

전문·일반 동시분류의약품 사후평가: 히알루론산 점안제 중심으로

전문·일반 동시분류의약품 사후평가: 히알루론산 점안제 중심으로

2019. 12. 31.

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 기관생명윤리위원회로부터 인간대상연구 여부 결정 요청서를 통해 인간대상연구에 해당하지 않음을 확인받은 연구사업(NECAIRB19-003)입니다.
2. 이 보고서는 2019년 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NECA-H-19-001)의 결과보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연 구 진

연구책임자

신상진 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 연구위원

참여연구원

박지정 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 부연구위원

강민주 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 연구원

김태임 신촌세브란스병원 안과 교수

차 례

요약문	i
Executive Summary	iv
I. 서론	1
1. 연구배경	1
2. 연구목적	2
II. 선행연구 및 현황	3
1. 전문·일반 동시분류의약품	3
2. 안구건조증 치료법	5
III. 연구방법	15
1. 체계적 문헌고찰	15
2. 해외급여정책 현황조사	20
IV. 연구결과	21
1. 체계적 문헌고찰	21
2. 해외급여 관련 현황	66
V. 고찰 및 결론	76
1. 연구요약	76
2. 고찰	78
3. 결론 및 제언	80
VI. 참고문헌	81
VII. 부록	83
1. 문헌 검색전략	83
2. 최종 선택문헌 목록	87
3. 배제문헌 목록	90

표차례

표 1. 의약품 재분류	3
표 2. 국내 전문·일반 동시분류의약품	4
표 3. TFOS의 치료 및 관리 권고안	7
표 4. 히알루론산 점안제 효과성에 대한 선행 체계적 문헌고찰	12
표 5. 인공눈물 국내현황	13
표 6. 국내 히알루론산 점안제 급여 품목수	13
표 7. 2018년 히알루론산 및 CMC 인공눈물 사용실적	14
표 8. PICO-TS	15
표 9. 선택배제기준	17
표 10. 하위군 분석 및 민감도 분석	19
표 11. 히알루론산 점안제 해외급여정책 현황조사방법	20
표 12. 선택문헌의 기초특성표	23
표 13. 선택문헌의 중재법 및 대조법 특성	27
표 14. [SH vs. 위약] 선택문헌 목록	34
표 15. [SH vs. 위약] TBUT	34
표 16. [SH vs. 위약] Schirmer's test	35
표 17. [SH vs. 위약] Corneal staining score	36
표 18. [SH vs. 위약] 증상 점수	37
표 19. [SH vs. 수분보충제] 선택문헌 목록	38
표 20. [SH vs. CMC] 선택문헌 목록	44
표 21. [SH vs. 보조물질] 선택문헌 목록	47
표 22. [SH vs. 보조물질] TBUT	47
표 23. [SH vs. 보조물질] Schirmer's test	48
표 24. [SH vs. 보조물질] Corneal staining score	48
표 25. [SH vs. 보조물질] 증상 점수	48
표 26. [SH vs. Active agent] 선택문헌 목록	49
표 27. [SH vs. Cyclosporine] TBUT	49
표 28. [SH vs. Diquafosol] TBUT	50
표 29. [SH vs. Cyclosporine] Schirmer's test	50
표 30. [SH vs. Diquafosol] Schirmer's test	50
표 31. [SH vs. Cyclosporine] Corneal staining score	51

표 32. [SH vs. Cyclosporine] Conjunctival staining score	51
표 33. [SH vs. Cyclosporine] 증상 점수	52
표 34. [SH vs. Diquafosol] 증상 점수	52
표 35. [SH vs. 기타] 선택문헌 목록	53
표 36. [SH vs. 기타] TBUT	53
표 37. [SH vs. 기타] Schirmer's test	54
표 38. [SH vs. 기타] Corneal staining score	54
표 39. [SH vs. 기타] 증상 점수	54
표 40. [SH vs. SH] 선택문헌 목록	55
표 41. [민감도 분석] 선택문헌 목록	59
표 42. 메타분석 결과 요약표	62
표 43. 결과지표의 중요도 결정	64
표 44. GRADE 근거수준의 이해	64
표 45. GRADE evidence profile	65
표 46. 안구건조증 관련 호주 급여 현황	67
표 47. 호주 히알루론산 점안제 급여액 규모	69
표 48. 일본 히알루론산 점안제 급여 품목수	70
표 49. 일본 건강보험권내 히알루론산 점안제 사용량	70
표 50. 일본 히알루론산 점안제 일반의약품 전환논의	71
표 51. 영국 히알루론산 점안제 목록	72
표 52. 싱가포르 히알루론산 점안제 목록	73
표 53. 캐나다 수분보충제 인공눈물 목록	74
표 54. 미국 수분보충제 인공눈물 목록	74
표 55. 국가별 히알루론산 점안제 관련 급여제도	75
표 56. 국가별 히알루론산 점안제 급여	77
표 57. 안구건조증 중증도 구분	79

그림 차례

그림 1. Northamptonshire Prescribing Advisory Group 가이드라인	9
그림 2. 영국 Dry Eye Syndrome Guidance	10
그림 3. 문헌선정 흐름도	21
그림 4. 비뚤림 위험 그래프	32
그림 5. 비뚤림 위험 요약	33
그림 6. [SH vs. 위약] Schirmer's test	35
그림 7. [SH vs. 위약] Corneal staining score	36
그림 8. [SH vs. 위약] 증상 점수	37
그림 9. [SH vs. 수분보충제] TBUT	39
그림 10. [SH vs. 수분보충제] TBUT: 출판 비뚤림	40
그림 11. [SH vs. 수분보충제] Schirmer's test	40
그림 12. [SH vs. 수분보충제] Corneal staining score	41
그림 13. [SH vs. 수분보충제] Conjunctival staining score	42
그림 14. [SH vs. 수분보충제] 증상 점수	42
그림 15. [SH vs. 수분보충제] 증상 점수: 출판 비뚤림	43
그림 16. [SH vs. CMC] TBUT	44
그림 17. [SH vs. CMC] Schirmer's test	45
그림 18. [SH vs. CMC] Corneal staining score	45
그림 19. [SH vs. CMC] Conjunctival staining score	46
그림 20. [SH vs. CMC] 증상 점수	46
그림 21. [SH vs. Diquafosol] Corneal staining score	51
그림 22. [SH vs. Diquafosol] Conjunctival staining score	52
그림 23. [SH vs. SH] TBUT	56
그림 24. [SH vs. SH] Schirmer's test	57
그림 25. [SH vs. SH] 증상 점수	58
그림 26. [민감도 분석] TBUT	60
그림 27. [민감도 분석] Schirmer's test	60
그림 28. [민감도 분석] Corneal staining score	60
그림 29. [민감도 분석] Conjunctival staining score	61
그림 30. [민감도 분석] 증상 점수	61

요약문

□ 연구배경 및 목적

국내 건강보험 급여등재의약품인 히알루론산 점안제의 적절한 사후관리에 대한 사회적 요구도와 함께 전문·일반 동시분류의약품이라는 제도적 특성으로 인해 히알루론산 점안제에 대한 검토 필요성이 제기되었다. 이러한 필요성을 배경으로 보건의료 정책결정자로부터의 요청에 따라 본 연구에서는 첫째 체계적 문헌고찰 방법론을 통해 안구건조증 환자를 대상으로 다른 약물치료 대비 히알루론산 점안제의 임상적 효과성을 평가하고, 둘째 해당 의약품의 건강보험급여정책 개선방안을 모색하기 위해 외국들에서의 히알루론산 점안제에 대한 관련 급여정책을 고찰하였다.

□ 연구방법

“안구건조증에서 다른 치료약제 대비 히알루론산 점안제의 임상적 효과성은 어떠한가?”에 대해 체계적 문헌고찰을 통해 기존 근거를 살펴보았다. 문헌검색은 국내 5개 DB 및 국외 3개 DB를 이용하였으며 사전 결정한 문헌선택기준에 따라 2명의 연구자가 독립적으로 문헌을 검토한 뒤 의견일치를 통하여 최종문헌을 선정하였다. 최종 선정문헌들의 비뚤림 위험평가는 Cochrane Risk of Bias (RoB) 도구를 사용하였다. 양적 합성이 가능한 경우 메타분석을 수행하였고, 합성이 가능하지 않은 경우는 질적 서술을 하였다. 결과지표는 눈물막파괴시간(TBUT), 쉬르머검사(Schirmer's test), 증상(Symptom), 각결막염색검사점수(Ocular staining score)을 포함하였다.

해외국가들에서의 히알루론산 점안제 관련 급여정책을 조사하기 위해 호주, 영국, 일본, 대만, 싱가포르, 캐나다, 미국의 관련 자료를 검토하였다. 이를 위해 관련 문헌조사 및 웹조사를 기본으로 수행하였으며, INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) 및 HTAsiaLink의 국제협력네트워크 회원기관을 대상으로 설문조사를 보완적으로 수행하였다.

□ 연구결과

핵심질문에 따라 최종 선택된 문헌은 안구건조증 환자들 대상으로 히알루론산 점안제에 대한 임상적 효과를 평가한 35편(비교조합 51개)이었다. 비교군에 따라 크게 6개의 범주로 나누어 살펴보았다.

첫째, 히알루론산 점안제와 위약군(Saline, Sodium chloride)을 비교한 연구는 5편이었으며 일부 연구에서는 효과개선이 있었으며 일부 연구에서 위약군 대비 히알루론산 점안제의 효과개선을 확인할 수 없어 연구간 결과지표간의 일관성이 있는 결과를 확인할 수 없었다.

둘째, 히알루론산 점안제와 수분보충제의 다른 점성물질들(CMC, Polyvinyl alcohol, Carbomer, HPMC, HP Guar)과 비교한 연구는 18편이었으며, 주요 결과지표인 눈물막파괴시간(TBUT), 쉬르머검사(Schirmer's test), 각막염색검사점수(Corneal staining score), 결막염색검사점수(Conjunctival staining score), 증상 점수 모두에서 군 간의 차이를 확인할 수 없었다.

셋째, 안구건조증 개선을 위해 사용되는 보조물질(삼투압제, 항산화제 등)과 히알루론산 점안제를 비교한 4편의 연구에서는 군 간의 효과성을 비교하기에 연구가 충실하게 보고되지 않았다.

넷째, Diquafosol, Cyclosporine과 같은 활성물질(Active agent)과 히알루론산 점안제를 비교 평가한 각 4편의 연구 중 Diquafosol은 눈물막파괴시간(TBUT), 쉬르머검사(Schirmer's test), 결막염색검사점수(Conjunctival staining score), 증상 점수에서 히알루론산 점안제 대비 유의한 개선효과를 보였다. Cyclosporine과 비교한 1편의 연구에서 쉬르머검사(Schirmer's test)에서 히알루론산 점안제 대비 유의한 개선효과를 보고하였다.

히알루론산 점안제 관련 해외급여현황을 조사하기 위해 본 연구에서는 호주, 영국, 일본, 대만, 싱가포르, 캐나다, 미국의 자료를 검토하였다. 캐나다, 미국의 경우 히알루론산 점안제가 안구건조증 치료목적 인공눈물로 허가받지 않은 상태였다. 영국, 대만, 싱가포르의 경우 비급여 일반의약품으로 전액 환자본인부담으로, 즉 공적 재원의 투입이 이루어지지 않는 상태이다. 일본은 히알루론산 점안제가 한국과 유사한 형태로 급여 세부기준 없이 건강보험 급여의약품으로 분류되어 있다. 호주의 경우 검안사, 승인된 간호사, 의사의 처방전을 통해 구매할 수 있는 전문의약품으로 분류되어 있으며, 중증 안구건조증에서만 급여되며 연간 급여 처방량을 제한하는 제도를 가지고 있다.

□ 결론 및 제언

체계적 문헌고찰을 통해 안구건조증 개선을 위한 치료효과를 평가한 문헌을 검토한 결과 히알루론산 점안제가 다른 치료대안과 비교하여 임상적으로 유의한 차이가 있다는 결론을 내리기 어려웠다. 기존 근거에서 국내 급여 혹은 비급여 일반의약품으로 사용되는 다른 치료제 대비 히알루론산 점안제의 효과성에 대한 우월성을 확인할 수 없었지만 국내 임상현장에서 히알루론산 점안제 점유율이 월등히 높은 상태이다. 이를 관련 임상전문가들은 한국의 건강보험 급여기준 및 국내 제약산업의 특성 등에 기인된 것으로 해석하기도 하였다. 본 연구에서는 건강보험 재정부담과 사회적 요구도를 함께 고려할 때 외국 중 호주 Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)의 히알루론산 점안제 급여기준이 개선방향을 논의하기 위한 적절한 시작점이 될 것으로 보았다. 또한 히알루론산 점안제를 둘러싼 현안을 정책결정 관점으로만 해결하기보다는 국내 임상현장에서 적절한 사용을 유도하기 위한 안과전문가들 중심의 임상가이드라인 개발 등의 노력이 함께 이루어지는 것이 필요할 것이다.

주요어

안구건조증, 히알루론산 점안제, 재평가

Executive Summary

□ Background and objectives

In addition to the social demand for proper follow-up care for dry eyes after hyaluronic acid eye-drop treatment, a medical product covered by the national health insurance in Korea, it has been suggested that hyaluronic acid eye-drops should be reviewed due to the policy characteristics that categorize them as both an over-the-counter medicine and a prescription medicine. Based on these needs, as requested by the health and medicine policymakers, this study first evaluated the relative effectiveness of hyaluronic acid eye-drops compared to other medical treatments for patients with dry eyes, through a systematic literature review. Secondly, this study discussed policies in other countries on the national health insurance coverage of hyaluronic acid eye-drops, in order to identify a method to improve the health insurance policies regarding this medical product in Korea.

□ Method

Through a systematic literature review, existing evidence relating to the following key question was examined: “Compared to other treatment medicine, what is the clinical effectiveness of hyaluronic acid eye-drops in treating dry eyes?” For the literature search, five Korean databases and three foreign databases were used. Based on previously determined criteria of literature selection, two researchers independently reviewed the literature and came to an agreement about the final selection of studies. To account for the risk of bias in the final selection of literature, the Cochrane Risk of Bias (RoB) tool was used. If quantitative synthesis was possible, a meta-analysis was performed. If synthesis was not possible, qualitative descriptions were given. Indicators included tear film break-up time (TBUT), Schirmer’s test, symptoms, and ocular staining score.

To investigate the policies related to hyaluronic acid eye-drops in other countries, data from Australia, the United Kingdom, Japan, Taiwan, Singapore, Canada, and the United States were reviewed. For this, reviews of related literature and online searches were mainly performed and surveys on INAHTA

(International Network of Agencies for Health Technology Assessment) and HTAsiaLink (collaborative regional network consisting of HTA agencies in the Asia region) international cooperation network association members were conducted as supplements.

□ Results

Finally, thirty-five studies that assessed the effect of hyaluronic acid eye-drops on dry eyes (51 comparison combinations) were selected by the key question. They were divided largely into 6 groups based on the control group.

First, five studies compared hyaluronic acid eye-drops and placebo (saline and sodium chloride). Some studies could not find improvements from hyaluronic acid eye-drops compared to placebo, showing inconsistent results in the indicators among the studies.

Secondly, eighteen studies compared hyaluronic acid eye-drops and other viscous products of moisturizing supplements (CMC, Polyvinyl alcohol, Carbomer, HPMC, HP Guar). No differences could be found between the two groups in the major indicators, including TBUT, Schirmer's test, corneal staining score, and conjunctival staining score.

Thirdly, in the four studies that compared the hyaluronic acid eye-drops to supplements used to improve dry eyes (osmotic agent, antioxidant, etc.), there was not sufficient study to compare the effectiveness between the groups.

Fourthly, in the four studies that compared the hyaluronic acid eye-drops to active agents (diquafosol and cyclosporine), diquafosol showed significant improvements in the TBUT, Schirmer's test, conjunctival staining score, and symptoms compared to hyaluronic acid eye-drops. One study compared hyaluronic acid eye-drops to cyclosporine and reported that cyclosporine showed significant improvements on the Schirmer's test compared to hyaluronic acid eye-drops.

This study also reviewed data from Australia, the United Kingdom, Japan, Taiwan, Singapore, Canada, and the United States to investigate the coverage related to hyaluronic acid eye-drops in foreign countries. In Canada and the United States, hyaluronic acid eye-drops were not approved as artificial tears for treating

dry eyes. In the United Kingdom, Taiwan, and Singapore, hyaluronic acid eye-drops were considered an uninsured over-the-counter medical product and all of the costs were out-of-pocket; in other words, there was no allocation of public resources. In Japan, hyaluronic acid eye-drops were categorized as a medical product covered by health insurance without specific standards of coverage, a manner similar to Korea. In Australia, hyaluronic acid eye-drops were categorized as prescription medicine that could be purchased with a prescription from an authorized optometrist, authorized nurse practitioner, or medical practitioner. Australian policy only covers them for severe dry eye syndrome, and there is an annual limit on the coverage.

□ Conclusion and implication

After reviewing literature which assessed the treatment effect of hyaluronic acid eye-drops on dry eyes, it was difficult to conclude that hyaluronic acid eye-drops had any clinical or statistical difference versus other treatments. The effectiveness of hyaluronic acid eye-drops over other treatments used in Korea, be it insured or uninsured over-the-counter medication, could not be found. Nonetheless, the market share of hyaluronic acid eye-drops is much higher in clinical practice in Korea. Clinical experts have attributed this to the coverage standards within the Korean health insurance, and the characteristics of the Korean pharmaceutical industry. Considering the financial burden to the health insurance, and the social demands, it appears that the coverage standards of hyaluronic acid eye-drops established by the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) would be an appropriate starting point to discuss the direction of improvements. Furthermore, rather than resolving the pending questions around hyaluronic acid eye-drops from a purely policy-making perspective, efforts such as the development of ophthalmology clinical practice guidelines are also needed to promote appropriate use in clinical practice in Korea.

Keywords

Dry Eye Syndrom, Sodium Hyaluronate, Re-assessment



서론

1. 연구배경

전문·일반 동시분류의약품(2013년 1월 1일 시행)은 의약품의 성분이나 효능에 따라 전문약 또는 일반약으로 분류될 수 있으며 의약품 사용의 안전과 편의를 함께 도모할 목적으로 도입되었다. 제도도입 당시 의약품의 안전성은 물론 대체의약품의 유무에 따른 소비자의 불편가능성, 제약사에 미치는 영향 등도 점검한 결과, 대부분 대체될 수 있는 의약품이 있었으며 분류전환에 따라 보험급여 적용이 달라지는 것은 아니므로 의사의 처방이나 제약산업에 대한 영향은 크지 않을 것으로 판단하였다.¹⁾

전문·일반 동시분류의약품제도 일례로, 히알루론산 점안제는 각막재생이나 치료 목적으로 사용되는 경우 전문의약품으로, 안구건조감 개선에는 일반약으로 분류되었다. 히알루론산 저농도 투여 후 효과가 불충분하면 전문가 상담이 필요하여 고농도 0.3%는 전문의약품으로 유지하는 것이 바람직하다는 판단 하에 점안제 0.1%, 0.18%를 일반의약품으로 전환하였다.

현행법상 동시분류의약품은 제약사가 전문의약품으로 인쇄·생산할 경우 처방전이 있어야 약국판매가 가능하다. 즉 일반의약품으로 다시 인쇄·생산해야지만 일반 판매가 가능하다는 것이다. 일반의약품 라벨로 생산되지 않을 경우 히알루론산 인공눈물로 쓰길 원하는 환자가 약국에서 바로 구매할 수 없다. 즉 히알루론산 점안제가 동시분류의약품으로 재분류 되었으나 제약사가 일반의약품으로 일체 생산·공급하지 않아 약국에서 구매할 수 없다. 동시분류가 제약업체에 생산 및 공급을 강제할 수 있는 것은 아니기 때문에 제도의 실효성이 떨어져 동시분류의 당초 목표는 의약품 사용의 안전과 편의를 추구하는 것이었으나 현재 국민의 편의 측면에서는 제도적 목표를 달성하기 어려운 상태이다.

1) 의약품 재분류 최종확정, 보건복지부 보도자료, 2012.8.29.

http://www.mohw.go.kr/react/al/sal0301vw.jsp?PAR_MENU_ID=04&MENU_ID=0403&CONT_SEQ=275882&page=1

히알루론산 점안제는 전문·일반 동시분류의약품으로 분류되어 있지만 일반의약품으로 생산·판매되지 않으므로 전문의약품으로만 사용되고 있다. 관련하여 2018년 기준 건강보험내에서 눈물계통의 장애(ICD-10: AH04)로 점안제(ATC: S01XA) 사용금액은 2,849억 규모로 매우 큰 수준이다.²⁾

따라서 히알루론산 점안제는 건강보험 재정부담이 큰 약제로 사회적으로 적절한 사후 관리가 필요하다는 주장이 있다. 2018년 건강사회를 위한 약사회³⁾는 “히알루론산 점안제를 보험급여하는 국가는 매우 적으며 일부 국가에서는 점안제로 허가를 받지 않은 상태라는 점과 함께 건강보험이라는 공적재원을 투입할 만큼의 치료적 성격이 있는 의약품으로 보기 어렵다”는 근거로 히알루론산 점안제 급여제한 요청서를 발표한 바 있다. 건강사회를 위한 약사회의 주장은 건강보험권내에서 히알루론산 점안제의 과다한 처방 및 사용은 환자부담 증가와 건강보험재정누수를 야기하고 있어 급여제한이 필요하다는 것이다. 또한 건강보험 국민참여위원회에서도 경증질환 치료 의약품 중 급여제외 가능한 의약품 1순위로 일회용 인공눈물(64%)로 꼽히기도 하였다.⁴⁾

급여등재 의약품인 히알루론산 점안제의 적절한 사후평가에 대한 사회적 요구가 높고 함께 현재의 전문·일반 동시분류의약품이라는 제도적 한계로 인해 히알루론산 점안제에 대한 검토 필요성이 제기되었다. 이러한 현안을 배경으로 관련 정책결정자의 요청(보건복지부 보험약제과-5557, 2018.12.03.)에 따라 본 연구에서는 히알루론산 점안제의 효과성에 대한 근거평가 및 해외 관련 급여정책을 살펴보고자 한다. 이는 국내 히알루론산 점안제에 대한 향후 정책적 개선을 위한 합리적인 근거를 제공할 것으로 기대된다.

2. 연구목적

국내 전문·일반 동시분류의약품으로 분류된 의약품 중 건강보험 재정부담이 크고 사후평가의 필요성에 대한 사회적 요구도가 높은 의약품인 히알루론산 점안제에 대한 임상적 유용성을 평가하고자 한다. 이를 위해 첫째, 체계적 문헌고찰 방법론을 통해 안구건조증 환자대상 다른 치료대안 대비 히알루론산 점안제 임상적 효과성을 평가하고, 둘째, 해당 의약품의 건강보험 급여정책 개선방안을 모색하기 위해 외국들에서의 히알루론산 점안제 급여제도를 고찰하고자 한다.

2) 보건의료빅데이터개방시스템 <https://opendata.hira.or.kr/home.do>

3) 건강사회를 위한 약사회, 히알루론산 인공눈물 급여제한 요청서<http://www.pharmacist.or.kr/node/13211>

4) 메디칼타임즈, 약가인하에 급여퇴출 여론까지, 일회용 점안제 계류되나.

<http://www.medicaltimes.com/News/1121162>

II

선행연구 및 현황

1. 전문·일반 동시분류의약품

1.1. 식품의약품안전처의 의약품 재분류에 따른 의약품 동시분류⁵⁾

식품의약품안전처(이하 식약처)는 당초 의약품 허가 이후 축적된 사용경험, 부작용 등을 토대로 국내 보건의로 환경 변화에 맞추어 국민들이 의약품을 보다 안전하고 합리적으로 사용할 수 있도록 하기 위해 의약품 분류를 재검토하여 2012년 의약품 재분류를 공시하였다. 재검토 당시 국내 허가된 모든 완제의약품 39,254품목을 대상으로 하였는데, 이 중 분류가 명확한 품목이나 임상시험용의약품 등은 분류평가대상에서 제외한 후 6,879 품목을 대상으로 재평가를 실시하였다.

표 1. 의약품 재분류

구분	전체품목수	분류 전환 품목수(대표품목수)				
		소계	일반→전문	전문→일반	전문→동시분류	일반→동시분류
전문	22,080	252	-	212	40	-
일반	17,174	274	273	-	-	1
계(%)	39,254 (100%)	526 (1.3%)	273 (60%)	212 (42%)	40 (8%)	1 (1%)

동시분류는 동일 성분·함량·제형 의약품을 전문 효능과 일반 효능으로 구분하여 별도의 제품명, 효능·효과를 표시하여 유통함으로써, 의약품 사용의 안전과 편의를 동시에 얻고자 하는 제도를 말한다. 동시분류는 미국, 영국, 스위스, 일본 등 선진국에서도 운영하고 있다.

5) 보건복지부 보도자료 (2012.8.30.) 의약품 재분류 최종확정

http://www.mohw.go.kr/react/al/sal0301vw.jsp?PAR_MENU_ID=04&MENU_ID=0403&CONT_SEQ=275882&page=1

전문·일반 동시분류는 위궤양과 같이 의사의 진단이 필요한 질환에는 전문의약품으로, 속쓰림 등 경미한 증상에 사용하는 경우는 일반의약품으로 분류해 소비자 편의를 높이고자 하는 것이다. 히알루론산나트륨 0.1%, 0.18%(인공눈물) 등은 효능·효과에 따라 병의원에서 처방받거나 약국에서 구입이 가능하다(동시분류 42개).

표 2. 국내 전문·일반 동시분류의약품

대상품목	효능·효과 조정(안)
히알루론산나트륨 0.1% 점안제 (히아레인 0.1 점안제 등 26품목)	(전문) 각결막상피장애 (일반) 눈의 건조감, 피로감 또는 콘택트 렌즈 착용시 불편감의 완화 등
히알루론산나트륨 0.18% 점안제 (비스메드점안액 등 5품목)	
파모티딘 10mg 정제 (휴텍스파모티딘정 10mg 등 2품목)	(전문) 위십이지장궤양 등 (일반) 위산과다, 속쓰림
락툴로오즈 시럽제 67g/100mL (듀파락시럽 등 6품목)	(전문) 간성혼수 (일반) 변비
락툴로오즈 시럽제 10g/75mL (에스메이트액 등 1품목)	(전문) 간성혼수 (일반) 변비
락티톨 산제 및 시럽제 (유한락티톨산 등 3품목)	(전문) 간성혼수 (일반) 변비

출처: 의약품 재분류 최종확정, 보건복지부 보도자료(2012.8.29.)

http://www.mohw.go.kr/react/al/sal0301vw.jsp?PAR_MENU_ID=04&MENU_ID=0403&CONT_SEQ=275882&page=1

2. 안구건조증 치료법

2.1. 안구건조증에 대한 임상적 이해

가. 안구건조증이란?

2017년 Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS)의 International Dry Eye Workshop (DEWS) II에서는 정의 및 분류 소위원회를 통하여 안구건조증을 다음과 같이 정의하였다.⁶⁾ “안구건조증은 안구표면의 다요인성 질병으로 눈물막의 항상성이 상실되고 여러 안과적 증상들이 동반되는데, 눈물막의 불안정과 고 삼투압, 안구 표면의 염증 및 손상, 신경감각 이상이 원인적인 역할을 한다”.

나. 안구건조증 관련 검사법⁷⁾⁸⁾⁹⁾

1) 눈물막파괴시간

안구건조증 진단에 있어 임상적으로 가장 흔히 시행되는 검사법은 눈물막파괴시간 (tear film break-up time, TBUT) 검사법이다. 눈물막을 잘 관찰할 수 있도록 검사 전 형광물질을 안구표면에 점안하여 환자에게 눈을 자연스럽게 깜박이도록 한다. 청색광 필터를 넣은 세극등 현미경을 이용하여 관찰하며 깜박임을 멈춘 후 처음으로 눈물막이 갈라지는 시간을 초 단위로 측정한다.

2) 슈르머검사

슈르머검사(Schirmer's test)는 표준검사지를 아랫눈꺼풀 결막낭 안쪽에 삽입하여 눈물양을 양적으로 측정하는 검사법이다. 진료실에 세극등 현미경이 없어도 손쉽게 시행할 수 있는 이점이 있다.

-
- 6) Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JAP, Hammitt KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Stapleton FJ, Willcox MDP, Wolffsohn JS, Sullivan DA. TFOS DEWS II Report Executive Summary. Ocul Surf. 2017;15(4):802-12.
- 7) 주천기. (2019). 건성안(眼) Textbook of dry eye. 고양: 도서출판 내외학술.
- 8) Hwang H. The pathogenesis of dry eye disease and trends in treatment. J Korean Med Assoc. 2016;59(9):713-18.
- 9) Kim EC. Diagnosis and treatment of dry eye syndrome. J Korean Med Assoc 2018;61(6):352-64.

3) 염색점수

안구표면의 건강상태를 평가하기 위해 염료를 이용하여 안구표면의 염색상 관찰을 시행한다. 주로 플루오레신(fluorescein), 로즈벵갈(rose Bengal), 리사민 그린(lissamine green)을 많이 사용하며 염색 강도 및 위치에 따라 손상의 정도를 평가한다. 플루오레신은 일반적으로 결막보다는 각막에 강하게 염색되며 상피세포가 탈락되거나 느슨해진 곳, 혹은 점액층이 손상된 곳에 염색된다. 로즈벵갈은 죽은 상피세포뿐만 아니라 변성된 상피세포에도 염색되며 결막에 더 잘 염색된다. 리사민 그린은 로즈벵갈과 염색 특징이 유사하지만 로즈벵갈에 비해 안구 표면에 자극 증상이 적다.

4) 증상점수

안구건조증과 관련하여 환자가 보고할 수 있는 다양하고 광범위한 주관적 증상들(이물감, 찌르는 듯한 통증, 작열감, 가려움, 뻑뻑함, 쓰라림, 눈부심, 안구 피로감, 안구 압박감, 눈물흘림, 시력저하, 눈꺼풀이 무거운 느낌 등)은 다양한 설문 도구들을 이용하여 정량화할 수 있다. 설문도구들은 안구건조증과 관련된 안구 표면 불편감, 시력 관련 증상, 일상생활에서의 영향 또는 삶의 질을 평가한다. 주로 안구표면질환지수(Ocular Surface Disease Index, OSDI)나 안구건조증 증상 점수(Dry Eye Symptom Score) 등을 사용하여 정량화한다.

2.2. 안구건조증 치료 관련 임상가이드라인

가. Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) 권고안⁶⁾

국제적 비영리 조직인 Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS)에서는 건성안의 관리 및 치료를 아래 표와 같이 권고한다. 환자가 해당 수준의 관리에 반응하지 않거나 더 심한 건성안 증상이 있는 경우 다음 수준의 관리가 권고되며 경우에 따라 새로운 치료법과 이전 치료법이 함께 시행될 수 있다. 또한 각 환자의 상태에 따라 치료자에 의해 관리 및 치료법이 수정되거나 접칠 수 있다. 일반적으로 치료 효과는 1~3개월 이내에 관찰되지만 일부 치료법들(예: cyclosporine A)은 시간이 더 소요될 수 있다.

1단계 치료는 치료의 첫 단계로 환경개선 및 식이요법(오메가 3 등의 필수지방산 섭취)하면서 전신약제나 점안제 사용을 확인하고 관련 약제들을 교체하거나 중단하게 된다. 안구윤활제를 사용하면서 안검을 청결하게 하고 온열요법을 하게 된다.

2단계 치료에서는 위의 첫 단계 치료가 충분치 못하면 보존제가 없는 윤활제를 사용하면서 모낭충(Demodex)이 있다면 티트리 오일 제품의 안검 청결샴푸를 사용하고 눈물을

보존하면서 수면시 안연고를 사용하고 병원에서 염증의 원인에 따라 IPL, LipiFlow 등 안검온열치료를 한다. 처방하는 약제로는 점안 항생제 및 항생제, 스테로이드 복합제제, 스테로이드 점안제(단기), 점안분비촉진제, 항염증제(cyclosporin 등)을 사용할 수 있다.

3단계 치료에서는 경구 분비촉진제, 자가혈청점안제, 치료용 콘택트렌즈 등을 적용해 볼 수 있다. 마지막 4단계에서는 점안 스테로이드를 장기간 사용하거나 양막 이식, 영구적 누점폐쇄술, 안검봉합술 및 눈물샘 이식 등 수술적 방법을 고려해볼 수 있다.

표 3. Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS)의 치료 및 관리 권고안

Step 1
• 상태, 관리, 치료 및 예후 관련 교육 • 주변 환경 변화 • 식이요법 변화관련 교육(경구 필수 지방산 보충제 포함) • 문제가 되는 전신성·국소성 약물 확인 및 수정/제거 • 다양한 유형의 안구 윤활제(마이봄샘 기능장애가 있는 경우 지질 함유 보충제 고려) • 눈꺼풀 위생 및 따뜻한 마사지
Step 2: 위 옵션들이 적절하지 않을 경우
• 보존제로 인한 유독성을 최소화하기 위한 보존제가 첨가되지 않은 안구 윤활제 • 모낭충(Demodex)이 있는 경우 이에 대한 티트리 오일 치료 • 눈물 보존: 눈물점폐쇄, 가습안경/고글(Moisture chamber spectacles/goggles) • Overnight 치료(연고 또는 가습장치) • 사무실 내 마이봄샘 온열 및 마사지(LipiFlow와 같은 장치 보조 요법 포함) • 마이봄샘 기능장애의 경우 사무실 내 IPL 요법(intense pulsed light therapy) • 건성안 관리를 위한 약제 처방(처방 약제의 사용은 환자의 상태에 따라 고려되어야 하며 각 처방 약제의 작용 기전은 크게 다르기 때문에 특정 적응증 사용에 대한 상대적 근거수준을 고려해야 함) - 전방 안검염이 있는 경우 눈꺼풀 가장자리에 바르는 국소 항생제 또는 항생제/스테로이드 조합 - 일정 기간 동안의 국소 corticosteroid - 국소 secretagogues - cyclosporine과 같은 국소 non-glucocorticoid immunomodulatory drugs - lifitegrast와 같은 국소 LFA-1 antagonist drugs - oral macrolide 혹은 tetracycline antibiotics
Step 3: 위 옵션들이 적절하지 않을 경우
• 경구 secretagogues • autologous/allogeneic serum eye drops • 치료용 콘택트렌즈 - soft bandage 렌즈 - rigid scleral 렌즈

Step 4: 위 옵션들이 적절하지 않을 경우

- 장기간 국소 corticosteroid
- 양막 세포막 이식(amniotic membrane grafts)
- 눈물점폐쇄 수술
- 기타 수술(예: 안검봉합, 타액선 이식)

나. 영국 Northamptonshire Prescribing Advisory Group (NPAG) 가이드라인¹⁰⁾

안구건조증 치료에서 히알루론산 점안제 사용을 뒷받침하는 임상적 근거는 매우 제한적이며, 이용 가능한 근거에 의하면 증상완화와 각막손상의 예방측면에서 보다 긴 작용 시간과 우수한 영향을 나타낸다. 최적의 농도에 대한 임상적 근거는 없고, 그 결과 NPAG은 히알루론산 점안제가 필요한 경우 낮은 비용의 제품을 사용하도록 권고한다.

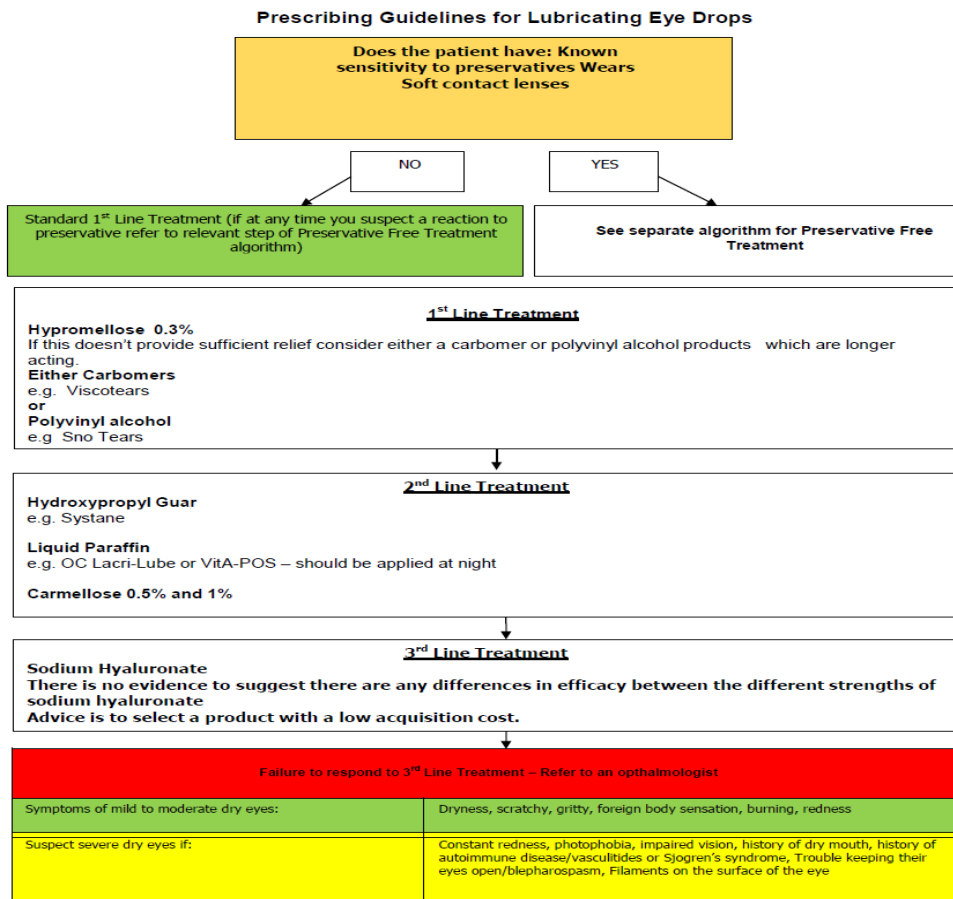


그림 1. Northamptonshire Prescribing Advisory Group (NPAG) 가이드라인

10) Review of Artificial Tears and Ocular Lubricants for the Treatment of Dry Eye.
[http://www.neneccg.nhs.uk/resources/uploads/files/northants-ocular-lubricants-guidance\(1\).pdf](http://www.neneccg.nhs.uk/resources/uploads/files/northants-ocular-lubricants-guidance(1).pdf)

다. 영국 Dry Eye Syndrome Guidance¹¹⁾

치료편익을 평가하기 전에 안구건조증 치료를 4-6주 동안 시도해야 한다. <그림 2>에 제시된 대로 우선순위에 따라 치료를 고려하는 것을 권고한다. 이 우선순위를 따를 경우 환자에게 가장 적절한 안구건조증 치료옵션을 선택하고 확인할 수 있다. 환자에게 증상 변화에 대한 피드백을 제공하도록 해야 하며, 이는 개인 필요에 따른 선택을 용이하게 하여 가용자원의 사용을 최적화하면서 의료의 핵심요소를 충족시킬 수 있게 한다.

First-line treatment [§]		
Hypromellose	Carbomers	Polyvinyl alcohol
<i>Insert health board choice(s):</i>	<i>Insert health board choice(s):</i>	<i>Insert health board choice(s):</i>
If failure to improve symptoms after 6 to 8 weeks, progress to second-line treatment options		
Second-line treatment [§]		
Hydroxypropyl guar	Carmellose sodium	Sodium hyaluronate
<i>Insert health board choice(s):</i>	<i>Insert health board choice(s):</i>	<i>Insert health board choice(s):</i>
If failure to improve symptoms after 6 to 8 weeks, refer for specialist input		
Ophthalmologist-initiation only		
Acetylcysteine 5% eye drops	Ciclosporin 1 mg/ml eye drops	

그림 2. 영국 Dry Eye Syndrome Guidance

일차진료의 환자 대부분은 1차 약제로 관리할 수 있다. Hypromellose는 눈물결핍에 대한 전통적인 치료방법이며 경증의 안구건조증을 보이는 대다수의 환자에게 적절하다. Hypromellose 점안제는 초기증상이 호전될 때까지 자주(60분 간격으로) 주입해야 하며, 일단 증상이 조절되면, 환자의 유지관리요법은 하루에 4-6회 이상인 경우 대안 또는 추가 옵션을 고려하여 안구건조증 치료에 대한 검토가 필요할 수 있다. Carbomers 혹은 polyvinyl alcohol을 함유하는 안구건조증 치료는 덜 빈번한 투여를 필요로 하지만 hypromellose보다 내약성이 낮을 수 있다. 1차 치료제내에서 hypromellose와 carbomers를 모두 사용하고 6-8주 이내 증상이 개선되지 않을 경우는 2차 치료제로 진행하는 것을 권고한다. Hyaluronate, Hydroxypropyl guar은 1차 치료제를 시도한 이후 중등도 이상의 증증 건성안에 사용할 수 있다. Hyaluronate은 여러 농도간의

11) All Wales Medicines Strategy Group. Dry Eye Syndrome Guidance. December 2016. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/docs/awmsg/medman/Dry%20Eye%20Syndrome%20Guidance.pdf>

효능의 차이를 뒷받침할 근거는 없다. 2차 약제를 6-8주 사용하고도 개선이 없을 경우 안과전문의에게 의뢰하여 치료가 이루어질 수 있도록 권고한다.

2.3. 체계적 문헌고찰

Ang 등(2017)¹²⁾은 체계적 문헌고찰을 통해 안구건조증 치료법으로 히알루론산(HY) 인공 눈물과 다른 인공눈물간의 효과를 비교·평가하였다. 7편의 RCT를 대상으로 쉬르머 검사(Schirmer's I(SH))에 대한 메타분석(고정효과모형)을 수행한 결과 히알루론산 점안제는 다른 치료법에 비해 SH가 더 유의한 개선을 보였다(SMD 0.238; 95% CI 0.107, 0.369). 9편의 RCT를 대상으로 한 메타분석(변량효과모형)에서 히알루론산 점안제는 눈물막파괴시간(TBUT)에서 유의한 개선을 보이지 않았다(SMD -0.566; 95% CI -1.099, -0.0336). 그 이외 증상, 각결막염색, 시력 등 관련 지표에 대해서는 정성적으로 검토하였으나 유의한 결과를 확인할 수 없었다. 해당 연구에서는 히알루론산 점안제와 다른 대체 윤활제(Lubricant preparations)의 효능을 비교한 18개의 임상연구를 검토하였지만 어느 하나가 다른 것보다 우수하다는 것을 일관되게 확인할 수 없었다. 해당 연구에서는 분석에 포함된 18편의 연구간 이질성과 제한적 연구설계를 한계로 지적하였다.

Song 등(2017)¹³⁾은 안구건조증의 기초 치료법으로 여러 인공눈물 중 가장 일반적으로 사용되는 카르복시메틸셀룰로오스(Carboxymethylcellulose, CMC)와 히알루론산 점안제를 비교하였다. 5편(251명 환자)의 RCT에서 TBUT 기준 CMC와 히알루론산 점안제 사이에 유의한 차이를 확인할 수 없었다(SMD -0.452; 95% CI -0.911, 0.007; $p=0.053$). 안구건조증 치료에서 CMC 효능은 HA보다 우수한 경향성을 확인할 수 있었지만 메타분석 결과 통계적으로 유의하지 않았다. 안구건조증을 측정하는 여러 결과지표가 있으나 해당 연구에서는 TBUT가 가장 적합한 측정이므로 해당 지표에 대해서만 연구를 수행하였으나 TBUT 단독이 인공눈물의 효과를 완전히 반영하지 못할 수 있다는 점을 지적하였다. 또한 해당 연구에서도 역시 연구대상자, 중재 차이에서 기인한 높은 이질성을 지적하였으며, 인공눈물 제품의 변형(농도, 방부제 여부, 무기물 구조 등) 역시 이질성에 기여할 수 있다.

12) Ang BCH, Sng JJ, Wang PXH, Htoon HM, Tong LHT. Sodium Hyaluronate in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sci Rep. 2017;7(1):9013

13) Song JK, Lee K, Park HY, Hyon JY, Oh SW, Bae WK et al., Efficacy of Carboxymethylcellulose and Hyaluronate in Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. KJFM 2017;38:2-7.

표 4. 히알루론산 점안제 효과성에 대한 선행 체계적 문헌고찰

#	저자	연구요약
1	Ang BCH 등, 2017	□ 주요결과: - 18편 연구 포함, 대부분의 연구에서 안구 염색 및 증상개선에 있어 HY의 우월성을 보여줌 - SH 검사 7편 RCT(HY: 383안, No-HY: 596안): HY는 non-HY제형에 비해 더 큰 향상을 보임(SMD 0.238; 95% CI 0.107, 0.369; $p<0.001$) - TBUT 검사 9편 RCT(HY: 458안, No-HY: 651안): HY의 개선효과가 더 적음(SMD -0.566; 95% CI -1.099, -0.0336; $p=0.037$) □ 모든 결과지표에서 HY가 일관되게 우수한 결과를 보이지는 않음
2	Song JK 등, 2017	□ 주요결과: 5편 RCT(251명 환자) 대상 - 변량효과모형의 메타분석 결과 CMC와 HA사이에 유의한 차이를 확인할 수 없음(SMD -0.452; 95% CI -0.911, 0.007; $p=0.053$) - 고정효과모형의 메타분석 결과, HA 대비 CMC에서 유의한 개선효과를 보임(SMD -0.334; 95% CI -0.588, -0.081; $p=0.010$) □ 안구건조증 치료에서 CMC 효능은 HA보다 우수하지만 메타분석 결과 통계적으로 유의하지 않았음
3	Kong X 등, 2016	□ 주요결과: 6개의 RCT(839명 환자) 포함됨 - 히알루론산 안약을 투여한 안구건조증 환자의 안구건조증상의 remission rate이 대조군보다 유의하게 높지 않음(OR 1.811; 95% CI 0.741, 4.429; $p=0.193$)민감도 분석은 통계결과가 robust하다는 것을 보였음. 이 메타분석에서는 출판비독림이 발견되지 않았음($p>0.05$) □ 히알루론산 점안제가 안구건조증을 완화하는 데 사용될 수 있지만 현재 근거는 안구건조증 환자가 다른 점안액이나 치료법보다 히알루론산의 임상적용이 더 많은 이점을 얻을 수 있다는 명확한 근거를 보이지 못함

Kong 등(2016)¹⁴은 안구건조증은 치료시 히알루론산 점안제의 효과를 평가한 선행연구들의 결과들이 불일치하며 이는 안구건조증의 중증도, 진단기준, 치료방법 등과 같은 연구간 이질성으로 인한 것일 수 있음을 지적하였다. 이에 여전히 히알루론산 점안제의 정확한 역할 및 장점이 명확하지 않아 관련 메타분석을 실시하였다. 그 결과 6편의 연구를 포함한 분석에서 히알루론산 점안제를 투여한 안구건조증 환자는 대조군에 비해 안구건조증 관해율(remission rate)에서 통계적으로 유의한 개선이 없는 것으로 나타났다(변량효과모형, Odds Ratio 1.811; 95% CI 0.741, 4.429; $p=0.193$). 이러한 결과에 대해 첫째, 대조군이 0.1 %의 Hydroxymethyl cellulose에서 Polyethylene glycol까지,

14) Kong X, Yan C, Ma W, Li Y, Xing B, Yang Y, Wang R. Sodium hyaluronate's effect on xerophthalmia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin. 2016;32(3):477-84.

식염수에서 중국 전통요법까지 다양했으며, 이들의 투여량과 농도도 다르기 때문에 치료 효과가 크게 다를 수 있다는 점(Polyethylene glycol은 매우 강한 치료 효과를 갖는 것으로 입증됨), 둘째, 6개 연구만 포함했고 등록된 연구대상자의 수가 적었으며 이는 통계적 변이에 기여하였다는 점, 셋째, 모든 연구의 질이 충분히 높지는 않고 연구 프로토콜이 정확히 일관되지 않았다(Vogel의 연구에서 withdrawal과 dropout 사례는 제외되었고, Condon의 연구는 cross-over design임)는 점을 지적하였다.

2.4. 국내 인공눈물 사용 현황

안구건조증이 발생할 때 안과의사가 가장 먼저 추천하는 인공눈물은 수성층에 작용하는 히알루론산과 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 포비돈이다. 이들은 친수성이 강하다는 공통점이 있으며 주변에 눈물을 붙잡아 안구건조증으로 인한 증상을 완화한다.¹⁵⁾ 안구건조증 개선을 위해 사용되는 인공눈물은 아래 <표 5>와 같다.

표 5. 인공눈물 국내현황

수분보충물질	일반/전문	급여(제품수)여부	비고
Sodium hyaluronate	일반/전문	급여(462개), 비급여	1.5mg 414~555원 2.4mg 741원
Carboxylmethylcellulose sodium	일반	급여(28개), 비급여	1.5mg 150원 2.5mg 165원
Povidone	일반	급여(6개), 비급여	10mL 1,080~1,470원
Polyvinyl alcohol	일반	비급여	
Carbomer	일반	비급여	
Hypromellose	일반	비급여	
Polyethylene Glycol 400	일반	비급여	

출처: 약학정보원, 약제급여목록 및 급여상한금액표(2019.06.01.)

표 6. 국내 히알루론산 점안제 급여 품목수

농도	품목수	1회용	용량구분	분류
0.1%	205개	59개	18개	동시분류(일반, 전문)
0.15%	98개	49개	17개	전문의약품
0.18%	79개	37개	14개	동시분류(일반, 전문)
0.3%	80개	36개	12개	전문의약품
합계	462개	170개		

출처: 약학정보원, 약제급여목록 및 급여상한금액표(2019.06.01.)

15) 중앙일보 헬스미디어, 안구건조증 원인따라 인공눈물 가려쓰세요(2018.5.14.)

https://jhealthmedia.joins.com/article/article_view.asp?pno=19165

국내 시판되고 있는 수분보충물질의 인공눈물 중 히알루론산 점안제 관련 품목수가 가장 많다. 해당 인공눈물 중 히알루론산(동시분류의약품)과 CMC(일반의약품)만 급여의약품이며 나머지 성분은 비급여 일반의약품으로 사용되고 있다.

두 급여의약품 히알루론산 및 CMC 점안제의 급여현황을 살펴본 결과 2018년 한 해 동안 히알루론산 점안제는 청구금액은 약 1,155억 원이며 이는 CMC 계열 점안제 대비 약 77배 규모이며, 수량기준으로 약 40배 이상의 사용규모 차이를 보이는 상황이다. 이 중 눈물계통의 장애(ICD-10: AH04) 상병에서 사용된 히알루론산 점안제는 약 277억 원으로 전체 규모의 약 24% 정도가 안구건조증과 관련하여 사용되는 것으로 파악된다. 즉 인공눈물은 각결막염, 녹내장, 백내장 등 안과 관련 여러 질환의 다양한 영역에서 사용되고 있다.

표 7. 2018년 히알루론산 및 CMC 인공눈물 사용실적

(단위: 건, 천원)

	눈물계통의 장애 ³⁾		전체	
	수량	금액	수량	금액
Sodium hyaluronate ¹⁾	78,949,721	27,701,223	329,797,228	115,526,561
Carboxymethylcellulose sodium ²⁾	2,092,370	377,651	8,226,456	1,483,766

출처: 보건의료빅데이터개방시스템(<http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapGnlInfo.do>) 성분사용실적 산출기준: 보험자구분(전체), 처방기준(원내조제+원외처방)

- 1) 성분코드: 530011COS, 530013COS, 530056COS, 530057COS, 530058COS, 530059COS, 530060COS, 530061COS, 530074COS, 530079COS, 530084COS, 530012COS, 530048COS, 530067COS, 530068COS, 530069COS, 530070COS, 530071COS, 530001COS, 530002COS, 530003COS, 530005COS, 530007COS, 530008COS, 530052COS, 530053COS, 530072COS, 530073COS, 530076COS, 530009COS, 530017COS, 530018COS, 530055COS, 530062COS, 530063COS, 530064COS, 530065COS, 530066COS
- 2) 성분코드: 228651COS, 228632COS, 228633COS, 228636COS, 228637COS, 228638COS, 228639COS, 228640COS, 228643COS, 228645COS, 228646COS, 228647COS, 228650COS
- 3) 상병코드: AH04 (눈물계통의 장애)

III

연구방법

1. 체계적 문헌고찰

1.1. 핵심질문

안구건조증에서 히알루론산 점안제의 임상적 효과성은 어떠한가?

1.2. 평가범위(PICO-TS)

체계적 문헌고찰 수행을 통해 핵심질문에 대한 근거를 평가하고자 한다. 핵심질문에 대한 세부적인 PICO 내용은 아래와 같다.

표 8. PICO-TS

구분	세부내용	비고
Population (연구대상자)	안구건조증(Dry Eye Syndromes) ※ [참고] MeSH Entry Terms Dry Eye Syndromes · Keratoconjunctivitis Sicca · Sjogren's Syndrome · Xerophthalmia	- 연령 제한 없음 - 콘택트렌즈 사용자 포함 - 안과수술 후 발생하는 안구건조증 환자 포함
Intervention (중재법)	히알루론산 점안제 ※ 수분보충제(점성물질)	- 농도: 모두 포함 • 0.1%, 0.18%만 동시분류의약품 • 0.15%, 0.3% 전문의약품 - 보존제: 모두 포함
Comparison (대조법)	의약품(점안제): 제한하지 않음 - No treatment(placebo, saline) - 수분보충제(점성물질) - 보조물질(삼투압제, 항산화제 등) - 활성물질(점안분비촉진제 등) - 기타(스테로이드제제)	※ 국내 시판되지 않는 의약품과의 비교연구 제외 (예, Phospholipid liposomes)

구분	세부내용	비고
Outcomes (결과변수)	<유효성> - Tear film break-up time (TBUT) - Schirmer's test - Symptom (예, Ocular Surface Disease Index, OSDI) - Staining score	- 주요(객관적) 결과변수인 TBUT 또는 Schirmer 결과를 포함한 연구만 선택
Time (추적관찰기간)	효과측정시점: (중재법 수행 후) 최소 7일 이상	
Study Design (연구설계)	무작위배정비교연구, 비무작위비교연구, 관찰연구(코호트 연구 등)	

1.3. 문헌검색

국내외 데이터베이스를 이용한 검색을 수행하고, 검색기간 및 언어는 제한하지 않았다. 추가적으로 관련된 문헌들의 참고문헌 등을 토대로 수기검색을 병행하였다. 구체적인 검색 전략은 임상전문가와와의 자문회의를 통해 확정했다.

가. 국내

다음과 같은 5개의 국내 검색 데이터베이스를 이용하여 국내 문헌검색을 수행하였다.

KoreaMed	https://koreamed.org/
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술연구정보서비스(RISS)	http://www.riss.kr/
한국학술정보(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
국가과학기술정보센터(NDSL)	http://www.ndsl.kr/

나. 국외

국외 검색 데이터베이스 Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, Cochrane Library를 이용하여 국외 문헌검색을 수행하였다. Ovid-MEDLINE에서 사용된 검색어에 기초하여 각 데이터베이스의 특성에 맞는 MeSH term, 논리연산자, 절단어 등의 검색기능을 적절히 활용하며 검색하였다.

Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-Embase	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL)	https://www.cochranelibrary.com/

다. 수기검색(Hand search)

전자 데이터베이스의 검색 한계를 보완하기 위하여, 검색과정을 통해 핵심질문과 관련된 것으로 확인된 문헌들(체계적 문헌고찰, 메타분석, 의료기술평가 보고서 등)의 참고문헌을 수기로 검토하였다.

1.4. 문헌선정 및 분류

문헌선정 과정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택배제에서는 제목과 초록을 토대로 본 연구주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌들을 배제하고, 2차 선택배제 과정에서는 문헌의 원문을 검토하여 본 연구의 선택/배제기준에 맞는 문헌을 최종적으로 선정하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와의 논의를 통해 의견일치를 이루었다.

표 9. 선택배제기준

구분	내용
선택기준 (Inclusion criteria)	- 안구건조증 환자를 대상으로 연구한 문헌 - 히알루론산 점안제에 대해 연구한 문헌 - 의약품(점안제)과 비교되어 연구한 문헌 - 사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고한 문헌 (TBUT 또는 Schirmer 결과를 포함한 문헌) - 비교연구(무작위, 비무작위, 코호트 등) 설계에 해당하는 문헌
배제기준 (Exclusion criteria)	- 원저가 아닌 연구(종설, letter, comment 등) - 동물실험 또는 전임상시험 - 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌 - 초록만 발표된 연구 - 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌 - 중복문헌 - 원문 확보 불가

※ PICO-TS 참고

1.5. 자료추출

자료추출은 사전에 확정한 자료추출 서식을 활용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 수행하고, 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와 논의하여 합의하도록 하였다. 추출할 주요 내용은 연구설계, 출판연도, 연구대상자 특성 등 연구의 일반적 특성과 사전에 정한 임상적 효과성 관련 연구결과 값이었다.

1.6. 문헌의 비뚤림 위험 평가

문헌의 비뚤림 위험 평가는 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견합일을 이루었다. 비무작위배정 임상연구 및 무작위배정임상연구 모두 Cochrane의 Risk of Bias (Higgins 등, 2011)를 사용하여 개별 문헌의 비뚤림 위험을 평가하였다.¹⁶⁾

1.7. 자료 분석

최종 선정된 문헌은 양적 분석(Quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하며, 불가능한 경우 질적 검토(Qualitative review)를 수행하였다.

기본적으로 자료분석은 대조군의 유형에 따라 나누어 수행하기로 하였다. 연구방법론적으로 문헌간 이질성이 높은 연구는 변량효과모형(Random effect model)을 사용하여 효과추정치(Mean difference, 이하 MD; Standardized mean difference, 이하 SMD 등)를 추정하였다. 메타분석시 이질성(heterogeneity)은 우선 forest plot을 통하여 시각적으로 확인하고, Cochrane Q statistic ($P < 0.10$)과 I^2 statistic ($> 50\%$)을 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량을 기준으로 이질성을 판단할 경우, 0-25%는 이질성이 나타나지 않은 것으로, 25-50%는 낮은 수준, 50-75%는 중등도 수준, 75-100%는 높은 것으로 해석하였다.

출판 비뚤림은 메타분석에 포함된 문헌이 10편 이상인 경우, 그래프를 이용한 Funnel plot과 통계학적 방법 Egger's test의 유의성($p < 0.05$)을 기준으로 소규모 연구 효과를 확인하고자 하였다.

하위군 분석은 아래에 언급된 연구대상자, 중재법 및 연구설계 등 특성을 고려하며, 선택문헌으로 가능한 경우에 수행하였다. 문헌간 이질성이 높은 것으로 나타났다면 추가적으로 연구대상자, 중재법, 대조군 및 연구설계 등의 요인을 고려하여 이질성의 원인을 찾고, 이질성을 낮출 수 있는 하위군 분석 및 민감도 분석을 수행하고자 하였다.

16) Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA: Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.

표 10. 하위군 분석 및 민감도 분석

항목	분류
대상자	• 안구건조증 중증도
중재법	• 히알루론산 점안제 농도: 0.1%, 0.15%, 0.18%, 0.3% 등 • 방부제 포함여부(일회용, 다회용)

1.8. 근거수준

본 연구에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과는 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)을 이용하여 근거수준을 평가하였다.

2. 해외급여정책 현황조사

2.1. 조사대상 국가

히알루론산 점안제 관련 해외 급여정책을 검토하기 위해 본 연구에서는 호주, 영국, 일본, 대만, 싱가포르, 캐나다, 미국의 현황을 조사하였다. 이는 한국과 유사한 의약품 정책제도를 갖고 있거나 아시아 주변 국가들을 대상으로 한 것이다.

2.2. 조사방법

외국들에서의 히알루론산 점안제 관련 해외 급여현황을 파악하기 위해 관련 문헌 및 웹조사를 기본으로 수행하였으며, 의료기술평가와 관련된 비영리단체들의 국제협의체인 INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) 및 의료기술평가와 관련된 아시아지역 비영리단체들의 국제협의체인 HTAsiaLink의 회원기관을 대상으로 설문조사를 보완적으로 수행하였다.

표 11. 히알루론산 점안제 해외급여정책 현황조사방법

국가	조사방법
호주	• INAHTA 및 HTAsiaLink 설문조사 • 웹조사 (http://www.pbs.gov.au/pbs/home)
영국	• INAHTA 및 HTAsiaLink 설문조사 • 웹조사 (https://www.nice.org.uk/), 전문가 자문
일본	• INAHTA 및 HTAsiaLink 설문조사 • 웹조사 (https://www.mhlw.go.jp/index.html), 전문가 자문
대만	• INAHTA 및 HTAsiaLink 설문조사 • 웹조사 (www.nhi.gov.tw 등)
싱가포르	• INAHTA 및 HTAsiaLink 설문조사 • 웹조사 (https://www.moh.gov.sg/)
캐나다	• INAHTA 및 HTAsiaLink 설문조사 • 웹조사 (https://www.cadth.ca/, https://health-products.canada.ca/)
미국	• INAHTA 및 HTAsiaLink 설문조사 • 웹조사 (https://www.fda.gov/drugs/)

IV

연구결과

1. 체계적 문헌고찰

1.1. 문헌선정결과

국내외 데이터베이스를 통해 총 1,379편(국내 417편, 국외 962편)이 검색되었으며, 중복문헌을 제거한 후 남은 831편을 대상으로 문헌선택배제를 진행하였다. 제목 및 초록 검토를 통한 1차 선택배제 과정을 통해 124편이 선별되었으며, 선별된 문헌의 원문 검토를 통해 최종 35편의 문헌이 선정되었다.

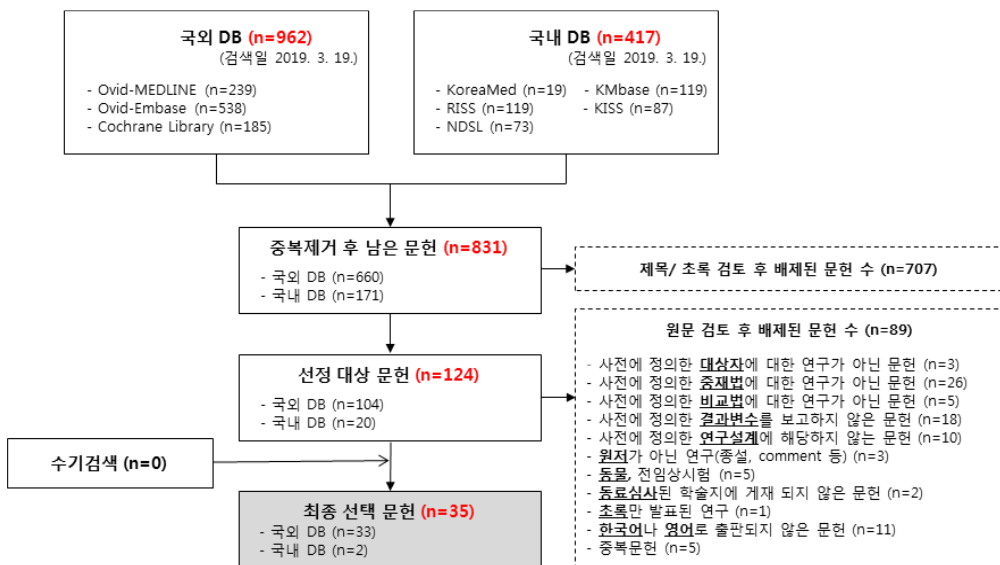


그림 3. 문헌선정 흐름도

1.2. 선택문헌의 일반적 특성

총 선택문헌은 35편(비교조합 51개)으로 총 4,058명의 연구대상자를 포함하였다.

연구유형은 무작위배정임상연구가 32편(91.4%)으로 대부분을 차지했으며 안과 연구의 특성상 교차연구(crossover study)도 10편(28.6%) 포함되었다.

출판연도에 따라 2011년 이후에 출판된 문헌이 16편(45.7%), 2000~2010년 14편(40.0%) 순으로 많았으며 2000년 이전에 출판된 문헌은 5편(14.3%) 이었다.

연구수행 국가별로 유럽(이탈리아, 영국, 프랑스, 독일 등) 21편(60.0%), 아시아(대한민국, 일본, 중국 등) 9편(25.7%), 북아메리카(미국, 캐나다) 5편(14.3%) 순으로 많았으며 아시아 문헌 중 국내 연구만도 6편(16.7%)이 포함되어 있었다.

연구대상자는 모두 안구건조증 환자였으며, 특히 중등도(moderate) 이상의 안구건조증 환자를 대상으로 수행한 연구는 15편(42.9%)이었다. 평균연령은 38~67세까지 다양하게 나타났다.

다수(12편)의 연구들은 multi-arms study로 수행되었으며, 총 51개의 비교조합에서 중재법인 히알루론산의 농도에 따라 0.1%가 19개(37.3%), 0.15%가 9개(17.6%), 0.18%가 8개(15.7%) 0.2%가 2개(3.9%), 0.25%가 4개(7.8%), 0.3%가 4개(7.8%), 4%가 2개(3.9%)이었으며, 농도를 보고하지 않는 연구도 3개(5.9%) 포함되었다. 또한 대조군에 따라 Placebo 또는 Saline이 6개(11.8%), 수분보충제 20개(39.2%), Chondroitin sulfate, Trehalose 등의 보조물질이 5개(9.8%), 활성물질(active agent) 6개(11.8%)가 포함되었다. 대조군으로 국내 시판되지 않은 Phospholipid 의약품을 사용한 대조법 1개는 분석에서 제외시켰다.

16편(45.7%)의 문헌은 민간 기업의 연구비 및 의약품 지원을 받아 수행된 것으로 확인되었다.

선택문헌의 기초특성 및 중재법과 대조법에 대한 세부내용은 다음 표와 같다.

표 12. 선택문헌의 기초특성표

제1저자	출판 연도	연구 수행 국가	연구설계		연구대상자(P)					증재법(I)	대조법(C)	추적관찰기간 (결과측정시점)	민간연구비 지원 여부
			RCT	cross over	정의	환자수(명)			평균 연령 (세)				
						전체	중재군	대조군					
Garcia -Conca	2019	스페인	O	X	hyposecretory dry eye	83	39	44	64	0.18% SH	platelet-rich plasma (PRP)	15일, 30일	X
Mihaltz	2018	오스 트리아	O	X	mild-to-moderate dry eye disease	30	15	15	53.8 /55.5	0.2% SH	2mg carbomer	3개월	X
Groß	2018	프랑스	O	X	moderate DED	80	41	39	55.8	0.1% HA	0.5% CMC	35일, 84일	O (Ursapharm)
Essa (A)	2018	영국	O	O	symptomatic dry eye	200	50	50	60.8	0.15% SH	0.4% SH	4주	O (의약품 지원)
Essa (B)								50			0.25% CMC		
Essa (C)								50			Phospholipid		
Park (A)	2017	대한 민국	O	X	dry eye syndrome (moderate to severe)	176	43	45	45.1	0.1% SH	0.05% cyclosporine	6주, 12주	O (Taejoon Pharm)
Park (B)							41			0.15% SH			
Park (C)							47			0.3% SH			
Groß	2017	프랑스	O	X	moderate to severe dry eye with keratitis or keratoconjunctivitis	85	42	43	59.7	0.18% HA	0.2% HA	35일, 84일	O (Ursapharm)
Simmons (A)	2015	캐나다, 호주	O	X	mild-to-severe symptoms, mild-to-moderate signs of dry eye	305	101	104	59.6 /60.0	0.1% HA & 0.5% CMC	0.5% CMC	30일, 60일, 90일	O (Allergan)
Simmons (B)							100		59.2 /60.0	0.15% HA & 0.5% CMC			
Gong	2015	중국, 싱가 포르	O	X	dry eye	497	251	246	-	0.1% HA	3% Diquafosol	4주	O (Santen Pharmaceutical)
Hwang (A)	2014	대한 민국	O	X	dry eye syndrome	150	50	50	63.3 /65.8	0.1% SH	3% Diquafosol	1개월, 2개월, 3개월	X
Hwang (B)							50		61.6 /65.8	0.1% SH + 3% Diquafosol			

제1저자	출판 연도	연구 수행 국가	연구설계		연구대상자(P)					중재법(I)	대조법(C)	추적관찰기간 (결과측정시점)	민간연구비 지원 여부
			RCT	cross over	정의	환자수(명)			평균 연령 (세)				
						전체	중재군	대조군					
Cho (A)	2013	대한 민국	O	X	severe dry eye syndrome	85 I) Sjögren's (22) II) non-Sjögren's (35) III) Persistent Epithelial Defect (28)			I) 57 II) 53 III) 53	50% autologous serum with 0.3% SH	100% autologous serum	3주, 6주, 9주, 12주	X
Cho (B)											50% autologous serum with normal saline		
Cho (C)											50% autologous serum with 0.5% ceftazidime		
Taka -mura	2012	일본	O	X	dry eye patients	287	143	144	56.1	0.1% SH	3% diquafosol	4주	O (Santen Pharmaceutical)
McCann (A)	2012	이탈 리아	O	X	evaporative dry eye	73	24	25	43.4	0.15% SH	0.3% HPMC	30일, 90일	X
McCann (B)								24			emulsion (lipids)		
Baudouin	2012	프랑스	O	X	dry eye disease	77	37	40	56.8	0.18% SH	osmoprotective (OsPr)-carboxymet hylcellulose (CMC))	35일, 3개월	O (Allergan)
Baeyens (A)	2012	프랑스 영국	O	X	dry eye disease	304	106	101	59.3	0.18% SH	Saline	28일, 56일, 84일	X
Baeyens (B)								97			0.3% Carbomer		
Lee	2011	대한 민국	O	X	mild to moderate dry eye disease	65	32	33	38.0	0.1% SH	0.5% CMC	4주, 8주	O (Alcon)
Roh	2011	대한 민국	O	X	백내장 수술을 받은 환자	17 (24 안)	(14 안)	(10 안)	67.6	preservative free 0.1% SH	preserved 0.1% SH	1개월, 2개월, 6개월	언급 없음
Vogel	2010	미국	O	X	dry eye syndrome, keratoconjunctivitis sicca, or dry eye due to Sjögren	444	221	223	61.5	0.18% SH	Vehicle	7일, 14일	O (LANTIBIO/ RIVER PLATE BIOTECHNOL OGY)
Sanchez	2010	스페인	O	X	dry eye syndrome	15	8	7	62.5	0.15% SH	sodium carmellose	1개월	O (Allergan)

제1저자	출판 연도	연구 수행 국가	연구설계		연구대상자(P)				중재법(I)	대조법(C)	추적관찰기간 (결과측정시점)	민간연구비 지원 여부	
			RCT	cross over	정의	환자수(명)							평균 연령 (세)
						전체	중재군	대조군					
Benelli (A) Benelli (B)	2010	이탈리아	O	X	mild, dry, irritated eyes	60	20	20	-	0.25% SH	0.5% CMC 0.18% HP Guar	30일	O (Abbott)
Johnson	2008	영국	O	X	moderate dry eye	65	32	33	38	0.18% SH	0.3% Carbomer	1개월	O (TRB Chemedica)
Kim (A) Kim (B)	2008	대한민국	X	X	건성안 환자	150	50	50	38.5	0.1% SH	0.5% CMC Vitamin A	1개월, 2개월, 3개월	연급 없음
Brignole	2005	프랑스	O	X	moderate dry eye	22	11	11	63.3	0.18% SH	1% CMC	7일, 28일, 56일	연급 없음
Matsuo	2004	일본	O	O	moderate-to-severe dry eye syndrome	18	10	8	62.4	hyaluronan	100mM trehalose	4주, 8주	X
Milazzo	2002	이탈리아	X	O	well-defined dry eye syndrome	158	158	158	-	isotonic SH (305 mOsm/l)	hypotonic SH (215 mOsm/l)	(28일)	연급 없음
Mc-Donald	2002	영국	O	O	severe dry eye syndrome	32	17	15	58.8	0.1% SH	1.4% polyvinyl alcohol	14일, 28일, 42일, 56일	O (Vitrolife)
Aragona	2002a	독일	O	X	medium to severe dry eye syndrome	86	41	45	50.5	0.15% SH	0.9% sodium chloride	28일, 58일, 92일	연급 없음
Aragona	2002b	이탈리아	O	X	Sjögren's syndrome with severe dry	40	20	20	44.7	isotonic 0.4% SH	hypotonic 0.4% SH (150 mOsm/l)	15일, 30일, 90일	X
Papa	2001	독일	O	O	dry eye	158	84	74	-	isotonic HA (305 mosm/l)	hypotonic HA (215 mosm/l)	(28일)	연급 없음
Nepp (A) Nepp (B)	2001	오스트리아	O	O	keratoconjunctivitis sicca (dry eyes for more than 1 year)	28	NA	NA	56	0.25% SH	0.4% SH Chondroitin sulfate	6주	O (Alkon, Croma and Pharmacia UpJohn)
Iester	2000	이탈리아	O	X	keratoconjunctivitis sicca (moderate to severe)	113	58	55	54	0.4% HA	0.3% hydroxy-propylmethyl-cellulose plus 0.1% Dextran 70	15일, 30일, 60일, 90일	연급 없음

제1저자	출판 연도	연구 수행 국가	연구설계		연구대상자(P)					중재법(I)	대조법(C)	추적관찰기간 (결과측정시점)	민간연구비 지원 여부
			RCT	cross over	정의	환자수(명)			평균 연령 (세)				
						전체	중재군	대조군					
Condon	1999	영국, 아일랜드	O	O	symptoms of severe dry eye syndrome (keratoconjunctivitis sicca or Sjögren)	70	34	36	61.2	0.1% HA	0.9% (w/v) phosphate buffered saline	23일, 56일	언급 없음
Sand (A)	1989	스웨덴	X	O	severe keratoconjunctivitis sicca	18	18	18	60.5	0.1% SH	buffer solution (placebo)	(14일)	O (Pharmacia 의약품 지원)
Sand (B)							18			0.2% SH			
Nelson	1988	미국	O	X	moderately severe keratocon-junctivitis sicca	35	20	15	59.4	0.1% SH	1.4% polyvinyl alcohol	1주, 4주, 8주	X
Laflamme	1988	캐나다	O	O	keratoconjunctivitis sicca (severe dry eye syndrome)	12	NA	NA	58	0.1% SH	1.4% polyvinyl alcohol	(2주)	언급 없음
Limberg (A)	1987	미국	O	O	keratoconjunctivitis sicca	20	NA	NA	65	0.1% HA	1% polyvinyl alcohol	(2주)	X
Limberg (B)								NA			1% chondroitin sulfate		
Limberg (C)								NA			0.38% chondroitin sulfate and 0.3% hyaluronic		

DED (dry eye disease), SH (sodium hyaluronate), HA (hyaluronic acid), HPMC (hydroxypropyl methylcellulose), CMC (carboxymethylcellulose)

표 13. 선택문헌의 중재법 및 대조법 특성

제1저자	출판연도	연구수행국가	중재법(I)					대조법(C)	
			성분명	상품명	보존제여부	용량	투약방법/기간	성분명	상품명
Garcia-Conca	2019	스페인	0.18% hypotonic SH	(Vismed, TRB Chemedica, UK)	-	bottles	(30일)	platelet-rich plasma (PRP)	(Blood processing performed)
Mihaltz	2018	오스트리아	0.2% sodium hyaluronate	Artelac Splash Edo (Bausch & Lomb GmbH)	X	unit dose packaging	4회/일, 3개월	2mg carbomer	Artelac Lipids (Bausch & Lomb GmbH, Berlin, Germany)
Groß	2018	프랑스	0.1% HA (1mg/mL)	(HYLO CONFORT; Ursapharm)	X	10mL bottle	3회/일 (84일)	0.5% CMC (0.5mg/mL)	(OPTIVE, Allergan)
Essa (A)	2018	영국	0.15% Sodium hyaluronate	Hyabak (Laboratories Thèa, Clermont-Ferrand, France)	X	10ml bottle	4주	0.4% Sodium hyaluronate	Clinitas Soothe (Farmigee SpA., Pisa Italy)
Essa (B)								0.25% Sodium carboxymethylcellulose	TheraTears (Advanced Vision Research Inc., Massachusetts, USA)
Essa (C))								Phospholipid liposomes등	Tears Again[국내 미시판]
Park (A)	2017	대한민국	0.1% hyaluronic acid (SH)	(Hyalain ophthalmic solution 0.1%; Taejoon, Seoul, Korea)	-	-	5-6회/일, 12주	0.05% cyclosporine (CS)	(RESTASIS ; Allergan, Inc., California)
Park (B)			0.15% hyaluronic acid (SH)	(New Hyaluni ophthalmic solution 0.15%; Taejoon, Seoul, Korea)	-	-			
Park (C)			0.3% hyaluronic acid (SH)	(Hyaluni ophthalmic solution 0.3%; Taejoon, Seoul, Korea)	-	-			
Groß	2017	프랑스	0.18% HA (1.8mg/mL)	(Vismed® Multi, TRB Chemedica AG, Haar, Germany)	X	10mL bottle	3회/일 (84일)	0.2% (2mg/mL) HA	(Hilo® Confort Plus; Laboratoires Ursapharm Sas, Sarreguemines, France)
Simmons (A)	2015	캐나다, 호주	0.5% carmellose sodium and 0.1% HA	Optive Fusion: Allergan, Inc., Irvine, CA, USA	O	15mL bottles and cartons	PRN (2회/일, 3개월)	0.5% carmellose sodium (CMC)	Refresh Tears [RT]
Simmons (B)			0.5% carmellose sodium and 0.15% HA	Optive Fusion: Allergan, Inc., Irvine, CA, USA	O				

제1저자	출판연도	연구수행국가	중재법(I)					대조법(C)	
			성분명	상품명	보존제여부	용량	투약방법/기간	성분명	상품명
Gong	2015	중국, 싱가포르	0.1% hyaluronic acid	-	-	-	6회/일, 4주	3% Diquafosol	-
Hwang (A)	2014	대한민국	0.1% sodium hyaluronate	(Lacure , Samil, Seoul, Korea)	O	-	4회/일, 3개월	3% Diquafosol	-
Hwang (B)			3% diquafosol and 0.1% sodium hyaluronate	(Tearin free , DHP Korea, Seoul, Korea)	X	-	4회/일, 3개월		
Cho (A)	2013	대한민국	50% autologous serum with 0.3% sodium hyaluronate	(Hyalein®Mini 0.3, Santen, Osaka, Japan)	X	sterile bottle	6회/일, 12주	100% autologous serum	(peripheral blood)
Cho (B)								50% autologous serum with normal saline	-
Cho (C)								50% autologous serum with 0.5% ceftazidime	-
Taka-mura	2012	일본	0.1% sodium hyaluronate	-	O	1ml	6회/일, 4주	3% diquafosol	-
McCann (A)	2012	이탈리아	0.15% sodium hyaluronate	(Lubristil 0.15% unidose; SIFI, Catania, Italy)	-	unidose	4회/일, 90일	0.3% hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)	(Dacriol unidose; Alcon, Italy)
McCann (B)								emulsion (lipids)	(Emustil unidose; SIFI)
Baudouin	2012	프랑스	0.18% standard sodium hyaluronate (Na-HY)	(VISMED Multi; Lantibio, Inc., Chapel Hill, NC)	X	multi-dosage	3-6회/일 (3개월)	OsPr-CMC solution (osmoprotective (OsPr)-carboxymethyl cellulose (CMC))	(OPTIVE Multi-Dose; Allergan, Inc., Irvine, CA)
Baeyens (A)	2012	프랑스, 영국	0.18% hypotonic sodium hyaluronate	Visméd®	X	0.3mL	2-4회/일, 84일	Saline	-
Baeyens (B)								0.3% Carbomer	(Lacryvisc®, Laboratoires Alcon, France)

제1저자	출판 연도	연구 수행 국가	중재법(I)					대조법(C)	
			성분명	상품명	보존제 여부	용량	투약방법/ 기간	성분명	상품명
Lee	2011	대한 민국	0.1% Sodium Hyaluronate	(Kynex, Alcon Laboratory, Seoul, Korea)	X	multiuse	6회/일	0.5% Carboxy- methylcellulose	(Refresh Plus; Allergan, Irvine, CA)
Roh	2011	대한 민국	preservative free 0.1% sodium hyaluronate	Tearin free®, DHP Korea	X	-	4회/일, 6개월	preserved 0.1% sodium hyaluronate	Hyalein®, Santen, Osaka, Japan
Vogel	2010	미국	0.18% Sodium Hyaluronate	(Rejena, Vismed)	-	mono dose unit	3-6회/일, 14일	Vehicle (identical to active study drug except lacking sodium hyaluronate)	-
Sanchez	2010	스페인	0.15% sodium hyaluronate	Lubristil (Tedec-Meiji, Alcala de Henares, Madrid, Spain)	X	single -use	4회/일, 30일	sodium carmellose	Viscofresh 0.5% (Allergan, Tres Cantos, Madrid, Spain)
Benelli (A)	2010	이탈 리아	0.25% sodium hyaluronate	(Blink Intensive Tears, Abbott Medical Optics Inc., Santa Ana, CA)	-	-	4회/일 (30일)	0.5% carboxymethyl- cellulose sodium (CMC)	(Cellufresh, Allergan Inc., Irvine, CA)
Benelli (B)								0.18% HP Guar	(Systane, Alcon Lab Inc., Ft. Worth, TX)
Johnson	2008	영국	0.18% sodium hyaluronate	(Vismed: TRB Chemedica AG, Munich, Germany)	X	mono- doses	2-8회/일, 28±3일	0.3% Carbomer 934	(Lacryvisc: Alcon, Hünenberg, Switzerland)
Kim (A)	2008	대한 민국	0.1% sodium hyaluronate	라큐아® (0.1% sodium hyaluronate, 삼일, 한국)	O	-	(3개월)	0.5% carboxymethyl- cellulose sodium	REFRESH PLUS® (0.5% carboxymethylcellulose sodium, Allergan, USA.)
Kim (B)								Vitamin A	Viva® (0.05% Retinyl palmitate, 1% polysorbate 80, Vision Pamaceuticals, USA)
Brignole	2005	프랑스	0.18% sodium hyaluronate	Vismed (TRB Chemedica AG, Haar/ München, Germany)	X	mono- dose container	3회/일, 2개월	1% CMC	Celluvisc (Allergan AG, Lachen, Switzerland)
Matsuo	2004	일본	hyaluronan	(Hyalein, containing hyaluronan, Santen Pharmaceuticals, Osaka)	O	5ml	4회/일, 4주	100mM trehalose	(Hayashibara Biochemical Laboratories, Okayama, Japan)

제1저자	출판 연도	연구 수행 국가	중재법(I)					대조법(C)	
			성분명	상품명	보존제 여부	용량	투약방법/ 기간	성분명	상품명
Milazzo	2002	이탈 리아	isotonic sodium hyaluronate (305mOsm/l)	-	-	-	28일	hypotonic sodium hyaluronate (215mOsm/l)	-
Mc -Donald	2002	영국	0.1% sodium hyaluronate	Fermavisc , Vitrolife UK	X	0.4ml, single -use	3-4회/일, 4주	1.4% (w/v) solution of polyvinyl alcohol, 6% povidone	Refresh , Allergan
Aragona	2002 a	독일	0.15% sodium hyaluronate	Hyaluronan (BTG, Israel)	X	0.3ml, sterile, unidose	4-8회/일, 3개월	0.9% sodium chloride	[placebo (saline)]
Aragona	2002 b	이탈 리아	isotonic 0.4% sodium hyaluronate	Dropstar TG , Farmigea	X	-	6회/일, 90일	hypotonic 0.4% sodium hyaluronate (150 mOsm/l)	lalurex , Fidia Oftal
Papa	2001	독일	isotonic sodium hyaluronate (305 mosm/l)	-	-	-	6회/일, 28일	hypotonic sodium hyaluronate (215 mosm/l)	-
Nepp (A)	2001	오스 트리아	0.25% sodium hyaluronate	Hyalodrop , Croma	X	-	6주	0.4% sodium hyaluronate	Healon , Pharmacia
Nepp (B)								Chondroitin sulfate	Viscoat , Alcon
Iester	2000	이탈 리아	0.4% hyaluronic acid	-	X	-	6회/일, 60 또는 90일	0.3% hydroxypropyl -methylcellulose plus 0.1% Dextran 70	-
Condon	1999	영국, 아일랜드	0.1% sodium hyaluronate	Fermentech Medical Ltd	X	0.4ml	3-4회/일 (28일)	0.9% (w/v) phosphate buffered saline	(saline)
Sand (A)	1989	스웨덴	0.1% sodium hyaluronate	-	X	0.5ml	6회/일, 14일	buffer solution in which sodium hyaluronate was dissolved	(Placebo)
Sand (B)			0.2% sodium hyaluronate	-	X	0.5ml	6회/일, 14일		

제1저자	출판 연도	연구 수행 국가	중재법(I)					대조법(C)	
			성분명	상품명	보존제 여부	용량	투약방법/ 기간	성분명	상품명
Nelson	1988	미국	0.1% sodium hyaluronate	Pharmacia , Piscataway, NJ	X	unit dose	8회/일, 8주	1.4% polyvinyl alcohol	Liquifilm , Allergan Pharmaceuticals
Laflamme	1988	캐나다	0.1% sodium hyaluronate	Hylorin	X	unit dose, 0.4ml	2주 후 crossover, 총 8주	1.4% polyvinyl alcohol	Refresh
Limberg (A)	1987	미국	0.1% hyaluronic acid	-	O	-	2주 후 crossover	1% polyvinyl alcohol	Hypotears
Limberg (B)								1% chondroitin sulfate	-
Limberg (C)								mixture of 0.38% chondroitin sulfate and 0.3% hyaluronic	-

DED (dry eye disease), SH (sodium hyaluronate), HA (hyaluronic acid), HPMC (hydroxypropyl methylcellulose), CMC (carboxymethylcellulose)

1.3. 선택문헌의 비뚤림 위험 평가

전체 35편의 문헌 중, 3편(8.6%)의 연구를 제외한 대부분(32편, 91.4%)의 연구는 무작위배정임상시험으로 수행되었으나 ‘무작위 배정순서 생성’ 및 ‘배정순서 은폐’와 관련된 내용에 대해서는 제대로 보고되고 있지 않아 해당 비뚤림에 대한 위험은 불확실(Unclear)이 가장 높은 비중으로 나타났다(68.6%, 74.3%). 13편(37.1%)의 연구에서는 ‘연구자 눈가림’만 수행되었다고 명시되거나, ‘연구참여자’에 대한 눈가림이 수행되지 않았다고 언급되고 있어 ‘연구참여자, 연구자에 대한 눈가림’이 비뚤림 위험의 높음(High)으로 나타났으나, ‘연구참여자’와 연구자에 대한 눈가림이 잘 수행되어 해당 비뚤림 위험이 낮음(Low)인 연구도 8편(22.9%) 포함되었다.

대부분의 연구는 연구 프로토콜이 존재하지 않았지만 연구방법에 언급된 주요 결과지표에 대해 연구결과에서 언급하고 있어서 ‘선택적 결과보고’에 대한 비뚤림 위험 낮음(Low)이 30편(85.7%)으로 가장 높게 나타났다.

교차연구(cross-over) 설계를 가진 10편의 문헌은 연구설계의 특성에 따라 추가적으로 발생가능한 위험을 ‘기타 비뚤림’으로 확인하였다. 각 phase에서 추적관찰 실패된 환자 수가 있는 경우, 각 phase의 연구결과가 제대로 보고되지 않은 경우 비뚤림 위험이 높은 것으로 간주하였으며, 6편(60%)의 연구에서 해당 비뚤림 위험이 높음(High)으로 나타났다.

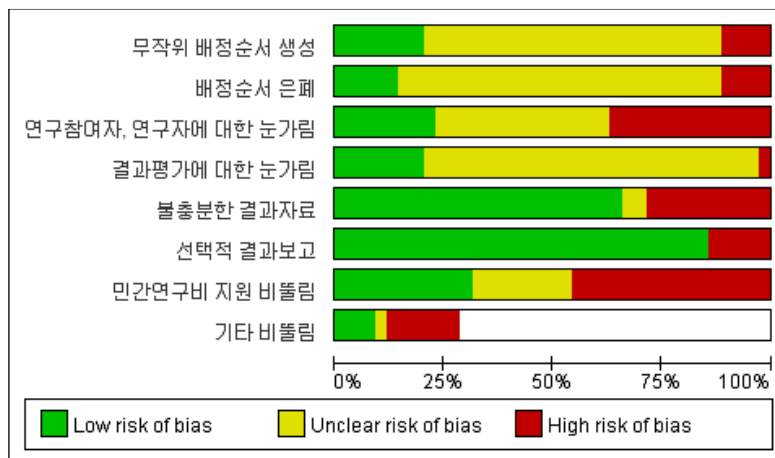


그림 4. 비뚤림 위험 그래프

	2000년 제1회	2002년 제2회	2004년 제3회	2006년 제4회	2008년 제5회	2010년 제6회	2012년 제7회	2014년 제8회	2016년 제9회	2018년 제10회	2020년 제11회
Aragona 2002a	?	?	?	+	-	+	?				
Aragona 2002b	?	+	-	+	+	+	+				
Baeyens 2012	?	?	?	?	-	+	+				
Baudouin 2012	?	-		+	-	-	-				
Benelli 2010	?	?	-	?	+	+	-				
Brignole 2005	?	?	-	?	-	+	?				
Cho 2013	?	?	+	?	+	+	+				
Condon 1999	?	+	+	?	+	+	?	+			
Essa 2018	?	?	-	?	+	+	-	?			
Garcia-Conca 2019	+	?	?	?	+	+	+				
Gong 2015	+	?	-	?	+	+	-				
Groß 2017	?	?	-	?	-	+	-				
Groß 2018	?	?	-	-	+	+	-				
Hwang 2014	?	?	-	?	+	+	+				
Iester 2000	?	?	?				-				
Johnson 2008	?	?	?	?	+	+	-				
Kim 2008	-	-	?	?	-	+	?				
Lafamme 1998	?	?	?	?	+	+	?	+			
Lee 2011	?	?	-	?	-	+	-				
Limberg 1987	?	+	+	?	+	-	+	-			
Matsuo 2004	-	-	?	+	+	+	+	+			
McCann 2012	?	?	-	?	+	+	+				
McDonald 2002	?	?	+	+	+	+	-	-			
Mihaltz 2018	?	?	-	+	-	+	+				
Milazzo 2002	-	?	?	?	?	+	?	-			
Nelson 1988	?	?	?	?	-	+	+				
Nepp 2001	+	?	+	?	+	-	+	-			
Papa 2001	?	?	+	?	+	-	?	-			
Park 2017	+	+	?	?	+	+	-				
Roh 2011	?	?	?	?	?	+	?				
Sanchez 2010	?	?	-	?	+	+	-				
Sand 1989	-	-	?	?	-	-	-	+			
Simmons 2015	+	?	+	?	+	+	-				
Takamura 2012	+	?	?	?	+	+	-				
Vogel 2010	+	+	+	+	+	+	-				

그림 5. 비뚤림 위험 요약

1.4. SH vs. 위약 비교결과

히알루론산(SH) 점안제와 위약(Placebo 또는 Saline)을 비교한 연구는 5편(비교조합 6개)이었으며, 위약에는 Saline, Vehicle, Sodium chloride이 포함되어 있었다.

표 14. [SH vs. 위약] 선택문헌 목록

제 1 저자	출판연도	연구수행 국가	중재법(I)	대조법(C)
Baeyens (A)	2012	프랑스, 영국	0.18% SH	Saline
Vogel	2010	미국	0.18% SH	Vehicle
Aragona	2002a	독일	0.15% SH	0.9% sodium chloride
Condon	1999	영국, 아일랜드	0.1% HA	0.9% (w/v) phosphate buffered saline
Sand (A)	1989	스웨덴	0.1% SH	buffer solution (placebo)
Sand (B)			0.2% SH	

SH (sodium hyaluronate), HA (hyaluronic acid)

가. TBUT (Tear film break-up time)

3편의 문헌에서 눈물막파괴시간(TBUT)을 보고하고 있었으며 개별 결과는 다음의 표와 같다. Baeyens (2012)의 연구는 치료 후 56일 시점에서 히알루론산 점안제가 위약보다 유의한 눈물막파괴시간(TBUT) 개선 효과를 가져 오는 것으로 확인되었으나 28일, 84일 시점에서는 두 군간 유의한 차이를 확인할 수 없었으며, Aragona (2002a)의 연구에서도 히알루론산 점안제군과 위약군이 통계적으로 유의한 차이가 없다고 보고하였다. Sand (1989)의 연구에서 0.1% 히알루론산 점안제는 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 확인할 수 없었으나 0.2% 히알루론산 점안제는 위약군 대비 유의한 눈물막파괴시간 (TBUT) 개선 효과를 보고하였다.

표 15. [SH vs. 위약] TBUT

제 1 저자	출판 연도	중재군			대조군			비고
		Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Baeyens (A)	2012	1.50	3.84	99	0.73	2.06	96	[28 일] mean change (SD) p=0.1182 (wilcoxon rank sum)
		1.75	3.33	100	0.77	2.67	96	[56 일] mean change (SD) p=0.0390 (wilcoxon rank sum)
		1.48	2.49	100	1.16	3.16	96	[84 일] mean change (SD) p=0.2779 (wilcoxon rank sum)
Aragona	2002a	두 군간 유의한 차이 없음						no significant
Sand (A)	1989	4.82	-	18	4.24	-	18	no significant
Sand (B)		5.67	-	18	3.28	-	18	p<0.005

나. Schirmer's test

5편의 문헌(비교조합 6개)에서 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과를 보고하고 있었으며 개별 결과는 다음 표와 같다. 모든 연구는 히알루론산 점안제군과 위약군간 유의한 차이가 없다고 보고하고 있었으며, 메타분석 결과 역시 히알루론산 점안제군과 위약군은 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(MD 0.72; 95% CI -0.50, 1.94).

표 16. [SH vs. 위약] Schirmer's test

제 1 저자	출판 연도	평가방법	중재군			대조군			비고
			Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Baeyens (A)*	2012	Schirmer I	2.26	5.58	89	1.31	4.35	96	[28일] mean change (SD) p=0.0598 (wilcoxon rank sum)
			2.66	5.78	100	2.32	5.10	96	[84일] mean change (SD) p=0.2855 (wilcoxon rank sum)
Vogel	2010	Schirmer	두 군간 유의한 차이 없음						no significant
Aragona	2002a	Schirmer	두 군간 유의한 차이 없음						no significant
Condon	1999	Schirmer	5.5	4.2	34	4.1	4.5	36	우안(1st period)
Sand (A)	1989	Schirmer-I	5.44	-	18	4.39	-	18	no significant
Sand (B)			7.61	-	18	6.11	-	18	

* 메타분석시, 최종추적관찰시점(84일) 결과를 이용하였음

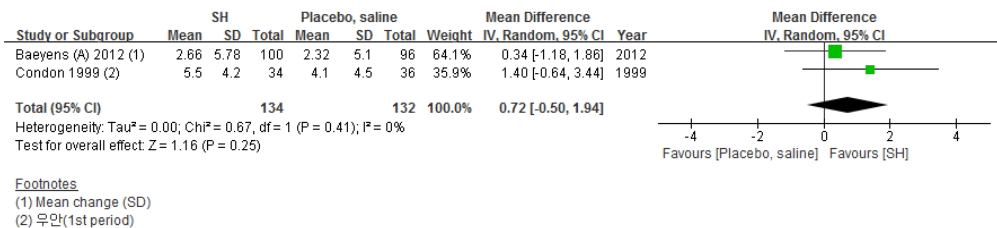


그림 6. [SH vs. 위약] Schirmer's test

다. Staining score

• Corneal staining score

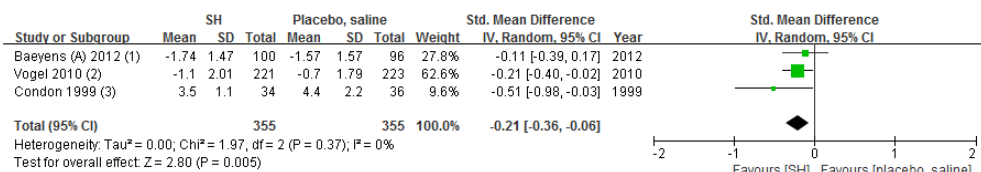
5편의 문헌(비교조합 6개)에서 각막염색점수(Corneal staining score)를 보고하고 있었으며 개별 결과는 다음의 표와 같다. 정량적으로 합성이 가능한 3편의 연구에 대한 메타분석 결과, 히알루론산 점안제는 위약군에 비해 각막염색점수(Corneal staining score)가 통계적으로 유의하게 좋은 것으로 나타났다(SMD -0.21; 95% CI -0.36, -0.06).

추가적으로, 연구결과 유형의 차이 때문에 치료 후 결과값(final value)을 보고한 1편(SMD -0.90; 95% CI -1.71, -0.09)과 치료 전후 변화량(mean change)을 보고한 2편(SMD -0.31; 95% CI -0.58, -0.03)의 연구를 나누어 각각의 결과를 확인했을 경우에도 동일한 결과를 확인할 수 있었다

표 17. [SH vs. 위약] Corneal staining score

제 1 저자	출판 연도	평가방법	중재군			대조군			비고
			Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Baeyens (A)*	2012	Corneal staining with fluorescein	-1.42	1.45	99	-0.97	1.27	96	[28 일] mean change (SD) p=0.0074 (wilcoxon rank sum)
			-1.58	1.51	100	-1.22	1.42	96	[56 일] mean change (SD) p=0.0360 (wilcoxon rank sum)
			-1.74	1.47	100	-1.57	1.57	96	[84 일] mean change (SD) p=0.2221 (wilcoxon rank sum)
Vogel	2010	Corneal lissamine green staining	-1.1	2.01	221	-0.7	1.79	223	mean change (SD) p=0.0290
Aragona	2002a	Fluorescein staining	두 군간 유의한 차이 없음						no significant
Condon	1999	Rose bengal test (corneal)	3.5	1.1	34	4.4	2.2	36	우안(1st period)
Sand (A)	1989	Rose bengal staining (RB)	21.5	-	18	22.61	-	18	no significant p<0.005
Sand (B)			20.06	-	18	22.22	-	18	

* 메타분석시, 최종추적관찰시점(84일) 결과를 이용하였음



Footnotes

(1) Corneal staining with fluorescein, mean change (SD)

(2) Cornea lissamine green staining, mean change (SD)

(3) Rose bengal test (corneal), 우안(1st period)

그림 7. [SH vs. 위약] Corneal staining score

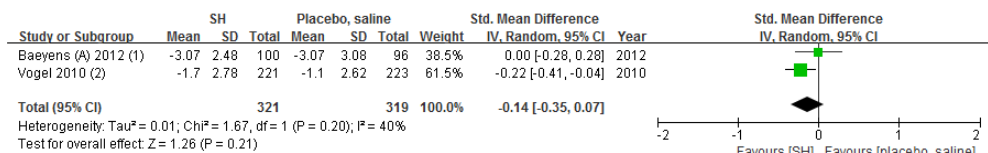
라. 증상 점수

2편의 문헌에서 다양한 척도를 이용하여 증상 점수를 보고하고 있었으며 개별 결과는 다음의 표와 같다. 증상 빈도(Symptom frequency)를 이용하여 메타분석을 수행한 결과, 히알루론산 점안제와 위약군은 안구건조증 증상 점수에 있어 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(SMD -0.14; 95% CI -0.35, 0.07).

표 18. [SH vs. 위약] 증상 점수

제 1 저자	출판 연도	평가방법	중재군			대조군			비고
			Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Baeyens (A)*	2012	Symptom frequency	-2.51	2.04	100	-2.03	2.68	96	[28 일] mean change (SD) p=0.0376 (wilcoxon rank sum)
			-3.00	2.36	100	-2.4	2.8	96	[56 일] mean change (SD) p=0.0499 (wilcoxon rank sum)
			-3.07	2.48	100	-3.07	3.08	96	[84 일] mean change (SD) p=0.4587 (wilcoxon rank sum)
		Symptom Intensity	-61.75	78.85	99	-55.03	83.35	96	[28 일] mean change (SD) p=0.1738 (wilcoxon rank sum)
			-83.43	92.37	100	-72.02	55.36	96	[56 일] mean change (SD) p=0.0996 (wilcoxon rank sum)
			-81.98	98.97	100	-93.93	93.35	96	[84 일] mean change (SD) p=1.000 (wilcoxon rank sum)
		Impact of symptoms on daily life activities	-0.46	0.81	99	-0.45	0.69	96	[28 일] mean change (SD) p=0.3814 (wilcoxon rank sum)
			-0.53	0.85	100	-0.48	0.74	96	[56 일] mean change (SD) p=0.2836 (wilcoxon rank sum)
			-0.62	0.85	100	-0.72	0.84	96	[84 일] mean change (SD) p=1.000 (wilcoxon rank sum)
Vogel	2010	Global symptom frequency score (subjective)	-1.7	2.78	221	-1.1	2.62	223	mean change (SD) p=0.017

* 메타분석시, Symptom frequency의 최종추적관찰시점(84일) 결과를 이용하였음



Footnotes

(1) Symptom frequency, mean change (SD)

(2) Global symptom frequency score (subjective), mean change (SD)

그림 8. [SH vs. 위약] 증상 점수

1.5. SH vs. 수분보충제(점성물질) 비교결과

히알루론산(SH) 점안제와 다른 수분보충제(점성물질)간의 비교연구는 18편(비교조합 20개)이었으며, 수분보충제에는 CMC (10개), Polyvinyl alcohol (4개), Carbomer (3개), HPMC (2개), HP Guar (1개)이 포함되어 있었다.

표 19. [SH vs. 수분보충제] 선택문헌 목록

제 1 저자	출판연도	연구수행 국가	중재법(I)	대조법(C)
Essa (B)	2018	영국	0.15% SH	0.25% CMC
Groß	2018	프랑스	0.1% HA	0.5% CMC
Mihaltz	2018	오스트리아	0.2% SH	2mg carbomer
Simmons (A)	2015	캐나다, 호주	0.1% HA & 0.5% CMC	0.5% CMC
Simmons (B)			0.15% HA & 0.5% CMC	
McCann (A)	2012	이탈리아	0.15% SH	0.3% HPMC
Baudouin	2012	프랑스	0.18% SH	osmoprotective (OsPr) -carboxymethylcellulose (CMC))
Baeyens (B)	2012	프랑스, 영국	0.18% SH	0.3% Carbomer
Lee	2011	대한민국	0.1% SH	0.5% CMC
Sanchez	2010	스페인	0.15% SH	sodium carmellose
Benelli (A)	2010	이탈리아	0.25% SH	0.5% CMC
Benelli (B)				0.18% HP Guar
Johnson	2008	영국	0.18% SH	0.3% Carbomer
Kim (A)	2008	대한민국	0.1% SH	0.5% CMC
Brignole	2005	프랑스	0.18% SH	1% CMC
McDonald	2002	영국	0.1% SH	1.4% polyvinyl alcohol
Iester	2000	이탈리아	0.4% HA	0.3% hydroxy- propylmethyl-cellulose plus 0.1% Dextran 70
Laflamme	1988	캐나다	0.1% SH	1.4% polyvinyl alcohol
Nelson	1988	미국	0.1% SH	1.4% polyvinyl alcohol
Limberg (A)	1987	미국	0.1% HA	1% polyvinyl alcohol

SH (sodium hyaluronate), HA (hyaluronic acid), HPMC (hydroxypropyl methylcellulose), CMC (carboxymethylcellulose)

가. TBUT (Tear film break-up time)

눈물막파괴시간(TBUT)을 보고하고 있는 연구는 총 11편(비교조합 12개)이었으나, Benelli (2010) 연구(비교조합 2개)에서 보고된 눈물막파괴시간(TBUT) 값에 오류가 있는 것으로 판단되어 해당 연구는 제외시켰다. Benelli (2010) 연구는 결과, 결론 및 자료추출 시 사용된 표(원저 Table 4)에 제시된 눈물막파괴시간(TBUT) 값이 임상적으로 가능한 값이 아니었으며 또한 두 군간 유의한 차이가 없는 것(p-value)으로 기술하고 있었으나 실제로 추출된 눈물막파괴시간(TBUT)의 평균 및 표준편차는 두 군간 유의한 차이를 보였다. 따라서 본 연구에서는 해당 눈물막파괴시간(TBUT) 수치가 잘못 보고된 것으로 판단하여 메타분석에서 제외하였다.

따라서 Benelli (2010) 연구를 제외한 총 10편(비교조합 10개)의 연구를 메타분석한 결과, 히알루론산 점안제와 수분보충제는 눈물막파괴시간(TBUT)에 있어 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(MD -0.30; 95% CI -0.81, 0.21).

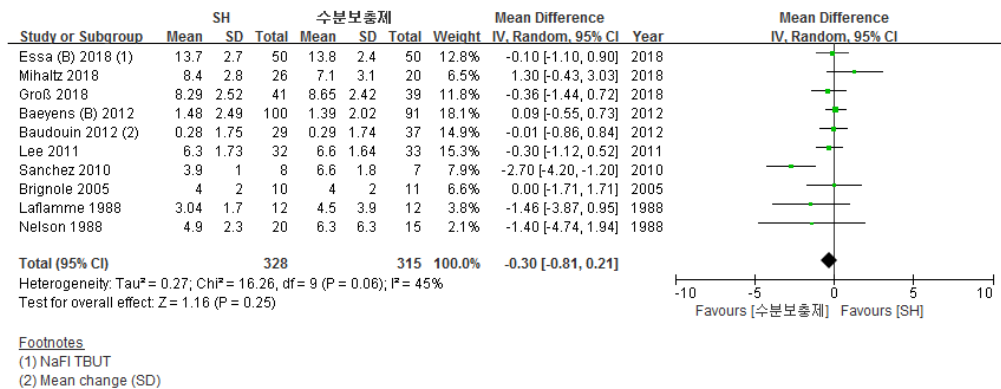


그림 9. [SH vs. 수분보충제] TBUT

눈물막파괴시간(TBUT)의 출판 비뮴리를 확인하기 위하여 contour-enhanced funnel plot과 Egger 검정을 수행하였다. 일차적으로 contour-enhanced funnel plot을 통해 시각적으로 확인한 결과, 다소 왼쪽으로 치우쳐져 있는 것으로 보였으나 연구들이 통계적으로 유의한 영역($p < 10\%$)에서 결측되어 있어 funnel plot의 비대칭성이 출판 비뮴리에 의한 것일 가능성은 낮았다. 또한 Egger 검정 결과 소규모 연구 효과를 확인할 수 없었다($p = 0.299$).

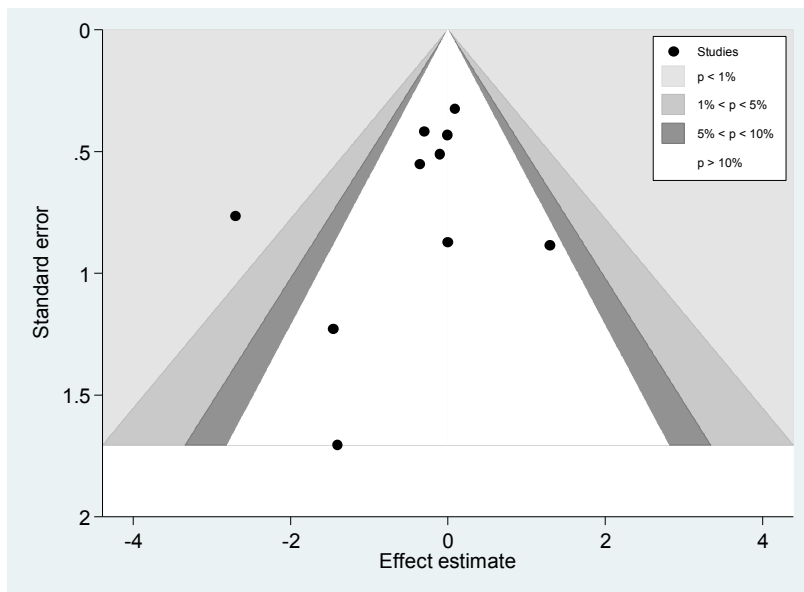
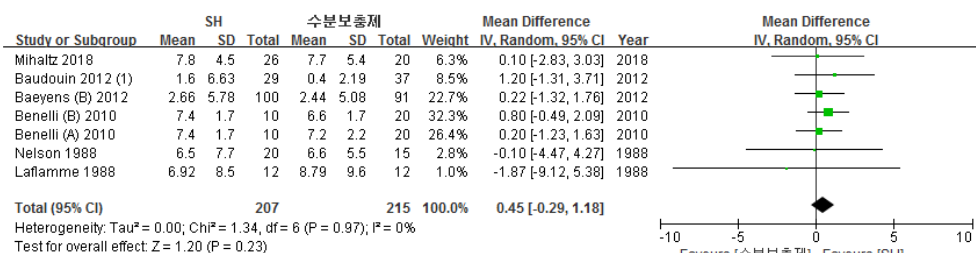


그림 10. [SH vs. 수분보충제] TBUT: 출판 비뮌림

나. Schirmer's test

쉬르머검사(Schirmer's test) 결과를 보고하고 있는 6편(비교조합 7개)의 연구를 메타 분석한 결과, 히알루론산 점안제군과 수분보충제군은 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(MD 0.45; 95% CI -0.29, 1.18).



Footnotes
 (1) Mean change (SD)

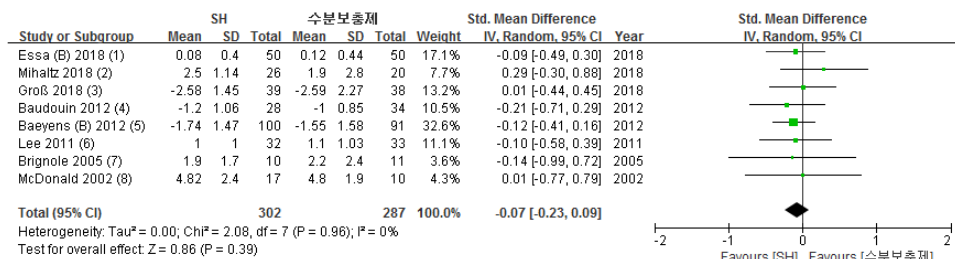
그림 11. [SH vs. 수분보충제] Schirmer's test

다. Staining score

• Corneal staining score

각막염색점수(Corneal staining score)를 보고한 8편(비교조합 8개)의 연구를 메타분석한 결과, 히알루론산 점안제군과 수분보충제군은 각막염색점수(Corneal staining score)에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(SMD -0.07; 95% CI -0.23, 0.09).

추가적으로, 연구결과 유형의 차이 때문에 치료 후 결과값(final value)을 보고한 6편(SMD -0.02; 95% CI -0.23, 0.20)과 치료 전후 변화량(mean change)을 보고한 2편(SMD -0.14; 95% CI -0.39, 0.10)의 연구를 나누어 각각의 결과를 확인했을 경우에도 동일한 결과를 확인할 수 있었다.



Footnotes

- (1) Corneal staining
- (2) Ocular surface (conjunctival and corneal) staining
- (3) Ocular staining score (fluorescein for corneal staining and lissamine green for conjunctiva), mean change (SD)
- (4) Corneal staining score, mean change (SD)
- (5) Corneal staining with fluorescein, mean change (SD)
- (6) Corneal Staining scores
- (7) Total corneal fluorescein staining scores
- (8) Rose bengal staining (conjunctiva and cornea)

그림 12. [SH vs. 수분보충제] Corneal staining score

• Conjunctival staining score

결막염색점수(Conjunctival staining score)를 보고한 7편(비교조합 7개)의 연구를 메타분석한 결과, 히알루론산 점안제군과 수분보충제군은 결막염색점수(Conjunctival staining score)에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(SMD -0.01; 95% CI -0.20, 0.19).

추가적으로, 치료 후 결과값(final value)을 보고한 5편(SMD 0.06; 95% CI -0.18, 0.30)과 치료 전후 변화량(mean change)을 보고한 2편(SMD -0.13; 95% CI -0.47, 0.20)의 연구를 나누어 각각의 결과를 확인했을 경우에도 동일한 결과를 확인할 수 있었다.

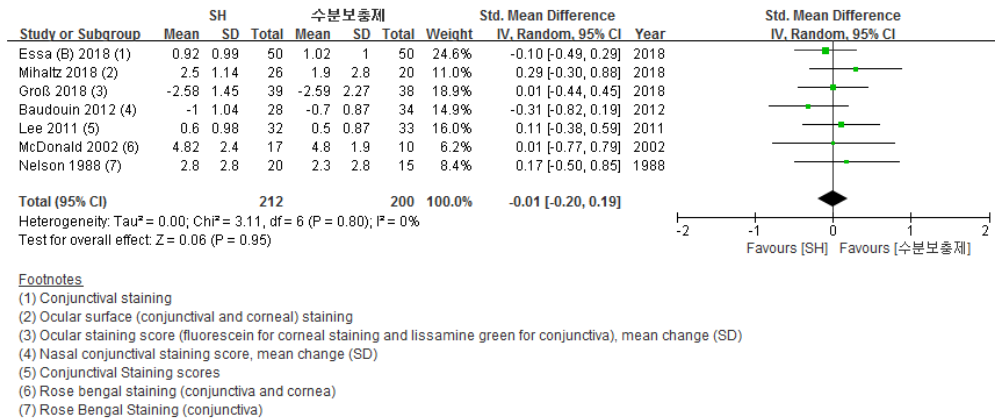


그림 13. [SH vs. 수분보충제] Conjunctival staining score

라. 증상 점수

9편(비교조합 10개)의 문헌에서 다양한 척도를 이용하여 여러 개의 증상 점수를 보고하고 있었으며, 메타분석을 위해 다수의 연구에서 사용된 1개의 증상 점수를 각 연구의 대푯값으로 이용하였다(그림 14, Footnotes 참고). 메타분석 결과, 히알루론산 점안제군과 수분보충제군은 증상 점수에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(SMD 0.10; 95% CI -0.09, 0.30).

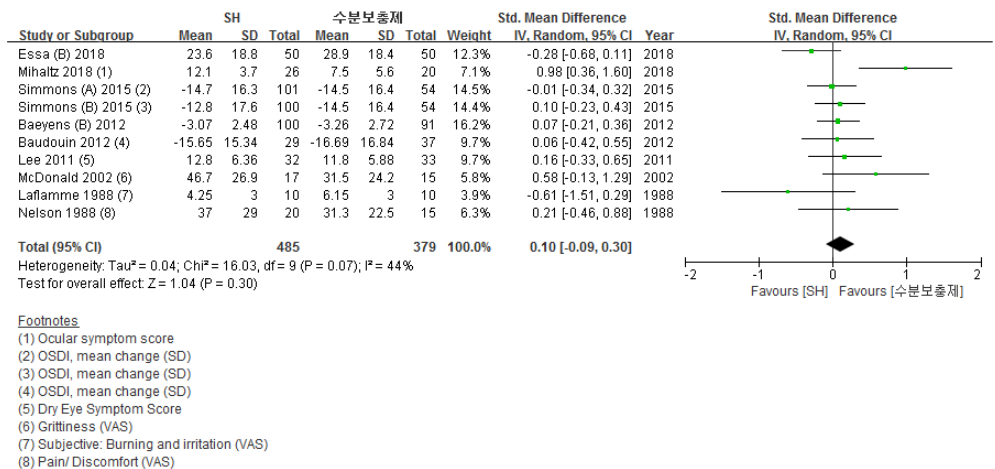


그림 14. [SH vs. 수분보충제] 증상 점수

추가적으로, 치료 후 결과값(final value)을 보고한 7편(SMD 0.03; 95% CI -0.17,

0.23)과 치료 전후 변화량(mean change)을 보고한 3편(SMD 0.25; 95% CI -0.12, 0.62)의 연구를 나누어 각각의 결과를 확인했을 경우에도 동일한 결과를 확인할 수 있었다.

증상 점수의 출판 비뚤림을 확인하기 위하여 contour-enhanced funnel plot과 Egger 검정을 수행하였다. 일차적으로 contour-enhanced funnel plot을 통해 시각적으로 확인한 결과, 다소 오른쪽으로 치우쳐져 있는 것으로 보였으나 연구들이 통계적으로 유의한 영역($p < 10\%$)에서 결측되어 있어 funnel plot의 비대칭성이 출판 비뚤림에 의한 것일 가능성이 낮았다. 또한 Egger 검정 결과 소규모 연구 효과를 확인할 수 없었다($p=0.463$).

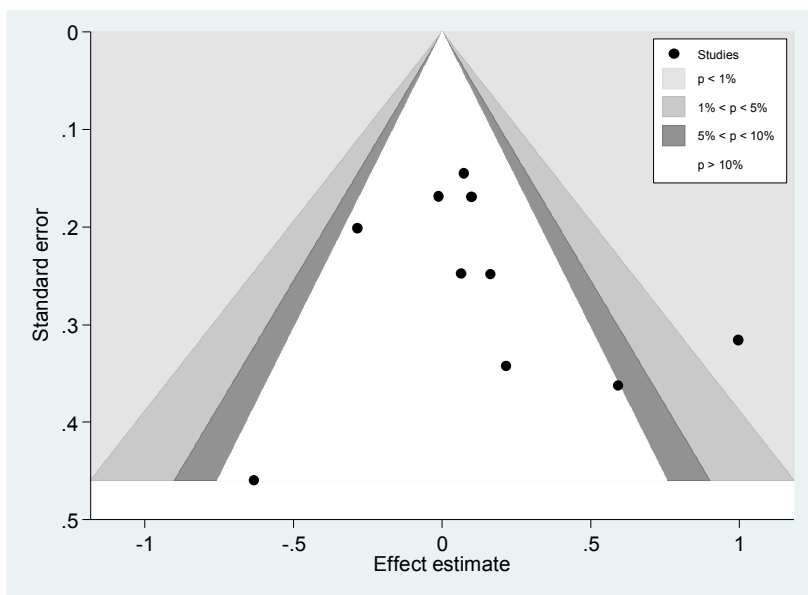


그림 15. [SH vs. 수분보충제] 증상 점수: 출판 비뚤림

1.6. SH vs. CMC 비교결과

히알루론산(SH) 점안제와 수분보충제(점성물질) 중 카복시메틸셀룰로스(Carboxymethyl-cellulose, CMC) 성분을 비교한 연구 9편(비교조합 10개)에 대해 별도로 검토하였다

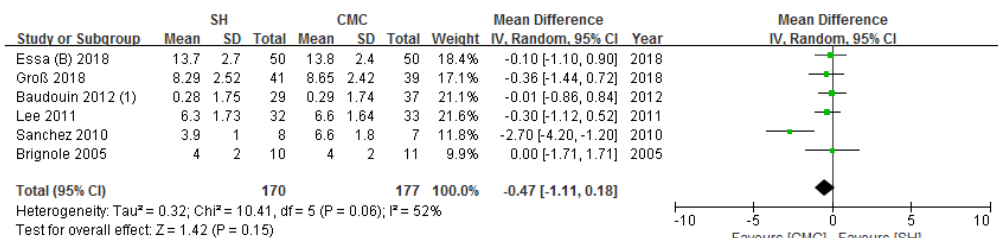
표 20. [SH vs. CMC] 선택문헌 목록

제 1 저자	출판 연도	연구수행 국가	중재법(I)	대조법(C)
Essa (B)	2018	영국	0.15% SH	0.25% CMC
Groß	2018	프랑스	0.1% HA	0.5% CMC
Simmons (A)	2015	캐나다, 호주	0.1% HA & 0.5% CMC	0.5% CMC
Simmons (B)			0.15% HA & 0.5% CMC	
Baudouin	2012	프랑스	0.18% SH	osmoprotective (OsPr) -carboxymethylcellulose (CMC)
Lee	2011	대한민국	0.1% SH	0.5% CMC
Benelli (A)	2010	이탈리아	0.25% SH	0.5% CMC
Sanchez	2010	스페인	0.15% SH	sodium carmellose
Kim (A)	2008	대한민국	0.1% SH	0.5% CMC
Brignole	2005	프랑스	0.18% SH	1% CMC

SH (sodium hyaluronate), HA (hyaluronic acid), CMC (carboxymethylcellulose)

가. TBUT (Tear film break-up time)

눈물막파괴시간(TBUT)을 보고하고 있는 6편(비교조합 6개)의 연구를 메타분석한 결과, 히알루론산 점안제군과 CMC군은 눈물막파괴시간(TBUT) 결과에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(MD -0.47; 95% CI -1.11, 0.18).



Footnotes

(1) Mean change (SD)

그림 16. [SH vs. CMC] TBUT

나. Schirmer's test

쉬르머검사(Schirmer's test) 결과를 보고하고 있는 2편(비교조합 2개)의 연구를 메타 분석한 결과, 히알루론산 점안제군과 CMC군은 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(MD 0.39; 95% CI -0.71, 1.49).

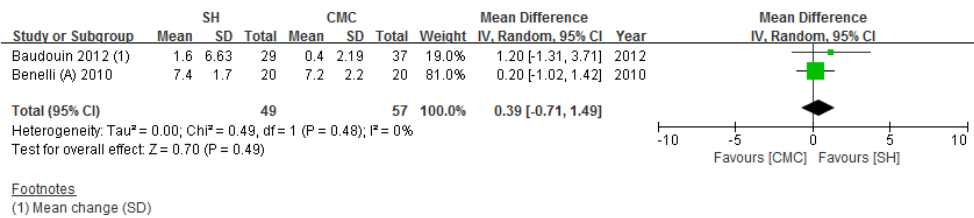


그림 17. [SH vs. CMC] Schirmer's test

다. Staining score

• Corneal staining score

각막염색점수(Corneal staining score) 결과를 보고한 5편(비교조합 5개)의 연구를 메타 분석한 결과, 히알루론산 점안제군과 CMC군은 각막염색점수(Corneal staining score)에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(SMD -0.10; 95% CI -0.31, 0.12).

추가적으로, 연구결과 유형의 차이 때문에 치료 후 결과값(final value)을 보고한 3편(SMD -0.10; 95% CI -0.39, 0.19)과 치료 전후 변화량(mean change)을 보고한 2편(SMD -0.09; 95% CI -0.42, 0.24)의 연구를 나누어 각각의 결과를 확인했을 경우에도 동일한 결과를 확인할 수 있었다.

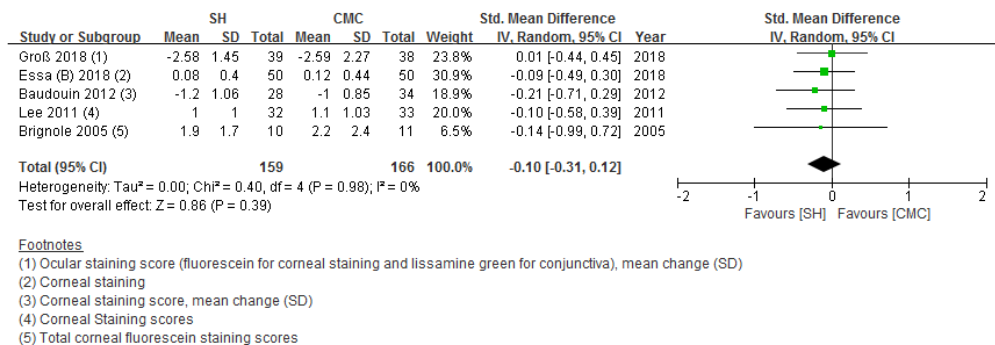
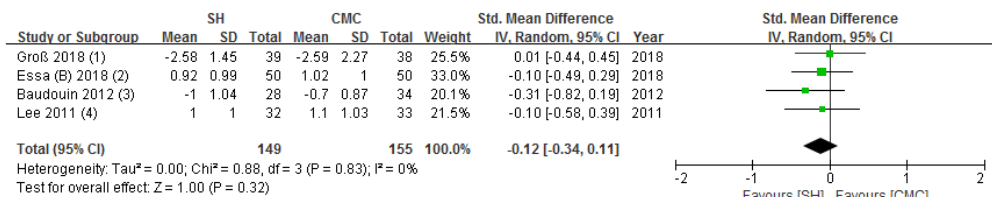


그림 18. [SH vs. CMC] Corneal staining score

• Conjunctival staining score

결막염색점수(Conjunctival staining score) 결과를 보고한 4편(비교조합 4개)의 연구를 메타분석한 결과, 히알루론산 점안제군과 CMC군은 결막염색점수(Conjunctival staining score)에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(SMD -0.12; 95% CI -0.34, 0.11).

추가적으로, 치료 후 결과값(final value)을 보고한 2편(SMD -0.10; 95% CI -0.40, 0.21)과 치료 전후 변화량(mean change)을 보고한 2편(SMD -0.13; 95% CI -0.47, 0.20)의 연구를 나누어 각각의 결과를 확인했을 경우에도 동일한 결과를 확인할 수 있었다.



Footnotes

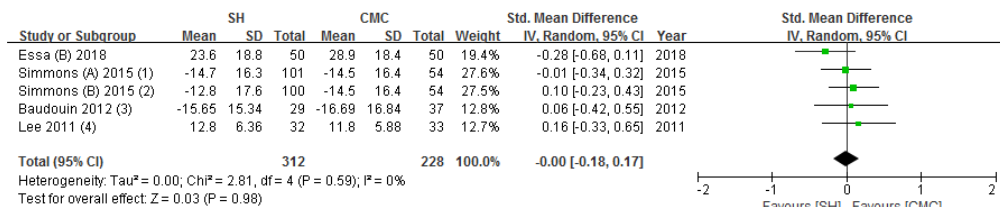
- (1) Ocular staining score (fluorescein for corneal staining and lissamine green for conjunctiva), mean change (SD)
- (2) Conjunctival staining
- (3) Nasal conjunctival staining score, mean change (SD)
- (4) Conjunctival Staining scores

그림 19. [SH vs. CMC] Conjunctival staining score

라. 증상 점수

증상 점수 결과를 보고하고 있는 4편(비교조합 5개)의 연구를 메타분석한 결과, 히알루론산 점안제군과 CMC군은 증상 점수에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(SMD -0.00; 95% CI -0.18, 0.17).

추가적으로, 치료 후 결과값(final value)을 보고한 2편(SMD -0.08; 95% CI -0.40, 0.21)과 치료 전후 변화량(mean change)을 보고한 3편(SMD -0.08; 95% CI -0.52, 0.35)의 연구를 나누어 각각의 결과를 확인했을 경우에도 동일한 결과를 확인할 수 있었다.



Footnotes

- (1) OSDI, mean change (SD)
- (2) OSDI, mean change (SD)
- (3) OSDI, mean change (SD)
- (4) Dry Eye Symptom Score

그림 20. [SH vs. CMC] 증상 점수

1.7. SH vs. 보조물질 비교결과

히알루론산(SH) 점안제와 보조물질을 비교한 연구는 5편(비교조합 6개)이었다. 보조물질에는 지방보충제, 삼투보호제, 항산화제, 비활성제를 포함시켰으며, Emulsion(1개), Chondroitin sulfate(3개), Vitamin A(1개), Trehalose(1개)가 포함되었다.

표 21. [SH vs. 보조물질] 선택문헌 목록

제 1 저자	출판연도	연구수행 국가	중재법(I)	대조법(C)
McCann (B)	2012	이탈리아	0.15% SH	Emulsion (lipids)
Kim (B)	2008	대한민국	0.1% SH	Vitamin A
Matsuo	2004	일본	hyaluronan	100mM trehalose
Nepp (B)	2001	오스트리아	0.25% SH	Chondroitin sulfate
Limberg (B)	1987	미국	0.1% HA	1% chondroitin sulfate
Limberg (C)				0.38% chondroitin sulfate and 0.3% hyaluronic

SH (sodium hyaluronate), HA (hyaluronic acid)

가. TBUT (Tear film break-up time)

3편의 문헌에서 눈물막파괴시간(TBUT)을 보고하고 있었다. Matsuo (2004)는 히알루론산 점안제의 눈물막파괴시간(TBUT) 중앙값이 보조물질 보다 더 낮아 보조물질에서의 결과가 더 좋은 경향성을 보였으며, Nepp (B)(2001) 연구에서는 히알루론산 점안제 치료 후 눈물막파괴시간(TBUT) 값이 치료 전보다 개선되었다.

표 22. [SH vs. 보조물질] TBUT

제 1 저자	출판 연도	중재군			대조군			비고
		Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Matsuo	2004	[0]	[0-2.5]	8	[2.75]	[0-5]	10	1st period, [median, range]
Kim (B)	2008	-	-	-	6.93	0.96	50	
Nepp (B)	2001	improved from baseline			그래프			

나. Schirmer's test

2편의 문헌에서 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과를 보고하고 있었다. Kim (2008)은 히알루론산 점안제의 치료 전, 후 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과에 유의한 차이가 없었으나, 보조물질(Vitamin A)에서는 유의한 개선효과를 확인할 수 있었다($p<0.05$). Nepp (B)(2001)은 모든 치료군에서 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과가 개선되는 것이 확인되었지만 통계적 유의성은 없었다고 보고하였다.

표 23. [SH vs. 보조물질] Schirmer's test

제 1 저자	출판 연도	평가방법	중재군			대조군			비고
			Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Kim (B)	2008	Schirmer I	그래프			12.83	0.96	50	
Nepp (B)	2001	Schirmer II	그래프			그래프			

다. Staining score

• Corneal staining score

3편의 문헌에서 각막염색점수(Corneal staining score)를 보고하고 있었으며 개별 결과는 다음의 표와 같다. Matsuo (2004)는 히알루론산 점안제의 염색점수 중앙값이 보조물질 보다 더 높아 보조물질에서의 결과가 더 좋은 경향성을 보였다.

표 24. [SH vs. 보조물질] Corneal staining score

제 1 저자	출판 연도	평가방법	중재군			대조군			비고
			Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Matsuo	2004	Fluorescein staining score of the cornea	[2]	[1-3]	8	[1]	[0-1.5]	10	1st period [median, range]
		Rose bengal staining score of the cornea and conjunctiva	[5.75]	[1-9]	8	[3]	[0.5-4]	10	1st period [median, range]
Kim (B)	2008	Corneal stain score	그래프			1.18	0.68	50	
Nepp (B)	2001	Fluorescein staining of the corneal surface	구체적 결과치 없음						

라. 증상 점수

3편의 문헌에서 증상 점수를 보고하고 있었으며 개별 결과는 다음의 표와 같다. Matsuo (2004)는 히알루론산 점안제의 증상 점수 중앙값이 보조물질과 유의한 차이가 없는 것으로 보았다.

표 25. [SH vs. 보조물질] 증상 점수

제 1 저자	출판 연도	평가방법	중재군			대조군			비고
			Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Matsuo	2004	Symptom scores	[7.5]	[0-13]	8	[7.5]	[1-13]	10	1st period [median, range]
김은철	2008	Blurred vision symptom	그래프		50	그래프		50	
Nepp	2001	Symptom scores	구체적 결과치 없음						

1.8. SH vs. 활성물질(Active agent) 비교결과

히알루론산(SH) 점안제와 활성물질(Active agent)를 비교한 연구는 4편(비교조합 6개)이었다. 활성물질(Active agent)에는 Cyclosporine(1편), Diquafosol(3편)가 포함되었으나, 두 약물은 치료기전이 상이하여 메타분석으로 합성하지 않고 별도 보고하였다.

표 26. [SH vs. Active agent] 선택문헌 목록

제 1 저자	출판연도	연구수행 국가	중재법(I)	대조법(C)
Park (A)	2017	대한민국	0.1% SH	0.05% cyclosporine
Park (B)			0.15% SH	
Park (C)			0.3% SH	
Gong	2015	중국, 싱가포르	0.1% HA	3% diquafosol
Hwang (A)	2014	대한민국	0.1% SH	3% diquafosol
Takamura	2012	일본	0.1% SH	3% diquafosol

SH (sodium hyaluronate), HA (hyaluronic acid)

가. TBUT (Tear film break-up time)

Park (2017)은 서로 다른 농도(0.1%, 0.15%, 0.3%)의 히알루론산 점안제 3개와 Cyclosporine(항염증제)을 비교하였으며, 12주 시점에서 눈물막파괴시간(TBUT)에 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다($p>0.05$).

표 27. [SH vs. Cyclosporine] TBUT

제 1 저자	출판 연도	측정 시점	중재군			대조군			비고
			Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Park (A)	2017	12 주	2.18	2.63	43	1.90	2.45	45	mean change (SD), (군간) $P>0.05$
Park (B)			2.30	2.57	41				
Park (C)			2.24	2.30	47				

Hwang (A)(2014) 연구에서 Diquafosol(수분충분비촉진제)은 히알루론산 점안제보다 1, 2, 3개월 모든 시점의 눈물막파괴시간(TBUT)에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다($p<0.05$).

표 28. [SH vs. Diquafosol] TBUT

제 1 저자	출판 연도	측정 시점	중재군			대조군			비고
			Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Hwang (A)	2014	1개월	1.25	0.12	50	1.33	0.23	50	mean change (SD), P<0.05
		2개월	1.34	0.25	50	1.43	0.31	50	
		3개월	1.56	0.33	50	1.67	0.36	50	

나. Schirmer's test

Park (2017)은 12주 시점에서 히알루론산 점안제(0.1%, 0.15%, 0.3%)와 **Cyclosporine(항염증제)**의 쉬르머검사(Schirmer's test) 변화량을 보고하였다. 0.15% 히알루론산 점안제는 다른 약물과 비교하여 쉬르머검사(Schirmer's test)에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다($p<0.05$).

표 29. [SH vs. Cyclosporine] Schirmer's test

제 1 저자	출판 연도	측정 시점	중재군			대조군			비고
			Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Park (A)	2017	12 주	1.31	6.04	43	1.07	6.57	45	mean change (SD), * (다른 약물과 비교시) p<0.05
Park (B)			2.54*	6.46	41				
Park (C)			0.70	6.39	47				

Hwang (A)(2014) 연구에서 **Diquafosol(수분충분비촉진제)**은 히알루론산 점안제보다 1, 2, 3개월 모든 시점의 쉬르머검사(Schirmer's test)에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다($p<0.05$).

표 30. [SH vs. Diquafosol] Schirmer's test

제 1 저자	출판 연도	측정 시점	중재군			대조군			비고
			Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Hwang (A)	2014	1개월	1.12	0.11	50	1.53	0.19	50	mean change (SD), P<0.05
		2개월	2.35	0.58	50	2.78	0.86	50	
		3개월	2.73	0.42	50	3.27	0.67	50	

다. Staining score

• Corneal staining score

Park (2017)은 히알루론산 점안제 3개 농도(0.1%, 0.15%, 0.3%)와 **Cyclosporine(항염증제)**을 비교한 연구로, 약물간 각막염색점수(fluorescein corneal staining, FCS)에

유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다.

표 31. [SH vs. Cyclosporine] Corneal staining score

제 1 저자	출판 연도	중재군			대조군			비고
		Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Park (A)	2017	-3.77	1.97	43	-3.6	3.04	45	mean change (SD), 군간 유의한 차이없음
Park (B)		-4.22	2.73	41				
Park (C)		-3.52	2.15	47				

히알루론산 점안제와 **Diquafosol(수분충분비촉진제)**을 비교한 3편의 연구를 메타분석한 결과, 히알루론산과 Diquafosol의 각막염색점수(Corneal staining score)는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(SMD 0.67; 95% CI -0.13, 1.47).

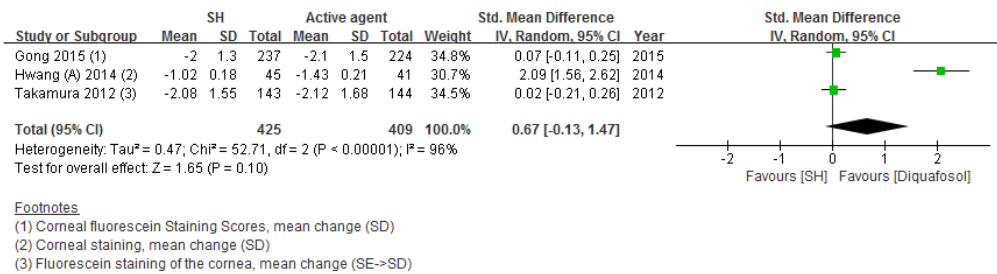


그림 21. [SH vs. Diquafosol] Corneal staining score

• Conjunctival staining score

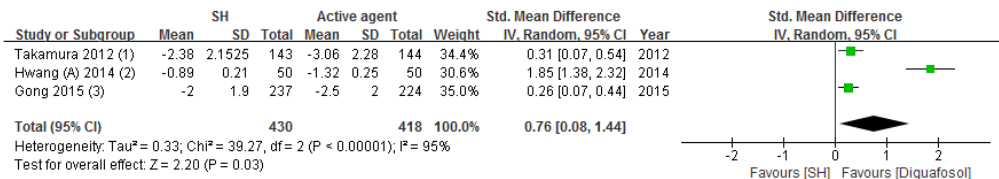
Park (2017)은 서로 다른 농도(0.1%, 0.15%, 0.3%)의 히알루론산 점안제 3개와 Cyclosporine(**항염증제**)을 비교한 연구로, 약물간 결막염색점수(Lissamine green conjunctival staining, LGCS)에 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다.

표 32. [SH vs. Cyclosporine] Conjunctival staining score

제 1 저자	출판 연도	중재군			대조군			비고
		Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Park (A)	2017	-2.72	3.25	43	-2.51	2.95	45	mean change (SD), 군간 유의한 차이없음
Park (B)		-3.14	2.72	41				
Park (C)		-2.67	2.95	47				

히알루론산 점안제와 **Diquafosol(수분충분비촉진제)**을 비교한 3편의 연구를 메타분석한

결과, Diquafosol의 결막염색점수(Conjunctival staining score)가 히알루론산 점안제보다 통계적으로 유의하게 좋은 것으로 나타났다(SMD 0.76; 95% CI 0.08, 1.44).



Footnotes

- (1) Rose bengal staining of the cornea and conjunctiva, mean change (SE→SD)
- (2) Rose Bengal staining scores (conjunctiva, cornea), mean change (SD)
- (3) Conjunctival Rose Bengal staining scores, mean change (SD)

그림 22. [SH vs. Diquafosol] Conjunctival staining score

라. 증상 점수

Park (2017)은 서로 다른 농도(0.1%, 0.15%, 0.3%)의 히알루론산 점안제 3개와 Cyclosporine(항염증제)을 비교한 연구로, 약물간 증상 점수(Ocular surface disease index, OSDI)에 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다($p > 0.05$).

표 33. [SH vs. Cyclosporine] 증상 점수

제 1 저자	출판 연도	측정 시점	중재군			대조군			비고
			Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Park (A)	2017	12 주	-12.39	19.21	43	-17.93	20.58	45	mean change (SD), $p > 0.05$
Park (B)			-11.86	14.48	41				
Park (C)			-12.07	18.49	47				

Hwang (A)(2014) 연구에서 Diquafosol(수분충분비촉진제)은 히알루론산 점안제보다 1, 2, 3개월 모든 시점의 증상 점수(OSDI)에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다($p < 0.05$).

표 34. [SH vs. Diquafosol] 증상 점수

제 1 저자	출판 연도	측정 시점	중재군			대조군			비고
			Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Hwang (A)	2014	1개월	-4.13	0.53	50	-4.31	0.49	50	mean change (SD), $P < 0.05$
		2개월	-4.32	0.78	50	-5.75	0.92	50	
		3개월	-5.69	0.78	50	-8.48	0.97	50	

1.9. SH vs. 기타 의약품 비교결과

히알루론산(SH) 점안제와 기타 의약품을 비교한 연구는 2편(비교조합 4개)이 있었다. 기타 의약품에는 생물학적 눈물 대체제인 Platelet-rich plasma (PRP), Autologous serum이 포함되었다.

표 35. [SH vs. 기타] 선택문헌 목록

제 1 저자	출판연도	연구수행 국가	중재법(I)	대조법(C)
Garcia-Conca	2019	스페인	0.18% SH	platelet-rich plasma (PRP)
Cho (A)	2013	대한민국	50% autologous serum with 0.3% SH	100% autologous serum
Cho (B)				50% autologous serum with normal saline
Cho (C)				50% autologous serum with 0.5% ceftazidime

SH (sodium hyaluronate)

가. TBUT (Tear film break-up time)

Garcia-Conca (2019)는 히알루론산 점안제와 PRP를 비교한 연구로, 치료 후 약물간 눈물막파괴시간(TBUT)에 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다($p=0.102$). Cho (2013)는 서로 다른 희석 농도에 따른 Autologous serum 효과를 비교하기 위한 연구로 치료 후 약물간 눈물막파괴시간(TBUT)에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

표 36. [SH vs. 기타] TBUT

제 1 저자	출판연도	중재군			대조군			비고
		Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Garcia-Conca	2019	0.3	1.4	39	0.5	1.3	44	mean change (SD), 우안기준, $p=0.102$

나. Schirmer's test

Garcia-Conca (2019) 연구에서 PRP는 히알루론산 점안제 보다 치료 후 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과에 있어 유의하게 더 좋은 개선 효과를 나타냈다($p=0.002$).

Cho (2013)는 치료 후 약물간 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

표 37. [SH vs. 기타] Schirmer's test

제 1 저자	출판 연도	중재군			대조군			비고
		Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Garcia-Conca	2019	0.3	1.2	39	1.9	1.5	44	mean change (SD), 우안기준, p=0.002

다. Staining score

Garcia-Conca (2019) 연구에서 PRP는 히알루론산 점안제 보다 치료 후 각막염색점수(Corneal staining score)에 있어 유의하게 더 좋은 개선 효과를 나타냈다($p<0.001$).

Cho (2013)는 서로 다른 희석 농도에 따른 Autologous serum 효과를 비교하기 위한 4개 약물 비교연구로, 치료 후 약물간 각막염색점수(Corneal staining score)에 유의한 차이가 있었으며 100% Autologous serum이 다른 약물보다 유의하게 각막염색이 적어 가장 효과적인 것으로 나타났다.

표 38. [SH vs. 기타] Corneal staining score

제 1 저자	출판 연도	중재군			대조군			비고
		Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Garcia-Conca	2019	-0.3	0.5	39	-2.3	1.1	44	mean change (SD), 우안기준, p<0.001

라. 증상 점수

Garcia-Conca (2019) 연구에서 PRP는 히알루론산 점안제 보다 치료 후 증상점수에 있어 유의하게 더 좋은 개선 효과를 나타냈다($p=0.001$).

표 39. [SH vs. 기타] 증상 점수

제 1 저자	출판 연도	중재군			대조군			비고
		Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Garcia-Conca	2019	-5.56	5.67	39	-24.86	15.71	44	mean change (SD), 우안기준, p=0.001

1.10. SH vs. SH 비교결과

히알루론산(SH) 점안제간 비교가 이루어진 연구는 9편(비교조합 10개)이었으며, 서로 다른 농도간 비교 연구가 5편(비교조합 6개), 삼투압간 비교 연구 3편, 보존제 여부별 비교 연구가 1편 포함되었다.

표 40. [SH vs. SH] 선택문헌 목록

제 1 저자	출판연도	연구수행 국가	중재법(I)	대조법(C)
농도에 따른 비교				
Essa (A)	2018	영국	0.15% SH	0.4% SH
Groß	2017	프랑스	0.18% HA	0.2% HA
Park (D)	2017	대한민국	0.1% SH	0.15% SH
Park (E)				0.3% SH
Nepp (A)	2001	오스트리아	0.25% SH	0.4% SH
Sand (C)	1989	스웨덴	0.1% SH	0.2% SH
삼투압에 따른 비교				
Milazzo	2002	이탈리아	isotonic SH (305 mOsm/l)	hypotonic SH (215 mOsm/l)
Aragona	2002b	이탈리아	isotonic 0.4% SH	hypotonic 0.4% SH (150 mOsm/l)
Papa	2001	독일	isotonic HA (305 mosm/l)	hypotonic HA (215 mosm/l)
보존제 여부에 따른 비교				
Roh	2011	대한민국	preservative free 0.1% SH	preserved 0.1% SH

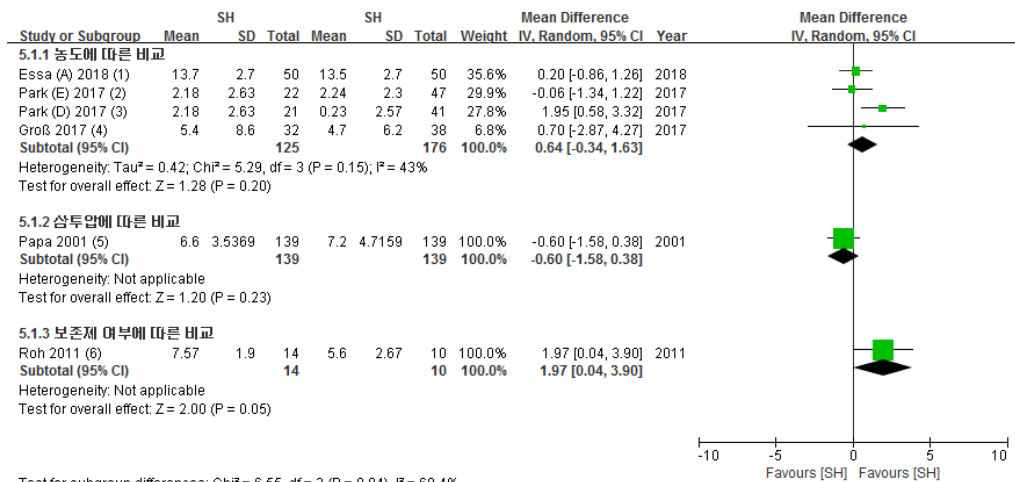
SH (sodium hyaluronate), HA (hyaluronic acid)

가. TBUT (Tear film break-up time)

히알루론산 점안제의 농도에 따른 눈물막파괴시간(TBUT)을 보고하고 있는 4편의 연구를 메타분석한 결과, 농도에 따라 눈물막파괴시간(TBUT)에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(MD 0.64; 95% CI -0.34, 1.63).

히알루론산 점안제의 삼투압에 따라 눈물막파괴시간(TBUT)을 보고하고 있는 Papa (2001) 연구는 히알루론산 점안제의 등장성(Isotonic) 및 저장성(Hypotonic)에 따라 눈물막파괴시간(TBUT)에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

히알루론산 점안제의 보존제 여부에 따라 눈물막파괴시간(TBUT)을 보고하고 있는 Roh (2011) 연구에서는 보존제가 첨가되지 않은 히알루론산 점안제의 눈물막파괴시간(TBUT)이 보존제가 첨가된 약물보다 유의하게 더 좋은 것으로 나타났다($p=0.010$).



Footnotes

- (1) 0.15% SH vs. 0.4% SH
- (2) 0.1% SH vs. 0.3% SH, mean change (SD)
- (3) 0.1% SH vs. 0.15% SH, mean change (SD)
- (4) 0.18% SH vs. 0.2% SH, mean change (SD)
- (5) Isotonic SH (305mosm/l) vs. hypotonic SH (215mosm/l), mean change (SE→SD)
- (6) Preservative free 0.1% SH vs. preserved 0.1% SH → Favours [Preservative free 0.1% SH]

그림 23. [SH vs. SH] TBUT

나. Schirmer's test

히알루론산 점안제의 **농도**에 따른 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과를 보고하고 있는 1편(비교조합 2개)의 연구를 메타분석한 결과, 농도에 따라 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(MD -0.27; 95% CI -2.52, 1.98).

히알루론산 점안제의 **삼투압**에 따라 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과를 보고하고 있는 Papa (2001) 연구는 히알루론산 점안제의 등장성(Isotonic) 및 저장성(Hypotonic)에 따라 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

히알루론산 점안제의 **보존제 여부**에 따라 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과를 보고하고 있는 Roh (2011) 연구에서는 보존제 첨가 여부에 따라 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

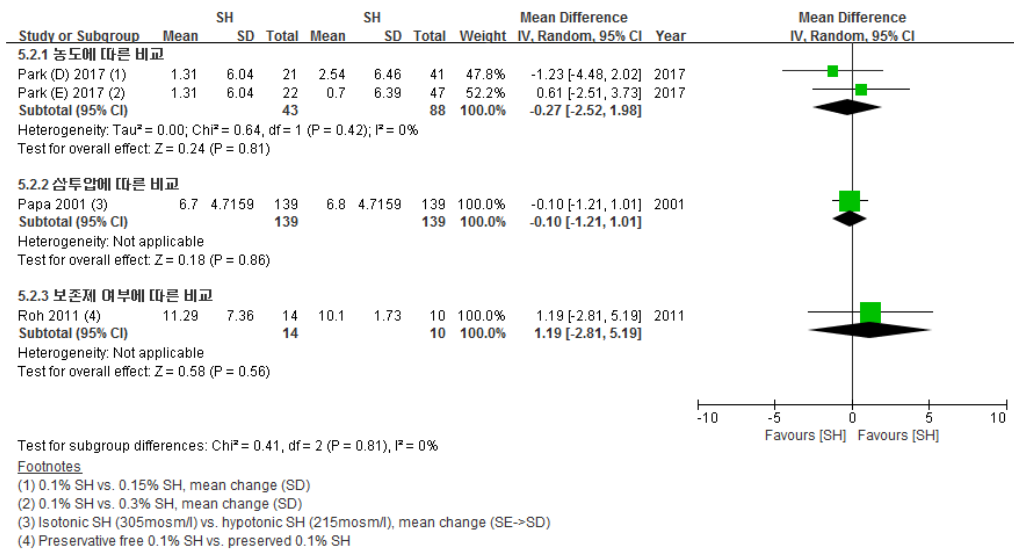


그림 24. [SH vs. SH] Schirmer's test

다. 증상 점수

히알루론산 점안제의 **농도**에 따른 증상 점수를 보고하고 있는 2편(비교조합 3개)의 연구를 메타분석한 결과, 농도에 따라 증상 점수 결과에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(MD -0.13; 95% CI -0.40, 0.14).

히알루론산 점안제의 **삼투압**에 따라 증상 점수를 보고하고 있는 Aragona (2002b) 연구는 히알루론산 점안제의 등장성(Isotonic) 및 저장성(Hypotonic)에 따라 증상 점수(Discomfort index) 결과에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

히알루론산 점안제의 **보존제 여부**에 따라 증상 점수를 보고하고 있는 Roh (2011) 연구에서는 보존제 첨가 여부에 따라 증상 점수에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

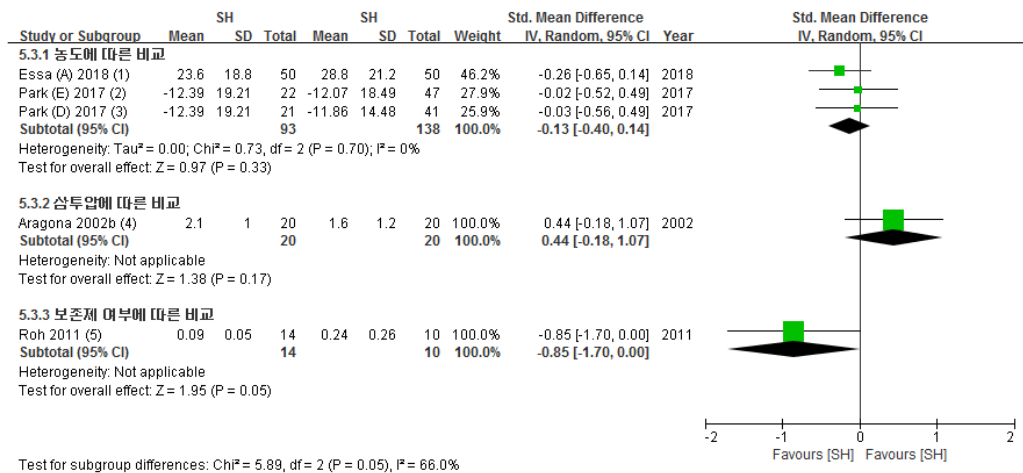


그림 25. [SH vs. SH] 증상 점수

1.11. 민감도 분석

선택문헌 35편 중, **중등도(moderate) 이상의 안구건조증** 환자를 대상으로 수행된 연구만을 포함시켜 민감도 분석을 수행하였다. 중등도 이상의 안구건조증 환자를 대상으로 수행된 문헌은 총 15편(비교조합 20개)으로, 대조군에 따라 Placebo/Saline(4개), 수분보충제(점성물질, 7개), 보조물질(1개), 히알루론산 점안제(2개), 기타 의약품(6개)이 포함되었다.

대조군의 유형별로 별도 분석을 수행해야 하는 것이 자료분석 원칙으로, 대조군으로 가장 많이 사용된 수분보충제(점성물질) 연구 7편(비교조합 7개)만을 대상으로 민감도 분석을 수행하였다.

표 41. [민감도 분석] 선택문헌 목록

제 1 저자	출판연도	연구대상자 정의	중재법(I)	대조법(C)
Groß	2018	• moderate dry eye disease and uninfected, nonviral keratoconjunctivitis	0.1% HA	0.5% CMC
Johnson	2008	• moderate dry eye	0.18% SH	0.3% Carbomer
Brignole	2005	• moderate dry eye	0.18% SH	1% CMC
McDonald	2002	• severe dry eye syndrome	0.1% SH	1.4% polyvinyl alcohol
Iester	2000	• keratoconjunctivitis sicca (moderate to severe)	0.4% HA	0.3% hydroxypropyl-methylcellulose plus 0.1% Dextran 70
Nelson	1988	• moderately severe keratoconjunctivitis sicca	0.1% SH	1.4% polyvinyl alcohol
Laflamme	1988	• keratoconjunctivitis sicca (severe dry eye syndrome)	0.1% SH	1.4% polyvinyl alcohol

SH (sodium hyaluronate), HA (hyaluronic acid), CMC (carboxymethylcellulose)

가. TBUT (Tear film break-up time)

중등도 이상의 안구건조증 환자를 대상으로 히알루론산 점안제와 수분보충제를 비교한 연구 7편 중, 눈물막파괴시간(TBUT)을 보고하고 있는 연구는 총 4편이었다.

민감도 분석 결과, 중등도 이상의 안구건조증 환자에서 히알루론산 점안제와 수분보충제는 눈물막파괴시간(TBUT)에 있어 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(MD -0.47; 95% CI -1.30, 0.36).

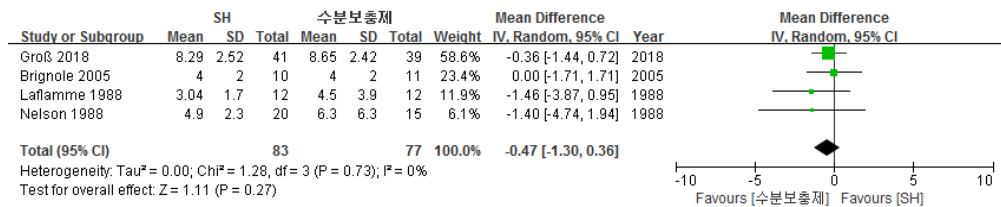


그림 26. [민감도 분석] TBUT

나. Schirmer's test

민감도 분석 결과, 중등도 이상의 안구건조증 환자에서 히알루론산 점안제와 수분보충제는 쉬르머검사(Schirmer's test) 결과에 있어 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(MD -0.57; 95% CI -4.32, 3.17).

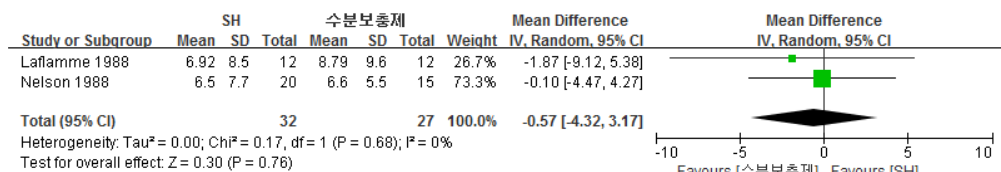
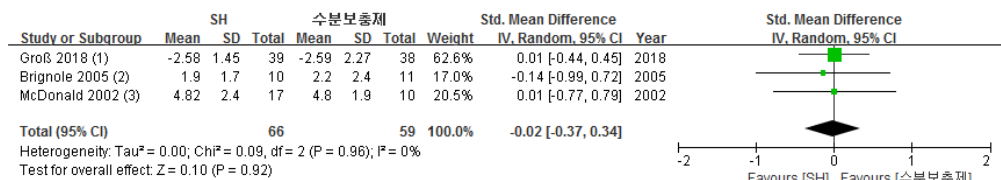


그림 27. [민감도 분석] Schirmer's test

다. Staining score

• Corneal staining score

민감도 분석 결과, 중등도 이상의 안구건조증 환자에서 히알루론산 점안제와 수분보충제는 각막염색점수(Corneal staining score)에 있어 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(SMD -0.02; 95% CI -0.37, 0.34).



Footnotes

(1) Ocular staining score (fluorescein for corneal staining and lissamine green for conjunctiva), mean change (SD)

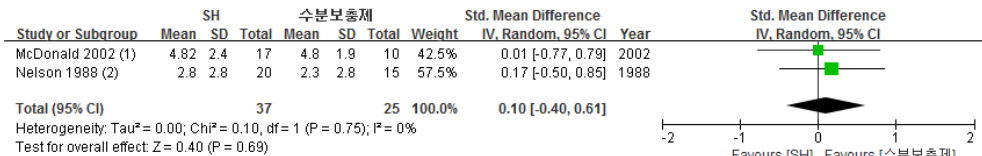
(2) Total corneal fluorescein staining scores

(3) Rose bengal staining (conjunctiva and cornea)

그림 28. [민감도 분석] Corneal staining score

• Conjunctival staining score

민감도 분석 결과, 중등도 이상의 안구건조증 환자에서 히알루론산 점안제와 수분보충제는 결막염색점수(Conjunctive staining score)에 있어 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(SMD 0.10; 95% CI -0.40, 0.61).



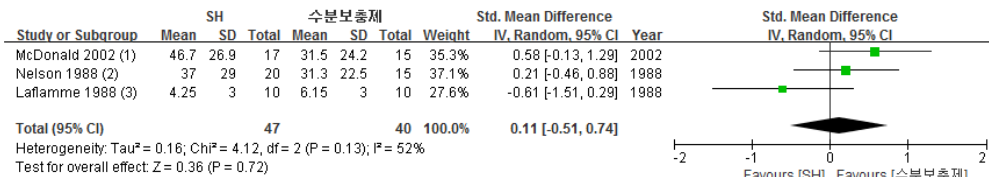
Footnotes

- (1) Rose Bengal staining (conjunctiva and cornea)
 (2) Rose Bengal Staining (conjunctiva)

그림 29. [민감도 분석] Conjunctival staining score

라. 증상 점수

민감도 분석 결과, 중등도 이상의 안구건조증 환자에서 히알루론산 점안제와 수분보충제는 증상 점수에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(SMD 0.11; 95% CI -0.51, 0.74).



Footnotes

- (1) Grittiness (VAS)
 (2) Pain/ Discomfort (VAS)
 (3) Subjective: Burning and irritation (VAS)

그림 30. [민감도 분석] 증상 점수

1.12. 체계적 문헌고찰 결과 요약

표 42. 메타분석 결과 요약표

결과지표	비교조합	환자수	Pooled effect size (IV, Random, 95% CI)		I ²
1. 히알루론산 점안제 vs. Placebo (5편, 비교조합 6개)					
TBUT	-	-	정량적 합성 불가		
Schirmer's test	2	266	MD	0.72 [-0.50, 1.94]	0%
Corneal staining score	3	710	SMD	-0.21 [-0.36, -0.06]	0%
Symptom score	2	640	SMD	-0.14 [-0.35, 0.07]	40%
2. 히알루론산 점안제 vs. 수분보충제 (18편, 비교조합 20개)					
TBUT	10	643	MD	-0.30 [-0.81, 0.21]	45%
Schirmer's test	7	422	MD	0.45 [-0.29, 1.18]	0%
Corneal staining score	8	589	SMD	-0.07 [-0.23, 0.09]	0%
Conjunctival staining score	7	412	SMD	-0.01 [-0.20, 0.19]	0%
Symptom score	10	864	SMD	0.10 [-0.09, 0.30]	44%
2.1. 히알루론산 점안제 vs. CMC (9편, 비교조합 10개)					
TBUT	6	347	MD	-0.47 [-1.11, 0.18]	52%
Schirmer's test	2	106	MD	0.39 [-0.71, 1.49]	0%
Corneal staining score	5	325	SMD	-0.10 [-0.31, 0.12]	0%
Conjunctival staining score	4	304	SMD	-0.12 [-0.34, 0.11]	0%
Symptom score	5	540	SMD	-0.00 [-0.18, 0.17]	0%
2.2. [민감도 분석] 히알루론산 점안제 vs. 수분보충제 (7편, 비교조합 7개), 중등도 이상 안구건조증					
TBUT	4	160	MD	-0.47 [-1.30, 0.36]	0%
Schirmer's test	2	59	MD	-0.57 [-4.32, 3.17]	0%
Corneal staining score	3	125	SMD	-0.02 [-0.37, 0.34]	0%
Conjunctival staining score	2	62	SMD	0.10 [-0.40, 0.61]	0%
Symptom score	3	87	SMD	0.11 [-0.51, 0.74]	52%
3. 히알루론산 점안제 vs. 보조물질 (4편, 비교조합 5개)					
정량적 합성 불가					
4. 히알루론산 점안제 vs. Active agent [Diquafosol] (4편, 비교조합 6개)					
Corneal staining score	3	834	SMD	0.67 [-0.13, 1.47]	96%
Conjunctival staining score	3	848	SMD	0.76 [0.08, 1.44]	95%
5. 히알루론산 점안제 vs. 기타 (2편, 비교조합 6개)					
정량적 합성 불가					
6. 히알루론산 점안제 vs. 히알루론산 점안제 (9편, 비교조합 10개)					
6.1. 농도간 비교: 저농도 vs. 고농도					
TBUT	4	301	MD	0.64 [-0.34, 1.63]	43%
Schirmer's test	2	131	MD	-0.27 [-2.52, 1.98]	0%
Symptom score	3	231	SMD	-0.13 [-0.40, 0.14]	0%

결과지표	비교조합	환자수	Pooled effect size (IV, Random, 95% CI)	I ²
6.2. 삼투압에 따른 비교: 등장성(isotonic) vs. 저장성(hypotonic)				
TBUT	1	278	MD -0.60 [-1.58, 0.38]	-
Schirmer's test	1	278	MD -0.10 [-1.21, 1.01]	-
Symptom score	1	40	SMD 0.44 [-0.18, 1.07]	-
6.3. 보존제 여부에 따른 비교: 없음 vs. 있음				
TBUT	1	24	MD 1.97 [0.04, 3.90]	-
Schirmer's test	1	24	MD 1.19 [-2.81, 5.19]	-
Symptom score	1	24	SMD -0.85 [-1.70, 0.00]	-

CI: confidence interval; CMC: carboxymethylcellulose; MD: mean difference; SMD: standardized mean difference; TBUT: Tear film break-up time

1.13. GRADE 근거수준

가. GRADE 평가기준

히알루론산 점안제와 다른 수분보충제(점성물질)를 비교한 결과에 한하여 GRADE 방법론을 이용하여 근거수준을 평가하였다. 모든 결과지표는 임상 전문가의 의견에 따라 ① 핵심적인(Critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은(Important but not critical), ③ 덜 중요한(of limited importance)의 3개 범주에 따라 중요도(Importance)를 결정하였고, ① 핵심적인(Critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은(Important but not critical) 결과지표를 대상으로 GRADE 근거수준을 확인하였다.

표 43. 결과지표의 중요도 결정

결과지표(outcomes)	결과지표의 중요도(importance)
TBUT	critical
Schirmer's test	important but not critical
Corneal staining score	critical
Conjunctival staining score	critical
Symptom score	important but not critical

GRADE 근거수준(Certainty of evidence)은 결과지표별로 종합적인 근거수준을 평가하는 것으로, 5가지 항목을 고려하여 ① 높음(High), ② 중등도(Moderate), ③ 낮음(Low), ④ 매우 낮음(Very Low)으로 평가한다. GRADE 근거수준은 높을수록 해당 결과가 향후 추가 연구들로 인해 바뀔 가능성이 낮음, 확실성(Certainty)이 높은 근거임을 의미한다.

표 44. GRADE 근거수준의 이해

GRADE: Certainty of evidence	설명
높음(High)	향후 연구가 해당 결과(효과 추정치)에 대한 신뢰도를 바꿀 가능성은 거의 없음
중등도(Moderate)	향후 연구는 해당 결과(효과 추정치)에 대한 신뢰도에 중요한 영향력을 미칠 수 있으며, 결과를 바꿀 수도 있음
낮음(Low)	향후 연구는 해당 결과(효과 추정치)에 대한 신뢰도에 중요한 영향력을 미칠 가능성이 높으며, 결과를 바꿀 가능성이 높음
매우 낮음(Very low)	모든 결과(효과 추정치)가 매우 불확실함

나. 히알루론산 점안제 vs. 수분보충제(점성물질) 비교결과

히알루론산 점안제와 수분보충제(점성물질)를 비교한 연구 18편 중, 무작위배정비교연구 17편(비교조합 19개)을 대상으로 GRADE 방법론에 따른 근거수준을 평가하였다.

히알루론산 점안제와 수분보충제는 모든 결과지표에 있어서 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 효과의 신뢰구간이 치료효과 없음의 기준(MD=0)을 포함하였기에 비정밀성(Imprecision)에 대한 등급을 각각 한 등급 낮추어 해당 메타분석 결과에 대한 근거수준은 모두 중등도(Moderate)로 평가되었다.

표 45. GRADE evidence profile

Certainty assessment							No of patients		Effect	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	SH	수분보충제	Absolute (95%CI)		
TBUT (Tear film break-up time): 눈물막 파괴시간											
10 studies (10 comparisons)	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious _a	none	348	355	MD -0.30 (-0.81 to 0.21)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Corneal staining score: 각막 염색 점수											
8 studies (8 comparisons)	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious _a	none	302	287	SMD -0.07 (-0.23 to 0.09)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Conjunctival staining score: 결막 염색 점수											
7 studies (7 comparisons)	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious _a	none	212	200	SMD -0.01 (-0.20 to 0.19)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Schirmer's test: 쉬르머검사											
6 studies (7 comparisons)	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious _a	none	207	215	MD 0.45 (-0.29 to 1.18)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Symptom score: 증상 점수											
9 studies (10 comparisons)	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious _a	none	485	379	SMD 0.10 (-0.09 to 0.30)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; SMD: Standardised mean difference; SH: Sodium Hyaluronate

Explanations

a. 효과의 신뢰구간이 치료효과 없음의 기준(0)을 포함하고 있어 1등급 낮춤

[GRADE: Certainty of evidence]

High: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low: Any estimate of effect is very uncertain.

2. 해외급여 관련 현황

2.1. 호주

호주의 경우 중증 안구건조증 환자만을 대상으로 히알루론산 0.1%와 0.2% 점안제 의약품(Hylo-Fresh, Hylo-Forte)을 급여하고 있으며 연간 5회로 급여인정처방건수를 제한하고 있다. 현재 급여되는 히알루론산 점안제 2개 품목은 모두 무보존제 점안제로 보존제에 대한 과민반응을 보이는 환자에서만 급여된다. 안구건조증과 관련된 호주에서의 자세한 급여 현황은 <표 46>와 같다.

호주에서 히알루론산 점안제는 의사뿐만 아니라 간호사와 검안사 또한 처방할 수 있다. 호주 보건부의 Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)에 따르면 2010년 11월 1일부터 주 또는 준주 법령에 따라 의약품급여제도 처방자(PBS prescribers)로 승인된 간호사는 PBS Schedule에 'NP (Nurse Practitioner)'라고 명시된 의약품들을 처방할 수 있다¹⁷⁾. 검안사 또한 2008년 1월 1일부터 주 또는 준주 법령에 따라 의약품급여제도 처방자로 승인된 검안사는 PBS Schedule에 'OP (Optometrist Practitioner)'라고 명시된 의약품들을 처방할 수 있다.¹⁸⁾ NP 및 OP 의약품들은 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)에 의해 호주 보건부에 권고가 된다. 처방될 수 있는 의약품은 주 또는 준주마다 다를 수 있으며 모든 처방전에 대해 주 또는 준주 법률을 준수하는 것은 간호사 및 검안사의 책임이다.

호주 PBS 및 재향 군인 대상인 Repatriation Pharmaceutical Benefits Scheme (RPBS)으로 2018년 한 해 동안 급여 지출된 히알루론산 점안제는 약 42억 원 규모로 파악된다(표 47).

17) <http://www.pbs.gov.au/browse/nurse>

18) <http://www.pbs.gov.au/browse/optometrical>

표 46. 안구건조증 관련 호주 급여 현황

성분 및 용량		적응증	처방자 및 코드	상품명	Max qty units ¹⁾	No. of repeats ²⁾	DPMQ ³⁾ (2019.06.)	최대비용 ⁴⁾
HYPROMELLOSE	hypromellose 0.3% w/w eye drops, 10mL	쇼그렌 증후군을 포함한 중증 안구건조증	MP&NP(11625W), OP(11634H), MP(11643T)*	In a Wink Moisturising	1	5 (11*)	\$13.57	\$19.33
				Genteal(브랜드에 따른 추가 비용 \$4.34)			\$17.91	\$23.67
	hypromellose 0.3% w/w eye drops, 15mL		MP&NP(8287E), OP(5518K), MP(9213X)*	In a Wink Moisturising	1	5 (11*)	\$14.68	\$20.44
				Genteal(브랜드에 따른 추가 비용 \$4.34)			\$19.02	\$24.78
hypromellose 0.5% eye drops, 15mL	MP&NP(2956N), OP(5517J), MP(9214Y)*	Methopt	1	5 (11*)	\$14.68	\$20.44		
CARBOMER -974P	carbomer-974P 0.3% eye gel, 30 x 500mg unit doses	중증안구건조증, 보존제에 민감한 환자여야 함	MP&NP(8514D), OP(5502N)	Poly Gel	3	5	\$32.28	\$38.04
CARBOMER-980	carbomer-980 0.2% eye gel, 10 g	쇼그렌 증후군을 포함한 중증 안구건조증	MP&NP(8384G), OP(5503P), MP(9210R)*	Optifresh eye gel, PAA	1	5 (11*)	\$14.15	\$19.91
				Viscotears(브랜드에 따른 추가 비용 \$3.85)			\$18.00	\$23.76
	carbomer-980 0.2% eye drops, 30 x 0.6mL unit doses	중증안구건조증, 보존제에 민감한 환자여야 함	MP&NP(8578L), OP(5504Q)	Viscotears Gel PF	3	5	\$37.14	\$40.30
POLYVINYL ALCOHOL	polyvinyl alcohol 1.4% eye drops, 15mL	쇼그렌 증후군을 포함한 중증 안구건조증	MP&NP(2682E), OP(5526W), MP(9220G)*	PVA Tears	1	5 (11*)	\$14.68	\$20.44
				Liquifilm Tears(브랜드에 따른 추가 비용 \$1.39)			\$16.07	\$21.83
CARMELLOSE SODIUM	carmellose sodium 0.5% eye drops, 30 x 0.4mL unit doses	중증안구건조증, 보존제에 민감한 환자여야 함	MP&NP(2338C), OP(5506T)	Optifresh Plus	3	5	\$28.92	\$34.68
				Cellufresh(브랜드에 따른 추가 비용 \$6.21)			\$35.13	\$40.89
	carmellose sodium 1% eye drops, 30 x 0.4mL unit doses		MP&NP(2324H), OP(5505R)	Optifresh Plus	3	5	\$28.92	\$34.68
				Cellufresh(브랜드에 따른 추가 비용 \$6.21)			\$35.13	\$40.89

성분 및 용량		적응증	처방자 및 코드	상품명	Max qty units ¹⁾	No. of repeats ²⁾	DPMQ ³⁾ (2019.06.)	최대비용 ⁴⁾
	carmellose sodium 0.5% eye drops, 15mL	쇼그렌 증후군을 포함한 중증 안구건조증	MP&NP(8548X), OP(5507W), MP(9211T)*	Refresh Tears Plus	1	5 (11*)	\$14.28	\$20.04
	carmellose sodium 1% eye drops, 15mL		MP&NP(8593G), OP(5508X), MP(9212W)*	Refresh Liquigel				
SODIUM HYALURONATE	sodium hyaluronate 0.1% (1mg/mL) eye drops, 10mL	중증안구건조증, 보존제에 민감한 환자여야 함	MP&NP(2181T), OP(2184Y)	Hylo-Fresh	1	5	\$33.80	\$39.56
	sodium hyaluronate 0.2% (2mg/mL) eye drops, 10mL		MP&NP(2253N), OP(2171G)	Hylo-Forte				

1) Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)에서 정의한 최대 처방량

2) PBS에서 정의한 최대 처방 횟수

3) Dispensed price for maximum quantity (DPMQ). 기본 조제비이며 추가 비용이 더해질 수 있음

4) 정부가 합의한 모든 수수료, 약국 비용, 가격 프리미엄(해당되는 경우)을 포함한 일반 환자가 지불하는 최대 PBS 처방전 비용

* 환자는 반드시 GP Management Plan 혹은 Team Care Arrangements 관련하여 메디케어 혜택을 받거나 지불할 수 있어야 함

MP: Medical Practitioner, NP: Nurse Practitioner, OP: Optometrist

표 47. 호주 히알루론산 점안제¹⁾ 급여액 규모(단위: 천원²⁾)

	주별								총계
	뉴사우스웨일즈 주	빅토리아주	퀸즐랜드주	사우스오스트레 일리아주	웨스턴오스트레 일리아주	태즈메이니아주	오스트레일리아 수도준주	노던준주	
PBS ³⁾	1,662,283	738,294	879,507	126,492	505,601	80,808	36,565	4,377	4,033,925
RPBS ⁴⁾	70,080	21,641	68,900	5,790	25,126	2,459	2,617	422	197,035
Total	1,732,364	759,934	948,405	132,280	530,726	83,268	39,181	4,800	4,230,960

1) 2181T, 2184Y, 2171G, 2253N 포함

2) 기간: 2018년 1월-2018년 12월, 1 AUD=820원

3) Pharmaceutical Benefit Scheme (PBS)

4) Repatriation Pharmaceutical Benefits Scheme (RPBS, ie. items supplied to war veterans)

출처:

http://medicarestatistics.humanservices.gov.au/statistics/do.jsp?_PROGRAM=%2Fstatistics%2Fpbs_item_standard_report&itemlst=%2702181T%27%2C%2702184Y%27%2C%2702171G%27%2C%2702253N%27&ITEMCNT=4&LIST=2181T%2C2184Y%2C2171G%2C2253N&VAR=BENEFIT&RPT_FMT=1&start_dt=201801&end_dt=201812

2.2. 일본

일본 건강보험에서 안구건조증 환자 대상으로 히알루론산 점안제를 급여하고 있으며 해당 의약품은 일반의약품과 전문의약품으로 함께 사용되고 있다.

표 48. 일본 히알루론산 점안제 급여 품목수

0.1% 5mL 1瓶 (13개)	0.1% 0.4mL 1個 (1개)
0.3% 0.4mL 1個 (5개)	0.3% 5mL 1瓶 (13개)

출처: <https://www.mhlw.go.jp/topics/2018/04/tp20180401-01.html>

일본에서 2016년 한 해 동안(2016년 4월-2017년 3월) 히알루론산 점안제 사용량은 아래 표와 같다. 히알루론산 점안제 급여관련 지출량은 외래(원외) 91,898,203개로 입원, 원내 외래처방에 비해 훨씬 많은 양이 사용되고 있다.¹⁹⁾

표 49. 일본 건강보험권내 히알루론산 점안제 사용량

의약품코드	의약품명	단위	약가기준수재 의약품코드	약가	후발품 구분	총계
620004816	히아레인 점안액 0.1 % 5mL	병	1319720Q3078	398.5	0	6,179,402
620004818	히아레인 미니 점안액 0.3 % 0.4mL	개	1319720Q5038	20.7	0	4,934,980
620006488	히아론산 점안액 0.1 % 5mL	병	1319720Q3094	267.3	1	4,447,851
620004817	히아론산 점안액 0.1 % 5mL	개	1319720Q4031	14.5	0	3,903,549
620009022	티아 균형 점안액 0.1 % 5mL	병	1319720Q3108	267.3	1	2,681,812
620006357	아이 케어 점안액 0.1 % 5mL	병	1319720Q3086	267.3	1	1,213,429
621999201	히아레인 점안액 0.3 % 5mL	병	1319720Y2020	570.9	0	715,243
외래(원내)						24,076,265
620004817	히아레인 미니 점안액 0.1 % 0.4mL	개	1319720Q4031	14.5	0	20,998,810
620004818	히아레인 미니 점안액 0.3 % 0.4mL	개	1319720Q5038	20.7	0	20,783,256
620004816	히아레인 점안액 0.1 % 5mL	병	1319720Q3078	398.5	0	20,238,488
620009022	티아 균형 점안액 0.1 % 5mL	병	1319720Q3108	267.3	1	17,199,504
620006488	히아론산 점안액 0.1 % 5mL	병	1319720Q3094	267.3	1	6,326,108
621999201	히아레인 점안액 0.3 % 5mL	병	1319720Y2020	570.9	0	3,097,530
622072901	히알루론산 나트륨 PF 점안액 0.1 % '하루점'5mL	병	1319720Q3132	168.0	1	1,823,039
620006357	아이 케어 점안액 0.1 % 5mL	병	1319720Q3086	267.3	1	1,431,467
외래(원외)						91,898,203
620004816	히아레인 점안액 0.1 % 5mL	병	1319720Q3078	398.5	0	283,786
620004818	히아레인 미니 점안액 0.3 % 0.4mL	개	1319720Q5038	20.7	0	183,361
620004817	히아레인 미니 점안액 0.1 % 0.4mL	개	1319720Q4031	14.5	0	105,991
620009022	티아 균형 점안액 0.1 % 5mL	병	1319720Q3108	267.3	1	70,195
622088501	히알루론산 Na 점안액 0.1 % '화이자'5mL	병	1319720Q3140	168.0	1	31,875
입원						675,207
전체						116,649,676

19) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00002.html

또한 일본의 경우 2017년 7월 해당 의약품의 일반의약품 전환에 대한 평가검토회의가 진행되기도 하였다.²⁰⁾ 해당 논의결과에 대해 2017년 9월 11일부터 10월 10일까지 피드백을 받았으며 2017년 11월 15일 해당 안건²¹⁾을 동일하게 의결하였다.

표 50. 일본 히알루론산 점안제(ヒアルロン酸ナトリウム) 일반의약품 전환논의

OTC 전환여부	H28-1.1(건조안구의 각막보호) ⇒ 불가능 H28-1.2(눈의 다음 증상의 완화: 건조(눈물 보조) 이물질감 (깔깔 · 간지 감각), 소프트 콘택트 렌즈 또는 하드 콘택트 렌즈를 착용하고 있을 때의 이물감 (땀감 감 깔깔 · 간지 감각), 피로, 카스미, 눈물 눈, 섬광, 눈곱, 충혈) ⇒ 가능
OTC 전환여부를 검토시 논의사항	○ "건조"는 의사의 진료에 필요한 질환이기 때문에 OTC의 효능 · 효과는 인정되지 않는다. ○ 효능 효과에 대해서는 일반 의약품 · 안과용 의약품 승인 기준 (인공 눈물)에 규정된 효능 · 효과에 "섬광(glare)" "충혈(hyperemia)"는 삭제하고 "콘택트렌즈를 착용하고 있다"를 "콘택트렌즈를 착용하고 있을 때 불편감"으로 변경해야한다. ○ 히아레인 점안액은 중증 질환 등에서 효과 불충분한 경우에 사용되는 0.3 % 제제가 있지만, OTC 역할을 고려하여 0.1 % 제제에 한정하여 OTC로 삼아야한다. ○ 일주일 정도 사용해서 개선이 인정되지 않는 경우에는 안과 의사 진찰을 받을 것을 약사가 권장해야한다. ○ 일반 소비자 분들이 '안구 건조증'과 '눈의 건조'를 구별 할 수 있는 대책을 검토해야한다. ○ 해당 안약에는 일정량의 방부제 (벤잘 코늄 염화물)가 함유되어있다. 방부제에 의한 약제 장애를 방지하기 위해 다음의 대책이 요구된다. 또한 해당 사항은 품목마다의 심사 단계에서 개별적으로 판단하는 것으로 한다. · 방부제에 의한 약제 장애를 방지 할 수 있는 제제 인 연구를 실시한다. · 콘택트렌즈에 영향을 미치는 방부제를 배합하는 경우 효능효과에서 "소프트 콘택트렌즈 또는 하드 콘택트렌즈를 착용하고 있을 때의 이물감 (땀감 감, 깔깔 · 간지 감각)"을 삭제한다.

제2회(2017.7.26.) 医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議
(<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000172610.html>)

2.3. 영국, 대만, 싱가포르

영국에서는 히알루론산 점안제가 건성안 증상 완화를 위한 일반의약품(OTC)²²⁾으로 판매되고 있으며 해당 의약품 비용은 전액 환자본인부담으로 지불된다(표 51).

20) <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000193400.pdf>

21) <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000189703.html>

22) NHS, NICE, MIMS, eMC에 급여, 전문/일반의약품 정보 없음. 개인접촉(김은주, 안센 modeling manager, eikim1023@gmail.com, 2019.06.07.)

표 51. 영국 히알루론산 점안제 목록

약제명	size	unit	NHS indicative price
Artelac Rebalance 0.15% eye drops (Bausch & Lomb UK Ltd)	10	ml	£4.00
Artelac Splash 0.2% eye drops 0.5ml unit dose (Bausch & Lomb UK Ltd)	30	unit dose	£7.00
	60	unit dose	£11.20
Blink Intensive Tears 0.2% eye drops (AMO UK Ltd)	10	ml	£2.97
Blink Intensive Tears 0.2% eye drops 0.4ml unit dose (AMO UK Ltd)	20	unit dose	£2.97
Clinitas 0.4% eye drops 0.5ml unit dose (Altacor Ltd)	30	unit dose	£5.70
Clinitas Multi 0.4% eye drops preservative free (Altacor Ltd)	10	ml	£6.99
Evolve HA 0.2% eye drops preservative free (Medicom Healthcare Ltd)	10	ml	£5.99
Hy-Opti 0.1% eye drops preservative free (Alissa Healthcare Research Ltd)	10	ml	£8.50
Hy-Opti 0.2% eye drops preservative free (Alissa Healthcare Research Ltd)	10	ml	£9.50
Hyabak 0.15% eye drops preservative free (Thea Pharmaceuticals Ltd)	10	ml	£7.99
Hycosan 0.1% eye drops (Scope Ophthalmics Ltd)	7.5	ml	-
Hycosan Extra 0.2% eye drops (Scope Ophthalmics Ltd)	7.5	ml	-
HydraMed 0.2% eye drops 0.5ml unit dose preservative free (Farmigee S.p.A.)	30	unit dose	£5.60
HydraMed 0.2% eye drops preservative free (Farmigee S.p.A.)	10	ml	£5.60
Hylo-Forte 0.2% eye drops preservative free (Scope Ophthalmics Ltd)	10	ml	£9.50
Hylo-Fresh 0.03% eye drops preservative free (Scope Ophthalmics Ltd)	10	ml	£4.95
Hylo-Tear 0.1% eye drops preservative free (Scope Ophthalmics Ltd)	10	ml	£8.50
Lubristil 0.15% eye drops 0.3ml unit dose preservative free (Rayner Pharmaceuticals Ltd)	20	unit dose	£4.99
Ocu-Lube HA 0.1% eye drops preservative free (Sai-Meds Ltd)	10	ml	£8.00
Ocusan 0.2% eye drops 0.5ml unit dose (Agepha Pharma s.r.o.)	20	unit dose	£5.41
Optive Fusion 0.1% eye drops (Allergan Ltd)	10	ml	£7.49
Oxyl 0.15% eye drops (Bausch & Lomb UK Ltd)	10	ml	£4.15
Vismed 0.18% eye drops 0.3ml unit dose preservative free (TRB Chemidica (UK) Ltd)	20	unit dose	£5.14
Vismed Gel Multi 0.3% eye drops preservative free (TRB Chemidica (UK) Ltd)	10	ml	£8.01
Vismed Multi 0.18% eye drops preservative free (TRB Chemidica (UK) Ltd)	10	ml	£6.87
Xailin HA 0.2% eye drops (Visufarma UK Ltd)	10	ml	£7.26
Lubristil 0.15% eye gel 0.4ml unit dose preservative free (Rayner Pharmaceuticals Ltd)	20	unit dose	£6.49
Vismed Gel 0.3% eye gel 0.45ml unit dose preservative free (TRB Chemidica (UK) Ltd)	20	unit dose	£6.03

대만, 싱가포르 역시 히알루론산 점안제가 일반의약품으로 거래되며 관련한 공적재원의 투입은 이루어지지 않는다. 대만의 히알루론산 점안제의 효능·효과는 건성안으로 인한 작열감과 자극의 일시적 완화이며 싱가포르의 히알루론산 점안제의 효능·효과는 아래 표와 같다

표 52. 싱가포르 히알루론산 점안제 목록

약제명	Indication (효능효과)
Hialid 0.1% Ophthalmic Solution	건성안과 관련된 증상 완화 (Relief of symptoms associated with dry eyes)
Hialid 0.3% Ophthalmic Solution	다음 질환들로 인한 각결막 상피 장애: - 쇼그렌 증후군, 스티븐 존슨 증후군, sicca 증후군(건성안)과 같은 내인성 질환 - 수술, 약물, 외상, 콘택트렌즈 등으로 인한 외인성 질환 (Keratoconjunctival epithelial disorder resulting from the following diseases: - Intrinsic diseases such as Sjogren's syndrome, Steven-Johnson's syndrome and sicca syndrome (dry eye). - Extrinsic diseases caused by surgery, drugs, trauma, contact lens wearing, etc)
Hylo-Comod 1mg/ml Solution	안구수술 후 뿐만 아니라 환경적 상황으로 인한 건조감, 작열감 또는 이물감이 있는 눈 표면의 윤활성을 향상시키기 위함 (To improve lubrication of the eye surface in eyes that are dry, burning or have foreign body sensations due to environmental conditions as well as after ophthalmosurgical interventions)
Hylo-Dual 10ml solution	각막과 결막을 보습하고 과도한 눈물 증발을 방지함. 눈물을 안정화함으로써 알레르기뿐만 아니라 눈의 염증 증상을 완화시킴. 눈의 가려움증과 작열감을 사라지게 함 (Moisturizes cornea and conjunctiva and protects against excessive evaporation of tears. This stabilisation of tears relieves the inflammatory symptoms of irritated eyes as well as in case of allergies. The itching and burning sensation of the eyes disappears.)
Vismed 0.18% eye drops / Vismed Gel 0.3%	Vismed: 콘택트렌즈 착용 시 건조감, 불편함 또는 왜곡된 시력 증상 완화 Vismedgel: 건조감, 작열감 및 안구 피로 시 눈 윤활 지속 (Vismed: relieve sensation of dryness, discomfort or distorted vision during contact lens wear/Vismedgel: Sustained lubrication of the eyes in case of dryness, burning sensation and ocular fatigue)
Blink	눈을 보습함. 히알루론산이 수분층을 만들어 눈을 상쾌하고 편안하게 유지 (Moisturises your eyes, Sodium hyaluronate forms a moisture cushion so eyes stay refreshed and comfortable)
Optrex	건조하거나 피곤하거나 자극받은 눈을 보습하고 상쾌하게 함 (Rehydrates and refreshes dry, tired or irritated eyes)

2.4. 캐나다, 미국

캐나다²³⁾, 미국²⁴⁾의 경우 히알루론산 나트륨 제제가 인공눈물 의약품으로 허가가 이루어지지 않은 상태이다. 히알루론산 점안제를 제외한 CMC(carboxymethylcellulose), Hypromellose 등의 수분보충제가 일반의약품으로 판매가 되고 있다. 캐나다 보건부(Health Canada) 및 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 허가를 받은 수분보충제 인공눈물 목록은 아래 표와 같다.

표 53. 캐나다 수분보충제 인공눈물 목록

약제명	검토내용
Sodium hyaluronate	제품허가 없음
Carboxylmethylcellulose sodium (CMC)	OTC 약제
Polyvinyl alcohol	OTC 약제
Carbomer	0.3% 제품허가
Hypromellose	OTC 약제
Polyethylene Glycol 400	OTC 약제
Dextran 70	OTC 약제
Propylene Glycol	OTC 약제

표 54. 미국 수분보충제 인공눈물 목록

약제명	검토내용
Sodium hyaluronate	제품허가 없음
Cellulose derivatives: 1. Carboxymethylcellulose sodium, 0.2% to 2.5% 2. Hydroxyethyl cellulose, 0.2% to 2.5% 3. Hydroxypropyl methylcellulose, 0.2% to 2.5% 4. Methylcellulose, 0.2% to 2.5%	OTC 약제
Dextran 70: 0.1% when used with another polymeric demulcent agent	OTC 약제
Gelatin: 0.01%	OTC 약제
Liquid polyols 1. Glycerin, 0.2% to 1% 2. Polyethylene glycol 300, 0.2% to 1% 3. Polyethylene glycol 400, 0.2% to 1% 4. Polysorbate 80, 0.2% to 1% 5. Propylene glycol, 0.2% to 1%	OTC 약제
Polyvinyl alcohol: 0.1% to 4%	OTC 약제
Povidone: 0.1% to 2%	OTC 약제

23) Government of Canada. Drug Product Database: Access the database
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>

24) US Food & Drug. National Drug Code Directory
<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/national-drug-code-directory>

2.5. 요약

안구건조증 개선목적으로 사용되는 히알루론산 점안제의 해외급여현황을 살펴본 결과 일본이 국내와 유사한 급여제도를 가진 것으로 확인되었다. 호주는 히알루론산 점안제 급여기준을 중증 안구건조증으로만 제한하고 연간 급여 인정 처방건수를 제한하는 형태로 히알루론산 점안제에 투입되는 공적 재원을 조절하는 형태를 보이고 있었다. 또한 호주는 보존제에 대한 과민반응을 보이는 환자를 대상으로만 무보존제 히알루론산 점안제를 사용하는 것으로 제한하고 있었다. 이 밖의 영국, 대만 등의 여러 나라에서는 모두 비급여, 일반의약품으로 분류하여 공적 재원의 투입이 이루어지지 않는 형태를 띠었다. 또한 미국, 캐나다의 경우 히알루론산 점안제가 안구건조증 개선목적의 인공눈물로 의약품 허가가 이루어지지 않은 형태로 다른 국가들과 차이를 보였다.

표 55. 국가별 히알루론산 점안제 관련 급여제도

국가	히알루론산 점안제 관련 급여제도
호주	중증 안구건조증으로 제한 (PBS) 2개 품목(0.1%, 0.2%): 보존제 과민성있는 경우만 급여 PBS 처방량 기준(일반 연간 5회) ※ 전문: MP, NP(2개), OP(2개) 처방가능 2015년 기준 OP가 처방한 약제 중 CMC 4607건(AUD 88,308)
일본	OTC(2017년 OTC 전환), 급여 30개 품목(0.1%, 0.3%)
영국, 대만, 싱가포르	OTC, 비급여 영국: 27개 품목(0.1%, 0.15%, 0.18%, 0.2%, 0.3%, 0.4%) 싱가포르: 7개 품목(0.1%, 0.13%, 0.3%)
캐나다, 미국	의약품 허가없음 OTC 인공눈물 성분에 히알루론산 나트륨 없음



고찰 및 결론

1. 연구요약

국내 건강보험 급여등재의약품인 히알루론산 점안제의 적절한 사후관리에 대한 사회적 요구도와 함께 전문·일반 동시분류의약품이라는 제도적 특성으로 인해 히알루론산 점안제에 대한 검토 필요성이 제기되었다. 이러한 필요성을 배경으로 보건의로 정책결정자로부터의 요청에 따라 본 연구에서는 첫째 체계적 문헌고찰 방법론을 통해 안구건조증 환자 대상 다른 약물치료 대비 히알루론산 점안제의 임상적 효과성을 평가하고, 둘째 해당 의약품의 건강보험급여정책 개선방안을 모색하기 위해 외국들에서의 히알루론산 점안제에 대한 관련 급여정책을 고찰하였다.

1.1. 체계적 문헌고찰

핵심질문에 따라 최종 선택된 문헌은 안구건조증 대상 히알루론산 점안제의 효과를 평가한 35편(비교조합 51개)이었다. 대조군에 따라 크게 6개의 범주로 나누어 살펴보았다.

첫째, 히알루론산 점안제와 위약군(Saline, Sodium chloride)을 비교한 연구는 5편이었으며 일부 연구에서는 효과개선이 있었으나 일부 연구에서 위약군 대비 히알루론산 점안제의 효과개선을 확인할 수 없어 연구간 결과지표간의 일관성 있는 결과를 확인할 수 없었다.

둘째, 히알루론산 점안제와 수분보충제의 다른 점성물질들(CMC, Polyvinyl alcohol, Carbomer, HPMC, HP Guar)과 비교한 연구는 18편이었으며, 주요결과지표 눈물막파괴시간(TBUT), 슈르머검사(Schirmer's test), 각막염색검사점수(Corneal staining score), 결막염색검사점수(Conjunctival staining score), 증상 점수 모두에서 군 간의 차이를 확인할 수 없었다.

셋째, 안구건조증 개선을 위해 사용되는 보조물질(삼투압제, 항산화제 등)과 히알루론산 점안제를 비교한 4편의 연구에서는 군 간의 효과성을 비교하기에 연구가 충실하게 보고

되지 않았다.

넷째, Diquafosol(수분충분비촉진제), cyclosporine(항염증제)과 같은 활성물질(Active agent)들과 히알루론산 점안제를 비교 평가한 4편의 연구 중 Diquafosol과 히알루론산 점안제를 비교한 3편 연구에서 눈물막파괴시간(TBUT), 쉬르머검사(Schirmer's test), 결막염색검사점수(Conjunctival staining score), 증상 점수에서 히알루론산 점안제과 비교하여 유의한 개선효과를 보였다. Cyclosporine(항염증제)과 비교한 1편의 연구에서 쉬르머검사(Schirmer's test)에서 히알루론산 점안제 대비 유의한 개선효과를 보고하였다.

1.2. 해외급여정책

히알루론산 점안제 관련 해외급여정책을 조사하기 위해 본 연구에서는 호주, 영국, 일본, 대만, 싱가포르, 캐나다, 미국의 현황을 검토하였다.

캐나다, 미국의 경우 히알루론산 점안제가 안구건조증 치료목적 인공눈물로 허가받지 않은 상태였다. 영국, 대만, 싱가포르의 경우 비급여 일반의약품으로 전액 환자본인부담으로, 즉 공적 재원의 투입이 이루어지지 않는 상태이다. 일본은 히알루론산 점안제가 한국과 유사한 형태로 급여 세부기준 없이 건강보험 급여의약품으로 분류되어 있다. 호주의 경우 처방권을 가진 간호사, 검안사, 의사의 처방전을 통해 구매할 수 있는 전문의약품으로 분류되어 있으며, 중증 안구건조증에서만 급여되며 연간 급여 처방량 제한하는 제도를 가지고 있다.

표 56. 국가별 히알루론산 점안제 급여

의약품 허가 없음	비급여 (전액환자부담)		급여	
	일반	전문	일반	전문
미국, 캐나다	영국, 대만, 싱가포르	X	한국, 일본 ¹⁾	한국, 호주 ^{1,2)}

1) 일반의약품(전액환자본인부담)으로도 유통

2) 허가: TGA(192033)-Medical Device included Class III

2. 고찰

본 연구에서 수행한 체계적 문헌고찰을 통해 안구건조증 개선목적으로 다른 치료대안 대비 히알루론산 점안제가 더 효과적이라는 근거를 확인할 수 없었다. 그에 비해 국내 히알루론산 점안제의 점유율은 국내 급여·비급여 일반의약품으로 사용되는 다른 인공눈물에 비해 월등히 많으며 이로 인해 건강보험 재정영향 역시 적지 않은 상황이다. 이를 관련 임상전문가들은 국내 건강보험내 급여기준 및 국내 제약산업의 특성 등으로 기인된 것으로 해석하기도 하였다.

건강보험권내 히알루론산 점안제 적정사용을 유도하기 위한 개선방안을 살펴보기 위해 다른 국가들의 관련 제도를 검토하였다. 그 결과 조사 국가 중 일본, 호주만 안구건조증 개선목적으로 히알루론산 점안제에 관련 공적 재원투입이 이루어지고 있는데 일본은 우리나라와 크게 다르지 않은 상황이었다. 호주 PBS의 히알루론산 점안제 급여기준이 국내 개선방향을 논의하기 위한 적절한 시작점이 될 것으로 보인다.

호주 급여제도를 바탕으로 대한안과학회 추천 임상전문가(5인), 약학 전문가, 유관기관 및 정부 등의 자문·면담을 통해 몇 가지 제도개선안을 제시하고자 한다.

첫째, 호주와 같이 건강보험권내 급여인정 사용량을 설정하는 것이다. 급여인정 사용량 혹은 처방횟수를 설정하여 급여인정 기준 초과 사용에 대해서는 전액본인부담으로 사용하게 하는 것이다. 사용량으로 기준을 설정한다면 최근 일회용 점안제를 많이 사용하는 상황을 고려하여 1년에 일회용 점안제 12박스를 급여인정 사용량으로 설정하는 것에 대한 의견이 있었다. 혹은 호주처럼 급여처방횟수를 최대 5회까지로 제한하는 것 또한 대안이 될 수 있을 것이다. 이러한 급여인정 사용량을 설정하는 것은 현재 인공눈물을 과잉 처방, 폐기와 관련한 의료이용행태를 일정부분 개선할 수 있을 것으로 보인다. 하지만 이를 위해서는 의사처방시 환자당 당해 연도 누적사용량, 처방횟수를 확인할 수 있는 시스템이 별도로 필요하다. 해당 점안제의 급여사용량을 제한했을 때 다른 점안제로의 이전을 막기 위해 CMC와 같은 다른 수분보충제 등도 함께 급여인정 사용량을 설정하는 것이 필요하다.

둘째, 히알루론산 점안제의 급여적응증을 중증 안구건조증으로 제한하는 것이며, 이 역시 호주에서 적용하고 있는 제도이다. 안구건조증 중증도를 기준으로 급여범위를 설정한다면 Grade 3에 해당하는 중증 안구건조증으로 제한하는 것이 타당하겠다는 의견이 있었다. 하지만 이 경우 환자상태에 따라 급여, 비급여가 혼재될 수 있고 이로 인해 더 많은 비용을 청구하고자 더 높은 상환율을 받기 위해 진단된 상태와 달리 중증 안구건조

증으로 청구하는 업코딩(upcoding)이 일어날 가능성에 대한 우려가 지적되기도 하였다. 따라서 국내 급여 사용되는 히알루론산 점안제 농도를 기준으로 저농도는 비급여 전환, 중증 치료목적의 고농도 히알루론산 점안제를 급여유지 등도 대안이 될 수 있을 것이다.

표 57. 안구건조증 중증도 구분

	Lv1	Lv2	Lv3	Lv4
안구증상	때때로, 가끔	흔히, 자주	항상, 언제나	일상생활의 제한
시각증상				
Staining	< Grade I	Grade II	Grade III	> Grade IV
TBUT	변동심함	6-10초	1-5초	즉각적으로
Schirmer	변동심함	5(<-≤10mm	2(<-≤5mm	<2mm

셋째, 인공눈물이 임상적으로 적절한 사용을 위해 각막생체염색하 세극동현미경검사(너-791, Slit-Lamp Biomicroscopy; EY791(로즈벵갈); EY792(플루오레신); EY799(기타)) 시행 후 처방되는 경우만 급여하는 것이 관련 임상 전문가로부터 제안되기도 하였다. 안과적 문제가 정확하게 진단되지 않은 상태에서 히알루론산 점안제가 처방·사용되어 질병을 악화되는 경우가 있을 수 있다는 설명이다. 이렇게 될 경우 안과전문의가 아닌 의사에 의한 처방전, 일반의약품은 비급여 전환되는 것을 의미한다.

넷째, 위와 같은 세부 급여기준을 설정하는 방법 이외에 기존 선별급여 혹은 예비급여 항목으로 분류하여 환자본인부담률을 조정하는 방법으로 공적재원의 투입량을 관리하고 본인부담금을 통해 의료이용행태를 적정화하는 것 또한 현재 우리나라의 건강보험제도를 고려할 때 또 다른 대안이 될 수 있을 것이다.

마지막으로 히알루론산 점안제가 건강보험 재정에 미치는 영향의 많은 부분이 다회용 인공눈물이 아닌 상대적으로 고가인 일회용 점안제의 점유율이 높기 때문으로 볼 수 있다. 따라서 호주와 유사하게 보존제 포함 다회용 인공눈물을 1차 약제로 설정하고 1차 치료에서 보존제에 과민반응을 보인 경우 무보존제 일회용 인공눈물 급여사용을 인정하는 기준을 마련하는 것이다. 이는 관련 임상진료지침에서도 보존제에 과민반응여부에 따라 치료전략을 수립하고 있는 것과도 맥락을 같이 하는 것으로 볼 수 있다.

위에 제시한 세부적인 정책과 함께 히알루론산 점안제에 대한 적정사용을 유도하기 위한 대국민 홍보도 함께 이루어질 필요가 있을 것이다.

3. 결론 및 제언

본 연구에서 전문·일반 동시분류의약품으로 분류된 의약품 중 건강보험 재정부담이 커 사후평가의 필요성에 대한 사회적 요구가 큰 의약품인 히알루론산 점안제에 대한 임상적 유용성을 평가하였다.

안구건조증 개선을 위한 히알루론산 점안제의 치료효과를 평가한 문헌들을 합성한 결과, 히알루론산 점안제는 다른 치료대안과 비교하여 임상적, 통계적으로 유의한 치료효과 차이를 보이지 않았다. 그럼에도 불구하고 우리나라 임상현장에서는 히알루론산 점안제의 처방률이 높아 근거와 현장간의 간극이 존재함을 알 수 있다. 이는 국내 건강보험 급여제도, 국내 제약산업의 특성 등으로 기인된 것으로 판단되며 이를 적절하게 개선하기 위해 본 연구에서 검토한 외국 중 호주 PBS의 히알루론산 점안제 급여기준을 참고하여 국내 임상현장에 맞는 급여기준을 조정하는 것이 현실적인 대안이 될 수 있을 것으로 보인다.

또한 현재 히알루론산 점안제를 둘러싼 현안을 보건의료정책결정자가 주도하는 건강보험 급여기준변경으로만 접근하기보다는 국내 임상현장에서 적절한 사용을 유도하기 위한 안과전문가들의 자발적인 노력이 요구되며 이를 위한 임상진료지침 개발 등이 필요할 것으로 판단된다. 이는 향후 관련 정책의 수용성, 영향력 측면에서 더 적절할 것이다.

VI

참고문헌

- 건강사회를 위한 약사회, 히알루론산 인공눈물 급여제한 요청서
<http://www.pharmacist.or.kr/node/13211>
- 메디칼타임즈, 약가인하에 급여퇴출 여론까지, 일회용 점안제 계류되나. 2018.9.18.
<http://www.medicaltimes.com/News/1121162>
- 보건의료빅데이터개방시스템 <https://opendata.hira.or.kr/home.do>
- 의약품 재분류 최종확정, 보건복지부 보도자료. 2012.8.29.
http://www.mohw.go.kr/react/al/sal0301vw.jsp?PAR_MENU_ID=04&MENU_ID=0403&CONT_SEQ=275882&page=1
- 주천기. (2019). 건성안(眼) Textbook of dry eye. 고양: 도서출판 내의학술.
- 중앙일보 헬스미디어. [약이야기] 안구건조증 원인 따라 '인공눈물' 가려주세요. 2018.5.14.
https://jhealthmedia.joins.com/article/article_view.asp?pno=19165
- All Wales Medicines Strategy Group. Dry Eye Syndrome Guidance. December 2016.
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/docs/awmsg/medman/Dry%20Eye%20Syndrome%20Guidance.pdf>
- Ang BCH, Sng JJ, Wang PXH, Htoon HM, Tong LHT. Sodium Hyaluronate in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sci Rep. 2017 Aug 21;7(1):9013.
- Australian Government, Department of Human Services, Requested PBS & RPBS item processed from January 2018 to December 2018,
http://medicarestatistics.humanservices.gov.au/statistics/do.jsp?_PROGRAM=%2Fstatistics%2Fpbs_item_standard_report&itemlst=%2702181T%27%2C%2702184Y%27%2C%2702171G%27%2C%2702253N%27&ITEMCNT=4&LIST=2181T%2C2184Y%2C2171G%2C2253N&VAR=BENEFIT&RPT_FMT=1&start_dt=201801&end_dt=201812
- Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JAP, Hammitt KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Stapleton FJ, Willcox MDP, Wolffsohn JS, Sullivan DA. TFOS DEWS II Report Executive Summary. Ocul Surf. 2017;15(4):802-12.
- Government of Canada. Drug Product Database: Access the database
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>
- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz

- KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
- Hwang H. The pathogenesis of dry eye disease and trends in treatment. *J Korean Med Assoc*. 2016;59(9):713-18.
- Kim EC. Diagnosis and treatment of dry eye syndrome. *J Korean Med Assoc* 2018;61(6):352-64.
- Kong X, Yan C, Ma W, Li Y, Xing B, Yang Y, Wang R. Sodium hyaluronate's effect on xerophthalmia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(3):477-84.
- Ministry of Health, Labour and Welfare. 要望された成分のスイッチ OTC 化の妥当性に係る検討会議結果について
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000193400.pdf>
- Ministry of Health, Labour and Welfare. 第3回NDBオープンデータ, 処方薬 (内服/外用/注射)
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00002.html
- Review of Artificial Tears and Ocular Lubricants for the Treatment of Dry Eye
[http://www.neneccg.nhs.uk/resources/uploads/files/northants-ocular-lubricants-guidance\(1\).pdf](http://www.neneccg.nhs.uk/resources/uploads/files/northants-ocular-lubricants-guidance(1).pdf)
- Song JK, Lee K, Park HY, Hyon JY, Oh SW, Bae WK et al., Efficacy of Carboxymethylcellulose and Hyaluronate in Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *KJFM* 2017;38:2-7.
- US Food & Drug. National Drug Code Directory,
<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/national-drug-code-directory>

VII

부록

1. 문헌 검색전략

1.1. 국외

가. Ovid-MEDLINE

Ovid MEDLINE(R) and In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to March 15, 2019

검색일: 2019년 3월 19일

연번	검색어	검색 결과
1	exp Dry Eye Syndromes/	17,809
2	(dry adj2 eye\$).mp.	8,009
3	("Keratoconjunctivitis Sicca" or Xerophthalm\$ or sjogren\$).mp.	19,216
4	or/1-3	25,583
5	exp Hyaluronic Acid/	19,902
6	(hyaluron\$ or "hyaluronic acid").mp.	44,934
7	or/5-6	44,934
8	4 and 7	268
9	Animals/ not (Animals/ and Humans/)	4,521,785
10	8 not 9	239

나. Ovid-Embase

Embase 1974 to 2019 Week 11

검색일: 2019년 3월 19일

연번	검색어	검색 결과
1	exp Dry Eye Syndromes/	12,943
2	(dry adj2 eye\$).mp.	15,536
3	("Keratoconjunctivitis Sicca" or Xerophthalm\$ or sjogren\$).mp.	23,988
4	or/1-3	36,749
5	exp Hyaluronic Acid/	37,074
6	(hyaluron\$ or "hyaluronic acid").mp.	52,265
7	or/5-6	52,265
8	4 and 7	541
9	Animals/ not (Animals/ and Humans/)	937,072
10	8 not 9	538

다. Cochrane Library

검색일: 2019년 3월 19일

연번	검색어	검색 결과
1	MeSH descriptor: [Dry Eye Syndromes] explode all trees	1,071
2	(dry near/2 eye*)	2,014
3	("Keratoconjunctivitis Sicca" or Xerophthalm* or sjogren*)	1,350
4	#1 or #2 or #3	2,835
5	(hyaluron* or "hyaluronic acid")	3,248
6	#4 and #5	185

1.2. 국내

가. KoreaMed

검색일: 2019년 3월 19일

연번	검색어	검색 결과
1	(((((dry eye*) OR Keratoconjunctiv*) OR Xerophthalm*) OR sjogren) AND hyaluron*)	19

나. 한국의학논문데이터베이스(KMBASE): 국내발표논문

검색일: 2019년 3월 19일

연번	검색어	검색 결과
1	(((((ALL=안구 건조 OR [ALL=안구건조]) OR [ALL=각결막염]) OR [ALL=각막건조]) OR [ALL=쇼그렌]) AND [ALL=히알루론])	1
2	(((((ALL=안구 건조 OR [ALL=안구건조]) OR [ALL=각결막염]) OR [ALL=각막건조]) OR [ALL=쇼그렌]) AND [ALL=히알우론])	1
3	(((((ALL=안구 건조 OR [ALL=안구건조]) OR [ALL=각결막염]) OR [ALL=각막건조]) OR [ALL=쇼그렌]) AND [ALL=안약])	6
4	(((((ALL=안구 건조 OR [ALL=안구건조]) OR [ALL=각결막염]) OR [ALL=각막건조]) OR [ALL=쇼그렌]) AND [ALL=점안])	32
5	(((((ALL=안구 건조 OR [ALL=안구건조]) OR [ALL=각결막염]) OR [ALL=각막건조]) OR [ALL=쇼그렌]) AND [ALL=눈물])	59
6	(((((ALL=dry eye] OR [ALL=Keratoconjunctiv]) OR [ALL=Xerophthalm]) OR [ALL=sjogren]) AND [ALL=hyaluron])	20
	중복제거 후 합계	119

다. 학술연구정보서비스(RISS): 국내학술지논문

검색일: 2019년 3월 19일

연번	검색어	검색 결과
1	(전체 : 안구 건조 <OR> 전체 : 각결막염) AND (전체 : 히알루론산)	2
2	(전체 : 안구 건조 <OR> 전체 : 각결막염) AND (전체 : 히알우론산)	1
3	(전체 : 안구 건조 <OR> 전체 : 각결막염) AND (전체 : 안약)	2
4	(전체 : 안구 건조 <OR> 전체 : 각결막염) AND (전체 : 점안)	20
5	(전체 : 안구 건조 <OR> 전체 : 각결막염) AND (전체 : 눈물)	34
6	(전체 : 각막건조 <OR> 전체 : 쇼그렌) AND (전체 : 히알루론산)	0
7	(전체 : 각막건조 <OR> 전체 : 쇼그렌) AND (전체 : 히알우론산)	0
8	(전체 : 각막건조 <OR> 전체 : 쇼그렌) AND (전체 : 안약)	1
9	(전체 : 각막건조 <OR> 전체 : 쇼그렌) AND (전체 : 점안)	4
10	(전체 : 각막건조 <OR> 전체 : 쇼그렌) AND (전체 : 눈물)	30
11	(전체 : dry eye <OR> 전체 : Keratoconjunctiv) AND (전체 : hyaluron)	24
12	(전체 : Xerophthalm <OR> 전체 : sjogren) AND (전체 : hyaluron)	1
중복제거 후 합계		119

라. 한국학술정보(KISS): 학술지

검색일: 2019년 3월 19일

연번	검색어	검색 결과
1	(전체=안구 건조 OR 전체=안구건조 OR 전체=각결막염 OR 전체=각막건조 OR 전체=쇼그렌) AND (전체=히알루론)	1
2	(전체=안구 건조 OR 전체=안구건조 OR 전체=각결막염 OR 전체=각막건조 OR 전체=쇼그렌) AND (전체=히알우론)	1
3	(전체=안구 건조 OR 전체=안구건조 OR 전체=각결막염 OR 전체=각막건조 OR 전체=쇼그렌) AND (전체=안약)	1
4	(전체=안구 건조 OR 전체=안구건조 OR 전체=각결막염 OR 전체=각막건조 OR 전체=쇼그렌) AND (전체=점안)	21
5	(전체=안구 건조 OR 전체=안구건조 OR 전체=각결막염 OR 전체=각막건조 OR 전체=쇼그렌) AND (전체=눈물)	48
6	(전체=dry eye OR 전체=Keratoconjunctiv OR 전체=Xerophthalm OR 전체=sjogren) AND (전체=hyaluron)	15
중복제거 후 합계		87

마. 국가과학기술정보센터(NDL): 국내논문

검색일: 2019년 3월 19일

연번	검색어	검색 결과
1	(전체=안구 건조* OR 전체=각결막염 OR 전체=각막건조* OR 전체=쇼그렌) AND (전체=히알루론*)	1
2	(전체=안구 건조* OR 전체=각결막염 OR 전체=각막건조* OR 전체=쇼그렌) AND (전체=히알우론*)	1
3	(전체=안구 건조* OR 전체=각결막염 OR 전체=각막건조* OR 전체=쇼그렌) AND (전체=인약)	3
4	(전체=안구 건조* OR 전체=각결막염 OR 전체=각막건조* OR 전체=쇼그렌) AND (전체=점안)	17
5	(전체=안구 건조* OR 전체=각결막염 OR 전체=각막건조* OR 전체=쇼그렌) AND (전체=눈물)	46
6	(전체=dry eye* OR 전체=Keratoconjunctiv* OR 전체=Xerophthalm* OR 전체=sjogren) AND (전체=hyaluron*)	5
중복제거 후 합계		73

2. 최종 선택문헌 목록

번호	1저자	연도	제목	저널
1	Garcia-Conca	2019	Efficacy and safety of treatment of hyposecretory dry eye with platelet-rich plasma	Acta Ophthalmologica
2	Essa	2018	Can the optimum artificial tear treatment for dry eye disease be predicted from presenting signs and symptoms?	Contact Lens & Anterior Eye
3	Gros	2018	Comparative study of 0.1% hyaluronic acid versus 0.5% carboxymethylcellulose in patients with dry eye associated with moderate keratitis or keratoconjunctivitis	Clinical Ophthalmology
4	Mihaltz	2018	Effects of Lipid- Versus Sodium Hyaluronate-Containing Eye Drops on Optical Quality and Ocular Surface Parameters as a Function of the Meibomian Gland Dropout Rate	Cornea
5	Gros	2017	Comparison of 0.2% and 0.18% hyaluronate eye drops in patients with moderate to severe dry eye with keratitis or keratoconjunctivitis	Clinical Ophthalmology
6	Park	2017	A Randomized Multicenter Study Comparing 0.1%, 0.15%, and 0.3% Sodium Hyaluronate with 0.05% Cyclosporine in the Treatment of Dry Eye	Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics
7	Gong	2015	A randomised, parallel-group comparison study of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye in China and Singapore	British Journal of Ophthalmology
8	Simmons	2015	Efficacy and safety of two new formulations of artificial tears in subjects with dry eye disease: a 3-month, multicenter, active-controlled, randomized trial	Clinical Ophthalmology
9	Hwang	2014	Additive Effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1% in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3% eye drops	Cornea
10	Cho	2013	Comparison of autologous serum eye drops with different diluents	Current Eye Research
11	Baeyens	2012	Efficacy of 0.18% hypotonic sodium hyaluronate ophthalmic solution in the treatment of signs and symptoms of dry eye disease	Journal Francais d Ophthalmologie
12	Baudouin	2012	Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease	European Journal of Ophthalmology
13	McCann	2012	Effectiveness of artificial tears in the management of evaporative dry eye	Cornea

번호	1저자	연도	제목	저널
14	Takamura	2012	A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients	British Journal of Ophthalmology
15	Lee	2011	Efficacy of sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in treating mild to moderate dry eye disease	Cornea
16	Lee	2011	백내장 수술 후 발생하는 안구건조증의 임상양상 및 영향을 미치는 요인에 대한 분석	대한안과학회지
17	Benelli	2010	Tear osmolarity measurement using the TearLab™ Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness	Contact Lens and Anterior Eye
18	Sanchez	2010	Comparative analysis of carmellose 0.5% versus hyaluronate 0.15% in dry eye: a flow cytometric study	Cornea
19	Vogel	2010	Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0.18% sodium hyaluronate ophthalmic solution (vismed, rejena)	American Journal of Ophthalmology
20	Johnson	2008	Carbomer and sodium hyaluronate eyedrops for moderate dry eye treatment	Optometry and Vision Science
21	Kim	2008	건성안에서 결막 압흔세포검사를 이용한 비타민 A 함유 누액의 치료효과의 평가	대한안과학회지
22	Brignole	2005	Efficacy and safety of 0.18% sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis	Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology
23	Matsuo	2004	Trehalose versus hyaluronan or cellulose in eyedrops for the treatment of dry eye	Japanese Journal of Ophthalmology
24	Aragona	2002	Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye	British Journal of Ophthalmology
25	Aragona	2002	Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren's syndrome patients	British journal of ophthalmology
26	McDonald	2002	A randomised, crossover, multicentre study to compare the performance of 0.1% (w/v) sodium hyaluronate with 1.4% (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome	Eye
27	Milazzo	2002	Efficacy of sodium hyaluronate eye drops of different osmolarities in the symptomatic treatment of dry eye patients	Advances in Experimental Medicine & Biology
28	Nepp	2001	The clinical use of viscoelastic artificial tears and sodium chloride in dry-eye syndrome	Biomaterials

번호	1저자	연도	제목	저널
29	Papa	2001	Comparison of hypotonic and isotonic solutions containing sodium hyaluronate on the symptomatic treatment of dry eye patients	Ophthalmologica
30	Iester	2000	Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca	Eye
31	Condon	1999	Double blind, randomised, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye syndrome	British Journal of Ophthalmology
32	Sand	1989	Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. A double masked clinical trial	Acta Ophthalmologica
33	Laflamme	1988	A comparative study of the two preservative-free tear substitutes in the management of severe dry eye	Canadian Journal of Ophthalmology
34	Nelson	1988	Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca	Archives of Ophthalmology
35	Limberg	1987	Topical application of hyaluronic acid and chondroitin sulfate in the treatment of dry eyes	American Journal of Ophthalmology

3. 배제문헌 목록

문헌배제사유

1. 사전에 정의한 연구대상자에 대한 연구가 아닌 문헌
2. 사전에 정의한 중재법에 대해 연구가 아닌 문헌
3. 사전에 정의한 비교법과 비교되어 연구되지 않은 문헌
4. 사전에 정의한 연구결과가 하나 이상 보고되지 않은 문헌
5. 사전에 정의한 연구설계에 해당하지 않은 문헌
6. 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등)
7. 동물실험 또는 전임상시험
8. 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌
9. 초록만 발표된 연구
10. 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌
11. 중복문헌
12. 원문 확보 불가

번호	1저자	연도	제목	배제사유
1	Cakir	2018	Effects of artificial tear treatment on corneal epithelial thickness and corneal topography findings in dry eye patients	10
2	Doan	2018	Comparison of the effect of a hyaluronate-trehalose solution to hyaluronate alone on Ocular Surface Disease Index in patients with moderate to severe dry eye disease	4
3	Fondi	2018	Effect of Hyaluronic Acid/Trehalose in Two Different Formulations on Signs and Symptoms in Patients with Moderate to Severe Dry Eye Disease	2
4	Garcia-Conca	2018	Efficacy and safety of treatment of hyposecretory dry eye with platelet-rich plasma	11
5	Kim	2018	Clinical efficacy of combined topical 0.05% cyclosporine A and 0.1% sodium hyaluronate in the dry eyes with meibomian gland dysfunction	2
6	Labetoulle	2018	Efficacy and safety of dual-polymer hydroxypropyl guar- and hyaluronic acid-containing lubricant eyedrops for the management of dry-eye disease: a randomized double-masked clinical study	2
7	Li	2018	Low concentration of sodium hyaluronate temporarily elevates the tear film lipid layer thickness in dry eye patients with lipid deficiency	4
8	Nasser	2018	Real-life results of switching from preserved to preservative-free artificial tears containing hyaluronate in patients with dry eye disease	2
9	Postorino	2018	Efficacy of eyedrops containing cross-linked hyaluronic acid and coenzyme Q10 in treating patients with mild to moderate dry eye	2
10	Ren	2018	Short-term effect of a developed warming moist chamber goggle for video display terminal-associated dry eye	5

번호	1저자	연도	제목	배제사유
11	Szegedi	2018	Effect of Single Instillation of Two Hyaluronic Acid-Based Topical Lubricants on Tear Film Thickness in Patients with Dry Eye Syndrome	4
12	Xu	2018	Clinical study of 3g/L sodium hyaluronate eye drops with bromhexine hydrochloride tablets for dry eye	10
13	Zhang	2018	Efficacy and safety of acupuncture at a single BL1 acupoint in the treatment of moderate to severe dry eye disease	4
14	우인호	2018	국내 상품화된 다양한 인공눈물 제품의 오스몰 농도 비교	7
15	Cagini	2017	Tear Film Stability in Sjogren Syndrome Patients Treated with Hyaluronic Acid Versus Crosslinked Hyaluronic Acid-Based Eye Drops	4
16	Chiambaretta	2017	A randomized, controlled study of the efficacy and safety of a new eyedrop formulation for moderate to severe dry eye syndrome	2
17	Labetoulle	2017	Osmoprotectants, carboxymethylcellulose and hyaluronic acid multi-ingredient eye drop: a randomised controlled trial in moderate to severe dry eye	2
18	Lambiase	2017	A Two-Week, Randomized, Double-masked Study to Evaluate Safety and Efficacy of Lubricin (150 µg/mL) Eye Drops Versus Sodium Hyaluronate (HA) 0.18% Eye Drops (Vismed®) in Patients with Moderate Dry Eye Disease	3
19	Lee	2017	Comparison of cytotoxicities and wound healing effects of diquafosol tetrasodium and hyaluronic acid on human corneal epithelial cells	7
20	Liu	2017	Clinical analysis of diclofenac sodium eye drops combined with sodium hyaluronate eye drops for dry eye after ophthalmic surgery	10
21	Lopez-de la Rosa	2017	Safety and Efficacy of an Artificial Tear Containing 0.3% Hyaluronic Acid in the Management of Moderate-to-Severe Dry Eye Disease	2
22	O'Gallagher	2017	Topical treatments for blepharokeratoconjunctivitis in children	6
23	Pan	2017	Autologous serum eye drops for dry eye	6
24	Pinto-Fraga	2017	Efficacy and Safety of 0.2% Hyaluronic Acid in the Management of Dry Eye Disease	2
25	Wozniak	2017	Effect of different lubricant eye gels on tear film thickness as measured with ultrahigh-resolution optical coherence tomography	4
26	Yin	2017	A randomized controlled clinical study on the combination of preservative-free sodium hyaluronate and fluorometholone eyedrops for cataract with dry-eye	10
27	Chen	2016	Effect of Qijudihuang pill assisting sodium hyaluronate on visual function and tear film stability in patients with dry eye	10
28	Kim	2016	Evaluation of Changes in Tear Film Lipid Layer Thickness Using Ocular Surface Interferometer after Artificial Tear Application	11

번호	1저자	연도	제목	배제사유
29	Lopez-de la Rosa	2016	Safety and Efficacy of an Artificial Tear Containing 0.3% Hyaluronic Acid in the Management of Moderate-to-Severe Dry Eye Disease	11
30	Pucker	2016	Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome	6
31	Robert	2016	Efficacy and safety of a cationic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease: a randomized controlled study	3
32	Zhang	2016	Therapeutic efficiency of sodium hyaluronate eye drops on dry eye in juvenile with myopia wearing rigid gas permeable contact lens	10
33	김서희	2016	인공눈물 점안 후 안구 표면 두께 간섭계를 이용한 눈물 지질층 두께의 변화 분석	4
34	김지혜	2016	사시수술 후 빛간섭단층촬영을 이용한 눈물띠의 변화 분석	5
35	양순원	2016	사이클로스포린 A 0.05% 투여군 간 안전성 및 유효성을 비교평가하기 위한 제3상 임상시험	2
36	Choi	2015	Efficacy of the Mineral Oil and Hyaluronic Acid Mixture Eye Drops in Murine Dry Eye	7
37	Choi	2015	Original Article : Efficacy of the Mineral Oil and Hyaluronic Acid Mixture Eye Drops in Murine Dry Eye	11
38	Dong	2015	Integrative Chinese and western medicine for treating 78 cases with xerophthalmus	10
39	Kiss	2015	Isotonic Glycerol and Sodium Hyaluronate Containing Artificial Tear Decreases Conjunctivochalasis after One and Three Months: A Self-Controlled, Unmasked Study	5
40	Lanzini	2015	In Vivo and Impression Cytology Study on the Effect of Compatible Solutes Eye Drops on the Ocular Surface Epithelial Cell Quality in Dry Eye Patients	5
41	Macri	2015	Evaluation of oxidative stress levels in the conjunctival epithelium of patients with or without dry eye, and dry eye patients treated with preservative-free hyaluronic acid 0.15 % and vitamin B12 eye drops	1
42	Schmidl	2015	Tear film thickness after treatment with artificial tears in patients with moderate dry eye disease	4
43	Zhang	2015	Therapeutic observation of Hair Needle Therapy for dry eye syndrome	10
44	김민교	2015	라섹 수술 후 3% 디쿠아포솔나트륨 점안액 사용의 임상적 유용성	2
45	이은정	2015	히알루론산나트륨 점안액의 장기 사용으로 인한 독성 각막염 1예	5
46	Chen	2014	Clinical efficacy of 0.1% pranoprofen in treatment of dry eye patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial	2
47	Lee	2014	A randomised controlled trial comparing a thermal massager with artificial teardrops for the treatment of dry eye	3
48	Lee	2014	Efficacy of hypotonic 0.18% sodium hyaluronate eye drops in patients with dry eye disease	2
49	Lekhanont	2014	Effects of sodium hyaluronate on wavefront aberrations in dry eye patients	4

번호	1저자	연도	제목	배제사유
50	Lopez-Garcia	2014	Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental comparative study	5
51	강건욱	2014	경도의 안구건조증 환자에서 굴절교정수술 전후 0.05% 사이클로스포린 사용의 효과	2
52	장세란	2014	인공눈물 점안제 종류에 따른 의안 표면 습윤능 비교	7
53	Aragona	2013	Effects of amino acids enriched tears substitutes on the cornea of patients with dysfunctional tear syndrome	2
54	Kinoshita	2013	A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2% rebamipide (OPC-12759) with 0.1% sodium hyaluronate in the treatment of dry eye	3
55	Koh	2013	Effect of instillation of eyedrops for dry eye on optical quality	4
56	Saeed	2013	Effectiveness of sodium hyaluronate eye gel in patients with dry eye disease: a multi-centre, open label, uncontrolled study	5
57	박준호	2013	무방부제성 플루오로메토론 0.1% 점안액의 안구건조증에서의 효과 및 안정성 비교	2
58	장인범	2013	안구건조증에서 히알루론산 단독치료와 사이클로스포린 A의 병합치료가 눈물막에 미치는 효과	2
59	Kamiya	2012	Clinical evaluation of the additive effect of diquafosol tetrasodium on sodium hyaluronate monotherapy in patients with dry eye syndrome: a prospective, randomized, multicenter study	2
60	Liu	2012	The effect of topical pranoprofen 0.1% on the clinical evaluation and conjunctival HLA-DR expression in dry eyes	2
61	장인범	2012	안구건조증에서 정량적 눈물액 삼투압 측정을 통한 레스타시스®의 치료 효과	2
62	Bhojwani	2011	Treatment of dry eye: An analysis of the British Sjogren's Syndrome Association comparing substitute tear viscosity and subjective efficacy	5
63	McCann	2011	Effectiveness of artificial tears in the management of evaporative dry eye. []	11
64	최원	2011	백내장 수술 후 0.1% 히알루론산과 0.05% 사이클로스포린 A가 눈물막에 미치는 효과	2
65	Ogawa	2010	Topical tranilast for treatment of the early stage of mild dry eye associated with chronic GVHD	2
66	최원	2010	건성안을 동반한 갑상샘안병증에서 0.05% 사이클로스포린 A 점안액 사용 후 눈물막과 안구표면의 변화	1
67	Nct	2009	Study to Compare the Efficacy and Safety of Two Non-Preserved Artificial Tears for the Treatment of Dry Eye Signs and Symptoms	8
68	Troiano	2008	Effect of hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study	4
69	Moon	2007	Short term effects of topical cyclosporine and viscoelastic on the ocular surfaces in patients with dry eye	2
70	Prabhasawat	2007	Performance profile of sodium hyaluronate in patients with lipid tear deficiency: randomised, double-blind, controlled, exploratory study	4

번호	1저자	연도	제목	배제사유
71	Rolando	2007	Establishing the tolerability and performance of tamarind seed polysaccharide (TSP) in treating dry eye syndrome: results of a clinical study	3
72	Choy	2006	Investigation of corneal effect of different types of artificial tears in a simulated dry eye condition using a novel porcine dry eye model (pDEM)	7
73	Johnson	2006	Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye	4
74	Lam	2006	Efficacy of three artificial tear supplements in affecting non-invasive tear break-up time	8
75	Lee	2006	Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients	5
76	정승아	2006	건성각결막염 환자에서 스테로이드 점안 후 눈물 신경성장인자의 변화	1
77	Benitez-del-Castillo	2002	Corneal epithelial permeability and dry eye treatment	4
78	Zbozien	2002	Improved dry eye relief with sodium hyaluronate supplemented artificial tears	9
79	Hyun	2000	The Comparison of Viscosity-dependent Distribution of Tear Film after Dropping of Three Artificial Tears	2
80	Tishler	1999	Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers	2
81	Solomon	1998	The effect of a new tear substitute containing glycerol and hyaluronate on keratoconjunctivitis sicca	4
82	Avisar	1997	Comparative study of tear substitutes and their immediate effect on the precorneal tear film	4
83	Yokoi	1997	Effectiveness of hyaluronan on corneal epithelial barrier function in dry eye	4
84	Hamano	1996	Sodium hyaluronate eyedrops enhance tear film stability	4
85	Toda	1996	Hydroxypropyl methylcellulose for the treatment of severe dry eye associated with Sjogren's syndrome	2
86	Shimmura	1995	Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes	5
87	Iester	1993	Double-masked clinical trial of an unpreserved hyaluronic acid based eyedrop in dry eye syndromes	10
88	Mazzacane	1993	Randomized controlled trial of high-molecular-weight hyaluronic acid in dry eye syndromes	10
89	Taiti	1993	A double-masked crossover comparison of a new artificial tear preparation containing hyaluronic acid (L02A) and a reference artificial tear preparation containing hydroxypropyl-methylcellulose in dry-eye syndrome treatment	10



발행일 2020. 5. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-660-6