치료시 발생하는 비용에는 직접비용과 간접비용을 포함하였고, 약물 치료로 인한 부작용이나 합병증에 따른 파생비용은 호르몬 대체요법 실시시에 유방촬영(mammography, 양측촬영)을 하는 것으로 하였다. 약물 치료의 효과는 요추(L2-L4) 부위의 골밀도(Bone Mineral Density, BMD) 수치와 대퇴관절 부위의 골밀도 수치를 측정기기 중의 하나인 DEXA(Dual Energy X-ray Absorptiometry)로 측정된 골밀도 백분 변화량을 효과로 하였다. 이와 같이 추정된 비용과 효과를 바탕으로 약제별 비용-효과비를 계산하였다.

II. 연구방법

1. 연구 대상

폐경기 증후가 있는 50대 여성 중 일차성 골다공증을 앓고 있는 인구 집단으로 본 연구에서는 Rowe 등(1997)의 연구에서 보고된 평균 연령 54.5세의 한국 여성의 골밀도 수치를 인용하였다. 일차성 골다공증에 이환된 환자의 경우 일차성 골다공증과 다른 질환도 병행되어 본 연구 대상에서 제외하였다. 연구 대상 약제는 호르몬 대체요법 중 대표적인 Conjugated equine estrogen 25일 투여 + Medroxyprogesterone acetate 12일 투여, Alendronate(5mg, 10mg), 활성 비타민 D 제제(calcitriol), 칼슘 제제 등 네 가지이다.

2. 비용 추정

골다공증 치료에 소요되는 비용은 직접비용, 간접비용, 파생비용 등으로 하였고, 골밀도 측정
은 DEXA 측정기기를 사용하는 것으로 하였다. 직접비용으로는 약제비, 골밀도 검사비, 진찰료,
조제 및 투약료를 산정하고, 간접비용으로는 교통비용, 외래 환자의 시간비용 등을 산정하였으
며, 파생비용으로는 약물 치료시 나타나는 부작용 모니터링 및 합병증 치료 등에 관한 비용을
고려하는데 본 연구에서는 호르몬 대체요법 실시 전에 유방촬영술(양측촬영)을 수행하는 것으
로 하여 비용을 산출하였다.

3. 효과 추정

본 연구에서는 약물 치료의 효과를 요추(L2-L4)의 골밀도 수치와 대퇴관절의 골밀도 수치의
백분 변화량으로 하여 각 약제별 약물 효과 추정식을 구한 후 이 추정식에 50대 여성의 가상
코호트를 적용하여 각 약제별 약물 효과인 골밀도 수치의 백분 변화량을 산출하였다. 이 효과
에 대한 자료는 대규모 코호트 연구를 시행하는 것이 불가능하여 기존의 임상 시험 연구 결과
로부터 얻어냈다. 임상 시험 자료는 1990년 1월부터 2000년 12월까지 MEDLINE을 통해 검색
한 연구논문들을 대상으로 메타분석을 실시하였다. 본 연구에서 메타분석에 사용한 자료들은
50세 이후의 폐경기 여성 대상, 한 가지 이상을 동시에 투여한 병용요법 제외, 실험군과 대조군
으로 통제되고 무작위 배정 실시, 환자수와 연령·시험기간·초기의 골밀도 수치 명기, 골밀도
측정이 DEXA로 시행된 임상 시험이어야 한다는 기준을 가지고 선정하였다. 이와 같은 기준을
적용하여 호르몬 대체요법을 실시 한 후의 효과에 대한 임상 시험은 21개(1,938개의 관찰치),
Alendronate 효과에 대한 임상 시험은 9개(1,404개의 관찰치), 활성 비타민 D 효과에 대한 임상
시험은 11개(1,003개의 관찰치), Calcium 효과에 대한 임상시험은 9개(273개의 관찰치)를 얻었
다. 임상 시험 자료들은 약물의 투여량과 투여기간, 투여 시점 및 대상 환자수가 달라 각 임상
시험 자료에 의한 약물별 치료 효과에 대한 추정치를 얻기 위해 각각의 관찰치들을 통합하고
대상 환자수에 가중치를 부여하고 혼합선형모형(mixed linear model¹⁾)을 이용하여 각 약제별
또는 골밀도 측정 부위별 약물 효과 추정식을 구하였다. 다만 MEDLINE에서 검색한 임상 자료

1) 혼합선형모형(mixed linear model)이란 GLM procedure를 사용하는 standard linear model을 일반화시킨 것
으로 fixed effects parameter와 random effects parameter가 혼재되어 있는 데이터 처리시 이와 같은 모델이
적용된다. 특히 실험에서 얻은 반복된 측정 수치를 다루는데 더 유용하게 적용된다. 본 연구에서는 the
SAS® system v8.1의 proc mixed procedure를 채택하였다.

가 장기간의 약물 임상 실험이 아니라 단기간의 효과를 구한 자료이므로 약물의 장기간 투여시의 효과를 외삽(extrapolation)으로 추정하는 것은 무리가 있으므로 본 연구의 혼합선형모형을 이용한 약물효과 추정식은 1년간의 약물 투여 효과 즉, 1년간의 골밀도 백분 변화량을 추정하는 것으로만 한정하여 수행하였다.

Ⅲ. 연구결과

1. 비용 추정 결과

1) 직접비용

본 연구는 병원 외래에서 1년간 골다공증 치료 및 예방의 목적으로 약물을 투여한 것으로 가정하였다. 환자가 지불한 약가는 보험 약가 자료를 기준으로 하고, 2001.1.1자로 시행된 상대가치점수제에 의한 조제비를 산정하여 약제비로 하였다. 약국에서 환자가 지불하는 비용으로는 약가 이외에 약국관리료, 기본조제기술료, 복약지도료, 처방전에 의한 조제료, 의약품관리료 등이 있으며 약가를 제외한 30일 내복약 조제에 따른 한달 총 약제비는 9,200원(2001.1.현재)으로 계산되었다. 의료부문 직접비용의 다른 하나인 총 진료비는 일반적으로 다음과 같다. 본 연구에서는 1년간 골다공증 치료를 위한 50대 폐경기 여성들을 대상으로 하였으므로 치료를 시작할 때 골다공증 진단을 위해 골밀도 측정 검사를 하고 1년 후에 다시 골밀도 측정 검사를 시행하는 것으로 가정하고 진찰에는 재진료²⁾를 적용하였으며, 30일분 원외처방료와 골밀도 검사비는 의료기관 종별가산률³⁾을 적용하지 않고 계산하였다.

2) 간접비용

간접비용에는 환자 본인의 교통비와 병원 및 약국 방문에 따른 시간 손실 비용이 포함되었으며, 한국보건사회연구원의 1995년도 국민건강조사 자료에 의하면 외래환자의 평균 왕복 교통비용은 1회당 4,550원인 것으로 추산되었다. 이를 2001년 4월의 평균 교통물가지수(1995년 = 100,

2) 본 연구는 환자가 골다공증 치료 및 예방 약제를 최초로 투여 받는 것뿐만 아니라, 투여 중 1년 전의 골밀도 수치에 따라 나타나는 골밀도 개선정도를 효과로 채택하여 비용-효과 분석을 하였으므로 초진료를 고려하지 않고 재진료만을 계산하였다.

3) 건강보험요양급여행위및그상대가치점수(보건복지부 고시 제2000-67호)에 따른 의료기관 종별가산률은 종합전문요양기관-30%, 종합병원-25%, 병원-20%, 의원-15%을 가산하며, 종별가산율 미적용이 되는 의료기관 등으로 분류된다. 본 연구에서는 의료기관별 주된 처방형태를 파악할 수 없었고, 연구 대상 약제가 다양한 의료기관에서 처방되고 있는 임상 현실을 감안하여 의료기관별 종별가산률을 적용하지 않았다.

2001년 4월 = 149.5)를 이용하여 보정하면 2001년 4월 현재 외래환자의 평균 왕복 교통비용은 6,802원으로 추정되었다. 치료와 관련된 환자의 소요시간은 외래진료를 받기 위해 소요되는 시간으로 의료기관까지의 왕복시간, 진료 대기시간, 진료시간, 검사시간, 약국에서의 대기시간, 복약 상담시간 등으로 구성되며, 이에 대해 외래 내원시 소요되는 각 시간에 따른 소득 상실분의 기회비용을 시간 손실 비용으로 추정하였다. 본 연구는 골다공증 치료에 대한 대상 환자군을 폐경기 증후를 보이는 50대 여성의 가상 코호트로 한정시켰으므로, 이 가상 코호트의 소득 상실분은 1999년 노동통계(노동부)에 근거한 시간당 임금을 적용하였다. 통계자료에 따르면 폐경기 증후군을 보이는 여성 50-59세의 평균 연령은 54.5이며, 월 급여 총액은 790,088원이고, 월 평균 근로시간은 218.2시간으로 54.5세 한국 여성의 시간당 임금은 3,651원(1999년 현재)으로 추산된다. 외래 방문 1회당 환자의 시간은 총 2시간 8분 36초로 시간당 임금을 적용하면 7,826원으로 계산되었다.

3) 파생비용

본 연구에서는 Alendronate 복용시 나타나는 위장관 부작용의 경우와 활성 비타민 D의 부작용 등은 증상이 경미하고 용량을 감소시키거나 투약을 중단했을 경우 증상이 호전되므로 부작용 발생시 소요되는 비용은 고려하지 않기로 하였다. 그러나 호르몬 대체요법의 경우는 유방암 검진검사를 실시하여 유방암 위험이 없을 경우에만 실시하고 있는 것이 현재 임상인들의 의견이므로 유방촬영술(양측촬영 기준)을 실시한 후에 호르몬 대체요법을 시행하는 것으로 파생비용을 산정하였다. 이 때 발생하는 호르몬 대체요법 시행시의 파생 비용인 유방촬영술 비용은 기본 수가⁴⁾가 5,490원이지만 양측촬영으로 4매 촬영하므로 15,097원이며, 재료대 비용인 1,760원을 더해 총 16,857원으로 계산되었다.

4) 연간 약제별 소요된 비용

본 연구 대상 약물에 따른 1년간 소요된 직접비용과 간접비용, 그리고 파생비용의 총 합계를 계산하여 보면 Alendronate 10mg 투여시 1년간 소요된 비용이 가장 많으며 칼슘 투여시 소요된 비용이 가장 적게 나타났다. 이것을 좀 더 구체적으로 보면 다음과 같다.

4) 건강보험요양급여기준(2001.1.)

<표 1> 연간 약제별 소요된 비용 (단위 : 원)

약물별	직접비용		간접비용	파생비용	합계
	약제비	진료비			
호르몬 대체요법	163,272	203,020	175,536	16,857	558,685
Alendronate 10	631,680	203,020	175,536	고려하지 않음	1,010,236
Alendronate 5	457,800	203,020	175,536	고려하지 않음	836,356
Calcitriol	443,760	203,020	175,536	고려하지 않음	822,316
Calcium*	150,000	164,280	175,536	고려하지 않음	489,816

* 1900mg/day, 전문가 의견에 의하면 임상자들은 Calcium의 경우 골밀도 검사 없이 연령을 고려하여 경험적 투여를 하고 있어 본 연구에서도 Calcium 투여의 경우 골밀도 검사 비용을 제외하여 진료비를 진찰료와 처방료로 구성하였다.

약제비 자료 : Pharm Manager 2000 v2.1, 대한약사회

진료비 자료 : 건강보험요양급여비용내용 2001.

2. 효과 추정 결과

본 연구에서는 메타분석 결과 나온 각각의 골밀도 백분 변화량을 이용해 약제별 약물효과 추정식을 구하였다. 이 추정식은 메타분석의 기존 임상 자료들이 장기간 약물효과를 나타낸 것이 아니므로 외삽하여 추정하기에 무리가 있어 1년 동안의 단기간 약물효과로 한정되어 사용된다. 각 약제별 일일 용량은 Alendronate와 Calcium의 경우 용량 의존 반응을 나타내어 추정식에 용량변수를 고려하였다. 하지만 호르몬 대체요법과 활성 비타민 D의 경우는 현재 임상에서 용량 의존 반응 효과를 널리 응용하지 않으며 본 연구에서는 estrogen과 progesteron의 다양한 화학 유도체와 주기요법, 연속요법 등의 호르몬 대체요법 간의 약물효과 차이보다는 골다공증 치료 약제들의 작용기전과 화학구조가 서로 크게 다른 네 가지 분류에서의 약물효과 차이를 보기 위한 것이므로 호르몬 대체요법의 용량 의존 반응을 고려하지 않았다. 활성 비타민 D의 경우도 호르몬 대체요법과 같은 이유로 용량 의존 반응을 고려하지 않았다.

메타 분석 결과 나온 자료로 구축한 골밀도 수치에 대한 각 약제별 약물효과 추정식($p < 0.05$)은 다음과 같다.

① 호르몬 대체요법

$$Y = \alpha + \beta \text{ Age} + \delta \text{ Initial BMD}$$

② Alendronate

$$Y = \alpha + \beta \text{ Age} + \gamma \text{ Log(Dose)} + \delta \text{ Initial BMD}$$

③ 활성 비타민 D

$$Y = \alpha + \beta \text{ Age} + \delta \text{ Initial BMD}$$

④ Calcium

$$Y = \alpha + \beta \text{ Age} + \gamma \text{ Log(Dose)} + \delta \text{ Initial BMD}$$

Y : 골밀도 백분 변화량

Age : 연령 (년)

Dose : 약물 투여 용량, mg/day

Initial BMD : 약물 투여 전의 초기 골밀도 수치, g/cm²

각 약제별로 약물효과 추정식의 계수들은 다음과 같다.

요추의 경우

	α	β	γ	δ
호르몬 대체요법	4.6433	0.1186	-	-7.9355
Alendronate	-0.5018	-0.0464	2.3421	3.6370
활성 비타민 D	-33.9286	0.3705	-	12.2752
Calcium	-26.4843	0.2179	1.1323	3.1399

대퇴관절의 경우

	α	β	γ	δ
호르몬 대체요법	4.9828	-0.0061	-	-4.3895
Alendronate	0.4427	0.06702	0.6318	-4.7516
활성 비타민 D	3.7858	0.0074	-	-11.8963
Calcium	-6.3951	0.002208	1.0268	-0.0140

위의 계수들은 메타분석에 사용된 임상 시험 자료들의 내용에 의해 제약을 받는다. 특히 본 연구에 사용된 임상 시험 자료들은, 임상에서 사용되기 시작한지 10년이 안 된 DEXA로 골밀도를 측정된 연구로 한정하였고 Alendronate 약제의 경우 개발된 지 5년이 채 되지 않아 많은 임상 시험 자료를 수집하는 데 어려움이 따라 위 표에 나온 계수들의 p값은 유의하지 않지만 각 약제별 약물효과 추정식들은 $p < 0.05$ 로 유의하게 나타났다. 그러므로, 약물효과의 약제별 경향들을 상호 비교해 본 후 비용-효과비를 산출하는 본 연구에서는 이 추정식들을 이용해 약물효과를 추정하는 것이 결론에 영향을 미치지 않는다고 판단되어 위의 추정식들을 채택하였다.

위의 추정식에 가상 코호트인 54.5세 한국 여성의 평균 요추(L2-L4) 골밀도 수치인 0.991⁵⁾를 적용하여 보면 다음 표와 같이 약제별 백분 변화량을 구할 수 있다.

<표 2> 약제별 요추 골밀도 변화량

약제별	백분 변화량
호르몬 대체요법	3.24
Alendronate 10	2.92
Alendronate 5	2.21
활성 비타민 D	-1.57
Calcium*	-7.78

*1900mg/day

또한 50-59세 한국 여성(평균 54.5세)의 대퇴관절의 골밀도 수치인 0.834⁶⁾를 적용시키면 다음과 같은 약제별 백분 변화량을 구할 수 있다.

<표 3> 약제별 대퇴관절 골밀도 변화량

약제별	백분 변화량
호르몬 대체요법	0.99
Alendronate 10	0.76
Alendronate 5	0.57
활성 비타민 D	-2.1
Calcium*	-2.92

*1900mg/day 투여

각각의 추정식에 가상 코호트를 적용시켜 구한 골밀도 백분 변화량은 요추의 경우, 호르몬 대체요법 실시 후의 골밀도 변화량은 3.24%, Alendronate 10mg 투여 후의 골밀도 변화량은 2.92%, Alendronate 5mg 투여 후의 골밀도 변화량은 2.21%, 활성 비타민 D 투여 후의 골밀도 변화량은 -1.57%, Calcium(1900mg/day) 투여 후의 골밀도 변화량은 -7.78%로 얻을 수 있다. Calcium 투여군의 경우 골밀도에 영향을 미치는 칼슘 투여 효과보다는 연령에 따른 골밀도의 감소량이 매우 커 약물 투여로 골밀도의 자연 감소량을 둔화시키는 효과를 볼 수 없었으며, 비타민 D 투여군의 경우에도 연령에 따른 골밀도의 자연 감소량을 상쇄시킬 만큼의 골밀도 변화량을 보이지 못하였다.

각각의 추정식에 가상 코호트를 적용시켜 얻은 대퇴 관절 부위의 골밀도 수치의 변화량은 호

5) Rowe 등(1997)의 연구결과에서 인용하였다.

6) Rowe 등(1997)의 연구 결과에서 인용하였다.

르몬 대체요법의 경우 0.99%, Alendronate(10mg/day) 투여의 경우 0.76%, 활성 비타민 D 투여의 경우 -2.1%, Calcium (1900mg/day) 투여의 경우 -2.92%로 나타났다. 요추의 경우와 마찬가지로 활성 비타민 D 투여군과 Calcium 투여군의 대퇴관절 골밀도 변화량이 연령에 따른 자연 골밀도 감소분을 상쇄시키지 못한 결과를 나타내고 있다. 호르몬 대체요법 투여군과 Alendronate 투여군을 비교하면 요추에서와 유사하게 호르몬 대체요법 투여군의 골밀도 변화량이 Alendronate 투여군보다 더 높은 효과를 나타내고 있다.

3. 비용-효과 분석

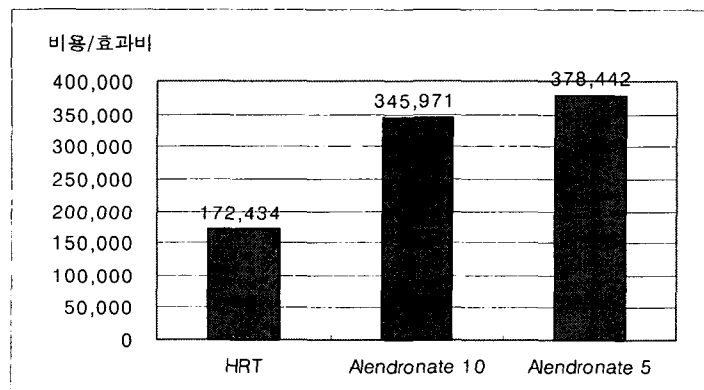
1) 요추 골밀도 수치에 대한 비용-효과 분석

약물 효과 추정식의 결과 얻어진 골밀도 백분 변화량과 1년간 약물 투여시 소요되는 총비용에 대한 비용-효과 분석을 실시해 보면 다음과 같다.

<표 4> 약제별 요추 골밀도 백분 변화량에 대한 비용-효과비

(단위 : 원/%변화량)

약제별	1년간 총비용(C)	골밀도 백분 변화량(E)	비용/효과(C/E)
호르몬 대체요법*	558,685	3.24	172,433.64
Alendronate 10	1,010,236	2.92	345,971.23
Alendronate 5	836,356	2.21	378,441.63



[그림 1] 약제별 요추 골밀도 백분 변화량에 대한 비용-효과비

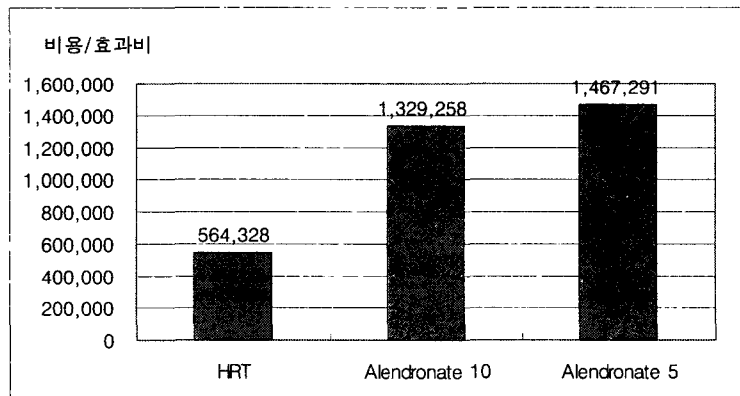
2) 대퇴관절 골밀도 수치에 대한 비용-효과 분석

약물효과 추정식의 결과 얻어진 골밀도 백분 변화량과 1년간 약물 투여시 소요되는 총비용에 대한 비용-효과 분석은 다음과 같다.

<표 5> 약제별 대퇴 관절 골밀도 백분 변화량에 대한 비용-효과비

(단위 : 원/%변화량)

약제별	1년간 총비용(C)	골밀도 백분 변화량(E)	비용/효과(C/E)
호르몬 대체요법	558,685	0.99	564,328.28
Alendronate 10	1,010,236	0.76	1,329,257.89
Alendronate 5	836,356	0.57	1,467,291.23



[그림 2] 약제별 대퇴 관절 골밀도 백분 변화량에 대한 비용-효과비

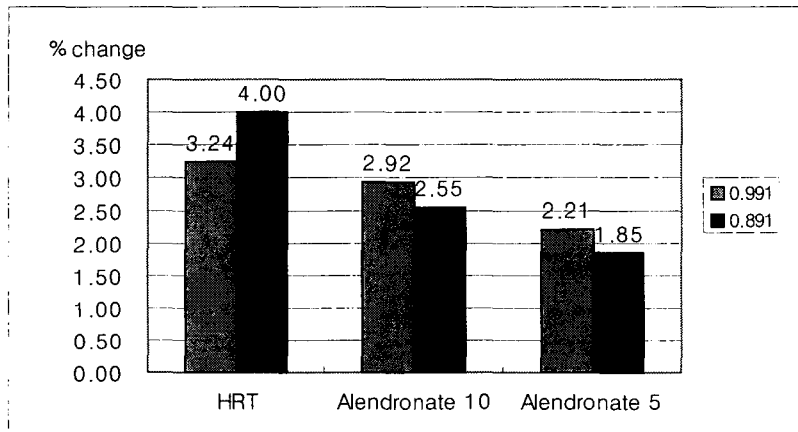
약물 투여 후 골밀도 수치 변화량은 호르몬 대체요법>Alendronate 10mg>Alendronate 5mg 순으로 많이 개선되며, 비용-효과비를 비교해 보면, 호르몬 대체요법> Alendronate 10mg> Alendronate 5mg 순으로 비용-효과적인 약제로 나타났다.

4. 민감도 분석

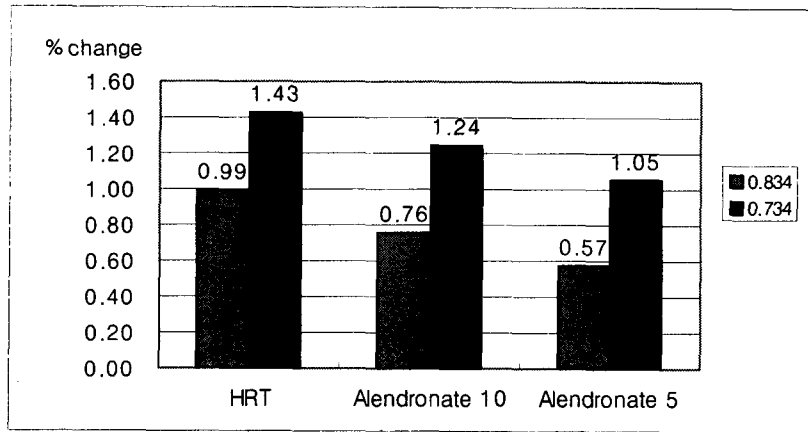
본 연구의 최종 결과인 비용-효과비에 영향을 미칠 수 있는 요인으로는 1일 투여 용량, 용량 별 약품비, 가상 코호트의 연령, 약물 투여 전의 초기 골밀도 수치 등을 들 수 있다. 그러나 연

구의 가정에서 약물 투여 기간을 1년간으로 한정하고 폐경기 여성으로 제한하였기 때문에, 메타 분석에 이용된 임상 시험 자료들의 범위를 벗어나지 않으면서 가상 코호트의 약물 투여 이전의 초기 골밀도 수치에 따른 민감도 분석을 수행하였다. 먼저 요추 골밀도 0.891g/cm² 수치를 가지는 가상 코호트와 대퇴 관절 골밀도 0.734g/cm² 수치를 가지는 가상 코호트의 약제별 골밀도 백분 변화량을 구해 보았다.

각각의 가상 코호트에 0.1g/cm² 만큼씩 감소한 골밀도 수치를 대입하여 계산한 결과 요추에서는 호르몬 대체요법 실시로 인해 골밀도가 4.00%, Alendronate 10mg은 2.55%, Alendronate 5mg은 1.85% 증가를 보였고 대퇴관절에서는 호르몬 대체요법이 1.43%, Alendronate 10mg이 1.24%, Alendronate 5mg이 1.05%의 증가를 보여 호르몬 대체요법의 경우 요추 골밀도 수치를 올리는데 Alendronate보다 매우 좋은 결과가 나왔다. 특히 호르몬 대체요법 실시는 골밀도 수치가 높은 대상군으로 분류되는 즉, 일반적으로 예방 목적으로 약물 투여를 실시하는 저위험군 보다는 골밀도 수치가 낮은 고위험군 환자를 대상으로 약물을 투여하는 것이 골밀도 수치를 더 많이 올리는 결과(0.991:3.24%→0.891:4.00%)를 나타내고 있다. 그러나 Alendronate 10mg의 요추 골밀도 수치 변화량을 보면 골밀도 수치 0.891g/cm²를 나타내는 가상 코호트를 적용시켰을 경우(2.55%)가 0.991g/cm²를 나타내는 가상 코호트를 적용시켰을 경우(2.92%)보다 오히려 골밀도 변화량이 더 낮아졌는데 이는 Alendronate 투여를 치료 목적보다는 예방 목적으로 사용할 때 골밀도 개선이 더 높게 나타난다고 해석할 수 있다.

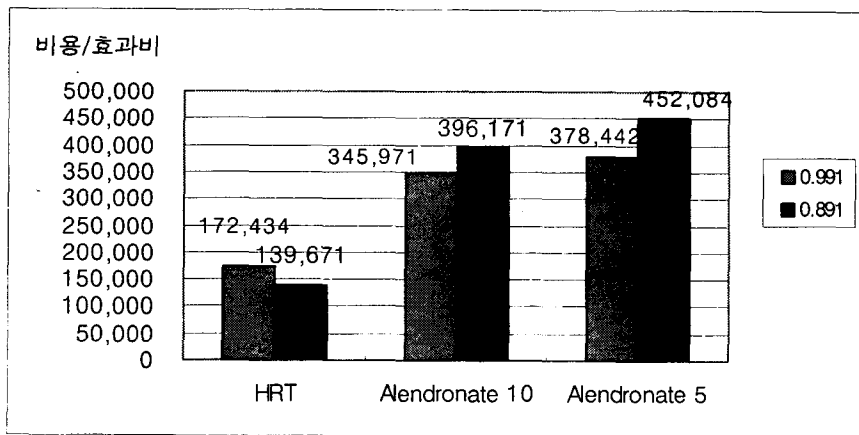


[그림 3] 초기 요추 골밀도 차이에 의한 골밀도 백분 변화량



[그림 4] 초기 대퇴관절 골밀도 차이에 의한 골밀도 백분 변화량

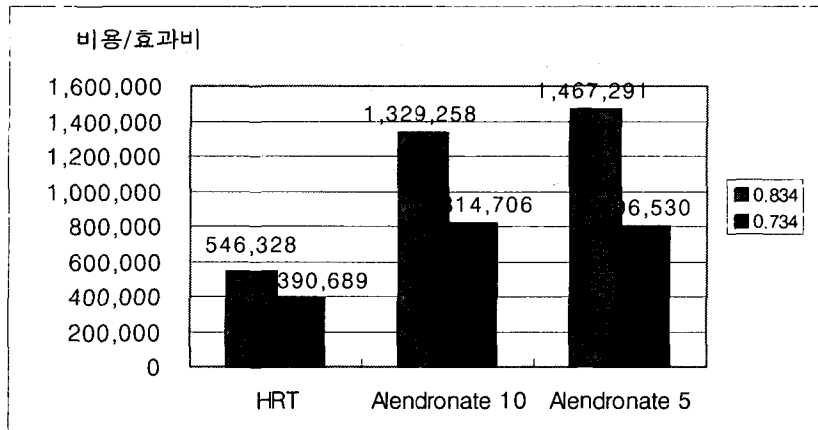
위와 같은 결과를 토대로 비용-효과비를 구해보면 다음과 같다.



[그림 5] 초기 요추 골밀도 차이에 의한 비용-효과비

위의 그림들을 분석해 볼 때, 골밀도 수치가 낮은 고위험군을 치료 목적으로 호르몬 대체요법을 사용하는 것이 요추의 골밀도를 1% 올리는데 139,671원과 대퇴관절의 골밀도를 1% 올리는데 390,689원으로 가장 비용-효과적인 약물임을 알 수 있다. 그러나 대퇴관절 부위는 요추 부위와는 달리 골밀도 수치가 낮은 고위험군 치료시에는 Alendronate 5mg이 Alendronate 10mg보다 더 비용-효과적인 약제로 나타났다. 이는 Alendronate 10mg의 약가가 5mg의 약가보다

약간 높게 측정되어 있어 Alendronate 5mg 투여가 좀 더 비용-효과적인 약제로 나타난 것으로 생각된다.



[그림 6] 초기 대퇴관절 골밀도 차이에 의한 비용-효과비

IV. 결론 및 고찰

골다공증은 낮은 골량과 골조직 미세구조의 장애에 의해 골의 취약성과 골절에 대한 감수성이 증가되는 전신성 골격질환이다. 골다공증에 의한 골절은 여성에서는 주로 폐경기 이후에 증가하기 시작하여 노년기가 되면 급격하게 증가한다.

본 연구는 제I형 골다공증 중 이차성 골다공증으로 이환된 환자를 제외한 폐경기 여성으로 연구 대상을 한정하였다. 이는 골밀도가 가장 많이 감소되는 시기가 폐경기이므로 이때의 예방과 치료에 대한 의료적 중재가 감소되는 골밀도를 얼마나 둔화시킬 수 있는가를 알아보고자 하였다. 연구 기간 동안의 치료효과는 여러 가지 위험 요인에 의해서 좌우되는데 특히 다음과 같은 위험 요인들이 있다. 유전적 요인으로 백인 인종, 여성, 가족력 등이 있고 내분비 요인으로 폐경 연령과 corticosteroid 약물 복용 여부 등이 있으며, 적은 칼슘 섭취, 과도한 음주, 흡연, 낮은 골량 등과 만성 염증성 전신성 질환인 류마티스성 관절염 등과 같은 질환도 위험인자가 된다. 그러나 메타 분석에 이용된 문헌에서의 임상실험은 장기간이 아니라 1년 내외의 단기간의 임상실험들이므로 연령과 성별을 제외한 다른 위험 요인들은 고려하지 않았다. 인종간의 차이 또한 골다공증의 주된 위험 요인이지만 골다공증 약물의 치료 효과에 대한 국내 임상 문헌들이 충분치 않고 단일 요법보다는 병합요법에 관한 임상들이 많아 MEDLINE에서 검색한 의

국논문과 일부 국내논문만을 메타분석에 이용함으로써 국내 실정을 충분히 반영하지 못한 한계가 있었다. 그리고 메타분석으로 효과를 추정하는데 있어 주의할 점은 발표된 연구 논문들만을 대상으로 했을 경우 생기는 '게재논문편이(publication bias)'로서 저널에 발표된 논문들은 통계적으로 유의하거나 결과가 우수한 것들이 대부분이므로 실제 약물의 효과보다는 본 연구의 약물 효과가 다소 높게 추정되었을 가능성이 있다.

골다공증 약물 치료 효과의 중간산물로는 혈청의 osteocalcine과 소변의 pyridinoline, 혈중 칼슘, 인 및 Alkaline phosphatase, 혈중 creatinine, 1,25(OH)₂ - Vitamin D 등과 골밀도 측정기로 측정한 BMD(Bone Mineral Density) 수치 등이 있으나, 본 연구에서는 DEXA로 측정한 골밀도의 변화량을 효과로 하여 각 약제별로 효과를 추정하였다. 메타분석에 의해 얻어진 자료로 혼합선형모형을 이용하여 약물효과 추정식을 구축하고, 그 추정식에 가상 코호트를 적용하여 50대 폐경기 여성에게서 1년간 약물 투여의 효과인 골밀도 변화량을 도출하였다. 가상 코호트 적용 결과 요추의 골밀도 변화량이 가장 큰 약제는 호르몬 대체요법이고, 다음으로 Alendronate 10mg/day, Alendronate 5mg/day 순이며, 활성 비타민 D와 칼슘의 경우에는 폐경기 여성에게서 시작되는 급격한 골밀도 감소분을 상쇄시킬만한 효과를 보이지 않았다. 이는 메타 분석에 이용된 논문의 편수가 적어 효과 추정이 어려웠고, 또한 모델에서 고려된 변수 이외에 골밀도 변화에 영향을 미치는 환자군의 골다공증 위험 요소를 정확히 분석하지 못한 한계에 의한 것이 아닌가 여겨진다. 대퇴관절의 골밀도 변화량에 관한 결과도 요추 부위와 다르지 않게 나타났다. 대퇴관절의 골밀도 변화량이 가장 큰 약제는 호르몬 대체요법이며, 그 다음으로 Alendronate 10mg/day, Alendronate 5mg/day 순으로 나타났다.

약물의 치료비용으로는 의료부문의 직접비용과 간접비용, 약물치료에 수반되는 부작용 및 합병증 치료와 예방에 소모되는 파생비용 등으로 나누어 추정하였다. 직접비용에는 약품비, 진료비, 조제료, 검사료 등이 포함되었고 간접비용에는 환자의 교통비, 치료소요 시간의 기회비용 등이 포함되었다.

이러한 결과들을 토대로 산출된 비용/효과비를 살펴보면, 요추 부위는 호르몬 대체요법이 172,433.64(원/%변화량)로 가장 비용 효과적인 약제로 나타났고, 다음이 Alendronate 10mg으로 345,971.23(원/%변화량)를 나타냈으며, Alendronate 5mg이 378,441.63(원/%변화량)의 순서를 보였다. 가상 코호트의 특성 중 약물 투여전의 골밀도 수치를 메타 분석에 사용된 임상 자료 범위 내에서 다르게 적용해 본 결과, 가장 비용 효과적인 약제는 호르몬 대체요법으로, 골밀도 수치를 1% 올리는데 약물 투여 전 골밀도 수치 0.991 적용시 172,433.64원보다 골밀도 수치 0.891 적용시 139,671.25원으로 더 나은 결과가 나왔다. 따라서 골밀도가 낮은 환자군에서 호르몬 대체요법을 적용하는 것이 좀 더 비용-효과적이라고 수 있다.

Alendronate의 경우는 골밀도 수치 1% 올리는데 골밀도 수치 0.991 적용의 경우 10mg 투여

시 345,971.23원과 5mg 투여시 378,441.63원으로 나타났으며, 골밀도 수치 0.891 적용의 경우 10mg 투여시 396,170.98원과 5mg 투여시 452,084.32원으로 나타났다. 대퇴관절의 경우에도 초기 골밀도 수치가 0.834일때에는 Alendronate 10mg가 Alendronate 5mg보다 더 비용-효과적인 것으로 나타났다. 그러나 대퇴관절의 초기 골밀도 수치 0.734를 가지는 가상 코호트의 경우는 Alendronate 5mg의 비용/효과비가 796,529.52(원/%변화량)으로 Alendronate 10mg의 814,706.45(원/%변화량)보다 더 비용-효과적인 것으로 나타났다. 또한 대퇴관절의 경우에 Alendronate 10mg 투여로 인한 비용-효과비는 1,329,257.89원(골밀도 수치: 0.834)에서 814,706.45원(골밀도 수치: 0.734)으로 크게 낮아져, 골밀도가 높은 저위험군에서의 약물 치료가 더 비용 효과적이라는 오추 부위와는 다른 결과가 나타났으므로 좀 더 깊은 연구가 필요 하겠다.

한편, 본 연구의 결과를 기존의 연구들과 비교해 보면 다음과 같다. 현재 국내에서는 우리 나 라 실정을 반영한 골다공증 약제의 비용-효과 분석에 대한 연구가 이루어지지 않았지만 외국 에서는 골다공증의 효과에 대해 여러 가지 측면에서 경제성 평가를 시도해 왔다. 이탈리아에서 수행된 연구(Visentin et al, 1997)에서는 Conjugated estrogen 0.625mg, Salcatonin (intranasal) 100IU, Alendronate 5mg, Calcitriol 0.5 μ g 투여군으로 나누어 비용-효과 분석을 실시하였다. 이 연구에서는 각 약물간 효과가 동등하다고 가정한 후 C_{PAHF}(The Cost per Avoided Hip Fracture)⁷⁾를 추정하였는데 위험군을 선별 치료한 경우 Conjugated estrogen 0.625mg은 \$55,736, Salcatonin(intranasal) 100IU는 \$838,120, Alendronate 5mg은 \$317,244, Calcitriol 0.5 μ g은 \$110,520으로 추산되어 호르몬 대체요법이 가장 비용 효과적이라고 보고하였다. 또한 덴 마크에서 실시된 연구(Ankjaer-Jensen et al, 1996)에서는 약제별로 대퇴관절의 골절을 예방하 는 데 소요되는 비용-효과비를 구하여 본 결과 Etidronate가 가장 비용 효과적이고 다음이 호 르몬 대체요법, Calcium 순이며, Calcitonin이 가장 비용 효과적이지 않은 약물이라고 보고하였 다. 그리고, 스웨덴의 연구(Jonsson et al, 1995)에서는 -1 SD 골밀도 수치를 나타내는 62세 여 성의 5년간 약물 투여로 인한 대퇴관절 골절 예방의 비용-효과비인 QALY(Quality Adjusted Life Year)당 비용은 \$13,375이고, 연장된 기대수명당 비용(Cost per Life-Year Saved)은 \$27,500이며, 예방되는 대퇴관절 골절당 비용(Cost per Hip Fracture Avoided)은 \$43,750으로

7) $C_{PAHF} = C_{Rx} \times N - C_{Morb} + C_{SE} + C_{RxLE}$

C_{Rx} : All direct medical and health-care costs

C_{SE} : All health-care costs associated with the adverse side effects of treatment

C_{Morb} : Savings in health-care, rehabilitation and custodial costs due to the preventing or alleviation of disease

C_{RxLE} : Costs of treating diseases that would not have occurred if the patient had not lived longer as a result of the original treatment

발표하였다. 또 다른 약물 치료의 효과로 골절 위험 감소율이 있는데 Eddy(1990)의 연구에 의하면, 위험 요소가 없는 50세 백인 여성에게 호르몬 대체요법을 실시했을 경우 5년간 대퇴 골절이 일어날 확률은 0.84%, 요추 골절이 일어날 확률은 0.55%인 반면 약물 치료를 실시하지 않았을 경우에는 이 확률이 각각 1.13%와 1.11%로서 약물 치료로 인해 골절 발생 확률이 낮았다고 발표하였다.

위와 같은 다른 연구들과 비교해 보면 본 연구는 효과를 골밀도 수치 개선으로 하여 지금까지 발표된 연구들과 다른 기술방식을 채택하였다. 이러한 연구과정으로 인해 본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 본 연구의 제한점으로는 첫째, 환자들의 복용 순응도를 고려하지 않았다. 골다공증 질환의 예방과 치료는 단기간의 약물 복용으로 끝나는 것이 아니라 적어도 몇 년간의 약물 복용을 필요로 하며, 환자의 약물 복용을 철저히 관리하는 임상 문헌들을 대상으로 메타분석을 실시하였기 때문에 실제 환자들에게 적용했을 경우 효과는 연구의 결과보다 낮게 나타날 수 있다. 둘째, 환자별로 다양하게 나타나는 골다공증 위험 요인에 대한 고려가 부족했다. 예를 들면 운동의 실시와 식이 요법의 병행유무, 흡연, 음주에 대한 고려가 없었다. 셋째, 메타분석에 사용된 임상 문헌들 중 골다공증 측정기기인 DEXA의 눈금 보정이 되지 않고 또한 측정 부위가 요추(L2-L4)와 대퇴관절로 한정했지만 측정시 환자의 자세에 따라서도 골밀도 수치가 다르게 나타나므로 효과 추정에 어려움이 따라 이에 대한 고려도 배제하였다. 넷째, 연구의 가정이 다양한 현실을 반영하기에 부족함이 있었으나 연구의 가정이 지나치게 복잡할 경우 분석이 쉽지 않아 이러한 경우를 배제하였다.

현재까지 전 세계적으로 골다공증의 치료를 위해 사용되는 약제로서 본 연구의 대상 약제가 아닌 것으로 SERM 계열 약물이 있다. 약 30년 전에 estrogen 수용체가 발견되어 SERM이 개발되었으며, 이 약물의 기전은 뼈에는 estrogen 효과를 가지면서 유방과 자궁내막에는 항 estrogen 작용을 갖는다. 이와 같은 작용을 가지는 대표적인 약제가 raloxifen과 droloxifene인데 미국에서는 이미 1997년 12월에 식품의약품청(FDA)으로부터 폐경후 골다공증의 예방을 위한 약제로 공인 받았다. 이처럼 앞으로 다양한 약물들의 개발이 계속해서 이루어지고 국내에 소개가 될 것이므로 약제 선택에 국내 실정을 반영한 자료가 없이는 임상 의들이 어려움을 겪을 것이다. 요컨대 본 연구가 우리나라에서 널리 선택되어지는 골다공증에 대한 약제들을 분석하여 의료비를 최소화하면서 효과를 높이기 위한 약제 선택에 대한 국내 지침에 이바지하기를 기대한다.

참 고 문 헌

김철희 외. 전북 정읍지역의 50세 이상 여성에서 골다공증 유병률. 대한골대사학회지 1997; 4:

65-71

- 대한약사회. Pharm Manager v2.1. 2000
- 보건사회연구원. OECD 국가 간 노인성 질환 치료의 비교방법 및 정책개발에 관한 연구. 2000
- 조수현 외. 골밀도치에 따른 우리나라 여성의 골다공증 빈도. 대한산부인과학회잡지 1999; 44: 821-825
- Ankjaer-Jensen A, et al. Prevention of osteoporosis: Cost-effectiveness of different pharmaceutical treatments. Osteoporosis Int 1996; 6: 265-275
- Barrett-Connor E. The economic and human costs of osteoporosis fracture. Am J Med 1995; 98(suppl 2A): 3S-8S.
- Eddy DM. Comparing benefits and harms: The balance sheet. JAMA 1990; 263: 2493-2505
- Jonssen B, et al. Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. Osteoporosis Int 1995; 5: 136-42
- Ray NF, et al. Medical expenditure for the treatment of osteoporotic fracture in the United States in 1995: Report from the National Osteoporosis Foundation. J Bone Miner Res 1997; 12: 24-35
- Rowe SM, et al. Epidemiology of osteoporosis in Korea. Osteoporosis Int 1997; 7(supple 3): S88-S90
- Visentin P, et al. Estimating the cost per avoided hip fracture by osteoporosis treatment in Italy. Maturitas 1997; 26: 185-192