

흡입제 지속 사용이 중증 만성폐쇄성 폐질환 환자의 의료서비스 이용과 비용에 미치는 영향



김지애 부연구위원
건강보험심사평가원 의약기술연구팀

Key Point

- ☑ 중증 COPD 환자의 흡입제 지속 사용은 임상적으로 효과적이고 경제적으로 효율적
- ☑ 중증 COPD 환자의 흡입제 장기 지속성에 대한 최초의 코호트 연구
- ☑ 중증 COPD 환자의 1/4 미만이 4년간 흡입제를 지속 사용중

Key Word 중증 COPD, 흡입제 지속 사용, 의료서비스, 의료비용

1. 들어가며

만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, 이하 COPD)은 사망률과 이환율이 높은 대표적인 만성질환이다. COPD는 전 세계적으로 허혈성 심장질환, 뇌혈관질환, HIV/AIDS에 이은 4번째로 높은 사망 원인이며, 장애보정생존년수(disability-adjusted life years, DALYs)에서 7위를 차지하는 질환이다(Mathers, Loncar, 2006). COPD는 한국에서도 상당한 부담을 초래하는 만성질환 중 하나로, COPD 부담은 노령화와 흡연 추세의 변화에 따라 지속적으로 증가할 것으로 예상된다(yoon, et al., 2017).

COPD 악화는 사망 위험률을 증가시키고, 중증 COPD 환자의 사회·경제적 부담은 상당하다. 중증 COPD 환자의 의료비는 경증 환자보다 3배 이상이 높으며, 중증 COPD 환자 수는 2005~2010년 5년간 119.6% 증가하였다. 동일 기간 동안 경증 COPD 경우는 5% 증가에 불과하였다(Kim, et al., 2013).

COPD 증상은 비가역적이다. 그러나 적절한 관리와 약제를 포함한 의료서비스 개입으로 증상 조절, 질환 진행 지연, 삶의 질 향상이 가능하다(Restrepo R, et al., 2008). 약제치료는 COPD 관리의 주요 요소로 치료 지속성은 질환 진행에 영향을 줄 수 있으며, 아울러 의료이용 및 지출 감소와 연관 있는 것으로 보고되고 있다(Asche, et al., 2012; Antoniu S, 2010; Vesto, et al., 2009). 약제를 적절히 사용할 경우, 응급실 방문 혹은 중환자실 입원과 같은 고비용 의료서비스 이용을 예방할 수 있는 것으로 나타났다(Ismaila, et al., 2014; Simoni-Wastila, et al., 2012; Butler, et al., 2011; Toy, et al., 2011; Vesto, et al., 2009).

약제 지속성은 일반적으로 ‘환자가 처방받은 대로 약 복용을 이행한 정도’로 정의할 수 있다. 그러나 지속성은 처방된 치료책이 최상의 건강혜택을 가져오기 위해 환자에게 일어나야 할 과정에 대한 포괄적인 개념이 될 수 있다. 이것은 1) 시작(initiation), 2) 실행(implementation), 그리고 3) 유지(persistence)¹⁾ 라는 세 사건의 연속일 수 있다(Vrijens, et al., 2016). ‘시작’은 환자가 처방받은 약제를 처음 복용할 때 발생하는 사건으로, 일반적으로 약제 복용을 시작했느냐 하지 않았느냐하는 이분적 사건이다. 반면 ‘실행’은 환자가 약제의 첫 복용을 시작해서 마지막 복용까지 실제 처방받은 대로의 약제 복용 이행 정도를 나타낸다. 이것은 시간에 따른 환자 행태의 종단적 설명이다. 마지막으로 ‘유지’는 시작에서부터 치료가 중단될 때까지 경과된 기간이다. 본 연구의 초점은 약제치료의 ‘실행(implementation)’이다. COPD 치료 시 흡입제의 중요성에도 불구하고, 국가적 차원에서 중증 COPD 환자의 흡입제 지속 사용에 대한 연구는 부재한 편이다.

이에 따라 건강보험심사평가원 의약기술연구팀은 한국의 약제치료 지속성이 미치는 건강과 의료비용에 대한 영향 분석을 위하여 “만성질환자의 의약품 사용 현황 및 치료 지속성-COPD 중심으로” 연구를 수행하였다(김지애 등, 2015). 본 연구는 건강보험심사평가원의 청구자료를 이용한 중증 COPD 환자의 흡입제 장기간 지속 사용에 대한 최초의 코호트 연구이다.²⁾

1) persistence는 지속으로 번역될 수 있으나, 본 원고의 지속(성) (adherence)과의 혼란을 방지하기 위하여, 유지로 번역하였다.

2) 본 원고는 2015년도 건강보험심사평가원 연구 과제인 “만성질환자의 의약품 사용현황 및 치료 지속성 분석-COPD 중심” 중 중증 COPD 환자의 흡입제 지속성 부분을 일부 발췌한 것으로, 2018년 4월 Clinical Drug Investigation에 게재되었다 (Kim JA, et al., 2018).

2. 연구방법

가. 자료원 및 연구 대상

본 연구를 위해 건강보험심사평가원이 보유한 건강보험 청구자료를 이용하여 2009~2013년도 중단면 데이터를 구축하였다. 건강보험 청구자료는 한국의 건강보험 가입자에게 제공된 의료서비스, 진단명, 처방전 약과 관련된 정보를 담고 있다. 본 연구에서 사용한 테이블과 변수 목록은 다음과 같다.

성별, 나이, 및 보험 종류와 같은 수진자의 사회경제적 인구 특성을 나타내는 정보와 의료비용(보험자 비용, 환자본인부담금), 입원/외래 구분 정보와 같은 정보는 일반내역 테이블에서 추출하였다. COPD 약제 정보는 입원 처방내역의 경우 진료내역 테이블에서, 원외 처방내역의 경우 처방전 내역 테이블에서 정보를 추출하였다. 의료서비스 테이블과 처방전 내역 테이블 모두 처방된 약제 가격, 투약일수, 약제명을 포함하고 있다. 약제 이외 의료서비스 이용정보는 진료내역 테이블의 분류코드를 이용하여 추출하였다.

COPD 환자의 임상적 특성을 나타내는 진단명과 동반상병 보유 여부는 상병내역 테이블의 진단명 정보를 이용하였다. 각 테이블에서 추출된 정보는 명세서 키를 이용하여 환자 단위로 정리하였다.

본 연구의 연구 대상은 40세 이상의 중증 COPD 환자(09. 기준)이다. 약물 치료 지속성 연구는 약물의 꾸준한 필요를 전제로 한다. 즉 약물을 일회나 단발성이 아닌 지속적으로 사용해야 증상이 완화 혹은 치료되거나, 또는 악화되는 것을 방지한다는 전제가 선행되어야 한다. 경미한 COPD 경우에는 증상 완화를 위하여 간헐적으로 약물이 사용되므로, 약물의 지속적인 사용이 필수적이지 않을 수 있다. 반면 중증 COPD 환자의 경우, 지속적인 약물 치료를 요구하기 때문에 본 연구는 약물 지속 연구를 중증 COPD 환자로 국한하였다.

COPD 중증도 환자는 두 단계의 조작적 정의를 이용하여 추출하였다. 첫 번째 단계는 COPD 환자를 정의하는 것으로, 다음과 같은 기준을 만족하는 경우를 COPD 환자로 추출하였다. 1) 40세 이상, 2) COPD 진단명(43. x-J44. x, 43.0 제외), 그리고 3) 적어도 두 건 이상의 COPD 약제가 청구된 건이다. COPD 약제는 LABA, LAMA, ICS + LABA, SABA, SAMA, SABA + SAMA, systemic β -agonist, methylxanthin³⁾를 포함한다.

두 번째 단계는 추출된 COPD 환자 중 중증 환자를 가려내는 것이다. 이를 위하여 기존의

3) long-acting β_2 agonist, long acting muscarinic antagonist, inhaled corticosteroids +long-acting β_2 agonist, short-acting β_2 agonist, short-acting muscarinic antagonist, SABA + SAMA, systemic β -agonist, methylxanthin

연구에서 사용하고 있는 COPD 중증 환자의 조작적 정의를 다음과 같이 이용하였다 (Kim, et al., 2013). 3차 병원 진료를 받으며, 1) 6개월 이상 ICS+LABA와 LAMA가 동시에 처방된 경우, 2) ICS+LABA를 처방받고 일 년에 2회 이상 systemic steroid가 처방된 경우, 3) LABA를 처방받고 일 년에 2회 이상 systemic steroid가 처방된 경우, 혹은 LABA 및 LAMA를 동시에 처방받고 일 년에 2회 이상 systemic steroid가 처방된 경우를 COPD 중증 환자로 추출하였다.

나. COPD 치료를 위한 흡입제 사용 및 지속성

흡입제 사용 측정을 위해, MPR(Medication Possession Ratio)를 차용하였다. MPR은 측정 기간 동안의 흡입제 투여 일수 비율이다. 본 연구에서 MPR은 2009년 첫 처방 일자(index date)로부터 1년(365일), 2년(730일), 3년(1,095일)과 4년(1,460일)의 추적 기간으로 측정되었다. MPR 측정은 처방약제의 총 투여일수를 이용하였다. MPR 산출식은 아래와 같다.

MPR 산출식

$$MPR(\%) = \frac{\text{추적 기간 동안의 흡입제 처방 투약 일수의 합}}{\text{추적 기간}}$$

중증 환자들이 지속적으로 사용해야하는 COPD 약제는 지속적 흡입제인 LAMA, LABA, ICS+LAMA로 국한하였다(표 1).

(표 1) 흡입제 목록

흡입제	지속성 베타 2 작용제 (LABA)	indacaterol, formeterol, salmeterol
	지속성 항콜린제 (LAMA)	tiotropium
	ICS + LABA (ICS+LABA)	budesonide/formoterol, fluticasone/salmeterol

흡입제 지속 사용은 이분 변수로 정의하였다. 본 연구는 다수의 약제 지속성 연구의 사례(Dor, Encinosa, 2004; Benner, et al., 2002; Avorn, et al., 1998)를 따라 MPR≥80% 경우 ‘지속’으로 정의하였다. 두 개 이상의 약제가 동시에 처방되어 사용되는 경우, 투여일수가 가장 큰 약제의 투여일수를 MPR 산출에 사용하였다. 환자가 입원해 있는 동안에는 COPD가 적절히 관리됐을 거라는 가정 하에 입원 기간을 흡입제를 사용한 기간으로 포함하였다.

다. 결과 및 설명 변수

연구진은 흡입제의 지속적 사용이 중증 COPD 환자의 건강 결과와 경제적 결과에 어떠한 영향을 미치는지 평가하였다. 이를 위하여 건강 결과는 응급실 방문, 중환자실 입원과 같은 의료서비스 이용으로, COPD 관련 의료서비스 이용으로 국한하였다. 경제적 결과로는 모든 의료비용과 COPD 관련 의료비용이 검토되었다.

흡입제의 지속적 사용 여부와 결과 변수들의 연관 관계를 알아보기 위하여, 인구특성, 중증도, 동반상병과 같은 설명 변수들이 통제되었다. 환자의 인구 특성 변수는 성별, 연령과 의료급여 혜택 여부를 포함하고 있다. 건강위험도를 보정하기 위하여, 전년도 입원력, 입원 횟수, 입원 일수가 통제되었다. 또 13개의 동반상병-허혈성 심장질환, 폐암, 골다공증, 우울증, 관절염, 당뇨병, 위식도 역류, 기흉, 심부전, 고혈압, 고지혈증, 빈혈, 대사증후군-이 통제 변수로 포함되었다.

라. 분석 전략

지속 그룹과 비지속 그룹간의 기저 특성을 비교하기 위하여 기술 통계 분석을 실시하였다. 두 그룹 간 차이의 통계적 유의성을 테스트하기 위해, 연속 변수인 경우는 Student's t 테스트를, 범주형 변수는 χ^2 테스트를 실시하였다.

흡입제 지속 여부와 의료이용 및 비용과의 연관관계는 아래 박스의 회귀식을 이용해 분석하였다. 특히, 지속성의 응급실 방문과 중환자실 사용에 대한 영향은 다변수 로지스틱 회귀 분석으로, 비용에 대한 영향은 로그 링크(log link)와 감마 분포(gamma distribution)의 일반선형모델(generalized liner model)로 추정하였다. 추정은 1년, 2년, 3년과 4년 기간 동안 각각 시행되었다.

회귀 분석식

$$\text{결과변수}_i = f(\text{지속}_i, \text{사회인구적특성}_i, \text{건강위험도}_i, \text{동반상병}_i)$$

- 결과변수_i: 환자의 흡입제 지속 사용 여부(지속: MPR≥80%, 비지속: MPR<80%)
- 사회인구적특성_i: 환자_i의 사회인구학적 특성
- 건강위험도_i: 환자_i의 건강위험도
- 동반상병_i: 환자_i의 동반상병

3. 결과

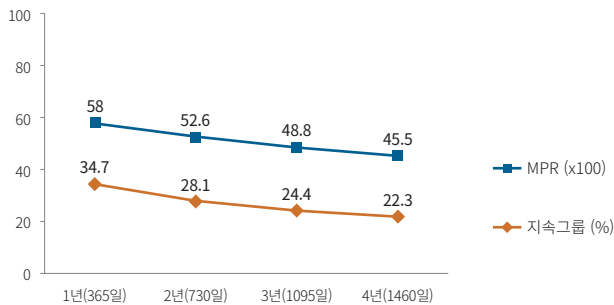
2009년도 COPD 중증으로 분류된 환자는 9,086명으로 전체 COPD 환자(180,334명)의 5%를 차지한다(표 2). 중증 환자의 34.6%(n=3,148)가 흡입제를 지속적으로 사용했다(MPR \geq 80%) (1년 기준). 지속 그룹은 비지속 그룹보다 의료급여 수급자의 비중이 더 높았다(23.7% vs. 17.7%; $p < 0.0001$). 또한 지속 그룹의 41.6%가 전년도 입원한 경험이 있어, 비지속 그룹의 31.3% 보다 비중이 높았다($p < 0.0001$). 입원일수 평균은 지속 그룹이 19.9일, 비지속 그룹이 11.02일이었다($p < 0.0001$). 외래방문 횟수는 지속 그룹이 7.9회, 비지속 그룹이 3.2 회였다($p < 0.0001$). 지속 그룹은 비지속 그룹보다 동반상병 질환 보유가 높았다. 지속 그룹은 4.2%가 허혈성 심장질환을 보유하고 있는 반면, 비지속 그룹은 2.9%가 보유하고 있었다($p < 0.0001$). 골다공증은 지속 그룹(1.5%)이 비지속 그룹(1%)보다 더욱 많이 가지고 있었다($p < 0.05$). 지속 그룹은 우울증과 관절염 보유 비율이 비지속 그룹보다 높았으나, 우울증만이 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.0001$). 당뇨, 기흉, 심부전증과 대사 증후군 보유 비중 역시 지속 그룹이 높은 반면 빈혈은 비지속 그룹에서 높게 나왔다. 지속 그룹의 모든 의료비용과 COPD 관련 의료비용이 각각 3,395,159원, 3,136,306원인 반면, 비지속 그룹의 모든 의료비용과 COPD 관련 의료비용은 각각 2,197,913원, 1,984,365원이었다.

(표 2) COPD 중증도 환자 기술 통계('09. 기준)

구분	지속 그룹 (MPR \geq 80%)		비지속 그룹 (MPR<80%)		P-value
	N (Mean)	% (SD)	N (Mean)	% (SD)	
환자수, N (%)	3,148	34.6	5,938	65.3	<.0001
1년 MPR, Mean \pm SD	95.17	6.78	38.26	21.58	<.0001
여성, N (%)	568	18	1,674	28.2	<.0001
연령, Mean \pm SD	69.71	9.39	70.61	9.92	<.0001
연령, N (%)					
40-49세	95	3	201	3.4	<.0001
50-59세	352	11.2	631	10.6	<.0001
60-69세	940	29.9	1,592	26.8	<.0001
70-79세	1,331	42.3	2,451	41.3	<.0001
>80 세	430	13.7	1,063	17.9	<.0001
의료급여, N (%)	747	23.7	1,051	17.7	<.0001
전년도 입원여부 (2008), N (%)	1308	41.6	1858	31.3	<.0001

구분	지속 그룹 (MPR >=80%)		비지속 그룹 (MPR<80%)		P-value
	N (Mean)	% (SD)	N (Mean)	% (SD)	
당년도 의료이용 ('09.기준)					
입원여부, N (%)	1624	51.6	2983	50	0.22
입원일수, Mean±SD	20	48.5	11	19.8	<.0001
외래이용횟수, Mean±SD	7.9	3.7	3.2	2.6	<.0001
중환자실이용여부, N (%)	160	5.08	302	5.09	0.99
응급실방문여부, N (%)	979	31.1	1,691	28.5	0.01
동반상병질환, N(%)					
허혈성 심장질환	131	4.2	169	2.9	0
골다공증	46	1.5	58	1	<0.05
우울증	20	0.6	12	0.2	<0.0001
관절염	15	0.5	24	0.4	0.62
당뇨	233	7.4	291	4.9	<.0001
기흉	39	1.2	39	0.7	<0.005
심부전	89	2.8	110	1.9	<0.005
고혈압	549	17.4	598	10.1	<.0001
빈혈	7	0.2	30	0.5	0.04
대사증후군	39	1.2	45	0.8	0.02
COPD 관련 의료비용(원), Mean±SD	3,136,306	5,855,104	1,984,365	3,414,390	<.0001
모든 의료비용(원), Mean±SD	3,395,159	6,098,414	2,197,913	3,697,335	<.0001

중증 COPD 환자 중, MPR과 흡입제를 지속적으로 사용한 환자 비중은 측정 기간이 길어 질수록 감소하였다(그림 1). 1년 측정 기간 동안의 MPR은 58%로 365일 동안 212일간 흡입제를 사용한 것으로 나타났으며, 2년 MPR은 52.6%, 3년 MPR은 48.4%, 4년 MPR은 45.5%로 지속적으로 감소하였다. 흡입제 사용을 지속한 환자 비중 역시 시간이 지남에 따라 감소하였다. 중증 COPD 환자의 34.7%가 1년간 흡입제 사용을 지속했으나, 2년 기간 동안에는 28.1%로, 3년 동안은 24.4%, 4년 기간 동안은 22.3%만 지속하고 있는 것으로 나타났다.



[그림 1] 중증 COPD 환자의 MPR과 지속그룹 비중

흡입제 지속과 중환자실 이용 감소와 연관이 나타났으며, 이러한 역관계는 지속하는 기간이 길어질수록 강화되고 통계적으로 유의해졌다(표 3). 비지속 그룹 대비 지속 그룹의 중환자실 사용 확률은 1년 기간 동안은 0.96배, 2년 기간 동안은 0.86배였으며, 지속 그룹과 비지속 그룹 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 이러한 연관관계는 비지속 그룹 대비 지속 그룹의 3년 기간 동안 중환자실 사용 확률(OR 0.71, 95% CI 0.67-0.88)과 4년 기간 동안 중환자실 사용 확률(OR 0.74, 95% CI 0.60-0.91)은 통계적으로 유의하였다. 중환자실 사용과 달리, 흡입제 지속과 응급실 방문간의 음의 연관관계는 발견되지 않았다. 1년 기간 동안, 지속 그룹은 비지속 그룹에 비해 응급실 방문은 0.94배였으며 통계적으로 유의했다. 그러나 2년 기간 동안의 지속 그룹의 응급실 방문은 비지속 그룹에 비해 1.32배(95% CI 1.14-1.53), 3년 기간 동안 1.39배(95% CI 1.25-1.63), 4년 기간 동안은 1.43배(95% CI 1.25-1.30)이었다.

(표 3) 흡입제 지속과 건강 결과 연관성: 중환자실 이용 및 응급실 방문

중환자실 이용			응급실 방문		
기간(년)	1=지속 0=비지속	Odds Ratio (95% CI)	기간(년)	1=지속 0=비지속	Odds Ratio (95% CI)
1년	0	-	1년	0	-
	1	0.96(0.73-1.26)		1	0.94(0.80-1.11)
2년	0	-	2년	0	-
	1	0.86(0.68-1.09)		1	1.32(1.14-1.53)
3년	0	-	3년	0	-
	1	0.71(0.67-0.88)		1	1.39(1.25-1.63)
4년	0	-	4년	0	-
	1	0.74(0.60-0.91)		1	1.43(1.25-1.30)

CI: confidence interval

흡입제 지속은 의료비용 감소와 연관이 있었으며, 지속 기간이 길어질수록 감소 정도는 커졌다(표 4). 비지속 그룹의 환자와 비교해, 지속 그룹 환자의 모든 의료비용은 통계적으로 유의하게 높았다. 1년 기간 동안은 14.1%($p < 0.0001$)가 높았으며, 2년 기간 동안은 8.4%($p < 0.0001$)가 높았다. 그러나 3년 기간부터, 의료비용은 지속 그룹의 환자들이 비지속 그룹의 환자보다 낮았다. 지속 그룹의 모든 의료비용은 3년 기간 동안은 5.2%($p < 0.0001$), 4년 기간 동안은 10.4%($p < 0.0001$)가 비지속 그룹보다 낮았다. 유사한 추세가 COPD 관련 의료비용에서도 발견되었다. COPD 관련 의료비용은 지속 기간이 길어질수록 감소하였다. 1년과 2년 기간 동안, 지속 그룹의 COPD 관련 의료비용은 비지속 그룹보다 높았지만

통계상으로 유의하지 않았다. 그러나 3년 기간과 4년 기간 동안 지속그룹의 COPD 관련 비용은 각각 4.05%, 11.71%가 비지속 그룹보다 낮았으며, 4년 기간 동안의 비용은 통계적으로 유의하였다.

(표 4) 흡입제 지속과 의료비용 연관성: 모든 의료비용 및 COPD 관련 의료비용

모든 의료비용				COPD 관련 의료비용			
기간(년)	1=지속 0=비지속	Δ%	p-value	기간(년)	1=지속 0=비지속	Δ%	p-value
1년	0	-		1년	0	-	
	1	14.55	<.0001		1	2.56	0.2986
2년	0	-		2년	0	-	
	1	8.4	<0.0074		1	3.28	0.1813
3년	0	-		3년	0	-	
	1	-5.2	0.0786		1	-4.50	0.0847
4년	0	-		4년	0	-	
	1	-10.39	0.0003		1	-11.71	<.0001

COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease

4. 논의

흡입제의 적절한 사용과 이에 대한 지속은 응급실과 중환자실과 같은 자원 집중적인 비약제 의료서비스 사용을 예방할 수 있다. 따라서 적절한 약제 사용은 COPD 치료 시 비용 절감을 가져올 수 있다. 본 연구는 이러한 가설을 건강보험심사평가원의 청구자료 데이터를 활용하여 실증적으로 탐색하였으며, 기존 연구와 비교 시 혼재된 결과를 보여주고 있다 (Toy, et al., 2011; Vestbo, et al., 2009). 흡입제의 지속적 사용은 3년 기간 동안의 중환자실 사용을 감소시켰다. 흡입제 사용과 중환자실 이용의 이러한 역의 관계는 지속 기간이 길어질수록 강화되었다. 비지속 그룹에 비해 건강상태가 더욱 나쁨에도 불구하고 지속 그룹의 중환자실 이용 감소는, 흡입제 지속이 COPD의 악화를 지연시키고 관리하는 데 효과적일 수 있다는 것을 보여준다. 더욱이 흡입제의 지속적 사용은 모든 의료비용과 COPD 관련 의료비용을 감소시켰다. 비용 감소는 지속 기간이 충분히 긴 경우 통계적으로 유의해졌으며 감소 정도는 지속 기간이 길어질수록 커졌다. 이것은 지속성이 COPD 상태의 악화 예방 측면에서 긍정적 효과가 있어 중환자실과 같은 고가의 의료서비스 사용을 줄임으로써 비용 감소를 발생시켰음을 보여준다.

그러나 연구진은 기존의 타 연구에서 보고하고 있는 지속성과 적은 응급실 방문과의 관계(Butler, et al., 2011; Toy, et al., 2011)는 발견하지 못했다, 이러한 이유는 분명하지 않으나 몇 가지 가능성이 존재해 보인다. 한국 의료서비스 시스템은 응급실 방문에 대한 장벽이 낮다. 흡입제 지속의 환자들은 건강에 더욱 민감하여 컨트롤할 수 있거나, 가벼운 증상이라 할지라도 응급실 서비스를 더욱 많이 찾을 수 있다. 반면 중환자실의 이용은 환자의 상태가 심각하게 악화되었을 때 응급실이나 입원을 통해 이루어진다. 또 다른 가능성은 비지속 그룹에 비해 더욱 많은 동반상병을 보유한 흡입제 지속 환자는 동반상병으로 인한 COPD 악화로 더욱 자주 응급실 방문을 할 수도 있다. 그럼에도 불구하고 흡입제 지속 환자들의 비용 감소는 흡입제 지속 사용으로부터 발생하는 전체 절감 비용이 응급실 방문으로 인해 증가하는 비용을 상쇄시킬 만큼 충분히 컸다는 것을 시사한다.

흡입제 지속적 사용은 COPD의 악화, 사망률 및 자원 집중적 의료서비스 이용을 감소시키고, 삶의 질을 향상 시키는 것으로 보고되고 있다(Toy, et al., 2011; Vestbo, et al., 2009; Krigsman, Nilsson, Ring, 2007). 의료서비스 이용의 감소는 비용 절감을 가져오며 따라 의료서비스 시스템 전체에 중요한 함의를 가진다. 현재 의료서비스는 인구 노령화, 의료 기술의 혁신, 그리고 치료 기준 변화에 따른 재정지속가능성이라는 난관에 직면하고 있다. 약제 지속성은 COPD 치료 시 임상적으로 효과적일뿐 아니라 비용적으로도 효율적일 수 있다(van Boven, et al., 2016).

연구진은 본 연구에서 중증 COPD 환자들의 흡입제에 대해 최적화되지 못한 지속성을 보였으며, 이러한 지속성은 관찰 기간이 길어질수록 점차적으로 낮아졌다. 중증 COPD 환자의 22.3%만이 4년 기간 동안 흡입제 사용을 지속하였으며, 65~80%의 중증 환자는 COPD 치료의 필수인 흡입제를 지속적으로 사용하지 않는 것으로 나타났다. 흡입제 지속 사용은 경구 약제의 지속성 보다 낮다(Bourbeau, Bartlett, 2008). 이러한 낮은 비율은 흡입기 사용과 관련이 있어 보여 COPD 치료를 위한 흡입제 사용 권고가 늘어나는 시점에서 우려 사항일 수 있다. 환자는 사용이 쉽지 않고 가지고 다니기 불편하기 때문에 흡입기를 선호하지 않는 경향이 있다. 이러한 흡입기 비선호는 추가 흡입기 사용으로 복잡성이 더해질 경우 더욱 심해진다(Yu, et al., 2011; Delea, et al., 2008). 흡입기는 또한 경구 약제보다 비싸 환자는 더욱 큰 재정적 부담을 질 수 있다.

본 연구는 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 흡입제 사용과 지속성이 과대 추정될 가능성을 배제할 수 없다. 이는 MPR을 이용한 흡입제 사용을 측정하였기 때문에 환자가 보유한 흡입제를 실제로 사용했다고 보장할 수 없다. 더욱이, 흡입제가 제대로 사용되었는지, 즉 올바른 흡입제 테크닉을 사용했는지에 대해서도 알려져 있지 않다. 또한 1개 이상의 흡입제를 사용할 경우, MPR은 약제 일수 중 최대 투여일수를 사용하였다. 따라서 처방된 각

각의 흡입제의 투여일수가 동일하지 않을 경우 과대 추정이 발생할 수 있다. 둘째, COPD 중증도에 대한 불완전한 보정의 가능성을 배제할 수 없다. 건강보험심사평가원 청구 자료는 Saint George's 호흡기 설문, COPD 평가 테스트, 흡연력과 같은 정보가 없어 본 연구는 이를 이용한 중증도 보정이 가능하지 않았다. 셋째, 추적 기간 동안 사망한 환자들의 의료비용이 과소 추정될 수 있다. 예를 들어, 어떤 환자들은 1~2년 내에 높은 의료서비스 비용을 발생하다 이후 사망했을 수 있다.

이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구는 건강보험심사평가원의 청구자료를 이용한 4년의 추적 기간 동안 중증도 COPD 환자의 흡입제 사용 지속에 대한 최초의 관찰 연구이다. 건강보험심사평가원 청구 자료를 이용한 지속성 연구는 데이터가 실제 임상 현장을 반영하고 있다는 점에서 임상 연구에 비해 장점이 있다. 임상 연구에서 보고된 70~90%의 지속 비율(van Grunsven, et al., 2000; Rand, et al., 1995)은 임상 현장에서의 10~40%(Krigsman, Nilsson, Ring, 2007; Bender, Pedan, Varast, 2006; Breekveldt-Postma, et al., 2004)보다 높은 경향이 있다. 본 연구로부터 이러한 차이를 확인할 수 있었다. 대표적인 COPD 임상 연구(Vestbo, et al., 2009)에서 보고된 지속 비율인 79.8%은 본 연구의 22.3~34.7%와 상당한 차이가 있었다. 지속 비율의 이러한 차이는 임상실험의 다양한 요인에 기인한 것으로 볼 수 있다. 처방된 치료책에 대한 환자의 지속을 강화시키는 정기적 모니터링(Hawthorne 효과)(Landsberger, 1958), 재정 장벽을 제거하는 무료 약제 유용성, 지속성을 강화시키는 환자와 임상실험현장 간의 잦은 접촉, 실험에 지원하는 환자들의 선택 바이어스(selection bias) 등이 예라 할 수 있다. 임상 현장은 임상실험과는 상당히 다르다. 실세계 데이터로부터의 발견이 임상 적용 시 좀 더 실용적이며 신뢰성이 높을 수 있다. 또한 건강보험심사평가원의 청구자료는 한국의 전체 중증 COPD 환자에 매우 근접한 대규모 표본이 가능하다.

본 연구는 흡입제 지속의 중요성에 대한 좋은 근거를 제공한다는 점에서 가치가 있다. 흡입제 지속 제고에 초점을 맞춘 더욱 나은 정책과 더욱 많은 개입이 절대적으로 필요하다. 흡입제 지속을 위한 정책과 개입이 지원을 받고 있는 유럽의 사례를 참조해볼 만하다(van Boven, et al., 2017). 정책뿐 아니라 개입 역시 필요하다. 최근, 발전된 기술의 이용으로 흡입제 지속 향상을 지원할 수 있다. 전자 오디오 녹음 도구는 COPD 환자의 흡입제 사용을 객관적으로 평가하는 데(Sulaiman, et al., 2017), 전자 모니터링 도구는 지속성을 모니터링 하는데 유용할 수 있다(Taylor, et al., 2017).

5. 나가며

본 연구에서 흡입제 지속성이 의료서비스 사용과 비용을 절감시킬 수 있는 것을 볼 수 있었으며, 이것은 임상가와 정책 입안자들에게 중요한 함의를 가진다. COPD 치료의 필수 부분인 흡입제 지속은 중증 COPD 환자로부터 자원 집중적 보건의료서비스 사용의 감소를 가져와 비용 절감이라는 결과로 나타났다. 이것은 흡입제 지속성이 임상적으로 효과가 있을 뿐 아니라 경제적으로도 효율적이라는 점에서 건강보험 재정지속성에 시사하는 바가 크다. 그럼에도 불구하고 4년 추적 기간 동안 흡입제 사용의 지속을 유지하는 중증 COPD 환자는 1/4 미만으로, 중증 COPD 환자의 흡입제 지속성을 제고하기 위한 새로운 전략의 필요성을 제시하고 있다. X

참고문헌

- 김지애, 박주희, 김지우. 만성질환자의 의약품 사용 현황 및 치료 지속성 분석-COPD 중심으로. 원주: 건강보험심사평가원. 2015.
- Antoniou S. Adherence to inhaled therapy in COPD: effects on survival and exacerbations. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010;10:115-117.
- Asche CV, Leader S, Plauschinat C, Raparla S, Yan M, Ye X, et al. Adherence to current guidelines for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among patients treated with combination of long-acting bronchodilators or inhaled corticosteroids. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:201-209.
- Avorn J, Monette J, Lacour A, Bohn RL, Monane M, Mogun H, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: across-national study. *J Am Med Assoc.* 1998;279(18):1458-1462.
- Bender BG, Pedan A, Varasteh LT. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):899-904.
- Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *J Am Med Assoc.* 2002;288(4):455-461.
- Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax.* 2008;63(9):831-838.
- Breekveldt-Postma NS, et al. Persistence with inhaled corticosteroid therapy in daily practice. *Respir Med.* 2004;98(8):752-759.
- Butler RJ, Davis TK, Johnson WG, Gardner HH. Effects of nonadherence with prescription drugs among older adults. *Am J Manag Care.* 2011;17(2):153-160.
- Delea TE, Hagiwara M, Stanford RH, Stempel DA. Effects of fluticasone propionate/salmeterol combination on asthma-related health care resource utilization and costs and adherence in children and adults with asthma. *Clin Ther.* 2008;30(3):560-571.
- Dor A, Encinosa W. How does cost sharing affect drug purchases? Insurance regimes in the private market for prescription drugs. Cambridge: National Bureau of Economic Research; 2004.
- Ismaila A, Corriveau D, Vaillancourt J, Parsons D, Dalal A, Sampalis JS, et al. Impact of adherence to treatment with tiotropium and fluticasone propionate/salmeterol in chronic obstructive pulmonary diseases patients. *CurrMed Res Opin.* 2014;30(7):1427-1436.

- Kim J, Rhee CK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. The health care burden of high grade chronic obstructive pulmonary disease in Korea: analysis of the Korean Health Insurance Review and Assessment Service data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:561–568.
- Kim JA, Lim MK, Kim K, Park JH, Rhee CK. Adherence to Inhaled Medications and its effect on Health Care Utilization and Costs among high-grade Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clinical Drug Investigation*. 2018 Apr;38(4):333–340.
- Krigsman K, Nilsson JLG, Ring L. Adherence to multiple drug therapies: refill adherence to concomitant use of diabetes and asthma/COPD medication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(10):1120–1128.
- Landsberger HA. Hawthorne Revisited: Management and the Worker, Its Critics, and Developments in Human Relations in Industry. Ithaca, NY: Cornell University; 1958.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.2. Oh IH, Yoon SJ, Kim EJ. The burden of disease in Korea.
- Rand CS, Nides M, Cowles MK, Wise RA, Connett J. Long-term metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):580–588.
- Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, Sorenson H, Wettstein R. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:371–384.
- Simoni-Wastila L, Wei YJ, Qian J, Zuckerman IH, Stuart B, Shaffer T, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease maintenance medication adherence with all-cause hospitalization and spending in a medicare population. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(3):201–210.
- Sulaiman I, Cushen B, Greene G, Seheult J, Seow D, Rawat F, et al. Objective assessment of adherence to inhalers by patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1333–1343.
- Taylor TE, Zigel Y, De Looze C, Sulaiman I, Costello RW, Reilly RB. Advances in Audio-Based Systems to Monitor Patient Adherence and Inhaler Drug Delivery. *Chest*. 2017. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.1162>.
- Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med*. 2011;105(3):435–441.
- van Boven JFM, Lavorini F, Dekhuijzen PNR, Blasi F, Price DB, Viegi G. Urging Europe to put non-adherence to inhaled respiratory medication higher on the policy agenda: a report from the First European Congress on Adherence to Therapy. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700076.
- van Boven JF, Ryan D, Eakin MN, Canonica GW, Barot A, Foster JM. Enhancing respiratory medication adherence: the role of health care professionals and cost-effectiveness considerations *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):835–846.
- Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A. Compliance during long-term treatment with fluticasone propionate in subjects with early signs of asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results of the Detection, Intervention, and Monitoring Program of COPD and Asthma (DIMCA) Study. *J Asthma*. 2000;37(3):225–234.
- Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009;64(11):939–943.
- Vrijens B, Dima AL, van Ganse E, van Boven JF, Eakin MN, Foster JM, et al. What we mean when we talk about adherence in respiratory medicine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):802–812.
- Yoon HK, Park YB, Rhee CK, Lee JH, Oh YM. Committee of the Korean COPD Guideline 2014. Summary of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Practice Guideline Revised in 2014 by the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017;80(3):230–240.
- Yu AP, Guérin A, Ponce de Leon D, Ramakrishnan K, Wu EQ, Mocarski M, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ*. 2011;14(4):486–496.