

JoHTA

Journal of the Health Technology Assessment

Vol 8 No 1 June 2020

보건의료기술평가

Journal of the Health Technology Assessment

Vol 8 No 1 June 2020

Special Article

Epidemiological Characteristics of COVID-19 and Effective Preparation for the Second Outbreak
What Explains COVID-19's Lethality for the Elderly?: Community Care Strategies for the Vulnerable Elderly
Laboratory Tests for Diagnosis of Coronavirus Disease-19 (COVID-19)
A Review of Current Drugs for COVID-19

Review Article

A Study on Current Status and Future Direction of Primary Care and Public Health Care in Korea:
In Comparison with the United States, Australia, Germany, and Cuba
Administrative Claims Datasets in South Korea and Japan:
A Comparative Assessment Based on Extensive Practical Experience

Original Articles

Cost-Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring for Type 1 Diabetes Mellitus: Systematic Review
Comparative Effectiveness of Sodium Hyaluronate and Carboxymethylcellulose
for Dry Eye Syndrome: A Systematic Review

NECA · KAHTA

Editorial Committee

Editor-in-Chief

Guk-Hee Suh (College of Medicine, Hallym University)
In Hwan Oh (School of Medicine, Kyung Hee University)

Deputy Editor

Hae Sun Suh (College of Pharmacy, Pusan National University)
Dong Ah Park (National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency [NECA])
Euna Han (College of Pharmacy, Yonsei University [Yonsei International Campus])

Associate Editor

Jin Won Kwon (College of Pharmacy, Kyungpook National University)
Soo young Kim (Department of Family Medicine, College of Medicine, Hallym University)
Hee-Sun Kim (National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency [NECA])
Jae Kyung Suh (National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency [NECA])
Sang-Eun Choi (College of Pharmacy, Korea University)

The Board

Honorary President

Bong-Min Yang (Graduate School of Public Health, Seoul National University)

Adviser

Jinhyun Kim (Health Economics and Policy, College of Nursing, Seoul National University)
Byung-Joo Park (Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University)
Eui-Kyung Lee (School of Pharmacy, Sungkyunkwan University)
Sang-il Lee (Department of Preventive Medicine, College of Medicine, University of Ulsan)

President

Dong-churl Suh (College of Pharmacy, Chung-Ang University)

Vice President

Tae-Jin Lee (Graduate School of Public Health, Seoul National University)
Guk-Hee Suh (College of Medicine, Hallym University)
Hye-Young Kang (College of Pharmacy, Yonsei University [Yonsei International Campus])

Secretary General

Seong mi LEE (College of Pharmacy, Chung-Ang University)

Auditor

Min-Woo Jo (Department of Preventive Medicine, College of Medicine, University of Ulsan)

Chairman of Scientific

Jeonghoon Ahn (Department of Health Convergence, Ewha Womans University)

Chairman of Education

Sunmee Jang (College of Pharmacy, Gachon University)

Chairman of Research

Chong Yon Park (National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency [NECA])

Chairman of Information

Chul-Min Kim (Department of Family Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital)

Chairman of Communication

Sean Kim (MA & HC Policy, KRPIA)

Chairman of International Cooperation

Mi-Young You (Health Insurance Review & Assessment Service, Pharmaceutical Benefit Department)

Board of Directors, Scientific

Yoon Kim (Department of Health Policy and Management, College of Medicine, Seoul National University)
Nam-soon Kim (Health Policy Research Division, Korea Institute for Health and Social Affairs)
Suk Hyun Kim (Health Policy Research Division, Korea Institute for Health and Social Affairs)
Sung Ju Kim (Novartis Affairs)
Eun Young Bae (College of Pharmacy, Gyeongsang National University)

Byungmook Lim (Pusan National University School of Korean Medicine)

Seonheui Lee (College of Nursing, Gachon University)

Wankyo Chung (Graduate School of Public Health, Seoul National University)

Board of Directors, Education

Minjung Kwak (Department of Digital Information and Statistics, Pyeongtaek University)

Seungjin Bae (College of Pharmacy, Ewha Womans University)

Nam Kyu Seo (National Health Insurance Policy Research Institute)

Hyoungh Jin An (Medical Statistics, College of Medicine, Korea University)

Seokyoung Hahn (Medical Statistics, College of Medicine, Seoul National University)

Yoon-jung Choi (Health Insurance Review & Assessment Service)

Youn-hee Kim (Inha University)

Mee-young Choi (National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency [NECA])

Board of Directors, Communication

Sang-Soo Lee (Medtronic Korea)

Mihae Park (Sungkyunkwan University)

Hyejae Lee (National Health Insurance Service)

Dong-hyun Lee (Abbott Korea)

SeungRae Yoo (National Health Insurance Service)

Board of Directors, Information

Donghyun Jee (The Catholic University of Korea)

Junho Jang (Health Insurance Review & Assessment Service, Pharmaceutical Benefit Department)

Jonghyuk Lee (Hoseo University)

SungWon Jung (Baxter.Korea)

Eun Jung Kang (Soonchunhyang Medical Science)

Board of Directors, Research

Dong-Sook Kim (Health Insurance Review & Assessment Service)

SeongOk Kim (College of Pharmacy, Inje University)

Sang Chul Bae (Medical Statistics, College of Medicine, Hanyang University)

Sangjin Shin (National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency [NECA])

Suk June Yoon (Medical Statistics, College of Medicine, Korea University)

Kun-Sei Lee (Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Konkuk University)

Moo Youl Lee (Medical Statistics, College of Medicine, Chung-Ang University)

Sang Moo Lee (Health Insurance Review & Assessment Service)

Board of Directors, International Cooperation

Sukyeong Kim (National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency [NECA])

JaeHo Jung (Novartis Korea)

Seong-In Um (Korea Pharmaceutical and Bio-Pharma Manufacturers Association, KPBMMA)

byung-Soo Kim (Health Insurance Review & Assessment Service)

Weon Do (Sanofi Korea)

Daejung Kim (Daichisankyo Korea)

편집위원회

편집위원장

서국희 (한림대학교 의과대학 동탄성심병원 정신과학교실)
오인환 (경희대학교 의과대학)

부편집장

서혜선 (부산대학교 약학대학)
박동아 (한국보건과학연구원)
한은아 (연세대학교 약학대학)

편집이사

권진원 (경북대학교 약학대학)
김수영 (한림대학교 의과대학)
김희선 (한국보건과학연구원)
서재경 (한국보건과학연구원)
최상은 (고려대학교 약학대학)

집행이사진

명예회장

양봉민 (서울대학교 보건대학원)

고문

김진현 (서울대학교 간호대학)
박병주 (서울대학교 의과대학 예방의학교실)
이의경 (성균관대학교 약학대학)
이상일 (울산대학교 의과대학 예방의학교실)

회장

서동철 (중앙대학교 약학대학)

부회장

이태진 (서울대학교 보건대학원)
서국희 (한림대학교 의과대학)
강해영 (연세대학교 약학대학)

총무

이승미 (중앙대학교 약학대학)

감사

조민우 (울산대학교 의과대학)

학술위원장

안정훈 (이화여자대학교 융합보건학과)

교육위원장

장선미 (가천대학교 약학대학)

연구위원장

박종연 (한국보건과학연구원)

정보위원장

김철민 (가톨릭대학교 서울성모병원 가정의학과)

홍보위원장

김성호 (다국적의약산업협회)

국제협력위원장

유미영 (건강보험심사평가원)

학술이사

김윤 (서울대학교 의과대학 의료관리학교실)
김남순 (한국보건과학연구원)
김석현 (한국보건과학연구원)
김성주 (한국노바티스)
배은영 (경상대학교 약학대학)
임명록 (부산대학교 한의학전문대학원)
이선희 (가천대학교 간호대학)
정완교 (서울대학교 보건대학원)

교육이사

곽민정 (평택대학교 데이터정보학과)
배승진 (이화여자대학교 약학대학)

서남규 (건강보험정책연구원)
안형진 (고려대학교 의과대학)
한서경 (서울대학교 의과대학)
최윤성 (건강보험심사평가원)
김윤희 (인하대학교)
최미영 (한국보건과학연구원)

홍보이사

이상수 (메드트로닉코리아)
박미혜 (성균관대학교)
이혜재 (국민건강보험공단)
이동현 (한국에보트)
유승래 (국민건강보험공단)

정보이사

지동현 (가톨릭대학교)
장준호 (건강보험심사평가원)
이종혁 (호서대학교)
정승원 (박스티코리아)
강은정 (순천향대학교 의과대학)

연구이사

김동숙 (건강보험심사평가원)
김성욱 (인제대학교 약학대학)
배상철 (한양대학교 의과대학)
신상진 (한국보건과학연구원)
윤석준 (고려대학교 의과대학)
이건세 (건국대학교 의과대학 예방의학교실)
이무열 (중앙대학교 의과대학 생리학교실)
이상무 (건강보험심사평가원)

국제협력이사

김수경 (한국보건과학연구원)
정재호 (한국노바티스)
엄승인 (한국제약바이오협회)
김병수 (건강보험심사평가원)
도원 (사노피아벤티스)
김대중 (한국다이이제산료)

Contents

Volume 8 Number 1 June 2020

Publisher

Kwang-hyub Han
(President of National Evidence-based
Healthcare Collaborating Agency)
Dong-churl Suh
(President of the Korean Association for
Health Technology Assessment)

Editorial Correspondence

Guk-Hee Suh, Editor-in-Chief
The Korean Association for Health
Technology Assessment,
Department of Psychiatry,
Hallym University College of Medicine,
7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450,
Korea
Tel: +82-31-8086-2340
Fax: +82-31-8086-2029
E-mail: suhgh@chol.com
Web: www.kahta.or.kr

Business Correspondence

Journal of the Health Technology
Assessment (JoHTA),
Department of Psychiatry,
Hallym University College of Medicine,
7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450,
Korea
Tel: +82-31-8086-2340
Fax: +82-31-8086-2029
E-mail: webmaster@kahta.or.kr
Web: www.kahta.or.kr

Printing Correspondence

Journal of the Health Technology
Assessment (JoHTA) (ISSN 2288-5811) is
printed by iMiS Company Co., Ltd.
Jungang Bldg. 18-8 Wonhyo-ro 89-gil,
Yongsan-gu, Seoul 04314, Korea
Tel: +82-2-717-5511
Fax: +82-2-717-5515
E-mail: ml@smileml.com
Web: www.smileml.com

Copyright © 2020 National Evidence-
based Healthcare Collaborating Agency,
The Korean Association for Health
Technology Assessment
Printed: June 20, 2020
Issued: June 30, 2020

Special Articles

- Epidemiological Characteristics of COVID-19
and Effective Preparation for the Second Outbreak
Byung-Joo Park 1
- What Explains COVID-19's Lethality for the Elderly?:
Community Care Strategies for the Vulnerable Elderly
Guk-Hee Suh 9
- Laboratory Tests for Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
Hyun Soo Kim, Ki Ho Hong, Heungsup Sung, Hyukmin Lee, Jae-Seok Kim 14
- A Review of Current Drugs for COVID-19
Seon Young Park, Hae Sun Suh 20

Review Articles

- A Study on Current Status and Future Direction of Primary Care and Public Health
Care in Korea: In Comparison with the United States, Australia, Germany, and Cuba
Boyoung Yoon, Jeonghoon Ahn 26
- Administrative Claims Datasets in South Korea and Japan:
A Comparative Assessment Based on Extensive Practical Experience
*Haine Lee, Younghyun Kang, Ji-Hyun Lee, Jae-Eun Myung,
Liesl Strachan, Yoko Ishiguro, Sang-Soo Lee* 33

Original Articles

- Cost-Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring
for Type 1 Diabetes Mellitus: Systematic Review
Chong-Yeon Park, Nara Jang, Hee-sun Kim 43
- Comparative Effectiveness of Sodium Hyaluronate and Carboxymethylcellulose
for Dry Eye Syndrome: A Systematic Review
Ji Jeong Park, Minjoo Kang, Sangjin Shin 48

특 집

신종코로나바이러스감염증의 역학적 특성과 효과적 이차유행 대비 박병주	1
왜 COVID-19는 노인에게 치명적인가?: 취약노인 지역사회케어 전략 서국희	9
코로나바이러스감염증-19(COVID-19) 진단을 위한 검사실 검사 김현수 · 홍기호 · 성홍섭 · 이혁민 · 김재석	14
코로나바이러스감염증-19 치료제 현황 박선영 · 서혜선	20

종 설

국내 일차의료 및 공공보건의료 발전방향: 미국, 호주, 독일 그리고 쿠바 사례와의 비교 윤보영 · 안정훈	26
Administrative Claims Datasets in South Korea and Japan: A Comparative Assessment Based on Extensive Practical Experience <i>Haine Lee, Younghyun Kang, Ji-Hyun Lee, Jae-Eun Myung, Liesl Strachan, Yoko Ishiguro, Sang-Soo Lee</i>	33

원 저

제1형 당뇨병에서 연속혈당측정기 사용의 비용효과성의 체계적 문헌고찰 박종연 · 장나라 · 김희선	43
히알루론산 나트륨과 카복시메틸셀룰로스 점안제의 임상적 효과성 비교: 체계적 문헌고찰 박지정 · 강민주 · 신상진	48

Epidemiological Characteristics of COVID-19 and Effective Preparation for the Second Outbreak

Byung-Joo Park

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

신종코로나바이러스감염증의 역학적 특성과 효과적 이차유행 대비

서울대학교 의과대학 예방의학교실

박병주

Received June 22, 2020

Revised June 23, 2020

Accepted June 23, 2020

Address for Correspondence:

Byung-Joo Park
Department of Preventive Medicine,
Seoul National University
College of Medicine,
103 Daehak-ro, Jongno-gu,
Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-740-8325
Fax: +82-2-747-4830
E-mail: bjpark@snu.ac.kr

The purpose of this article is to describe the epidemiological characteristics of the COVID-19 and provide the effective preventive measures for the second outbreak of the COVID-19 in Korea. The COVID-19 was originated at Wuhan, China but rapidly spread to other countries, which made the World Health Organization declare COVID-19 as pandemic status at 11 March, 2020. The first case of COVID-19 was confirmed at 20 January, 2020 in Korea. The number of confirmed cases increased slowly in the beginning, but epidemic outbreak was occurred at Daegu metropolitan city and Gyeong-sangbuk-do from 16 Feb 2020 after worship at a big concentrated church. Korean Center for Disease Control and Prevention has tried very hard to control for the epidemic including classical preventive measure against epidemics such as actively identifying and treating the infected cases and quarantine their contact persons. The healthcare professionals showed their endless dedication for caring the COVID-19 patients. The Korean citizens accepted and practiced the government's anti-epidemic policy very actively. According to these harmonious collaboration, the epidemic seemed to be controlled rapidly. However, there has been continuous sporadic outbreaks at community level as well as incomers from overseas. This article describes the experience of Korean government, healthcare professionals, and citizens against COVID-19 epidemic and effective measures for preventing the second outbreak of the COVID-19 in Korea, which includes developing safe and effective vaccines and therapeutics, establishing effective governance and risk communication system, and constructing platform for conducting productive researches.

Key Words COVID-19 · Epidemiological characteristics · Preventive measures · Vaccine · Therapeutics · Second outbreak.

중국 우한에서 시작한 신종코로나바이러스감염증(이하 COVID-19)이 전세계로 확산되면서 세계보건기구(이하 WHO)에서 3월 11일 세계적 범유행 사태(pandemic)임을 선언하였다.¹⁾ 이전에 경험하지 못하였던 신종 코로나바이러스에 의한 감염증인 COVID-19의 유행이 중국에서 한국과 일본을 넘어 유럽과 북미지역을 거쳐 전세계로 무서운 기세로 확산되면서 소위 선진국으로 알려진 나라들에서 엄청난 확진자와 사망자가 발생하여 효과적인 방역시스템과 견실한 의료체계의 중요성이 부각되었다. 그리고 감염확산을 차단하기 위한 지역봉쇄와 자가격리로 인하여 경제활동이 극도로

위축되면서 일상생활에 미치는 영향이 날로 커지고 있다. COVID-19의 집단발병으로 인하여 인류는 이전과는 완전히 다른 세상을 경험하게 된 것이다. 코로나바이러스의 생물학적, 역학적 및 임상적 특성에 대하여 많은 연구결과들이 발표되고 있지만 아직까지는 바이러스의 특성이 완전히 밝혀지지 않았고, 효과적인 치료제와 백신을 개발하기 위하여 전 세계의 정부와 학계 및 산업계가 집중적인 투자와 연구를 추진하고 있지만 아직은 성공하지 못하고 있다. 이런 상황에도 불구하고 우리는 머지않아 닥쳐올 것으로 예상되고 있는 2차 대유행을 효과적으로 대비하기 위하여 정부와 국회는 전문

가들의 도움을 받아 효과적인 방역체계를 구축하기 위하여 필요한 법적 근거를 마련하고 정부조직과 제도 및 의료시스템을 정비하는 등 서둘러 준비하지 않으면 안 된다.

COVID-19의 역학적 특성

COVID-19의 국내 확진자 발생현황 및 역학적 특성

우리나라 정부에서는 1월 20일 중국 우한에서 입국한 35세 중국인 여성이 최초로 확진된 후, 위기경보단계를 ‘주의’ 단계로 발표하고, 질병관리본부에 중앙방역대책본부를 설치하면서 질병관리본부장을 대책본부장으로 임명하여 방역업무를 수행하도록 조치하였다. 1월 24일, 26일 및 27일에 계속 중국 우한을 방문한 한국인에서 확진자가 나타나자, 위기경보단계를 ‘주의’에서 ‘경계’로 격상하고, 보건복지부장관을 본부장으로 하는 ‘중앙사고수습본부’를 설치하였다. 질병관리본부에서는 중국에서 입국하는 입국자들을 대상으로 열이 있거나 상기도감염 증상을 보이는 사람들을 대상으로 바이러스검사를 실시하여 확진자를 가려내고, 확진자에 대한 역학조사를 실시하여 확진자와 접촉한 사람들은 2주간 자가격리시키는 등 철저한 방역체계를 가동하였다. 2월 11일부터 15일까지는 추가 확진자가 나타나지 않아 유행의 조기종식이 가능할 것이라는 희망을 품게 하였으나, 2월 16일 인천지 대구교회에서 예배를 보았던 신도들을 중심으로 대구와 경북지역에서 확진자수가 빠르게 증가하기 시작하였다. 2월

20일 36명, 21일 74명, 22일 190명, 23일 210명이 추가로 확진되자 정부에서는 2월 23일에 위기단계를 최고수준인 ‘심각’으로 격상하였다. 국무총리를 본부장으로 하는 중앙재난안전대책본부로 격상시키고, 규정에 얽매이지 않고 범부처 대응체계를 구축하여 강력하고 신속하게 방역에 총력을 기울이도록 조치하였다. 그럼에도 불구하고 확진자수는 가파르게 증가하여 24일 207명, 27일 449명, 29일 909명, 3월 1일 595명, 3일 600명, 5일 438명, 7일 483명, 8일 367명이 추가로 확진되었다. 2월 29일 일일 확진자 수가 정점을 찍은 후 일일 확진자 수는 지속적으로 감소하는 경향을 뚜렷이 나타내어 4월 초부터는 일일 확진자 수가 30명 이하로 줄어들면서 안정세를 보여 5월 6일부터 방역체계를 사회적 거리두기에서 완화하여 생활 속 거리두기로 전환하면서 고등학교 3학년생부터 순차적으로 등교시키기 시작하였다. 그러나 4월 말부터 5월 초까지의 황금연휴기간이 지난 후 서울 이태원의 클럽, 쿠팡 등 물류센터 및 개척교회 등에서 확진자들이 집단으로 발생하면서 이전 대구경북지방에서의 집단발병현상이 서울을 포함한 수도권으로 이동하였고, 전파경로를 알 수 없는 확진자가 늘어나고 있으며, 최근에는 대전을 포함한 전국에서 확진자가 나타나고 있다. 그리고 해외유입자에서의 확진자들도 꾸준히 발생하고 있어 곧바로 2차 대유행으로 이어지는 것이 아닌지 우려하고 있다(그림 1).²⁾

6월 19일 0시 현재 국내 COVID-19 확진자 총수 12306명의 성별 분포는 남자 5206명(42.3%), 여자 7100명(57.7%)이

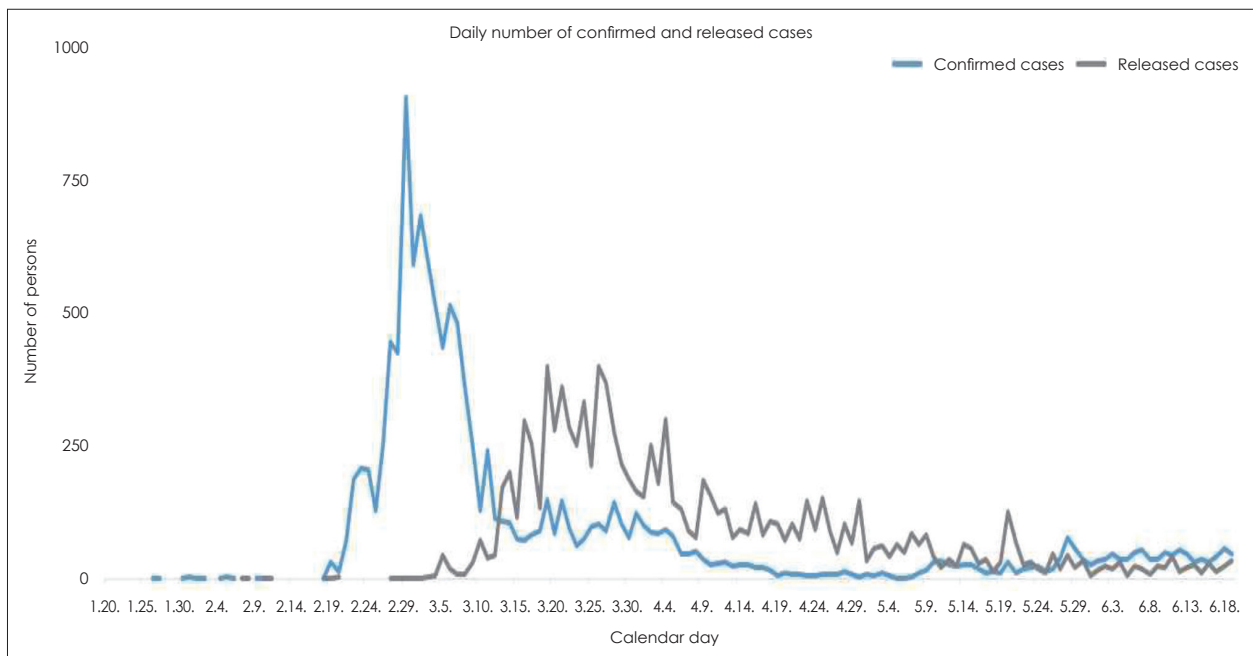


Fig. 1. Daily variation of the number of COVID-19 confirmed cases and released cases from quarantine at 00:00 hour, 19 June 2020. Adapted from Korea Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.go.kr/npt/biz/npp/portal/npp/issuelcd-View.do?issuelcdSn=536>.²⁾

었다. 성별 발생률은 남성에서 인구 10만 명당 20.13명, 여성에서 27.32명이었고, 치명률은 남성 2.88%, 여성 1.83%로 나타나 발생률은 여성이 높은 반면 치명률은 남성에서 높은 것으로 나타났다. 여성에서 높은 발생률을 보인 것은 대구경북 지역의 확진자 중 다수를 차지한 신천지교인에서 여성 비중이 큰 결과이고, 남성에서 치명률이 높은 것은 성염색체인 X 염색체와 관련된 것으로 설명하고 있다. 연령별 분포는 20대에서 3285명(26.7%)으로 가장 많았고, 50대 2210명(18.0%), 40대 1610명(13.1%) 순으로 나타났다. 치명률은 30대 0.14%, 40대 0.19%로 낮은 수준을 보였으나, 50대에 0.68%, 60대 2.52%, 70대 9.88%, 80세 이상에서 26.65%로 연령이 증가함에 따라 급격히 높아진 것으로 나타났다. 이는 고령자들에서 기저질환으로 만성질환을 앓고 있는 환자들이 많고 면역기능이 떨어진 결과로 해석되고 있다(표 1).²⁾ 지역별 분포를 살펴보면, 서울 1188명(9.65%), 대구 6896명(56.04%), 인천 323명(2.62%), 대전 67명(0.54%), 경기 1090명(8.86%), 충남 156명(1.27%), 경북 1383명(11.24%)로 나타났다(표 2).²⁾ 3월 8일 기준으로 대구경북지역의 확진자 규모는 전체 확진자의 89.6%였는데, 대구경북지역의 확진자 발생이 안정세로 접어든 반면에 서울과 수도권의 확진자가 늘면서 67.3%로 감소하였다. 초기에는 대구경북지역에서의 집단발병으로 인한 확진자 수가 전체 확진자 수에 크게 기여하였으나, 최근에는 서울, 경기 및 인천지역을 포함하는 수도권에서의 확진자 수 증가가 비중을 높이고 있다.

Table 1. Age and sex distribution of COVID-19 confirmed cases at 00:00 hour, 19 June 2020

Classification	Confirmed cases (%)	Incidence rate*	Number of deaths (%)	Fatality rate (%) [†]
Total	12306 (100.00)	23.73	280 (100.00)	2.28
Sex				
Male	5206 (42.30)	20.13	150 (53.57)	2.88
Female	7100 (57.70)	27.32	130 (46.43)	1.83
Age				
≥80	542 (4.40)	28.54	139 (49.64)	25.65
70-79	820 (6.66)	22.73	81 (28.93)	9.88
60-69	1585 (12.88)	24.98	40 (14.29)	2.52
50-59	2210 (17.96)	25.50	15 (5.36)	0.68
40-49	1610 (13.08)	19.19	3 (1.07)	0.19
30-39	1393 (11.32)	19.77	2 (0.71)	0.14
20-29	3285 (26.69)	48.26	0 (0.00)	-
10-19	686 (5.57)	13.89	0 (0.00)	-
0-9	175 (1.42)	4.22	0 (0.00)	-

* Incidence rate per 100000 persons, [†]Number of deaths/number of confirmed cases×100. Adapted from Korea Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.go.kr/npt/biz/npp/portal/nppissuelcdView.do?issuelcdSn=536>.²⁾

COVID-19의 해외 확진자의 국가별 발생 및 사망 양상

2020년 3월 4일 WHO 보고에 의하면, 확진자 수는 중국에서 80270명으로 가장 많고, 이어서 한국 5328명, 이탈리아 2502명, 이란 2336명 순으로 이어지고 있었다. 불과 3일 뒤인 3월 7일에는 전 세계 확진자가 101927명으로 늘어났는데, 중국은 80813명(사망자 3073명)이었고, 한국 6767명(사망자 44명), 이란 4747명(사망자 124명), 이탈리아 4636명(사망자 197명)으로 이란과 이탈리아에서 확진자와 사망자가 급증하였다. 이후 COVID-19의 집단발병은 아시아지역을 넘어 유럽과 중동지역, 남북아메리카까지 전 세계로 빠르게 확산되고 있다. 6월 19일 0시 기준으로 질병관리본부에서 발표한 자료에 의하면 누적발생 확진자가 15만 명 이상 발생한 국가는 미국을 포함하여 브라질, 러시아 등 15개 국가에 이르고 있으며, 아시아 지역에서도 방글라데시와 중국, 싱가포르, 인도네시아 등에서 4만 명 이상의 확진자가 발생한 것으로 나타났다(표 3).²⁾

COVID-19의 집단발병에 대한 국내 방역대책

고전적 방역원칙 적용

원인 미상의 감염성 질환이 발생하는 경우 초기에 신속하

Table 2. Geographic distribution of COVID-19 confirmed cases at 00:00 hour, 19 June 2020

Region	Confirmed cases (%)	Incidence rate per 100000*
Seoul	1188 (9.65)	12.21
Busan	148 (1.20)	4.34
Daegu	6896 (56.04)	283.03
Incheon	323 (2.62)	10.93
Gwangju	32 (0.26)	2.20
Daejeon	67 (0.54)	4.54
Ulsan	53 (0.43)	4.62
Sejong	48 (0.39)	14.02
Gyeonggi	1090 (8.86)	8.23
Gangwon	60 (0.49)	3.89
Chungbuk	61 (0.50)	3.81
Chungnam	156 (1.27)	7.35
Jeonbuk	22 (0.18)	1.21
Jeonnam	20 (0.16)	1.07
Gyeongbuk	1383 (11.24)	51.94
Gyeongnam	132 (1.07)	3.93
Jeju	19 (0.15)	2.83
Quarantine	608 (4.94)	-
Total	12306 (100.00)	23.73

*Cumulative number of confirmed cases since January 2020/number of residents by geographical region based on the January 2020 statistics produced by the Residents Registration Act. Adapted from Korea Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.go.kr/npt/biz/npp/portal/nppissuelcdView.do?issuelcdSn=536>.²⁾

Table 3. Number of cumulative confirmed cases and dead cases among the countries where cumulative cases were more than 150000 cases and major Asian countries

Country	Cumulative confirmed cases	Cumulative deaths	Fatality rate (%)	Incidence rate per 100000 persons*
United States	2185873	118334	5.4	664.2
Brazil	978142	47748	4.9	460.5
Russia	561091	7660	1.4	389.9
India	366946	12237	3.3	26.8
United Kingdom	300469	42288	14.1	448.5
Spain	245268	27136	11.1	528.6
Peru	244388	7461	3.1	742.8
Italy	238159	34514	14.5	402.3
Chile	225103	3841	1.7	1201.8
Iran	197647	9272	4.7	238.7
Germany	189817	8875	4.7	230.4
Turkey	184031	4882	2.7	221.7
Mexico	165455	19747	11.9	125.1
Pakistan	160118	3093	1.9	78.3
France	158641	29603	18.7	242.2
Bangladesh	98489	1305	1.3	61.0
China	83325	4634	5.6	5.9
Singapore	41473	26	0.1	702.9
Indonesia	41431	2276	5.5	15.4
Philippines	27238	1108	4.1	25.2
Japan	17740	935	5.3	14.0
Malaysia	8515	121	1.4	26.2
Thailand	3141	58	1.8	4.5
Vietnam	335	0	0.0	0.3
Korea	12306	280	2.3	23.7

*Number of total population by country in 2019 based on United Nations Population Fund (UNFPA), report, number of Korean population based on the January 2020 statistics produced by the Residents Registration Act. Adapted from Korea Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.go.kr/npt/biz/npp/portal/nppIssueIcdView.do?issueIcdSn=536>.²⁾

고 강력한 방역대책을 수립하여 집행하는 것이 무엇보다 중요하다. 이는 소위 '사전예방원칙(precautionary principle)'이라고 불리는 바 지나칠 정도로 엄격한 방역대책을 수립하여 조기에 집행하여야 효과가 있다는 것이다. 우리나라의 경우 중국 우한에서 COVID-19 환자가 발병하기 시작한 것이 알려진 초기에 중국에서 입국하는 사람들을 완전히 차단하였더라면 COVID-19의 국내전파를 막을 수 있었을 것이라는 주장이 여러 차례 제기되었다. 그러나, 이미 중국정부에서 우한에서 발생한 COVID-19의 발생을 한 달이 지난 후에야 비로소 알렸고, 1월 말에 춘절연휴가 있어서 중국 내 대규모 인구 이동으로 인하여 광범위한 확산이 이루어졌다. 그 후

우한을 봉쇄하는 등 강력한 방역조치가 이루어졌지만, 우리나라에서 그러한 사실을 뒤늦게 알게 된 후에 중국으로부터 입국자를 차단한 것이 얼마나 실효성이 있었을 것인지 정확히 평가하기는 어렵다.

질병관리본부에서는 감염성 질환에 대한 고전적 방역원칙에 입각하여 해외입국자 감시를 철저히 하면서 발열과 호흡기 증상이 있는 환자에 대한 바이러스검사를 실시하여 확진자를 찾고, 환자를 음압병실이 있는 격리병실에 입원시켜 치료를 받도록 조치하고, 역학조사 결과 확진자와 접촉하였던 사람들은 2주간 자가격리 조치하였다. 그러나 이번 신종 코로나바이러스는 감염 초기 임상증상이 나타나기 전에 다른 사람을 감염시킬 수 있다는 무증상감염의 특성을 알지 못한 상태에서 진행된 고전적 방역체계는 뚝될 수밖에 없었다. 즉, 확진자와 접촉한 사람들 가운데 증상이 없었던 사람들이 초기방역에서 빠져나가 증상이 발생하기 전에 다른 접촉자들을 감염시킨 사례들이 나타나기 시작하면서 고전적인 방역체계가 제 구실을 다하지 못하게 된 것이다. 정부가 초기에 국민들에게 개인위생수칙을 적극적으로 알리고, 대형교회를 비롯한 각 교회들과 사찰들에 대규모 집회를 당분간 개최하지 않도록 강력히 촉구하고, 신자들인 국민들에게 집회에 참가하는 것을 자제하도록 전국민을 대상으로 더욱 적극적인 위기소통과 행정적인 조치를 취하였더라면 신천지대규모교회에서의 대규모 환자 집단발생을 예방할 수 있었을 것으로 생각할 수 있겠지만 이는 어디까지나 사후추측에 불과한 것이다.

한때 전체 확진자의 90% 가까이 발생한 대구경북지역에서는 의료진과 의료시설이 부족하여 환자진료에 큰 어려움을 겪었다. 전국에서 의사와 간호사들이 자원봉사에 나섰고, 신임간호장교와 공중보건 의사들이 투입되었다. 그런데 정작 현장에서는 의료진들이 필요로 하는 마스크와 방호복을 포함한 의료자원이 부족하였고, 의료시설과 음압병상이 부족하여 힘들어 하였다. 정부는 공공의료기관만으로는 확진자를 모두 수용하여 치료할 수 없게 되자 민간의료기관의 지원을 받을 수밖에 없었다. 확진자가 많이 발생한 대구에서는 국군대구병원이 환자진료에 참여하기 시작하였다. 이를 계기로 국방부에서는 국가적 재난상태를 맞이하여 군과 민이 협력하는 효과적인 대응체계를 구축할 필요가 있었다. 많은 국민들이 대구경북지역의 주민들과 의료진들을 응원하고자 성금과 물품을 보냈고, 대구와 광주가 협력체계를 구축하여 대구환자들을 광주의 의료기관에 수용하여 치료하기 시작한 것은 대단히 중요한 의미를 가지는 광주의 결단으로 평가받을 것이다. 그러나 실제 대구경북지역 현장에서는 다른 지역으로 환자를 이송하고자 하여도 해당 지자체장의 승인을 받

지 못하여 환자들을 적시에 이송하지 못하는 경우가 발생하여 의료진들이 힘들어 한 경우가 여러 차례 발생하였다.

초기 중국에서 감염되어 귀국한 확진자들과 접촉한 사람들에서 확진자가 발생하다가 신천지대구교회 집단전파 이후, 다른 교회들과 특히 노인들이 많이 입원하고 있는 요양병원과 요양원들에서 확진자가 속출하였고, 중국이 아닌 국가로부터 유입된 사례도 발생하면서 지역감염 양상으로 발전하여 전국적으로 확진자가 발생하는 양상을 보이고 있다. 국민들은 언론매체를 통한 확진자 발생추이를 지켜보면서 언제 어디서나 자신도 모르게 감염될 수 있겠다는 생각에 불안과 공포심을 느끼게 되었다. 아직 효과적인 치료제나 백신이 개발되어 있지 않은 상황에서 의존할 수 있는 것은 가급적 외출을 삼가고, 철저한 손씻기를 포함한 개인위생과 마스크를 사용하고, 다른 사람과 일정한 거리를 두는 사회적 거리두기를 실천하는 것이라는 사실을 실감하게 되었다. 급속한 확진자의 증가에 불안해진 국민들이 너도나도 마스크를 착용하려고 하니 수요가 급증하게 되었는데, 정부에서는 미처 정확한 수요예측에 따른 효과적이고 체계적인 공급대책을 수립하지 못한 상태에서 공급이 수요를 따라가지 못하여 마스크를 사려는 국민들이 판매장 앞에 몇 시간씩 줄을 서는 진기한 풍경이 마스크 공급이 원활해질 때까지 한동안 지속되었다. 이제는 외출할 때 마스크를 착용하는 것이 자연스러운 습관처럼 굳어져 새로운 문화를 형성한 것으로 보인다.

지역사회 감염을 예방하기 위한 조치로 방역소독을 열심히 하여 소독제가 품귀현상을 나타내어 오염된 환경을 소독하고자 하여도 소독제를 확보하지 못하는 사태가 발생하였다. COVID-19 감염자로부터 나온 바이러스가 밀폐된 교통시설인 기차나 비행기, 지하철, 버스 등의 내부나 손잡이, 건물 출입문의 손잡이나 엘리베이터의 버튼 등에 묻어 다른 사람에 전파될 가능성이 있으니 이들을 소독하는 것이 의미가 있다. 그러나 소독의 범위가 너무 광범위하여 별 실효성이 없어 보이는 경우도 있었다. 예를 들면, 열린 공간인 도로나 사람 손이 닿지 않는 건물 벽에 소독제를 살포하는 것은 실효성이 없다. 심지어 드론을 띄워 공중에서 소독제를 살포하는 것은 실질적으로 공중에 떠다니는 바이러스를 제거하는 효과보다는 열심히 방역활동을 하고 있다는 것을 보여주기 위한 무의미하지만 엄청난 예산을 낭비하는 소모적인 행정이 아닐까 의심되었다.

한국형 방역시스템 개발과 적용

감염성이 강한 코로나바이러스부터 의료진을 보호하고 병원과 보건소를 방문하는 다른 환자들을 보호하기 위하여 건물 바깥에 임시진료소를 설치하여 검체를 채취하거나, 자동

차에서 내리지 않고 검사를 받을 수 있도록 드라이브스루(drive-through) 검사를 실시한 것은 창의적인 한국형 시스템을 개발한 것이었고 이를 외국에서도 잇달아 도입하였다.

확진자 수가 늘어가면서 병원에서 모두 수용하지 못하게 되자 중증환자들은 병원의 중환자실과 입원실에서 치료를 받지만, 경증의 환자들은 생활치료센터를 지정하여 의료진의 관찰과 진료가 동반된 격리조치를 취한 것은 대단히 훌륭한 조치였다. 생활치료센터로 공공기관과 민간기관의 연수원들을 이용하였는데, 수요가 더 늘어나면 민간숙박시설을 이용하는 방안까지도 마련하였다. 현장에서 처음 환자를 진료하면서 경증환자와 중증환자로 정확하게 분류하기 쉽지 않은 경우도 발생하였다. 현재 적용하고 있는 환자분류체계를 개선하는 작업도 꾸준히 수행하여야 한다. 그리고 2차 대유행이 시작되어 많은 확진자가 발생할 경우를 대비하여 중환자실과 병실을 확보해두는 것은 물론 환자의 입원 및 퇴원 기준을 재검토하여 완화하는 방안을 마련하지 않으면 의료시스템이 붕괴할 것이라고 우려하는 의견도 제시되고 있다.

COVID-19의 2차 대유행에 대한 철저한 대비

COVID-19 집단발병을 조속히 종식시키기 위하여 질병관리본부를 중심으로 정부의 범부처에서 집중적으로 노력하고 있고 의료계와 시민들의 적극적인 참여로 우리나라는 외국에 비하여 상대적으로 훨씬 효과적인 방역사업의 성과를 거두고 있는 것으로 평가받고 있다. 그럼에도 불구하고 아직 국내에서도 지역사회 감염이 산발적으로 지속되고 있고, 해외 유입자들에서 확진자가 꾸준히 발생하고 있다. 그리고 많은 전문가들이 금년 가을에 접어들면서 훨씬 규모가 큰 2차 대유행이 발생할 것으로 예측하고 있으며 오히려 앞당겨지지 않을까 우려하고 있다. 국민들을 COVID-19의 2차 대유행으로부터 보호하려면 시급히 효과적인 대비책을 마련하지 않으면 안된다.

효과적이고 안전한 치료제와 백신 개발

2차 대유행을 효과적으로 대비하기 위하여 무엇보다 중요한 것은 효과적이고 안전한 백신과 치료제를 개발하는 것이다.³⁾ 사안의 중대성을 실감한 대통령이 대국민 담화를 통하여 현재 국내 연구소들과 제약회사에서 추진 중인 코로나바이러스에 효과적인 백신과 치료제 개발을 독려하면서 끝까지 지원하겠다는 약속을 하였다. 백신과 치료제는 유효성과 함께 안전성도 과학적으로 확인하여야 하기 때문에 동물실험은 물론 사람을 대상으로 하는 임상시험까지 거쳐야 비로소 시판허가를 받을 수 있어 시간이 오래 걸린다. 다행히 국

내에서도 이미 개발된 에볼라바이러스 치료제가 COVID-19에 치료효과가 있는지를 평가하는 임상시험이 시작되었고, 유사한 작용기전을 가지는 다른 바이러스 치료제들의 COVID-19에 대한 치료효과를 평가하는 임상시험들을 수행하고 있다. 그 가운데 미국에서 수행된 렘데시비르에 대한 임상시험 결과 COVID-19 환자의 입원기간을 4일 단축시키는 효과가 있음을 확인하였으나, 사망률을 통계적으로 유의하게 낮추지는 못하였고,⁴⁾ 중증환자에게는 임상적 효과가 뚜렷하지 않은 점 등⁵⁾으로 미흡한 면이 있지만 아직은 더 나은 치료제가 없어 현재 표준치료제 역할을 하고 있다. 국제적으로 새로운 백신과 치료제 개발을 서두르고 있어,⁶⁾ 더 나은 치료제가 빠르면 금년 말에 백신은 내년 중순경에 유효성과 안전성이 입증된 치료제와 백신이 선을 보일 것으로 기대하고 있다.

포괄적이고 효과적인 방역시스템을 가동할 수 있는

정부조직 개편

우리나라가 진정한 선진국으로 발전하려면 국민들의 건강과 공중보건을 증진하기 위한 수준높은 공중보건시스템이 구축되어야 한다. 국민들의 건강과 공중보전에 관련되는 업무는 대단히 복잡하고 폭넓은 분야들이 관련되어 있다. 따라서 보건의료분야를 포괄적이고 효과적으로 관리하려면 현재의 보건복지부 체제로는 제대로 기능하기가 어렵다. 따라서, 보건부의 독립이 시급하다. 우리나라가 일제로부터 해방된 후 미군정시절과 초대 정부 초기에 보건부가 독립적으로 운영되다가 곧 보건사회부로 통합된 후 지금의 보건복지부에 이르기까지 여러 번 부처의 이름이 바뀌었지만 보건부는 독립되지 못하고 있다. 이는 역대 정권에서 이번과 같은 대규모 환자가 집단으로 발생하는 재난수준의 공중보건문제가 발생하였을 때만 잠시 관심을 가지는 정도로 국민들의 건강과 보건에 대한 인식수준이 낮았음을 알 수 있다. 우리나라는 의료분야가 대부분 민간의료에 의존하고 있어 공공의료분야가 대단히 취약하다. 대통령이 취임 3주년 기념식사에서 이러한 문제를 개선하기 위하여 질병관리본부를 질병관리청으로 승격하고, 보건복지부에 복수차관제를 도입하여 제1차관은 복지분야, 제2차관은 보건분야를 담당하도록 하겠다는 발표를 하였다. 그러나 대통령의 선언 후 5월 초에 행정안전부에서 발표한 입법예고안에 따르면 질병관리본부를 질병관리청으로 승격하면서 산하 연구기관인 국립보건연구원을 보건복지부에 이관하는 내용인어서 질병관리본부가 청으로 승격하면서 오히려 내용적으로는 기능과 인력이 축소되는 것이어서 보건의료계의 많은 단체들이 문제점을 지적하는 성명서를 발표하였다. 곧바로 대통령이 근본적인 재검토를 지시하였고, 6월 15일에 개최된 당정청 회의에서는 승격된

질병관리청 산하에 국립보건연구원과 국립감염병연구소를 그대로 두는 수정안을 발표하였다. 즉 질병관리청이 전문기관으로 발전하려면 필수적으로 가져야 할 연구기능이 부여된 것이고, 나아가 인사권과 예산권을 보장하겠다고 하였으니 비로소 질병관리본부 조직을 승격하는 효과를 기대할 수 있게 되었다. 그러나 질병관리청장은 차관급이고 보건복지부의 외청으로서 향후 보건복지부와 인력교류를 포함하여 인사권과 예산권을 행사하면서 어떻게 보건복지부와 원만한 협력관계를 구축할 수 있을 것인지, 특히 복수차관제 도입에 따라 제2차관이 보건분야를 담당하게 되는데 질병관리청장도 차관급이어서 보건복지부 제2차관과 질병관리청장간의 역할 분담과 의사결정체계를 어떻게 구체화할 것인지 관심의 대상이 되고 있다.

승격되는 질병관리청은 이번 COVID-19 집단발병과 같은 국가적 재난사태가 발생하였을 때 정부 부처들은 물론 지방자치단체와의 원활한 협조 및 민간의료기관들까지 지휘 감독할 수 있는 권한을 가져야 한다. 대구경북지역에서의 COVID-19 확진자 집단발생으로 공공의료기관의 병상이 수요를 감당하지 못하게 되었을 때 즉각 민간의료기관인 계명대학교 동산병원이 COVID-19 지역거점병원으로 자진참여하여 큰 역할을 담당하였다. 2차 대유행을 대비하면서 환자의 집단발병 시 어떻게 하면 공공의료기관을 활용할 것이며, 어떻게 민간의료기관의 협조를 받아 효과적으로 환자를 치료할 것인지 구체적인 시나리오를 개발하고 실제 상황에 준하는 도상훈련을 통하여 철저히 대비하여야 한다. 또한 2차 대유행으로 환자가 집단으로 발생할 때 중증환자와 경증환자를 분류하는 기준을 구체화하고, 입원 및 퇴원기준을 현실화하여야 하며, 경증환자를 치료할 생활치료센터를 확보하는 방안도 구체적으로 마련되어야 한다. 나아가 지역별 의료시설과 의료진을 최대한 효율적으로 가동할 수 있도록 현재 지자체장의 승인을 받아야 하는 환자이송체계를 시급히 개선하여야 한다. 승격되는 질병관리청이 중앙통제센터 역할을 수행하면서 필요하다고 판단하는 경우에는 해당 지자체장의 사전승인 없이 다른 지역의 의료진들을 동원하고 의료시설을 활용할 수 있어야 하며, 나아가 군의료시설과 군의료인력도 동원할 수 있어야 한다.

효과적인 위기소통체계 및 안전문화 구축

신종 감염병이 집단으로 발병할 때는 효과적인 위기소통(risk communication)이 대단히 중요하다. 잘못된 정보로 국민들의 불안과 공포심을 자극하는 것은 바람직하지 않다. 정부는 전문가들의 도움을 받아 과학적 근거가 있는 정확한 정보를 신속하게 제공하여 국민들의 불안을 해소하고, 정부를

신뢰하면서 정부의 방침을 적극적으로 따르도록 만들어야 한다. 그렇게 하여야 정부에서 발표하는 개인위생수칙을 충실하게 따를 것이며, 마스크를 매점매석하는 행위, 마스크를 구입하기 위하여 새벽부터 몇 시간씩 줄을 서서 기다리는 부정적인 현상이 발생하지 않을 것이고, 밀폐된 공간에서 많은 사람들이 밀집되어 활동하는 클럽이나 몰류센터, 개척교회 등의 환경을 개선함으로써 지역감염을 차단하는 데 도움이 될 것이다. 언론은 사회의 목탁이라고 하였다. 실사구시하는 정신으로 정확한 정보를 국민들에게 제공하기 위하여 최선을 다하여야 한다. 루머와 소문을 확인하지 않은 채 그대로 옮기거나 가짜뉴스로 국민들을 혼란스럽게 만들고 불안과 공포심을 조장하는 언론은 그 책임을 강력하게 물어야 한다. 예를 들면, 비타민 C를 비롯한 각종 건강기능식품들이 과학적으로 검증되지 않은 상태에서 마치 COVID-19의 예방과 치료에 효과가 있는 것처럼 광고하거나 보도하지 못하도록 행정적인 지도가 필요하다. 정부의 효과적인 대국민 위기소통체계를 더욱 강화하여야 한다. 이번에 질병관리본부에서 COVID-19에 관한 정확한 정보를 신속하고 투명하게 국민들에게 전달한 것을 WHO는 물론 미국과 독일, 프랑스 등 전 세계에서 인정하고 있고, 국민들로부터 지지를 받고 있다. 향후 긴밀한 민관협력체계를 구축하여 대국민 위기소통체계를 확립하여 과학적으로 검증된 정확한 의학지식을 실시간으로 국민들에게 제공하는 채널을 상시 가동하여야 한다. 나아가 교육부와 협력하여 국민들이 초등학교부터 개인위생과 공중보건의 중요성을 제대로 교육받을 수 있도록 조기 교육을 강화할 필요가 있다. 이를 통하여 우리나라에 안전문화가 빠른 시일 내 정착될 수 있도록 장기적으로 노력하여야 한다.

과학적 근거 생성을 위한 연구수행체계 구축 및 활성화

2차 대유행의 발생을 예방하고, 효과적인 방역체계 구축을 위하여 필요한 보건의료정책을 수립하는 데 필요한 과학적인 근거를 생성하는 연구를 수행할 수 있는 체계를 구축하여야 한다.⁷⁾ 이번 COVID-19사태를 경험하면서 아쉽게 느껴지는 점은 범정부 차원의 방역사업을 적극적으로 추진하면서도 이와 병행한 학술적인 접근은 미흡하였다는 것이다. 국내에서 확진자가 1만 2천 명이 넘고 사망자가 280명이 넘는 동안 축적된 자료들, 즉 환자를 진단하고 치료하는 과정에서 발생한 각종 임상정보들과 확진자 및 접촉자들을 대상으로 수집한 역학조사자료들을 체계적으로 정리하여 데이터베이스화하고 분석하여 신종코로나바이러스의 특성을 파악하고, COVID-19의 임상적 특성과 역학적 특성, 질병의 자연사 등을 파악하고, 질병발생 기전을 파악하는 동물실험까지 연계할

수 있는 중개의학연구를 수행하여 효과적인 대처방안을 제시할 뿐아니라 국제적으로도 도움을 줄 수 있는 과학적 근거를 생성할 수 있었을텐데 실제로는 그러지 못하였다. 정부에서는 우선 급한 불을 끄기 위한 방역사업에 집중하느라 미처 학술적 연구에 대한 지원을 할 여력이 없었을 것으로 이해할 수도 있지만 아무리 급한 상황이라 하더라도 초기부터 포괄적이고 합리적인 접근을 위한 큰 그림을 그리는 작업은 국무총리실을 비롯한 정부부처나 청와대에서 수행하였어야 한다. 더욱 안타까운 점은 의료계에서 환자의 진단과 치료 및 방역에 헌신적으로 노력하면서 COVID-19 사태를 빠르게 진정시키는 데 크게 기여하였지만, 지역 간, 의료기관 간 자료 공유를 통한 협력연구체계가 원활하게 구축되지 못하여 관련 자료들을 공유하지 못함으로써 의미 있는 연구결과들을 신속하고 충분하게 도출하지 못하였다는 점이다. 정부에서 COVID-19 사태 초기에 범정부 차원의 국가적 방역사업의 큰 틀을 구상할 때 생의학적 연구를 수행할 수 있도록 플랫폼을 구축하는 방안도 포함하고 이러한 플랫폼을 충실하게 운영할 수 있도록 행정적인 지원을 아끼지 않았더라면 확진자와 사망자 수가 늘어가면서 효과적인 연구수행을 병행하여 의미 있는 연구성과들을 신속하게 도출할 수 있었을 것이다. 질병관리본부가 질병관리청으로 승격되면서, 질병관리본부 산하에 있는 감염병관리센터가 국립감염병연구소로 승격되니 COVID-19에 대한 자료를 종합관리하고 분석하는 플랫폼 역할을 담당할 수 있기를 기대한다.

맺는 말

국민들은 아직 유효성과 안전성이 검증된 치료제나 백신은 물론, 정확한 역학적 특성도 완전히 알려지지 않은 COVID-19의 2차 대유행에 대하여 공포심을 가지게 되었다. 코로나바이러스로부터 감염을 막는 최선의 방법은 불요불급한 외출을 삼가고, 꼭 필요한 경우에 외출을 하더라도 많은 사람들이 모이는 곳에는 가지 않도록 하고, 사람들이 밀집한 곳으로 외출할 때는 마스크를 반드시 착용하고, 다른 사람과 사회적 거리두기를 철저히 지키며, 손을 비누로 30초 이상 자주 씻는 등의 개인위생수칙을 철저히 지키는 것과 자신의 면역력을 최대한 높일 수 있도록 평소 충분한 수면과 휴식 및 스트레스를 해소하는 방법을 적용하도록 노력하는 기본적인 예방수칙을 잘 실천하는 것이 중요하다. 보건당국과 공인된 의료단체에서 제공하는 정확한 정보를 믿고 따라야 한다. COVID-19 집단발병으로 인한 국가적 재난사태를 우리나라 의료문화와 의료전달체계를 근본적으로 개선하는 기회로 만들어야 한다. 우리 국민은 2003년 사스, 2009년 신종플루,

2015년 메르스의 유행을 겪을 때마다 닥쳐온 위기를 잘 극복해왔다. 이번에도 우리 정부와 국회, 의료계 및 국민들은 지혜를 모아 슬기롭게 위기를 극복해나가고 있다. 그러나 아직은 COVID-19 사태가 국내에서 종식된 상태는 아닐 뿐 아니라 오히려 2차 대유행이 앞당겨질지도 모른다는 우려를 많은 전문가들은 하고 있다. 따라서 대구경부지역에서의 집단발병사태를 직접 경험한 전문가들로부터 현장에서 발생한 문제들과 어떻게 극복하였는지에 대한 생생한 경험들을 잘 반영하여 우리나라 보건의료제도와 방역체계를 근본적으로 개선할 수 있도록 국회와 정부에서는 관련 입법과 정책을 수립하고, 실제 상황에 제대로 적용될 수 있도록 구체적인 계획과 지침을 개발하고 관련 인력들을 교육시켜야 한다.

Acknowledgments

None.

REFERENCES

- 1) who.int [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2020 May 8]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- 2) cdc.go.kr [Homepage on the Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention [cited 2020 Jun 19]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/npt/biz/npp/portal/nppIssueIcdView.do?issueIcdSn=536>.
- 3) Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 - the search for effective therapy. *N Engl J Med* 2020;382:1851-1852.
- 4) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med*. 2020 May 22 [Epub]. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
- 5) Yoo JH. Uncertainty about the efficacy of remdesivir on COVID-19. *J Korean Med Sci* 2020;35:e221.
- 6) Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med* 2020;382:1969-1973.
- 7) Marston HD, Paules CI, Fauci AS. The critical role of biomedical research in pandemic preparedness. *JAMA* 2017;318:1757-1758.

What Explains COVID-19's Lethality for the Elderly?: Community Care Strategies for the Vulnerable Elderly

Guk-Hee Suh

Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

왜 COVID-19는 노인에게 치명적인가?: 취약노인 지역사회케어 전략

한림대학교 의과대학 정신의학교실
서국희

Received June 15, 2020
Revised June 18, 2020
Accepted June 19, 2020

Address for Correspondence:

Guk-Hee Suh
Department of Psychiatry,
Hallym University Medical Center,
Dongtan Sacred Heart Hospital,
7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450,
Korea
Tel: +82-31-8086-2340
Fax: +82-31-8086-2029
E-mail: suhgh@chol.com

This review aims to answer the question of why the elderly mortality rate after SARS-CoV-2 infection is greatly higher than younger population, and to propose practical ways for caring older disabled people in time of COVID-19 pandemic. Three databases (MEDLINE, EMBASE, and Cochrane library) up to May, 2020 with the search terms (SARS-CoV-2, COVID-19, mortality, dementia, disability) were searched. Among searched papers, 55 were selected to review. Blood-brain barrier (BBB) dysfunction has been proposed as a mechanism of neuro-invasion or neuro-inflammation caused by SARS-CoV-2 from peripheral to brain. ApoE4 is linked to BBB dysfunction, which may possibly increase the risk of central nervous system infection in Alzheimer's disease (AD) patients even more. Korean Centers for Disease Control and Prevention indicates age-related steep increase in the mortality rate caused by COVID-19, which were 2.8% for those 60 to 69 years, 10.8% for those 70 to 79 years, and 25.5% for those 80 years or older. In light of the fact that older people with dementia show much higher mortality, elderly care strategies should aim to protect them from SARS-CoV-2 infection and to minimize the negative impacts associated with implementation of public health interventions (i.e., lock-down, physical distancing). There are some evidences of neuro-invasion of SARS-CoV-2, which means older people with BBB dysfunction might be greatly vulnerable to brain infection leading to death. At-home and institutional care strategies for older disabled people are suggested.

Key Words SARS-CoV-2 · COVID-19 · Elderly · Brain · Neuroinvasion · Care · Telemedicine.

서론

중증급성호흡기증후군코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)로 인한 코로나바이러스질병 2019(COVID-19)는 2019년 12월 시작되어 불과 3개월 만에 전 세계적 판데믹으로 발전했다. COVID-19는 치매나 뇌졸중을 동반한 노인들에게 치명적 이어서 높은 사망률을 보이고 있다.^{1,2)} COVID-19가 폭발적으로 증가하던 초기 단계에는 SARS-CoV-2가 기온이 상승하는 계절 변화와 신속하고 효율적인 공중보건 대응 전략으로 인해 곧 사라질 것이라고 전망했지만, 최근의 연구들은 COVID-19가 다시 폭발적으로 증가할 것이며 백신이 개발되어 예방접종을 통해 SARS-CoV-2 감염을 예방할 수 있게

될 때까지 이어질 것이라는 부정적 전망을 제시하고 있다.³⁾

COVID-19가 지속되는 기간이 길어질수록 감염에 취약한 사람들이 COVID-19에 이환될 확률이 높아진다. 국내 자료에 의하면, COVID-19에 이환될 경우 80세 이상 인구는 4명 중 1명이 사망하고 70대 인구는 10명 중 1명이 사망한다.⁴⁾ 그런데 고령과 치매가 모두 COVID-19로 인한 사망의 주요 위험인자들이다.

왜 COVID-19는 치매 노인에 치명적인가?

치매 노인은 SARS-CoV-2 감염 및 전파 위험이 높다

세계 인구의 급격한 고령화와 더불어 알츠하이머병을 비

로한 치매가 급속히 증가하면서 이들에 대한 사회의 부양 부담도 급격히 증가하고 있다. 세계 인구 중 치매 환자의 숫자는 현재 5천만 명으로 추산되며 향후 30년 내에 3배로 증가할 것으로 전망된다.

노인이 SARS-CoV-2에 감염되면 호흡 곤란 등으로 입원 후 인공호흡기나 에크모(extracorporeal membrane oxygenation) 치료를 받게 될 가능성이 높다. 대구경북 지역에서의 일시적인 사례를 제외한다면 지역사회 보건 의료자원이 고갈되거나 급증하는 환자로 인해 병상, 중환자실, 인공호흡기, 에크모 등의 치료를 제공할 수 없는 상황이 초래된 적이 국내에서는 없었다. 달리 말하면, 현대 의료가 제공할 수 있는 최선의 치료에도 불구하고 80세 이상의 경우 4명 중 1명이 사망했고, 이 수치는 시간이 지나면서 더 높아질 가능성이 있다. 중국 우한, 유럽이나 미국처럼 동시에 엄청난 숫자의 노인이 SARS-CoV-2에 감염될 경우, 지역사회 보건 의료자원, 즉 병원 병상이나 중환자실 병상이 부족해지고 나아가 인공호흡기 뿐만 아니라 심지어 의료진을 위한 개인보호장구마저 부족할 경우, 치매 노인에 대한 중환자실 치료, 인공호흡기 치료는 물론 입원 치료마저 거절하게 될 가능성이 있다.⁵⁾

일반적으로 COVID-19 예방을 위해서는 사회적 거리 두기, 얼굴 만지지 않기, 손 자주 씻기, 안면 마스크 사용, 손 소독제 사용 등을 반드시 해야 한다. 하지만 치매 노인은 이런 조치를 기억하지 못하기 때문에 제대로 실행하지 못할 가능성이 높다. 치매 노인 중 혼자서 옷을 입고 벗지 못하고 혼자서 목욕을 할 수 없어 타인에게 의존해야 하는 경우 치매 노인의 일상을 돕기 위해 불가피하게 신체적 접촉이 일어날 수밖에 없다. 또한 노인의 경우 SARS-CoV-2 감염이 있더라도 고열, 기침, 인후통과 같은 전형적 증상을 보이지 않고, 이전보다 일상적 활동을 제대로 하지 못하거나 낙상을 하거나 섬망을 나타내거나 이전과 달리 거의 말도 하지 않고 가만히 있기만 하는 등 다수의 비특이적 증상만을 나타낼 수 있기 때문에 조기 진단이 어렵다. 이로 인해 최종 진단이 이루어지기까지 SARS-CoV-2에 감염된 치매 노인은 수많은 사람들과 접촉하게 되고 접촉자들에게 SARS-CoV-2를 직접 전파하게 된다.⁶⁾ 하지만 COVID-19의 전파를 억제하기 위해 시행된 공중보건정책(예: 사회적 거리 두기, 지역 봉쇄)은 치매 환자의 삶의 질과 치료에 심각한 악영향을 미칠 수 있다.

SARS-CoV-2가 뇌염을 일으키면 사망률이 급격히 높아진다

SARS-CoV-2는 직접 뇌에 침습하거나 뇌에서 염증 반응을 일으킨다. SARS-CoV-2가 뇌에 침입하기 위해서는 먼저 SARS-CoV-2가 표적세포에 존재하는 SARS-CoV-2 수

용체에 붙고 이어 구형인 SARS-CoV-2의 표면에 돌기처럼 보이는 스파이크 단백질이 떨어져 나가는 프라이밍(priming)이 일어나야 한다. 그 후 SARS-CoV-2의 RNA가 표적 세포 속으로 들어가 증식하게 된다.

그런데, 뇌에는 SARS-CoV-2가 표적세포로 들어가기 위해 붙어야 하는 안지오텐신전환효소 2(angiotensin converting enzyme 2) 수용체와 뇌에서 SARS-CoV-2의 프라이밍이 일어날 수 있게 하는 세린 단백질분해효소 TMPRSS2 (serine protease transmembrane serine protease 2)가 존재한다.⁷⁾ 최근 SARS-CoV-2 관련 뇌수막염과 급성괴사성뇌병증이 보고되었다. 이는 SARS-CoV-2가 직접 뇌에 침습하거나⁸⁾ 뇌에서 광범위한 염증 반응[예: 두개강 내 시토카인 발작(intracranial cytokine storm)]을 일으킨다⁹⁾는 것으로 SARS-CoV-2가 뇌염을 일으킨다는 증거가 된다. 일부 연구자는 부분적으로는 호흡중추가 존재하여 ‘숨뇌’라고도 불리는 연수(medulla oblongata)가 SARS-CoV-2에 의해 감염된 것이 COVID-19 환자가 보이는 호흡부전의 기전이라고 주장한다.¹⁰⁾ 다른 연구에 따르면, COVID-19 중증 환자의 경우 의식을 잃는 경우가 14.8%로 중증이 아닌 환자의 2.4%에 비해 유의하게 높았다.¹¹⁾ 아직 의식 장애의 원인을 밝히는 연구보고가 없지만, 뇌의 직접적 침습 혹은 신경염증의 합병증이라고 추정하고 있다.¹²⁾ 연구보고에서는 한결같이 COVID-19 중증 환자가 더 고령이었다. 하지만 단순히 연령이 원인이라고 단정할 수는 없고, 이면에 존재하는 노화 관련 상태가 더욱 밀접한 관련이 있을 것이라고 보아야 한다. 그것은 노화에 더하여 고령이 되면서 장기간 지속되어온 심혈관계 합병증, 뇌의 미세혈관이 좁아지거나 막히는 소혈관질환(small vessel disease), 알츠하이머병을 비롯한 다양한 뇌의 퇴행성질환의 영향 등이 함께 작용하여 마지막에 도달하게 되는 최종적 상태로, 완벽하던 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier, 이하 BBB) 혹은 혈액-뇌척수액 장벽(blood-cerebrospinal fluid barrier)의 손상이다. 정상적으로 BBB가 작동한다면 뇌와 척수에는 혈류로부터 어떤 물질도 유입될 수 없다. 하지만 BBB 손상이 일어나면 SARS-CoV-2가 쉽게 뇌로 침투하여 뇌 세포들을 감염시키고 염증 반응을 유발한다. 그런데 전형적으로 뇌를 감염시키는 바이러스들은 뉴런(뇌신경세포) 핵 속의 유전체에 들어가 잠복하다가 면역기능이 저하되거나 뉴런에 이상이 발생하는 등의 특정 상태가 되면 재활성화한다. 그렇다면 뇌를 감염시키는 바이러스인 SARS-CoV-2도 COVID-19이 완치된 후 언젠가 재활성화될 수 있다.¹³⁾

수많은 COVID-19 환자가 초기 증상으로 후각상실을 보고했다. 후각상실이 비강 점막 감염으로 인한 것일 수 있지

만 SARS-CoV-2가 중추신경계의 후각시스템을 감염시킨 결과일 수도 있다. BBB가 완벽하게 중추신경계로의 외부 물질 유입을 차단하더라도 SARS-CoV-2가 뇌를 감염시킬 수 있는 통로가 하나 열려 있다. 해부학적으로 체와 같은 미세한 구멍이 뚫려 뇌로 직접 통하는 구조물인 체판(cribriform plate)이 비강 최상단과 전두엽 하단 사이에 있어 코를 통해 SARS-CoV-2가 체판 위에 놓인 후각망울(olfactory bulb)에 도달할 수 있다. 국내 연구보고에 의하면 후각상실이나 미각상실을 보인 비율이 노인보다는 젊은 층에서 2.3배 정도 더 많았고 거의 80%에서 무증상이나 경증일 때 나타났다고 보고했다.¹⁴⁾

그런데 알츠하이머병의 주요 위험인자인 ApoE4가 BBB 기능 손상과 관련이 있다는 사실¹⁵⁾과 이로 인해 알츠하이머병에 걸리면 SARS-CoV-2에 의한 뇌 감염에 취약해진다는 사실에 주목할 필요가 있다. 영국 런던정경대학 연구팀이 수집한 자료에 의하면 이탈리아, 스페인, 프랑스, 아일랜드, 벨기에, 잉글랜드, 웨일즈 등의 COVID-19 사망자 중 절반 이상이 요양원에 거주하던 노인들이었다.¹⁶⁾ 이들의 높은 사망률은 요양원에서는 전파를 막기 위한 물리적 거리를 둘 수 없다는 점과 보건의료지식이 부족한 직원의 무지나 실수 탓이라고만 할 수 없고 노인, 특히 고령이거나 치매에 걸린 노인이 SARS-CoV-2에 대한 취약성이 높다는 사실이 주요한 원인으로 간주되어야 한다.

SARS-CoV-2에 취약한 치매 노인을 위한 전략

COVID-19이 초래할 심각한 결과를 고려하면, 전략적 목표는 치매 노인이 SARS-CoV-2에 감염되지 않도록 보호하는 동시에 COVID-19 억제를 위한 공중보건정책이 치매 노인에 초래할 부정적 영향을 최소화하는 것이다.

일단 봉쇄(lock-down) 수준의 사회적 공중보건 정책이 시행되고 있어 병원이나 약국 등 건강과 관련된 의학적인 필요가 있을 때나 식료품 구매 등 생존에 필수적인 물품을 획득하기 위한 경우가 아니라면 집에 머물러 있어야 한다는 것을 전제로 하고 전략을 수립하고자 한다. 또한 이미 치매 노인을 지원하는 서비스가 제공되고 있고 인터넷이나 스마트폰을 통한 원격 의료기술이 집에 머물고 있는 노인들을 도울 수 있다는 것을 전제로 하지만 가능하면 그렇지 못할 경우에도 적용할 수 있는 전략을 제시하고자 한다.

재택케어 전략

치매 노인은 SARS-CoV-2 감염에 취약하고 일단 감염되

면 사망할 가능성이 높기 때문에 일차적으로 어떤 경우이든 집에만 머물도록 하고 집에서 케어할 전략을 세워야 한다.

치매를 위한 지역사회서비스로는 목욕장비를 갖추고 방문하여 목욕을 제공하거나(방문목욕서비스), 재가노인복지 시설이 제공하는 음식 준비나 목욕 등을 돕는 가정봉사원과 견(방문요양서비스), 주야간으로 케어를 제공하는 주간보호(주야간보호서비스), 필요 시 단기간 입소할 수 있는 단기보호가 있고(단기보호서비스), 상처 관리나 유치관 관리 등을 하는 지역사회방문의료서비스가 있다.

집에서 치매 노인이 심한 문제 행동을 보이거나 필수적인 기본적 활동(예: 식사)에 도움이 필요한 경우 간병인에게 의존해야 한다. 하지만 이들보다 더욱 문제가 심각한 집단은 팬데믹 이전에 타인에게 의존하지 않고 독립적인 생활을 할 수 있었던 경한 수준의 치매 노인들이다. 왜냐하면 이들은 이미 치매를 앓기 시작했고 스스로 SARS-CoV-2 감염을 예방하기 위한 수칙들을 준수하면서 생활하는 것이 상대적으로 훨씬 더 어렵기 때문이다. 친척이나 가족이 데려갈 수 없는 경우, 성년후견인이나 사회복지요원들이 나서서 본인의 동의를 구한 후 집에서 지속적으로 생활하는 데 도움을 줄 수 있는 방안(예: 간병인, 센서 설치 등)을 강구하거나 안전을 위해 노인을 적절한 기거시설로 옮겨야 한다.

치매 노인으로서의 자신이 살던 집에서 케어를 받고 지내는 것이 최선이다. 이를 위해서는 치매 노인과 함께 살면서 보살필 간병인이 필수적으로 있어야 한다. 간병인은 SARS-CoV-2 감염에 취약한 치매 노인을 집에만 머물게 하면서 집을 '신종코로나 청정지역'으로 유지하는 역할을 담당해야 한다. 이를 위해서는 첫째, 간병인 스스로 외부 활동을 할 때에는 빈번한 손 씻기, 손 소독제 사용, 안면 마스크 사용 등을 철저히 지키고 집으로 돌아와서는 손을 씻고 옷을 갈아입는 등 적절한 위생 관리를 하여 간병인이 SARS-CoV-2 감염원이 되지 않도록 해야 한다. 둘째, 외부인의 불필요한 집 출입을 철저히 제한해야 한다. 어쩔 수 없이 집 안으로 들어와야 한다면 반드시 안면 마스크를 착용하게 하고 먼저 손 소독제로 손을 소독하게 해야 한다. 셋째, 가능하면 외출을 줄이기 위해 온라인 주문을 이용하는 것이 바람직하다. 하지만 음식물을 포함한 모든 택배나 배달 물품상자는 SARS-CoV-2에 오염되었다고 가정하고 철저히 소독해야 한다. 이런 몇 가지 수칙을 지켜야만 집을 '신종코로나 청정지역'으로 유지할 수 있다. 이와 더불어 마지막으로, 외부로부터 제공되는 필수적인 서비스, 예컨대 목욕, 식사 준비, 청소, 상처 드레싱, 소변 카테터 혹은 급식 튜브 교체는 지속적으로 이루어져야 한다.

집 밖으로 나갈 수 없는 제한이 오래 지속되면, 치매 노인

이 보이는 초조, 서성거림, 불안, 우울, 망상 등 문제 행동의 빈도가 증가할 수 있다. 이럴 경우 경험이 없는 간병인은 당황하게 된다. 이런 간병인에게 온라인 강의를 통해 다양한 문제 행동에 대처하는 요령을 제공하면 도움이 될 수 있다. 개별적인 경우에 대해서는, 일차적으로는 데이케어센터, 치매지원기관, 사회복지사, 간호사와 전화나 인터넷으로 상담할 수 있어야 한다. 간병인이 치매 노인의 문제 행동을 스마트폰으로 촬영하여 전송해 주면 의료서비스 제공자들이 조언을 주는 방식이 가능할 것이다. 치매 노인이 보이는 문제 행동을 해결하기 위하여 정신과 의사 등 전문가와 연결할 수 있는 공식적 시스템을 갖출 수 있다면 이상적일 것이다. 보다 심각한 폭력적 행동이나 자살 시도 같은 행동에 대해서는 112 혹은 119 등 긴급 전화를 이용하여 도움을 청해야 한다.

치매 노인이 이전에 집 밖에서 하던 활동을 대체할 수 있는 다른 활동을 집 안에서 할 수 있도록 해야 한다. 예컨대 스트레칭, 체조, 걷기 등 간단한 운동과 인지적 자극을 위한 카드 놀이, 독서, 공예, 게임 등이 있다. 이런 활동을 보다 다양하게 할 수 있도록 노인센터, 주간보호센터, 치매지원기관 등과 실시간 온라인 화상회의를 할 수도 있다. 이를 통해 이들 기관은 운동, 게임, 오락, 인지적 트레이닝, 식이 등에 관한 새로운 프로그램을 정기적으로 제공할 수도 있다. 이를 통해 치매 노인뿐 아니라 간병인도 가정에서 이루어지는 활동들이 도움이 되고 있다는 확신과 지지를 얻게 하는 데 큰 도움이 된다.

나아가 현행 국내법이 금지하고 있지만 현실적으로는 병원에 직접 가는 것이 여전히 위험한 상황이 지속되는 한 이들에 한정해서라도 원격진료를 정기적으로 받을 수 있도록 해야 한다. 무엇보다 먼저 원격진료 제공자는 개인 정보 보호와 보안 및 관련 법률에 대해 명확히 인지해야 할 것이다. 간병인에게 치매 노인의 혈압, 맥박, 체온, 산소포화도, 혈당 등 간단한 활력 징후를 측정하는 도구를 제공하고 실제 측정할 수 있게 하면 가정에 머물면서 진료를 받는 데 도움이 될 수 있다. 활력 징후 측정에 다양한 가정용 센서가 유용할 수도 있다. 실제로 치매 노인의 혈압을 지속적으로 모니터링할 수 있으면 뇌의 혈관성 병변이 악화되는 것을 억제하는데 도움이 될 것이다. 치매클리닉은 원격진료를 통해 문제 행동, 인지 저하, 간병 부담 등 여러 가지 요소들을 평가하고 인지 평가나 영상의학적 평가를 위해 병원을 방문토록 할지를 결정하고 조언을 줄 수 있다. 원격진료에 앞서 의사나 의료 제공자는 직접 환자를 대면하지 않은 채 제공하는 조언에는 한계가 있음을 환자와 간병인에게 명확하게 고지하고 필요하다면 가까운 가족의 동의까지 받아야 한다. 나아가 유

사시 의사가 왕진을 통해 환자를 방문할 수도 있어야 한다.

원격진료 후 처방이 내려질 경우 누군가 병원을 방문하여 대리수령을 해야 한다. 하지만 치매 노인을 혼자 내버려둘 수 없는 상황이고 심각한 문제 행동이나 인지 증상의 해소를 위해 약물 투여가 시급한 경우, 이들에 한정해서라도 택배를 통해 약물을 즉시 배송할 수 있도록 허용해야 할 것이다. 하지만 현행법은 의약품 택배 배송을 금지하고 있다.

치매 노인을 간병하는 간병인은 흔히 불안, 우울, 스트레스 반응 등이 보인다. 간병인도 간병을 하는 동안에도 단시간이라도 운동, 레크리에이션 활동, 음악 감상이나 독서, 명상 등 스트레스를 줄이는 활동을 지속적으로 병행하는 것이 바람직하다. 필요하다면, 원격진료를 통해 상담과 진료를 받아야 할 것이다.

기거 시설 전략

법적으로 노인의료복지시설에는 흔히 급식과 생활편의를 제공하는 요양원(노인요양시설), 장애 노인에게 가정과 같은 주거여건에서 급식과 생활편의를 제공하는 노인요양공동생활가정, 주로 노인을 대상으로 하는 노인전문병원이 있다. 노인의료복지시설에 대부분 치매 노인들이 기거하고 있다. 주야간보호와 단기보호를 하는 데이케어센터도 단기간이지만 치매 노인이 기거하므로 일종의 노인요양시설로 볼 수도 있다.

치매 노인들이 기거하는 시설이면 예외 없이 높은 수준의 감염 예방 및 통제 조치가 이루어져야 한다. 이들 기관에서 발생하는 SARS-CoV-2 감염이 초래하는 심각한 결과를 고려하면 당연한 일이다. 행정기관은 노인의료복지시설들이 감염 예방과 통제 조치를 이행하고 있는지를 면밀히 모니터링해야 하고, 각 시설마다 비상 대응 프로토콜을 따로 준비하여 비상사태 발생 시 신속하게 이행할 수 있도록 해야 한다. 필요하다면 비상대응 훈련을 실시할 수도 있다.

기거 시설 통제 조치로 인해 가족을 포함한 모든 외부인의 면회가 금지되었다. 환자를 위하여 스마트폰이나 화상회의 시스템을 이용하여 가족이나 친구와 온라인으로라도 서로 볼 수 있도록 하여 정서적인 지지가 이루어지도록 배려할 필요가 있다. 하지만 확실히 적용할 필요는 없다. 일부 치매 노인들에게는 이런 시도가 예기치 않은 문제 행동을 유발할 수도 있기 때문이다. 시설에서는 지속적으로 회상 요법, 음악 요법, 미술 요법 등을 하고, 마사지 요법 등으로 신체적 접촉을 늘려야 한다. 직접적인 신체적 접촉은 친밀감과 안정감을 높이는 데 탁월한 효과가 있어 기거 시설이 '신종코로나 청정지역'으로 유지되는 한 치매 노인들의 삶의 질을 높이는 데 큰 도움이 될 수 있으므로 늘려나가는 것이 바

람직하다. 또한 휴머노이드 로봇을 도입할 수 있다. 인력이 부족한 시설에서 직원 대신 말을 걸고 재물을 부리는 휴머노이드 로봇이 시도하는 친밀한 개인적 접촉을 좋아하는 치매 노인도 있지만, 로봇을 보고 냉담하거나 흥분하는 경우도 있다. 그럴 경우 다른 치료 전략을 사용해야 한다.

결론

COVID-19가 노인의 뇌에서 뇌염을 일으키게 만든 기전으로 노화와 더불어 장기간 지속된 심혈관계 합병증, 뇌의 미세혈관이 좁아지거나 막히는 소혈관질환(small vessel disease), 알츠하이머병을 비롯한 다양한 뇌의 퇴행성질환이 공통적으로 초래한 뇌-혈관 장벽의 손상이 제시되었다. 알츠하이머병의 주요 위험인자인 ApoE4가 또한 뇌-혈관 장벽 기능 손상과 관련되므로, 알츠하이머병에 걸린 노인은 특히 더 SARS-CoV-2 감염에 취약할 수밖에 없다. 고령으로 갈수록 급속히 치매가 늘어난다. 그러면 뇌-혈관 장벽의 손상으로 인해 쉽게 SARS-CoV-2에 감염될 수 있고, 최선의 치료를 했음에도 불구하고 80대 환자의 경우 4명 중 1명이 사망하고 있다. SARS-CoV-2 감염이 노인에게 치명적이기 때문에 지역사회 치매 노인 관리가 위기에 처했다. 소고는 이를 극복하기 위한 지역사회 재택케어 전략뿐만 아니라 거주시설 환경에서 환자를 돌보고 관리하는 전략도 제시했다. 주로 치매 노인에 중점을 두었지만, 일반 노인이나 뇌졸중이나 파킨슨병 같은 다른 뇌 질환을 앓는 경우에도 크게 다르지 않아 여기서 제시된 전략을 그대로 적용할 수 있다. COVID-19 이차 유행이 전망되는 시점에서 이에 대비하기 위한 적절한 전략이 수립되어 지역사회의 노인들을 지켜낼 수 있게 되기를 기대한다.

Acknowledgments

None.

REFERENCES

- 1) Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20:669-677.
- 2) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062.
- 3) Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science* 2020;368:860-868.
- 4) ncov.mohw.go.kr [Homepage on the Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention [cited 2020 May 15]. Available from: http://ncov.mohw.go.kr/bdBoardList_Real.do.
- 5) Cesari M, Proietti M. COVID-19 in Italy: ageism and decision making in a pandemic. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21:576-577.
- 6) Nguyen S, Major K, Cochet C, Bizzozzero T, Barbarossa L, Bossard W, et al. [COVID-19 infection in the elderly in French-speaking Switzerland: an inventory of beliefs, convictions and certainties]. *Rev Med Suisse* 2020;16:835-838.
- 7) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8.
- 8) Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55-58.
- 9) Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020 Mar 31 [Epub]. <http://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>.
- 10) Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;92:552-555.
- 11) Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-690.
- 12) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- 13) Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;92:552-555.
- 14) Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and duration of acute Loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci* 2020;35:e174.
- 15) Montagne A, Nation DA, Sagare AP, Barisano G, Sweeney MD, Chakraborty A, et al. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature* 2020;581:71-76.
- 16) lse.ac.uk [Homepage on the Internet]. London: London School of Economics and Politics [cited 2020 Jun 6]. Available from: <http://www.lse.ac.uk/News/Latest-news-from-LSE/2020/e-May-20/Care-home-residents-account-for-over-half-of-excess-deaths-during-COVID-19-pandemic>.

Laboratory Tests for Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Hyun Soo Kim¹, Ki Ho Hong², Heungsup Sung³, Hyukmin Lee⁴, and Jae-Seok Kim⁵

¹Department of Laboratory Medicine, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Hwaseong, Korea

²Department of Laboratory Medicine, Seoul Medical Center, Seoul, Korea

³Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

⁴Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

⁵Department of Laboratory Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

코로나바이러스감염증-19(COVID-19) 진단을 위한 검사실 검사

한림대학교 의과대학 동탄성심병원 진단검사의학과¹, 서울의료원 진단검사의학과², 울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과³, 연세대학교 의과대학 진단검사의학과⁴, 한림대학교 의과대학 강동성심병원 진단검사의학과⁵

김현수¹ · 홍기호² · 성홍섭³ · 이혁민⁴ · 김재석⁵

Received May 30, 2020

Revised June 16, 2020

Accepted June 16, 2020

Address for Correspondence:

Hyun Soo Kim
Department of Laboratory Medicine,
Dongtan Sacred Heart Hospital,
Hallym University
College of Medicine,
7 Keunjaebong-gil,
Hwaseong 18450, Korea
Tel: +82-31-8086-2775
Fax: +82-31-8086-2789
E-mail: hskim0901@empas.com

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is currently a worldwide pandemic and has become the most important global health problem. Rapid and accurate detection of SARS-CoV-2 in patients' samples is essential for the diagnosis, isolation, and treatment. Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay in respiratory samples is the most widely used laboratory diagnostic method and is regarded as the gold standard test for COVID-19 diagnosis. This article is to review the currently used laboratory diagnostic tests for the diagnosis of COVID-19.

Key Words COVID-19 · SARS-CoV-2 · Laboratory diagnosis · Viruses · Polymerase chain reaction.

서론

코로나바이러스감염증-19(coronavirus disease 2019, 이하 COVID-19)는 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(이하 SARS-CoV-2) 감염에 의한 호흡기증후군을 지칭하며, 신종감염병증후군인 제1급감염병에 해당한다.¹⁾ 2019년말 중국, 우한에서 시작되었고,²⁾ 전파력과 감염력이 높아 전 세계에 빠르게 확산하여, 2020년 5월 29일 현재 전 세계적으로 5704736명의 확진자와 357736명의 사망자(사망률 6.3%)를 초래하였으며, 국내에서는 11402명의 확진자와 269명의 사망자(사망률 2.4%)가 발생하였다.³⁾

SARS-CoV-2 바이러스는 코로나바이러스과(coronaviri-

dae)에 속하는 양성 단일가닥 RNA 바이러스(positive-sense single-stranded RNA virus)로 80~200 nm 지름의 구형 바이러스이다.^{2,4,5)} 외피(envelope)를 가지고 있으며, 3개의 외피 단백질[spike(이하 S), membrane(M), envelope(E)]이 lipid bilayer에 존재하고, S단백질이 바깥으로 돌출하여 특징적인 왕관 모양을 나타낸다. 외피 안쪽에 RNA를 포함한 나선형의 뉴클레오캡시드(N)를 가지고 있으며 유전체(genome)는 약 30000 bp 크기이다(그림 1).^{4,6)}

COVID-19 진단검사는 크게 호흡기, 타액, 혈액, 소변, 대변 등 환자검체에서 바이러스를 직접 검출하는 검사와, 간접적으로 환자 혈액에 SARS-CoV-2 특이항체가 생겼는지를 확인하는 항체검사로 나눌 수 있다. 환자검체에서 직접 바이

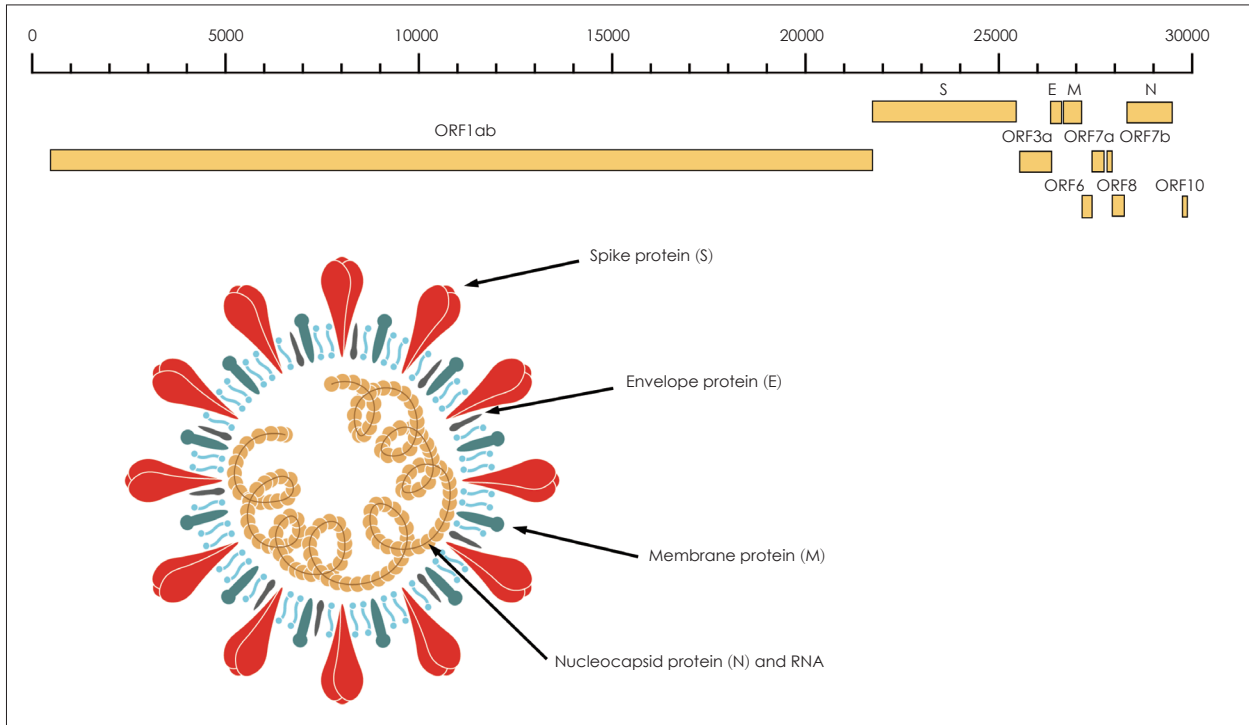


Fig. 1. Schematic structures of SARS-CoV-2 and its genome.

러스를 검출하는 방법으로는 바이러스 유전자를 검출하는 분자진단검사(유전자검사), 바이러스항원을 검출하는 항원 검사, 바이러스를 숙주세포에 배양하여 검출하는 배양검사, 그리고 임상 검사실에서 사용되지는 않으나 전자현미경 관찰 등을 들 수 있다.

본 논문에서는 올해 전 세계적으로 유행하는 COVID-19를 진단하기 위해 최근에 개발된 COVID-19 진단검사의 현황과 전망을 알아보려고 한다.

코로나바이러스감염증-19 진단을 위한 검사실 검사

COVID-19 감염은 임상 증상만으로는 진단이 되지 않으므로 환자의 검체에서 원인병원체(SARS-CoV-2)를 검출해야 한다. 일반적인 바이러스 검사법으로는 바이러스배양법, 항원검출법, 항체검출법, 핵산검출법, 전자현미경 등이 이용될 수 있는데 핵산검출법(분자진단검사, 유전자검사)이 높은 민감도와 특이도를 가지면서 비교적 빠른 시간에 결과를 얻을 수 있으므로 가장 신뢰도가 높은 검사법(gold standard test)으로 사용되고 있다.⁷⁾ 2020년 5월 현재 국내 COVID-19 감염의 진단검사로는 7개사의 분자진단검사(유전자검사) 제품이 긴급사용승인을 받아 환자 진단에 이용되고 있으며, 그 외 다수의 유전자검사와 항체검사제품이 수출용 허가를 획득해

해외로 수출 중이다.

분자진단검사(유전자검사)

SARS-CoV-2 분자진단검사는 환자검체에서 COVID-19 코로나바이러스의 유전자가 존재하는지를 검출하는 검사이다.^{8,9)} 코로나바이러스는 RNA 바이러스이므로 검출 원리상 reverse transcription 과정을 거쳐서 RNA를 DNA로 변환시킨 후 증폭을 하여야 하며, 대부분의 시약이 real time reverse transcriptase polymerase chain reaction(이하 real-time RT-PCR)을 기본 진단기법으로 채택하고 있다. SARS-CoV-2의 유전자가 밝혀지지 않았던 유행 초기에는 pancoronavirus RT-PCR 이후에 PCR 증폭산물을 유전자염기서열분석으로 진단하였으나,¹⁰⁾ 번거롭고 시간이 많이 소요되며, pancoronavirus PCR에 사용하는 primer가 특이 primer에 비해 민감도가 낮을 가능성도 있어, SARS-CoV-2 유전자가 규명된 이후로는 COVID-19 진단검사로는 real time RT-PCR 검사법이 가장 많이 사용되고 있다.⁷⁾

검체는 바이러스가 가장 많이 검출되는 비인두도말(nasopharyngeal swab), 구인두도말(oropharyngeal swab), 객담 등 호흡기검체를 채취하며 그 외 타액, 대변, 혈액, 소변 등에서 바이러스 RNA가 검출될 수 있다(표 1).¹¹⁻¹⁴⁾ 비인두도말 검체 채취는 비강으로 flocked swab을 삽입 후 구개(hard palate)와 평행한 방향으로 인두까지 도달하게 하는 방법을 주로

Table 1. Laboratory tests for COVID-19 diagnosis

Specimens	Specimen collection container	Virus detection methods	Transport or storage conditions	Comments
Respiratory specimens (sputum, nasopharyngeal swab, oropharyngeal swab, bronchoalveolar lavage, et al.)	Flocked swabs in viral transport medium for swab specimens Sterile container for sputum and other specimens	Nucleic acid test	2-8°C Longer than 48 hours: -70°C	Gold standard test for COVID-19 diagnosis
		Culture	2-8°C Longer than 24 hours: -70°C	
		Antigen test	2-8°C Longer than 5 days: -70°C	
Saliva, stool, urine, body fluid	Sterile container	Nucleic acid test	2-8°C Longer than 48 hours: -70°C	
Blood	EDTA tube or SST	Nucleic acid test	2-8°C Longer than 48 hours: -70°C	
Serum for antibody test	SST	Antibody test	2-8°C Longer than 5 days: -70°C	Positive result of IgG/total antibody indicates recent or past infection Paired serum samples (in the acute and convalescent phase) can support diagnosis. Serum samples can be stored for these purposes

EDTA: ethylene-diamine-tetraacetic acid, SST: serum separation tube

사용하며, universal transport medium, virus transport media 등이 든 용기에 넣어 운송한다. 이전에는 상기도바이러스 진단에 비인두흡인(nasopharyngeal aspirate)이 가장 좋은 것으로 알려져 있었으나 flocked swab으로 채취한 검체가 거의 동일한 검사결과를 가져오므로 이를 일반적으로 사용한다.¹⁵⁾

분자진단검사는 바이러스 RNA 추출과 유전자증폭검출 과정으로 진행되며, 검사실 상황마다 다양한 핵산 추출 장비들이 사용되고 있다. 핵산추출과정에서 SARS-CoV-2를 불활성화하기 전 단계는 감염력이 있는 것으로 생각해야 하므로 독립된 검사 공간에서 안전보호장구를 착용하고 RNA를 추출해야 한다.

유전자증폭검출은 대부분의 시약들이 코로나바이러스의 *E* gene, *RdRp* gene, *N* gene을 표적유전자로 하고 있다.¹⁶⁾ *E* gene은 envelope, *RdRp* gene은 RNA-dependent RNA polymerase, *N* gene은 nucleocapside를 코딩하는 유전자 부위로서, 검사를 위해서는 이 부분 중 변이가 적은 부분을 잘 선택하여 primer와 probe를 제작하고 있으며, 이 부분의 변이가 발생하면 민감도 저하가 생길 수 있다. 가장 많이 사용되는 real-time PCR^{8,9)} 이외에도 검사 시간을 줄이기 위해 isothermal nucleic acid amplification 기법을 이용한 reverse transcription loop-mediated isothermal amplification, transcription-mediated amplification, CRISPR-based assay, rolling circle amplification 등의 원리를 적용한 검사시약도 개발되었거나 개발이 진행 중이다.^{8,17)}

유전자증폭기는 real time PCR machine으로 흔히 불리며, PCR이 진행되면서 발생하는 형광증폭을 실시간으로 측정할 수 있다. Reverse transcription 과정을 시행하여 RNA를 DNA로 변환한 후 PCR 과정을 40~45 cycle 시행하며, 일반적으로 1~2시간 정도가 소요된다. 유전자증폭과정이 끝나고 형광증폭결과가 나오면, 진단검사의학 전문의의 판독을 거쳐서 결과를 보고하게 된다.

결과판정은 대부분 검사시약이 2개 혹은 3개의 유전자를 검출할 수 있도록 되어 있으므로 각 유전자 반응을 감안하여 종합적으로 판독을 해야 한다.⁷⁾ 2개 혹은 3개 유전자 중 하나만 양성이거나 유전자가 약하게 검출되는 경우 재검이 필요하며, 재검 시에도 동일한 결과를 보이면 미결정(indeterminate) 혹은 불명확(equivocal) 등으로 검사를 보고할 수 있다.

바이러스 항체검사

바이러스 항체검사는 혈청학적 검사(serological test)로도 불리우는데 환자혈청에 SARS-CoV-2에 대한 항체가 존재하는지 검출하는 검사로, 현재 SARS-CoV-2의 S단백이나 N(nucleocapsid)단백-특이 IgG, IgM 및 IgA 항체검사가 개

발되어 있다.^{5,8,18)} 코로나바이러스 항체는 빠르면 감염 후 수 일 이내에 검출이 가능하고 무증상감염 후에도 항체가 생성될 수 있으므로 코로나바이러스에 노출 여부를 알 수 있는 장점이 있다. 그러나 일회성 항체검사는 과거 감염과 현재 감염을 구분할 수 없고, 초기 감염을 놓칠 수 있으므로 현재 COVID-19의 초기 급성 감염을 진단하는 검사로는 추천되지 않는다. 일반적으로 바이러스 질환에서 항체검사가 진단에 유용한 경우는 동일한 환자에서 2~3주 간격으로 두 번 이상 채혈하였을 때 항체가 음성이었다가 양성으로 전환되거나(혈청전환, seroconversion), 2~3주 후 다시 측정된 항체 역가가 의미 있게 증가하거나, IgM 항체가 양성이면 최근 감염을 진단할 수 있다. 그러나 SARS-CoV-2는 신종바이러스로 항체반응의 특성을 이해하기 위해서는 추가적인 연구와 자료가 필요하다. 현재 코로나바이러스 항체검사로 효소면역검사법(enzyme-linked immunosorbent assay, 이하 ELISA), 화학발광면역측정법(chemiluminescence immunoassay, 이하 CIA), 면역크로마토그래피법(immunochromatographic assay) 등이 상품화된 검사시약으로 개발되었다. ELISA나 CIA법은 신속면역크로마토그래피법에 비해 분석민감도가 높고 96 well plate를 사용하므로 다량의 검체를 동시에 검사하기에 편리하다는 장점이 있다. 신속면역크로마토그래피법은 민감도가 ELISA나 CIA에 비해 다소 낮다는 단점이 있으나, 한 검체씩 검사하여도 시약의 손실이 없고, 특수장비 없이 간편한 조작으로 20~30분 이내 결과를 얻을 수 있는 장점이 있다.

중화항체(neutralizing antibody) 검사는 환자의 혈청에 바이러스를 중화시킬 수 있는 항체가 있는지를 보는 검사이다.⁸⁾ 환자혈청을 계단 희석하여 각 배수로 희석된 혈청에 동일한 양(동일한 플라크 형성단위, plaque forming unit)의 코로나바이러스와 잘 혼합하여 1시간 배양한 후, 바이러스-희석혈청 혼합액을 단층숙주세포에 접종하여 수일 간 배양하면서 세포병변효과(cytopathic effect)를 보이는 플라크 수가 바이러스만 배양한 대조웰에 비해 감소했는지를 보는 검사이다. 바이러스만 배양한 대조웰은 세포병변효과를 보이지만 환자 희석혈청-바이러스 혼합액을 배양한 반응웰에서 세포병변효과의 억제 또는 감소가 관찰되면 중화항체 양성으로 해석한다. 현재 항체검사에서 양성으로 나타나는 항체가 COVID-19 재감염을 막을 수 있는 면역력을 가진 중화항체(neutralizing antibody)인지 단순히 시약과 반응하는 반응항체(binding antibody)인지에 대해서는 추가 검증이 필요하다.

바이러스 항원검사

앞에서 설명한 핵산검출법이 환자검체에서 SARS-CoV-2

특이 유전자가 있는지를 검출하는 검사법이라면 항원검사는 환자의 호흡기검체에서 SARS-CoV-2 특이 항원이 있는지를 검출하는 검사법이다.⁸⁾ 검출 시약으로 SARS-CoV-2 바이러스의 N단백 등 특정 항원에 결합하는 특이항체를 사용하며 항원-항체반응의 검출방법으로는 항체검사와 마찬가지로 효소면역검사법(ELISA), 화학발광면역측정법(CIA), 면역크로마토그래피법(immunochromatographic assay) 등이 이용될 수 있다. 항원검사는 신속 간편하게 결과를 얻을 수 있다는 장점이 있으나 핵산검출법과 같은 증폭과정이 없으므로 환자의 호흡기 검체에 많은 양의 바이러스가 존재해야 검출이 가능하고 유전자검사에 비해 민감도가 떨어진다. 실제 환자검체에서는 다양한 농도의 바이러스가 존재하므로 위음성의 가능성이 높다.

바이러스 배양검사

환자검체에 바이러스가 있는지를 확인하기 위하여 환자 검체를 전처리하여 배양된 숙주세포에 접종하고 수일간 관찰하여 바이러스가 배양되었는지를 세포병변효과(cytopathic effect) 및 형광염색법으로 관찰하는 방법이다. 코로나19 바이러스는 Vero 세포 등에서 배양이 잘되는 것이 확인되었다.¹⁹⁾ 배양검사는 코로나19의 일반적인 진단검사로는 권장되지 않으며, 질병관리본부에서 연구 등의 목적으로 시행된다. 성공적인 바이러스 배양을 위해서는 검체 채취 후 접종까지 바이러스의 생존/감염력이 유지되어야 하므로 검체 채취 및 운송이 매우 중요하며 가능한 검체 채취 후 신속하게 검사실로 보낸다. 검체별 채취방법은 항원검사, 유전자검사, 배양검사가 모두 동일하며, 채취용기는 목적에 따라 적절한 것을 사용해야 한다(표 1). 바이러스 배양검사를 위해서 비인후, 인후, 등에서 도말(스왑)한 검체는 바이러스 수송배지에 넣어서 검사실로 보낸다. 객담, 타액, 소변, 뇌척수액, 체액 등 무균액체 검체는 수송배지에 담지 않고 뚜껑이 있는 무균 용기에 담아서 검사실로 보낸다. 검체는 4°C 냉장상태로 운반하고 1일 이내 접종한다. 접종이 2일 이상 지연될 예정이면 -70°C 이하 냉동해야 하지만 바이러스의 분리율이 낮아지므로 접종 전 냉동보관은 권장되지 않는다. 환자검체에서 배양이 성공하는 경우 계대 배양 등을 통해 지속적인 검사 및 연구가 가능하다는 장점이 있으나 유전자검사에 비해 민감도가 낮으며, 시간이 오래 소요되고 SARS-CoV-2 배양검사는 생물안전 3등급 연구시설에서 시행해야 한다.

유전자형 및 염기서열검사

COVID-19 진단검사에 PCR 등을 이용한 분자진단검사가 보편적으로 이용되고 있으므로 유전자형검사 또는 염기서열

검사는 주로 역학조사나 연구용으로 이루어진다. 바이러스 전장유전자 또는 일부 유전자부위를 증폭하여 염기서열분석을 통해 바이러스 염기서열을 분석하며, 이를 통해 바이러스의 전파 경로, 변이 발생, 약제 내성, 바이러스-숙주 간의 상호작용, 검사법의 민감도/특이도 등을 설명하고자 시행된다.

요약 및 향후 전망

코로나바이러스감염증-19는 SARS-CoV-2 감염에 의해 발생하는 호흡기증후군을 지칭하며, 2019년말 중국 우한에서 시작되어 2020년 상반기에 전세계적인 팬데믹(pandemic)을 일으켰고, 2020년 5월말 현재 전세계적으로 가장 중요하고 시급한 보건 문제이다. 진단은 임상 증상만으로는 진단이 되지 않으므로 환자 검체에서 SARS-CoV-2 바이러스를 검출하는 것이 필수적이다. 검사실 진단검사로 바이러스배양 검사, 항원검사, 항체검사, 유전자검사 등이 있는데 바이러스 검사는 현재 유전자검사가 표준검사로 간주되고 있으며, 이 중 높은 민감도와 특이도를 가지면서 비교적 빠른 시간에 결과를 얻을 수 있는 real-time RT-PCR 검사가 주로 이용되고 있다. 현재 real-time RT-PCR 검사가 COVID-19 진단을 위해 가장 많이 사용되고있는 검사기법이지만 등온증폭법, 마이크로어레이법, metagenomics 시퀀싱 및 최첨단 CRISPR 관련 기술을 포함한 다른 유전자분석기법도 개발 중이며 이들 검사기법의 민감도, 특이도, 검사소요시간, 효율성도 향상되고 있어 앞으로 검사실 진단검사에서 이들 기술도 이용될 것으로 생각된다. COVID-19가 시작된지 5~6개월이 되었으나 아직까지 전세계적으로 COVID-19 확산이 크게 줄어들고 있지 않으므로 향후에도 COVID-19의 정확하고 신속한 진단의 중요성과 필요성이 지속될 것으로 생각된다. 한편, 항체검사는 분자진단검사의 보완책으로, 감염된 환자의 면역상태를 확인하기 위해, 백신 접종 후 효과를 파악하기 위해, 무증상 감염과 무증상 감염자에 의한 전파가 확인되었으므로 인구 집단의 면역상태를 파악하기 위한 역학조사의 목적으로 필요성과 중요성이 점차 높아지고 있다. 항체검사는 어떤 항원을 시약으로 사용했느냐에 따라 검사시약의 민감도, 특이도 차이가 클 수 있는데 감염 시기별로 많은 수의 환자 혈청 검체를 구하기가 어려울 뿐만 아니라 검체의 정확한 참값(항체 양성/음성)을 확인할 수 있는 참고표준검사법이 없으므로 최근 개발된 COVID-19 항체검사제품들의 정확한 성능을 알기 어렵다. 그러나 최근 항체검사도 환자 진단, 면역 상태 확인 및 역학조사의 목적으로 사용되기 시작했으므로 조만간 개별 항체검사의 성능과 함께 생성된 항체의 종류에 따른 환자의 면역력 간의 상관관계가 밝혀질 것으로 생각

된다. COVID-19의 정확한 진단검사를 위해서는 검사법별로 적절한 검체와 검체 채취, 지침에 따른 진단검사 수행, 정확한 결과 해석 등의 전 과정이 필수적이며, 다양한 검사법의 장점과 단점을 잘 이해하고 검사실 공간 및 안전확보, 신종질환의 급격한 증가 가능성, 검사시약이나 장비의 공급 등을 고려하여 검사를 선택해야 한다.

REFERENCES

- 1) ncov.mohw.go.kr [Homepage on the Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention [cited 2020 May 21]. Available from: <http://ncov.mohw.go.kr/>.
- 2) Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395: 507-513.
- 3) covid19.who.int [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2020 May 21]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
- 4) Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* 2020 Mar 31 [Epub]. <http://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>.
- 5) Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, Grossi V, Lari B, Macchia D, et al. Serological assays for SARS-CoV-2 infectious disease: benefits, limitations and perspectives. *Isr Med Assoc J* 2020;22:203-210.
- 6) Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, et al. Drug targets for corona virus: a systematic review. *Indian J Pharmacol* 2020; 52:56-65.
- 7) Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, et al. Guidelines for laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med* 2020;40:351-360.
- 8) Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, et al. Assay techniques and test development for COVID-19 diagnosis. *Version 2. ACS Cent Sci* 2020;6:591-605.
- 9) Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020;25:2000045.
- 10) Vijgen L, Moës E, Keyaerts E, Li S, Van Ranst M. A pancoronavirus RT-PCR assay for detection of all known coronaviruses. *Methods Mol Biol* 2008;454:3-12.
- 11) Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465-469.
- 12) Ceron JJ, Lamy E, Martinez-Subiela S, Lopez-Jornet P, Capela E Silva F, Eckersall PD, et al. Use of Saliva for diagnosis and monitoring the SARS-CoV-2: a general perspective. *J Clin Med* 2020;9:1491.
- 13) McCormick-Baw C, Morgan K, Gaffney D, Cazares Y, Jaworski K, Byrd A, et al. Saliva as an alternate specimen source for detection of SARS-CoV-2 in symptomatic patients using Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol* 2020 May 15 [Epub]. <http://doi.org/10.1128/JCM.01109-20>.
- 14) Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol* 2020 Apr 21 [Epub]. <http://doi.org/10.1128/JCM.00776-20>.
- 15) Tunsjø HS, Berg AS, Inchley CS, Røberg IK, Leegaard TM. Comparison of nasopharyngeal aspirate with flocked swab for PCR-detection of respiratory viruses in children. *APMIS* 2015;123:473-477.
- 16) Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol* 2020; 30:313-324.
- 17) Baek YH, Um J, Antigua KJC, Park JH, Kim Y, Oh S, et al. Develop-

- ment of a reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification as a rapid early-detection method for novel SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:998-1007.
- 18) Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *J Clin Microbiol* 2020; 58:e00512-20.
- 19) Harcourt J, Tamin A, Lu X, Kamili S, Sakhivel SK, Murray J, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from patient with coronavirus disease, United States. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1266-1273.

A Review of Current Drugs for COVID-19

Seon Young Park and Hae Sun Suh

College of Pharmacy, Pusan National University, Busan, Korea

코로나바이러스감염증-19 치료제 현황

부산대학교 약학대학

박선영 · 서혜선

Received May 27, 2020

Revised June 13, 2020

Accepted June 13, 2020

Address for Correspondence:

Hae Sun Suh
College of Pharmacy,
Pusan National University,
2 Busandaehak-ro 63beon-gil,
Geumjeong-gu,
Busan 46241, Korea
Tel: +82-51-510-3380
Fax: +82-51-513-6754
E-mail: haesun.suh@pusan.ac.kr

In December 2019, a new coronavirus-related pneumonia occurred in Wuhan, Hubei province, China. The virus was named acute acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and the World Health Organization named the disease COVID-19. The disease became pandemic, causing numerous patients and deaths in a short time. However, despite this epidemic situation, there are currently no Food and Drug Administration-approved drugs to treat with COVID-19. Therefore, in this review, we will discuss the drugs currently used in the treatment of COVID-19 based on the COVID-19 treatment guidelines issued by the Centers for Disease Control and Prevention.

Key Words Coronavirus disease 2019 · COVID-19 · SARS-CoV-2 · Treatment.

서론

2019년 12월 중국 후베이성 우한시에서 원인미상의 폐렴이 집단 발병했다. 이에 1월 7일 중국 당국은 이 폐렴 환자들로부터 새로운 코로나 바이러스 검출에 성공하였고, 1월 11일이 바이러스의 유전 정보를 공개하였다.¹⁾ 이 바이러스는 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(이하 SARS-CoV-2)로 명명되었으며²⁾ 세계보건기구는 이 바이러스로 인한 질병을 코로나바이러스감염증-19(coronavirus disease 2019, 이하 COVID-19)로 명명하였다.³⁾ 이 바이러스는 중국을 중심으로 전 세계로 빠른 속도로 전파되었으며, 세계보건기구는 2020년 3월 11일 전염병 경보 단계 중 최고 위험 등급에 해당하는 대유행(pandemic) 상태를 선포하였다.⁴⁾

코로나 바이러스는 크기 80~220 nm의 RNA 바이러스로, 사람과 다양한 동물 모두에서 질병을 일으킬 수 있는 인수 공통 감염 바이러스이다. 외피에 쌓여 있으며, 이 외피의 스파이크 단백질의 모양이 왕관처럼 생겼기 때문에 코로나 바이러스로 명명되었다.⁵⁾ 코로나 바이러스는 4개의 속(genus)

으로 알파, 베타, 감마 및 델타 코로나 바이러스로 분류되며 이 중 알파와 베타 코로나 바이러스가 인체 감염을 일으킨다. 높은 치사율과 감염률을 보이며 세계적 유행을 일으킨 severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus(이하 SARS-CoV)와 Middle East respiratory syndrome coronavirus(이하 MERS-CoV)는 베타 바이러스에 속한다.⁶⁾

2019년 12월 우한에서 발생한 원인미상 폐렴 환자들로부터 분리한 바이러스의 유전체 염기서열 분석결과 이 바이러스는 베타 코로나 바이러스에 속하며, 앞서 2002년 전 세계적으로 유행했던 중증급성호흡기증후군(SARS)의 원인 바이러스인 SARS-CoV와 다른 새로운 코로나 바이러스임이 밝혀졌다.⁷⁾ SARS-CoV와는 79.0%, MERS-CoV와는 51.8%, 박쥐의 SARS-like coronavirus와는 약 87.6~89.0% 일치하여 가장 유사하였다.⁸⁾

국내외 현황

현재(6월 13일 09시 기준) COVID-19의 환자는 총 7555509명이며, 사망자는 423799명이다.⁹⁾ 우리나라는 2020년 1월

20일 첫 환자가 발생한 이후 현재까지(6월 13일 00시 기준) 누적 확진자는 12051명이며, 격리해제 환자는 10691명, 사망자는 277명이다.¹⁰⁾ 누적 검사 건수는 1094704건(검사 완료된 건이 1071352건, 검사 중인 건이 23352건)이고 건수 대비 확진률은 1.1%이다.¹⁰⁾ 주요 국가 확진 환자 및 사망자 현황을 표 1에 제시하였다.⁹⁾

연구 목적

COVID-19의 전 세계적 확산으로 인해 세계 각국은 비상 사태를 선포하고 유럽과 미주를 중심으로 많은 나라들이 국경 봉쇄, 다중이용시설 출입금지, 초·중·고교와 대학의 휴교령, 해외여행 제한 등의 제한 조치들을 시행했다. 이렇듯 COVID-19의 전 세계적 확산으로 인해 COVID-19는 비단 보건 의료 문제뿐만 아니라 경제 문제까지 포함하는 현재 가장 심각한 사회적 문제로 부상했다. 하지만 현재 COVID-19의 치료 약물로서 Food and Drug Administration(이하 FDA)의 정식 승인을 받은 약물은 없으며, 환자에게 이루어지는 치료는 이미 나와있는 질병 치료제를 활용한 대증 치료에 국한되어 있다.¹¹⁾ 따라서, 본 종설에서는 현재 COVID-19의 치료에 사용되고 있는 약물들을 미국질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention)의 COVID-19 treatment guidelines에 제시된 약제들을 중심으로 정리해보고자 한다.¹²⁾

Table 1. Status of confirmed patients and deaths in major countries, as of 12 June 2020

Countries	Confirmed	Deaths	Fatality rate (%)
USA	2018875	113774	5.6
Brazil	802828	40919	5.1
Russia	502436	6532	1.3
UK	291409	41279	14.2
India	286579	8102	2.8
Spain	242707	27136	11.2
Italy	236142	34167	14.5
Peru	214788	6109	2.8
Germany	186691	8772	4.7
Iran	180176	8584	4.8
Turkey	174023	4763	2.7
France	155561	29346	18.9
Pakistan	119536	2356	2.0
China	83064	4634	5.6
Bangladesh	74865	1012	1.4
Singapore	39387	25	0.1
Indonesia	34316	1959	5.7
Philippines	23732	1027	4.3
Japan	17332	922	5.3
South Korea	12003	277	2.4

본 론

연구 방법

본 연구는 COVID-19 치료제와 관련된 임상연구 동향 분석을 목적으로 미국 National Institutes of Health의 National Library of Medicine에서 운영하고 있는 ClinicalTrials.gov를 활용하였다. ClinicalTrials에 등록된 COVID-19 임상연구 검색 방법은 “Condition or disease”의 검색어를 ‘COVID-19’로 “Other terms”의 검색어에 각각의 개별 약물들의 이름을 넣어 수행하였다. 그 결과 2020년 5월 22일 기준, COVID-19로 검색된 임상연구는 총 1651건이었으며,¹³⁾ remdesivir 관련 건은 24건,¹⁴⁾ chloroquine 또는 hydroxychloroquine 관련 건은 225건,¹⁵⁾ lopinavir/ritonavir 관련 건은 64건,¹⁶⁾ interleukin(이하 IL)-1 억제제 관련 건은 57건,¹⁷⁾ IL-6 억제제¹⁸⁾ 관련 건은 176건이다.

Antiviral drugs

Remdesivir

Remdesivir는 미국의 Gilead사에서 에볼라 바이러스 치료제로 개발 중이던 약물로, 2020년 5월 1일 FDA에서 COVID-19의 중증 입원 환자의 치료에 긴급 승인한 약물이다.¹⁹⁾ FDA의 긴급사용 승인은 연구가 진행 중인 상황에서 취할 수 있는 조치로, 정식 사용허가를 받은 것은 아니지만, COVID-19 환자에 처방은 가능하다. 중증의 입원 환자는 SpO₂ ≤ 94%, 보충 산소, 기계적 환기, 체외막 산소 공급이 필요한 경우로 정의하며 이 환자의 치료에 remdesivir의 사용을 권장하고 있으며 경증 또는 중등도 환자에게 임상시험 외의 remdesivir 사용은 권장하고 있지 않다.¹²⁾

Remdesivir는 아데노신 유사체의 prodrug로 바이러스의 RNA-dependent RNA polymerase에 결합하여 RNA 전사의 초기 종결을 통해 바이러스의 복제를 억제하는 약물로 SARS-CoV-2 바이러스의 억제에 in vitro 활성을 보였다.²⁰⁾ SARS-CoV-2 감염의 붉은 털 원숭이 모델에서 12마리 원숭이 중 6마리에 바이러스 접종 직후 remdesivir 치료를 시작하였는데 remdesivir 투여군에서 폐의 바이러스 수준이 더 낮았으며, 폐 손상이 더 적었다.²¹⁾ Remdesivir의 밝혀진 부작용으로는 오심, 구토와 같은 위장관계 부작용, transaminase의 증가, international normalized ratio(INR)의 변화를 수반하지 않는 prothrombin time의 증가가 있다.¹²⁾ In vitro상에서 cytochrome P450(이하 CYP)3A4, CYP2C8, CYP2D6의 기질로 작용하지만 이들 효소의 억제제와 병용 시 remdesivir의 혈중 농도에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 예상된다.

강력한 CYP 효소 유도제에 의해 remdesivir의 농도가 영향을 받을 수는 있지만 이러한 약물 상호작용은 임상적으로 중요하지 않는 것으로 보인다.¹²⁾

현재(2020년 5월 22일 기준) remdesivir 관련 ClinicalTrials에 등록된 연구는 총 24건이며, 임상 3상 연구는 11건이다. 11건 중 현재 진행 중인 연구는 9건이며, 환자모집보류 연구는 1건, 조기 중단된 연구는 1건으로 이 중 결과가 나온 연구는 없다.¹⁴⁾

Chloroquine or hydroxychloroquine

Chloroquine은 1934년 개발된 항말라리아 치료제이고, hydroxychloroquine은 chloroquine의 유사체로 1946년 개발되었으며 전신성 홍반성 루푸스, 류마티스성 관절염과 같은 자가면역질환의 치료제로 사용된다.¹²⁾ 두 약물 모두 현재 COVID-19의 치료에 사용되지만, COVID-19의 치료에 있어서 chloroquine과 hydroxychloroquine의 사용에는 여러 상반된 견해들이 있으며 아직까지 임상에서 그 효능이나 안전성에서 근거가 불충분한 상태이다.¹²⁾ 두 약 모두 2020년 4월 29일 50 kg 이상 입원 청소년 및 성인 환자의 COVID-19 치료에 FDA의 긴급사용 승인 허가를 받았다.¹⁹⁾

Chloroquine과 hydroxychloroquine의 COVID-19에 있어서 현재 제안된 작용 기전은 두 약물 모두 엔도솜 pH를 증가시켜 SARS-CoV-2와 숙주 세포막의 융합을 억제한다는 것이다.²²⁾ 또한 chloroquine은 숙주세포의 안지오텐신 전환효소2 수용체의 글리코실화를 억제하여 SARS-CoV의 세포 수용체와의 결합을 방해하는 효과가 있다.²²⁾ In vitro에서 두 약물은 초기 엔도솜에서 엔도리소솜으로의 SARS-CoV-2 바이러스의 이동을 차단하여 바이러스 유전자 방출을 억제한다.¹²⁾ 여러 연구에서 chloroquine의 SARS-CoV에 대한 시험관 내 활성이 입증되었으며 두 약물 모두 면역조절 효과가 있기 때문에 COVID-19의 치료에 활성을 나타내는 것으로 제안되고 있다.¹²⁾

Chloroquine과 hydroxychloroquine은 유사한 독성 프로파일을 가지고 있지만 hydroxychloroquine이 chloroquine보다 내약성이 우수하고 독성 발생률이 낮다. 주요 부작용에는 심장 부작용[corrected QT interval(이하 QTc) 연장, torsade de pointes, 심실 부정맥, 사망 등]이 있다.¹²⁾ QTc 연장의 경우 chloroquine에서 그 위험이 더 높다. QTc 연장 위험이 중등도 내지 고위험 약물의 경우 꼭 필요한 경우에만 병용해야 하며 병용 약물이나 기저 심질환이 있는 환자의 경우에는 치료 전 기저 심전도를 측정하고 심전도 모니터링이 이루어져야 한다. 심질환, 심실 부정맥의 병력, 서맥(<50회/분), 교정되지 않은 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증 환자의 경우

투약 전 환자의 위험-이익 비율을 면밀히 평가하여 투약을 결정해야 한다.¹²⁾ 그 외의 부작용으로는 저혈당, 발진, 오심이 있으며 오심의 경우 매일 분할 용량으로 투여 시 감소될 수 있다. 망막 병증, 장기간 사용 시의 골수억제 등이 가능한 부작용이다.¹²⁾ Glucose-6-phosphate dehydrogenase(이하 G6PD) 결핍의 경우 chloroquine을 사용하면 G6PD 결핍 환자의 용혈 위험이 더 커지기 때문에 chloroquine 투여 시작 전에 G6PD 검사를 수행해야 한다. Hydroxychloroquine의 경우 G6PD 결핍에 영향을 주지 않기 때문에 G6PD 검사 결과가 나올 때까지 hydroxychloroquine을 사용하는 것이 좋으며 검사 결과 환자가 G6PD 결핍이 있을 경우 hydroxychloroquine을 계속 복용하도록 한다.¹²⁾ Chloroquine과 hydroxychloroquine은 CYP2D6의 중등도 억제제이며 P-glycoprotein(이하 P-gp)의 억제제이다. 따라서 CYP2D6에 의해 대사되는 약물, P-gp에 의해 운반되는 약물과 병용 투여 시에는 주의가 필요하다.¹²⁾

현재(2020년 5월 22일 기준) chloroquine 또는 hydroxychloroquine 관련 ClinicalTrials에 등록된 연구는 총 225건이며 임상 3상 연구는 100건이다.¹⁵⁾ 이 중 현재 진행 중인 연구는 98건이며 환자모집보류 연구는 1건, 종결된 연구는 1건이다. 100건 중 결과가 나온 연구는 없다.¹⁵⁾

Chloroquine과 hydroxychloroquine의 COVID-19의 치료에 사용하는 것에 대해서는 아직 임상 데이터가 불충분한 상태이다. 현재 가이드라인에서는 chloroquine과 hydroxychloroquine에 대해 고용량의 chloroquine(10일간 하루 2번 600 mg)을 COVID-19의 치료에 사용하는 것을 권장하고 있지 않다.¹²⁾

Hydroxychloroquine plus azithromycin

가이드라인에서는 COVID-19의 치료에 hydroxychloroquine과 azithromycin의 병용을 임상 시험에서의 사용이 아니면 권장하고 있지 않다.¹²⁾ 두 약물 모두 심혈관계 부작용이 있기 때문에 두 약을 병용하는 것은 QTc 연장의 위험이 있다. 또한, 두 약물 모두 긴 반감기를 가지기 때문에(azithromycin 최대 72시간, hydroxychloroquine 최대 40일) 동시에 투여하지 않고 순차적으로 투여하더라도 심혈관계 위험에 대한 주의가 필요하며, 따라서 두 약물의 병용 사용은 권장되지 않는다.¹²⁾

Lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir는 protease inhibitor로 human immunodeficiency virus(이하 HIV)의 치료에 승인을 받은 약물이다.¹²⁾ SARS-CoV-2 바이러스의 복제를 위해서는 polyprot-

ein이 RNA 의존성 RNA polymerase와 helicase로 절단되어야 하며 3-chymotrypsin-like protease(이하 3CLpro)와 papain-like protease(이하 PLpro)는 이 절단에 관여하는 두 효소이다.¹²⁾ Lopinavir/ritonavir는 SARS-CoV 바이러스의 3CLpro의 in vitro 억제 활성을 가지며 이 효소는 SARS-CoV 바이러스에서 고도로 보존된 것으로 여겨진다.²³⁾ 하지만, 이 약의 경구 투여로 SARS-CoV-2의 protease를 억제할 수 있을 만큼의 충분한 체내 약물 농도에 도달할 수 있는지에 대해서는 의문이 있는 상황이다.¹²⁾ Lopinavir/ritonavir가 SARS-CoV 바이러스에 in vitro 활성을 보이기에는 하나 선택성이 낮기 때문에 in vivo에서 의미 있는 바이러스의 억제를 보려면 이 약물의 허용 가능 수준보다 더 많은 용량의 약물이 필요할 것으로 보인다.¹²⁾ 이 약의 알려진 부작용에는 오심, 구토, 설사가 흔하게 나타나며 QTc 연장, 간독성도 가능한 부작용이다. 이 약은 강력한 CYP3A4 억제제이며, 이 효소에 의해 대사되는 많은 약물들에 의해 심각한 독성을 유발할 수 있다.¹²⁾

현재(2020년 5월 22일 기준) lopinavir/ritonavir 관련 ClinicalTrials에 등록된 연구는 총 64건이며 임상 3상 연구는 20건이다. 이 중 현재 진행 중인 연구는 19건이며 종결된 연구는 1건으로 20건 중 결과가 나온 연구는 없다.¹⁶⁾

Other HIV protease inhibitors

SARS-CoV-2 바이러스의 3CLpro 효소와 PLpro 효소의 억제 활성을 나타내는 몇몇 HIV protease 억제제 약물들이 COVID-19의 치료에 제안되고 있다.¹²⁾ Lopinavir/ritonavir 복합제 외에 언급되는 약물들에는 darunavir/cobicistat와 darunavir/ritonavir가 있다.¹²⁾ 하지만 in vitro 연구에서 darunavir는 SARS-CoV-2에 활성을 보이지 않는 것으로 나타났고,²⁴⁾ 중국에서 30명의 환자에게 시행된 미공개 randomized controlled trial 연구 결과 darunavir/cobicistat는 COVID-19 치료에 효과적이지 않은 것으로 나타났다.¹²⁾ 이외의 다른 HIV protease inhibitor의 COVID-19의 치료의 사용에 대해서는 임상적 근거가 없다.¹²⁾

Immune-based therapy

회복기 혈장 치료 및 면역 글로블린 치료

회복기 혈장 치료는 COVID-19에서 회복된 환자로부터 기증받은 혈장을 치료에 이용하는 것으로 이 혈장에는 SARS-CoV-2에 대한 항체가 포함되어 있고 SARS-CoV-2 면역 글로블린 제제는 COVID-19에서 회복된 사람들의 혈장에서 추출한 농축 항체 제제이다.¹²⁾ 두 제제 모두 바이러스의 억제

와 염증 반응을 조절하는 데 도움이 될 수 있다. 보통 바이러스의 감염 치료에 회복기 혈장 치료와 바이러스 특이적 면역 글로블린 치료를 하기는 하지만, COVID-19의 치료에 있어서는 임상적 데이터가 불충분한 상태이다.¹²⁾ 또한 수혈에 따른 잠재적 위험이 있으며 감염에 따른 항체 의존성 향상(antibody-dependent enhancement)과 같은 이론적 위험도 있다.¹²⁾ 이러한 치료의 부작용에는 혈장 수혈에 따른 항체 매개 감염의 증가, 수혈에 따른 급성 폐 손상, 수혈에 따른 순환 과부하, 알러지 반응 등이 있다. 희귀 합병증으로는 감염성 병원체의 전염과 적혈구 동종 면역 반응이 있다.¹²⁾

IL-1 inhibitors(anakinra)

대표적인 IL-1 억제제로는 anakinra가 있다.¹²⁾ 이 약은 인간 IL-1 수용체 길항제로서 류마티스 관절염, cryopyrin 연관 주기성 증후군에 허가된 약물로 다양한 염증 반응 및 키메라 항원 수용체 T 세포(chimeric antigen receptor T cell, 이하 CAR-T) 연관 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome, 이하 CRS), 대식세포 활성화 증후군(macrophage activation syndrome), 이차성 혈구탐식성 림프조직구증(secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis)에 오프라벨로도 사용되어지는 약물이다.¹²⁾

COVID-19의 치료에 IL-1 억제제의 COVID-19의 치료에 제안된 작용 기전은, 중증의 CAR-T 연관 CRS와 같이 SARS-CoV-2의 감염은 내인성 IL-1의 상승을 유발하기 때문에 IL-1 억제제의 COVID-19에의 사용이 제안되고 있다.¹²⁾ 하지만 COVID-19의 치료에 anakinra와 같은 IL-1 억제제의 사용에 대해서는 임상적 근거가 충분하지 않은 상태이기 때문에 가이드라인에서 권고되지 않고 있다.¹²⁾ Anakinra는 패혈증 임상 시험에서 심각한 안전성 문제를 나타내지 않았으며 tumor necrosis factor- α 차단제와 함께 장기간 병용 시 감염률 증가가 보고 되어 있다(단기 사용에서는 보고되지 않음).¹²⁾

IL-1, anakinra를 OR term으로 넣었을 때 COVID-19 관련 현재(2020년 5월 22일 기준) ClinicalTrials에 등록된 연구는 총 57건이며 임상 3상 연구는 11건이며 모두 현재 진행 중이다.¹⁷⁾

IL-6 inhibitors(sarilumab, siltuximab, tocilizumab)

SARS-CoV에 의한 감염은 기관지 상피세포에서 용량 의존적 IL-6의 생산을 유도한다.¹²⁾ COVID-19 환자에서 IL-6의 상승은 심각한 전신 염증 반응의 발생에 있어 중요 매개자일 가능성이 있으며, COVID-19 관련 전신 염증 반응과 저산소성 호흡부전은 IL-6, C-reactive protein, D-이합체, 폐

리틴의 혈중 농도 상승으로 나타나지는 사이토카인 분비 증가와 관련되어 있다.¹²⁾ IL-6, sarilumab, siltuximab, tocilizumab을 모두 OR term으로 넣었을 때 COVID-19 관련 현재(2020년 5월 22일 기준) ClinicalTrials에 등록된 연구는 총 176건이며 임상 3상 연구는 42건이며 이 중 41건은 현재 진행 중이며, 1건은 조기 중단되었으며 42건 중 결과를 현재 이용할 수 있는 연구는 없다.¹⁸⁾

Sarilumab

이 약은 류마티스 관절염의 치료제로 FDA의 승인을 받은 약물로, 재조합 인간 항IL-6 수용체(IL-6R) 단일 클론 항체이다. 이 약의 보고된 주요 실험실 이상에는 일시적이고 가역적인 간 효소의 상승이 있으며 이 약의 장기간 사용 시 결핵, 기타 세균성 병원체의 감염과 같은 심각한 감염이 보고되어 있다.¹²⁾

Siltuximab

이 약은 재조합 인간-마우스 키메라 단일 클론 항체로, IL-6에 결합하여 Castleman병의 치료에 FDA 승인을 받은 약물이다.¹²⁾ 이 약은 IL-6가 막 결합 IL-6 수용체 및 가용성 IL-6 수용체에 결합하는 것을 막음으로써 IL-6의 신호를 차단한다. 이 약의 주요 부작용은 발진이다. 이 외의 부작용에는 3주에 한 번 이 약을 장기간 투여하는 경우 심각한 세균 감염이 보고되어 있다.¹²⁾

Tocilizumab

이 약은 재조합 인간 항IL-6 수용체 단일 클론 항체로 류마티스 장애 및 CAR-T 로 유도된 CRS의 치료에 FDA 승인을 받은 약물이다.¹²⁾ 이 약의 보고된 주요 실험실 이상에는 용량의존적 간효소의 상승이 있었으며 추가적인 부작용에는 이 약의 연속 투여 시 결핵이나 기타 세균성 병원체의 감염과 같은 심각한 감염의 위험이 보고되어 있다.¹²⁾

결 론

2019년 12월 중국 우한에서 이제까지와는 다른 새로운 코로나 바이러스인 SARS-CoV-2로 인한 폐렴이 처음으로 발생했고, 이후 약 3개월만에 전 세계 114개국, 118000명 이상의 확진, 4291명의 사망자를 발생시키며 COVID-19의 세계적 대유행(pandemic)이 선포되었다. COVID-19는 과거의 그 어느 때보다도 빠른 전염 속도를 보이며 현재까지도 전 세계에서 수많은 확진자와 사망자를 발생시키고 있다. 이로 인해 현재 전 세계는 초유의 비상사태를 맞이하였고 COV-

ID-19는 비단 보건의료 측면만이 아닌 사회 전반의 문제로 부상하였다. 하지만, 이러한 전 지구적 재난상황에도 불구하고 현재까지 개발된 COVID-19의 치료제와 백신은 없는 상태이며, 현재 COVID-19의 치료는 대증 치료 및 지지 요법으로 이루어지고 있다. 또한 SARS-CoV-2 기전과 관련 있는 다른 질병 치료제들이 치료에 제안되고 있으나 이들의 임상적 효과에 대해서는 의견이 분분한 상황이다. 따라서 본 중설에서는 미국질병통제예방센터의 COVID-19 치료 가이드라인에 제시된 약제들을 중심으로 개별 약물들의 COVID-19에 제안된 작용 기전, 부작용, 약물 상호작용, 임상 시험 등에 대해 정리해보았다. 아직까지 COVID-19의 표적 치료제는 없는 상태이고, 현재 고려되고 있는 치료제를 또한 임상 시험이 진행 중인 상황이기 때문에 COVID-19의 표준 치료 방법은 없다. 하지만 수많은 나라에서 COVID-19의 치료제와 백신의 개발을 위해 많은 연구 및 투자를 하고 있으며 매일 다양한 임상 시험이 추가되고 있는 상황이다. 이러한 노력이 하루 빨리 결실을 맺어 COVID-19의 치료제 및 백신이 개발되기를 바란다.

Acknowledgments

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No.2020R1F1A1069526).

REFERENCES

- 1) who.int [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2020 May 22]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4.
- 2) Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-544.
- 3) who.int [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2020 May 22]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- 4) who.int [Homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2020 May 22]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- 5) Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr* 2020;63:119-124.
- 6) Heo JY. Clinical and epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 in the early stage of outbreak. *Korean J Med* 2020;95:67-73
- 7) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-733.
- 8) Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1015-1024.
- 9) ncov.mohw.go.kr [Homepage on the Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention [cited 2020 Jun 13]. Avail-

- able from: http://ncov.mohw.go.kr/bdBoardList_Real.do?brdId=1&rdGubun=14&ncvContSeq=&contSeq=&board_id=&gubun=
- 10) ncov.mohw.go.kr [Homepage on the Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention [cited 2020 Jun 13]. Available from: http://ncov.mohw.go.kr/bdBoardList_Real.do?brdId=1&rdGubun=11&ncvContSeq=&contSeq=&board_id=&gubun=
 - 11) Lee MS. Overcoming the COVID-19 epidemics with communities in Korea. *J Agric Med Community Health* 2020;45:41-46
 - 12) [covid19treatmentguidelines.nih.gov](https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/) [Homepage on the Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health [updated 2020 May 12; cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/>.
 - 13) [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/) [Homepage of the Internet]. Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine [updated 2020 May 22; cited 2020 May 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid-19&term=&cntry=&state=&city=&dist=>
 - 14) [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/) [Homepage of the Internet]. Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine [updated 2020 May 22; cited 2020 May 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid-19&term=Remdesivir&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&flds=aby>.
 - 15) [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/) [Homepage of the Internet]. Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine [updated 2020 May 22; cited 2020 May 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid-19&term=Chloroquine+OR+Hydroxychloroquine&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&flds=aby>.
 - 16) [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/) [Homepage of the Internet]. Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine [updated 2020 May 22; cited 2020 May 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid-19&term=Lopinavir%2FRitonavir&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&flds=aby>.
 - 17) [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/) [Homepage of the Internet]. Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine [updated 2020 May 22; cited 2020 May 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid-19&term=IL-1+OR+Anakinra&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&flds=aby>.
 - 18) [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/) [Homepage of the Internet]. Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine [updated 2020 May 22; cited 2020 May 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid-19&term=IL-6+OR+Sarilumab+OR+Siltuximab+OR+Tocilizumab&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&flds=aby>.
 - 19) [fda.gov](https://www.fda.gov/) [Homepage of the Internet]. Silver Spring, MD: U.S Food & Drug Administration [updated 2020 May 22; cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.
 - 20) Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-271.
 - 21) Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020;2020.04.15.043166.
 - 22) Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol* 2020;30:313-324.
 - 23) Liu X, Wang XJ. Potential inhibitors against 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *J Genet Genomics* 2020;47:119-121.
 - 24) [jnj.com](https://www.jnj.com/) [Homepage on the Internet]. New Brunswick, NJ: Johnson & Johnson Services, Inc. [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>.

A Study on Current Status and Future Direction of Primary Care and Public Health Care in Korea: In Comparison with the United States, Australia, Germany, and Cuba

Boyoung Yoon¹ and Jeonghoon Ahn^{1,2}

¹Graduate School of Converging Clinical and Public Health and ²Department of Health Convergence, Ewha Womans University, Seoul, Korea

국내 일차의료 및 공공보건의로 발전방향: 미국, 호주, 독일 그리고 쿠바 사례와의 비교

이화여자대학교 임상보건융합대학원¹, 이화여자대학교 융합보건학과²

윤보영¹ · 안정훈^{1,2}

Received December 10, 2019
Revised February 18, 2020
Accepted March 31, 2020

Address for Correspondence:
Jeonghoon Ahn
Department of Health Convergence,
Ewha Womans University,
52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu,
Seoul 03760, Korea
Tel: +82-2-3277-2578
Fax: +82-2-3277-2867
E-mail: ahnjeonghoon@ewha.ac.kr

The objective of this study is to identify problems and solutions on Korean public health care and primary health care system by comparing with other countries. Specifically, the systems of the United States, Australia, Germany and Cuba were compared and we tried to suggest a direction of improvement in the Korean system. A literature review on primary care and public care were employed to perform an extensive comparison of systems. The main results of this study are as follows. First, a gate keeper such as primary care physician is lacking in Korea and thus, it results in problems such as discontinuity in medical care and rising medical costs. Second, the reimbursement on primary care is not sufficient in Korea, which may result in poor quality of medical care and excessive supply of medical services. Third, a fragmented delivery system in Korea which generates inefficiency in healthcare system. Especially, the legal classification and functions of primary, secondary and tertiary institutions were not clearly designed so that a significant proportion of patients seek for primary care in tertiary hospitals in Korea. To improve the overall health of the population and to reduce health inequality, this study suggests 1) to introduce a gate keeper system, 2) to reform the payment system, and 3) to design an integrated healthcare system which can reduce inefficiencies.

Key Words Delivery of health care · Primary care · Reimbursement mechanisms · Gatekeeping.

서 론

최근 우리나라는 공공보건의료의 발전 종합대책을 발표하며 필수의료의 지역격차가 없는 포용국가 실현을 다짐하며 공공보건의료의 정책방향을 재정립했다.¹⁾ 종합대책에 의하면 공공보건의료 책임성 강화, 필수의료 전국민 보장 강화 등으로 형평성을 강조하였고 공공보건의료 인력 양성 및 역량 제고 등 거버넌스 구축을 통해 의료접근성을 보장하는 등 공공보건의료의 중요성을 발전시키는 정책이 강조되고 있다. 우리나라 보건 정책의 흐름은 국제적인 추세에 맞추어 공공보건의료와 일차의료를 강화하는 것에 초점을 맞추고 있으며, 이를 통하여 단계적인 발전을 이루어내고자 하는 대책을 마련하고 실현을 앞두고 있다. 하지만 현실은 일차, 이차, 삼

차 의료 기관 모두 입원과 외래의 구분 없이 환자를 보기 때문에 적절한 서비스를 제공하지 못하고 있고 특히 대형병원의 경우, 외래 대기 환자가 늘어나면서 적절한 시기에 치료가 어려우며 질 낮은 서비스가 제공되고 있다.²⁾

한편, 미국이나 유럽의 많은 국가들은 일차의료와 지불 제도에 대하여 의료 제공자들이 비용대비 효과적인 의료 서비스를 제공할 수 있도록 진료비 지불 제도를 행위별 수가제에서 인두제, 포괄수가제, 총액제와 같은 사전지불(prepayment) 제도 혹은 성과 기반 인센티브(pay for performance) 제도로 바꾸어 가고 있다. 또한 OECD³⁾는 가입 국가들이 혼합형 지불 제도를 통하여 의료의 질 제고 및 비용절감을 도모하며, 법률 개정 및 일차의료 서비스 통합모델 사업 등의 적극적인 정책으로 지속적인 발전을 거듭한다고 하였다. 효율

적인 의료 서비스 전달은 건강 수준을 향상시키는 의료 시스템의 핵심이며,⁴⁾ 이 중 일차의료 시스템의 강화는 의료 책임성 강화에 있어서 필수적이다.⁵⁾ 이와 같은 필요성에 의해 본 연구에서는 우리나라 보건의료의 핵심인 공공보건의료와 일차보건의료 현황을 국내외 사례를 통하여 비교 검토하고자 한다. 아울러 해외 사례 중 최근 공공보건의료 개혁으로 지속적인 변화를 시행하는 미국, 호주, 독일 그리고 쿠바의 정책 동향과 사례를 검토함으로써 우리나라와 주요국의 공공보건의료 시스템과 일차보건의료 사례를 고찰하고 새로운 체계인 일차보건의료 중심의 통합적 공공보건의료 체계를 구축하고 발전방향을 제시하고자 한다.

국내 일차의료 및 공공보건의료 현황

한국의 보건의료 체계는 급진적 사회 발전에 따라 보건환경의 변화와 질병 양상의 변화가 있었음에도 그에 맞는 적절한 대응 체계가 마련되지 못했다. 이에 보건복지부는 국가주도적인 공공보건의료 체계를 위하여 공공보건의료에 관한 법률을 제정하고, 공공의료 기관 확충과 지역거점병원을 육성하는 등 공공보건의료 인프라를 강화하고자 하였다. 그러나 아직도 현실은 민간 위주의 보건의료 서비스 공급으로 국민의 건강과 직결되지만 수익성이 낮은 필수의료 서비스의 공백이 있으며, 우리나라는 민간의료 기관 중심으로 의료 체계가 성장하면서 공공의료가 차지하는 비중이 적고 그 역할도 미미한 수준이다.⁶⁾

우리나라의 일차의료 수가 체계는 상당히 열악한 수준이어서 일차의료 기관과 상급의료 기관의 연계 체계가 부재하며 일차와 상급의료 기관 간 경쟁이 치열하다.

이러한 경쟁은 동네의원부터 상급종합병원까지 환자를 두고 경쟁하는 생태계를 만들어 대형병원으로의 환자쏠림과 일차의료 기관 및 중소병원의 경영악화로 이어지고 있다. OECD의 “Reviews of Health Care Quality”⁷⁾ 보고서에 의하면 우리나라 1차 보건의료 기관들은 일차의료가 갖추어야 할 속성들을 충족하지 못하고 있다고 보고하고 있는데, 이는 지역사회에서 제공되는 의료 서비스에 대한 국민의 욕구 불충족과 불신 및 대형병원 선호현상으로 이어지고 있다. 주치의의 역할이 부재하면 환자들이 상대적으로 쉽게 삼차의료 기관과 전문의에게 접근할 수 있는데, 이것은 지역사회 중심의 일차의료 환경에서 더 적절하게 치료를 받을 수 있는 환자들이 대형병원에서 치료받고 있다는 것을 의미한다. 우리나라 일차의료와 공공보건의료는 환자가 의료진을 선택할 수 있는 범위가 광범위하기 때문에 불필요한 재진 및 검사 등으로 과잉진료의 위험이 존재하고, 가정이나 일반의가 이

끄는 팀에 근거한 일차의료 모델이 없다. 또한 주치의 제도가 없기 때문에 환자등록의무가 없고, 의료기관 간 이용이 편리하지만 소견서를 통하여 쉽게 삼차의료 기관과 전문의 진료 가능하므로 실제로 의료 전달 체계의 조정자는 삼차의료 기관이 가지고 있다고 볼 수 있다. 우리나라는 유형별로 법률에 의해 개념 및 역할을 가지고 있고 의료법 제3조에 의해 정의되어 있으나 실제로는 기능이 분담되지 못하고 있으므로 의원 간 경쟁이 심화되고, 기관들은 외래와 입원을 제공하는 폐쇄적이고 경쟁적인 관계이다. 또한 현행 지불 보상 제도는 일차의료의 속성을 저해하는 요소로 작동하며, 주요 의료 공급자에게 동기부여가 낮고 자율성이 형성되기 어려운 구조이다.⁸⁾ 환자와 의료 제공자의 행태에 강력한 영향을 미치는 지불 제도 개편은 일차의료 강화에 반드시 필요한 요소이며, 일차의료의 고유 속성을 강화하는 데 각각의 지불 제도가 어떠한 영향을 주는지 검토하고 변화하는 보건의료 환경에 따라 외국의 일차의료 지불 방식을 통해 개선방향을 찾는 것은 한국 일차의료 발전방향에 도움이 될 수 있다. 따라서 보건의료 시스템 전반을 통합할 수 있는 전략이 필요한데, 미국의 책임의료조직의 경우 우리나라 수가 체계와 같은 제도 내에서의 개혁 방안이므로 의미가 있고 다양한 경험을 가지고 있는 외국 체계 역시 분석해야 할 필요가 있다.

외국의 공공보건의료 체계

미 국

미국의 오바마케어로 시작된 책임의료조직(Accountable Care Organization, 이하 ACO)은 2010년 의료비 절감과 양질의 의료 제공이라는 목적에 따른 통합적인 형태로 국제적인 추세에 맞는 정책이라고 볼 수 있다. 또한 의료 전달 체계가 의료 기관별로 구축돼 있지 않고 환자의 경제적 여건에 따라 병원을 자유롭게 선택 가능했던 기존 체계의 단점을 극복하기 위한 시스템이며, 공공보건의료와 일차의료에 투자하는 자원이 낮고 높은 의료비와 낮은 의료 서비스 질 문제를 해소하기 위한 전략이라는 점 또한 주목되고 있다. 미국은 오래전부터 고비용·저효율의 구조가 지속되면서 의료비용과 질 문제가 고질적인 난제로 부각되어 이러한 단점을 극복하기 위하여, 책임의료조직 체계를 시작하고 지속적으로 보완하고 있다. 오바마 정부 이전 무보험자였던 국민들을 보건의료 개혁을 통하여 전국민 건강보험 가입을 추구하며 의료비 지출 효율화, 예방의학 및 공공보건 강화 등 공적 개입을 확대하려는 정책적인 시도를 하는 한편, 오바마케어(The Patient Protection and Affordable Care Act)법으로 2000만 명 이상의 건강보험 미가입자를 보험 체계로 편입시

킨 사례와 이후에도 지출 효율화를 위해 책임의료조직(ACO) 활성화, 공급자 인센티브 변화를 위한 새로운 지불 체계 도입 등 다양한 보상 체계 개혁안을 제시하였다.⁹⁾

ACO 모형 중 의료 공급자 조직은 일차의료인, 전문의료인, 의료기관의 네트워크로 책임의료조직이라 할 수 있다.¹⁰⁾ 책임의료조직을 전반적인 의료 환경 및 환자 개인의 정신적, 사회적, 경제적인 요인과 가족 간의 관계 등을 파악할 수 있는 일차의료 제공 인력인 ‘일차의사’를 가정의학과로 한정하지 않고, 내과 의사, 소아과 의사, 가정의학과 의사, 간호사 등이 주로 일차의료를 담당하는 인력으로 구분된다. 또한 재입원의 발생은 환자에게 적절한 진료를 제공하지 못했기 때문이라는 논리에 근거하여, 재입원율이 높은 기관에 대해 패널티를 부과하는 방법으로 메디케어 비용을 감소시키고 있다. 비용 절감 측면에서 성과를 보인 책임의료조직은 전반적인 질 평가에 있어서 꾸준한 성장을 보여 왔고, 동일한 의료의 질 평가에서 행위별 수가제 공급자보다 평균적으로 높은 성과를 보여 왔다. 무엇보다 환자의 재입원율을 낮추는 데 가장 높은 성과를 나타냈다. 미국은 수가 제도 또한 일차의료 가치에 기반한 변화로 2015년 일차의료 수가개혁법안(Medicare Access and Children’s Health Insurance Program Reauthorization Act)에 따라 일차의료에서 의료의 양보다 질 높은 의료 서비스를 제공하였을 경우에 보상을 하는 법안을 마련하였다.¹¹⁾

지속적인 의료 전달 부문에 대한 시도와 지불 시스템 개혁의 실질적인 움직임은 이론적 모형에서 유형화된 현실적 모형이 되었다.¹²⁾ 책임의료에 대한 경험과 지식이 축적되고 조직 간 효율적인 관리 노하우가 공유된다면, 책임医료를 통한 의료비 절감 효과의 장기적 전망이 밝을 것으로 기대된다.

호 주

호주는 국가가 의료를 보장하는 보편적인 전국민 건강보험제도(National Health Insurance)를 근간으로 하고 있다. 보건의료 서비스의 경우 일차의료, 이차의료, 그리고 병원 서비스로 유형화할 수 있고 일차의료는 환자가 국가 보건의료 체계와 가장 최초로 접하는 지점으로서 지역사회 보건의료 서비스, 메디케어 급여 서비스 등이 여기에 포함된다. 환자의 의학적 필요에 의해 일차의료에서 이차의료 혹은 다른 서

스의 의뢰가 발생할 수 있으며, 의뢰 목적 달성 시 다시 일차의료로 돌아오게 된다. 일차의료 서비스는 Australian Institute of Health and Welfare에 따르면 일반적으로 의원, 지역보건센터, 원격의료에 의해 제공되고 보건의료 인력의 경우에는 일차의료 의사(general practitioners)와 간호사, 조산사, 약사 등 일차의료 전문가에 의해 제공되고 있다.¹³⁾ 환자는 일차의료 의사에게 등록할 필요가 없이 일차의료 의사를 찾아갈 수 있고, 대체로 건강기록을 주기적으로 관리해 주는 의원을 자유롭게 선택할 수 있다. 일차 및 외래진료는 포괄적인 의료 서비스를 제공하여 환자들의 첫 번째 진료를 위한 주치의 역할을 담당한다.¹⁴⁾ 호주 통계청¹⁵⁾에 따르면 2014~2015년 호주 인구의 83%가 일차의료 의사에게 진료를 보았으며, 이는 연간 5명 중 4명 이상에 해당하는 수준이라고 볼 수 있다. 일차의료 의사가 있는 의원은 일차의료를 담당하고, 전문의가 운영하는 의원은 일차의료 의사 의뢰에 의하여 이차의료를 담당하게 된다. 의원과 병원의 구분은 외래와 입원 진료 서비스 제공의 차이인데 이를 통하여 환자의 흐름을 유도하게 되는 것이다. 또한 환자의 증증도에 따른 서비스를 제공하는 기능이 분화(급성병원, 아급성병원, 요양병원, 가정요양 포함 지역사회)되어 있기 때문에 환자의 요구에 따라 흐름이 정리될 수 있다.¹⁶⁾ 호주의 특별한 시스템 중 하나는 수술 후 전문의나 병원에 의하여 의료 서비스를 받은 환자는 추적 진료를 위하여 일차의료 의사에게 회송된다. 병원에서 수술과 일차적인 재활 치료 후 추가 치료가 필요하면 다시 일차의료 의사에게 회송되어 치료를 이어가게 된다(그림 1). 이처럼 호주의 의료 제공 체계는 기능과 역할의 분담이 전제되어 있다. 크게는 외래와 입원을 의원과 병원이 분담하고 있다. 외래는 일차의료 의사와 전문의가 분담하고 있으며, 입원은 급성기, 아급성기 및 회복기별로 기관을 달리 운영하고 있다. 따라서 환자는 기관과 의료 제공자를 선택할 때 혼란 없이 이용할 수 있는 것이다.

호주는 전국민 건강보험인 메디케어 Medicare Benefits Scheme 제도를 기준으로 의료비를 지원한다. 일차의료 의사는 문진, 검사, 상담 등 제공한 의료 서비스에 대해서 수가의 100%를 보상받고 전문의가 진료하는 환자는 일차의료 의사로부터 의뢰된 경우에만 메디케어의 적용을 받는다. 공공의료 기관인 공공병원의 진료는 모든 주민에게 무상이고, 사적

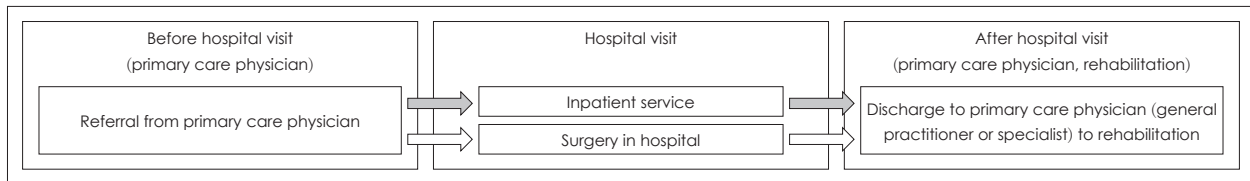


Fig. 1. Critical pathway in Australia.

인 의료 서비스는 비용을 지불한다. 따라서, 환자가 공공보험의 혜택을 받기 위해서는 응급이 아닌 경우를 예외로 문지기로서 우선 일차의료 의사의 진료를 받아야 한다. 또한 일차의료 의사가 행하는 의료 서비스에 대한 책임성 및 질 향상을 위해서 성과 인센티브 제도 Practice Incentives Program을 시행하고 있는데, 당뇨, 천식, 자궁 경부 검진 등 일차의료 영역의 직접 서비스에 대한 인센티브를 말한다. 질 높은 서비스를 제공하는 일차의료 의사의 진료 서비스에 재정적 인센티브를 부여하기 위한 프로그램이다.

마지막으로 일차의료 중심의 다학제적 팀 접근법(team care arrangement)이다. 환자는 일차의료 의사로부터 주기적인 건강검사 및 기본 진료를 받으며, 필요 시 의사와 보건 의료 전문가 간 협력 체계 아래 의료 서비스를 제공받을 수 있다. 이는 관습적인 제공이 아니라 국가적인 프로그램으로 제도화되어 있는 것으로, 환자와 의료진 모두의 적극적인 참여와 지속가능성을 높이고 통합 서비스 제공과 환자의 의료 욕구 충족이라는 두 가지 목표를 달성 가능하게 한다고 볼 수 있다.¹⁷⁾

독 일

독일은 보건의료비 지출을 합리적으로 통제하기 위하여 의료 체계를 개혁하여 일차의료와 공공보건의료 강화 방안을 마련하고 있다. 2000년대 초부터 단계적인 의료 개혁을 통하여 주치의 제도를 도입하고 일차의료 서비스 제공자의 역할이 증가하면서 통합의료의 본격적인 변화를 시작으로 주치의 제도, 질환 예방 프로그램, 통합의료 서비스에 관한 집단 계약, 지역사회 전문 간호사, 폴리클리닉(polyclinic) 등의 대표적인 제도가 시행되었다. 통합의료 체계 내에서 일차의료 서비스 인력의 역할이 증가되었고 환자 관리의 주요 보건의료 인력으로 기능하게 되었다. 질병 기금과 의료 서비스 제공자 네트워크를 만들었고, 통합의료 위한 집단 계약이 이루어지면 의료 서비스는 공급자 네트워크 내의 주요 보건의료 인력에 의해 이루어진다. 이는 치료 중심에서 건강증진 예방 정책으로의 전환을 의미하는 통합의료의 핵심적인 내용으로 일차의료 인력의 역할 증진이 요구되는 것이라고 볼 수 있다.

독일은 2004년 '법정의료보험의 현대화에 관한 법률'로 주치의 중심의 의료제도(Hausarztmodell, Hausarztzentrierte Versorgung)가 도입되었다.¹⁸⁾ 이 제도는 법정보험이 환자에게 일차의료 기관으로서 주치의 진료를 의무화하도록 하였고, 환자는 건강에 이상이 생기면 본인의 주치의에게 찾아가 상담하며 최소 1년은 최초의 주치의 진찰을 받아 주치의의 판단에 따라 전문이나 병원의 진료를 받는 것이다. 단, 환자

의 선택권을 보장하여 환자는 임의대로 자신의 주치의를 선택하도록 하였는데, 주치의를 선택하면 전문의 진료는 주치의의 의뢰를 통해서만 이용 가능하도록 제도를 설계하였다.¹⁹⁾ 주치의 제도를 통하여 환자는 다수의 공급자 중에서 의료 공급자를 선택할 자유가 있으나 일차의료 의사의 소견서 및 일차의료 기관에 등록 시 인센티브가 주어지는 가족주치의 제도로 인하여 실제적인 일차의료의 문지기 기능이 실행된다. 민간병원이 약 50%를 차지하는 공급자 경쟁구조가 구축된 상황에서 인센티브를 통해 일차의료의 선택권을 보장하는 동시에 주치의 제도를 운영하는 통합적 설계라 할 수 있다. 독일은 이차, 삼차의료 기관에서는 외래진료가 거의 없고, 전문 치료가 특화되어 있다. 법률로 의료 서비스의 주체를 의원과 병원으로 구분하였고, 의원은 주치의와 전문의로 다시 구분하고 있다. 병원은 입원 서비스를 위주로 진료해야 하며, 대학병원은 연구 목적으로만 공식 외래진료 시설을 갖추고 있다. 만약 종합병원에서 외래진료를 하고자 하는 경우, 지역 의사협회의 승인이 필요하다. 공급자 간 연계에 대하여 공공 서비스, 외래진료, 입원진료 간의 구분이 엄격한 폐쇄된 체계로 일차의료 서비스는 공공 부문이 담당하며, 이차, 삼차의료 기관과의 분야 및 단계 구별로 보완적 연계 구조를 형성하면서 주치의 중심의 통합 의료 전달 체계를 구축하고 있다.

독일의 지불 보상 체계는 공급자에 관한 규제가 강하지 않은 편인데 행위별 수가제에서 포괄수가제로 점진 전환 중이며, 지역보험계약의사협회가 관할지역 내에서 외래진료를 제공하는 보험계약 의사들에게 각자의 진료 양을 기준으로 총 보수를 분배하고 있으며 주 의료보험조합 연합회들과 17개 지역보험계약의사협회 간에 총 보수에 관한 협상이 연방 차원의 총괄 계약 내에서 이뤄진다. 총 보수는 통상적으로 인두 지급 방식으로 합의되나 개별 급여에 대한 보수는 행위별 수가를 적용하고 있다. 의료 서비스의 질 향상과 비용효과적으로 일차医료를 강화하기 위하여 주치의 제도 의무화를 도입하고 폴리클리닉 등 통합医료를 강화한 독일의 경우는 공공 의료 시스템 강화라는 유사한 목표를 가진 우리나라가 주목할 만하다.

쿠 바

쿠바는 개발도상국임에도 다른 경제 선진국에 비해 좋은 건강 수준을 자랑한다. 쿠바 보건의료는 국내는 물론이고 국제사회의 국제보건 측면에서도 다른 국가에 비하여 높은 의료 성과를 이끌어냈으며, 정책적인 측면에서도 저비용-고효율적인 성공으로 이끌었다고 평가되고 있다. 예방과 선제적인 역할을 강조하며 양질의 의료 서비스를 제공함과 동시에 의료 비용을 억제하는 의료 정책으로 국가 보건 시스템은

일차의료에 대한 접근을 기본으로 한다.²⁰⁾ 환자 중심 의료를 위해 폴리클리닉이 있고 일차의료 서비스 기능을 확립하는 것은 공공과 인구 중심의 접근을 핵심으로 하여 가족주치의 제도(family doctor and nurse programme)가 추가되면서 예방과 지역사회 중심의 예방 가능한 의료 전달 체계가 형성되었다. 일차의료에 기반을 둔 콘솔토리오(consultorio)는 의사들을 24시간 만나볼 수 있고, 지역사회의 가족주치의 개념에 따라 개인과 가족 모두를 위해 가정방문을 한다. 보건전문팀(multidisciplinary team)은 중증 문제를 가진 환자들의 특정 진료(산부인과, 노인학과)를 위해 전문의와 간호사, 사회복지사 등 보건전문가들로 구성된 그룹이며 통합의료를 제공하고 의과대학, 간호학과 학생들의 교육 및 실습도 실시한다. 한편, 쿠바 보건부는 진료 시스템의 연속을 위하여 범미주 보건기구(Pan-American Health Organization)와 함께 가족주치의 가이드라인을 제공하고 있다. 또한 일차의료 중심 체계는 전문의보다 가족주치의와 일차의료 의사를 배출하는 의학교육 시스템에도 반영되는데, 상대적으로 전문의가 많이 배출되는 다른 국가들과는 차이점을 나타낸다. 쿠바 보건부에 따르면 의료 인력 중 약 90%가 일차의료로 위한 진료에 집중하며, 의사가 담당하는 환자 수는 1인당 125명으로 세계에서 가장 낮다.²¹⁾ 콘솔토리오와 가정을 방문하는 진료 등의 일차 진료를 넘어 이차적인 검사와 전문 진료가 필요한 환자들은 진단 장비와 전문의가 있는 폴리클리닉(políclínico)으로 의뢰되고, 병원 진료가 필요하면 병원급 삼차의료 기관에 주치의를 통해 진료를 의뢰한다. 쿠바의 공공보건의료 시스템은 다수준 차원에서 조직화되어 있고 개인의 의료 욕구를 충족시키며 합리적인 의료 제공 체계를 유지하기 위하여 효율적이고, 통합된 의료 시스템을 구현하고 있다.

쿠바 일차의료의 강점은 한 명의 의사를 만나 평생을 만날 수 있고, 따라서 국민 건강의 연속성을 증가시키는 것이라고

할 수 있다. 또한 가족주치의와 보건의료 전문가로 이루어진 팀 접근법은 양질의 의료 서비스로 건강 형평성을 증진시키며, 지속적인 관리는 비용 효율성에 기여한다. 이는 사회적 계층에 관계없이 건강관리에 영향을 미치는 모든 요인을 다 수준적 접근으로 건강 형평성을 증진시키고 있으며, 나아가 건강결과의 개선과 높은 만족도를 보여준다고 평가된다.²²⁾

국내외 제도 고찰 결과

우리나라는 일차의료 기관(의원), 이차의료 기관(병원), 삼차의료 기관(상급종합병원)으로 나누었을 때, 환자의 편의에 따른 선택적 구조로 입원과 외래의 구별 없이 이용이 가능한 반면, 외국의 경우 의원은 외래 중심, 병원은 입원 중심, 상급종합병원은 중증 진료 및 연구 중심으로 분류하여 시행되고 있었다. 또한 저비용으로 강력한 일차의료로 유지하고 있는 국가들에서는 주치의 제도와 등록 방식이 사용되고 있었고 나아가 주치의 제도와 연관되어 이루어짐을 확인할 수 있었다. 우리나라와 주요국의 제도를 보면 다음과 같다(표 1).

미국의 경우 책임의료조직을 제도화하고, 지속적인 의료 전달 체계에 대한 시도와 지불 시스템을 개혁하면서 현실적인 모형으로 장기적인 개혁을 지속하고 있다. 호주의 경우 일차의료 중심의 진료 경로의 구분과 다학제적 팀 진료, 인센티브제도를 통하여 국가적으로 프로그램을 제도화하는 노력이 시도되고 있다. 독일의 경우 주치의 중심의 통합적 의료 전달 체계를 유지하면서 의료 기관의 기능이 명확하게 구분되어 보험의가 입원진료를 실시하거나 이차의료 기관인 병원이 외래 진료를 실시하는 것을 법률로 금지하지만, 폴리클리닉을 통해 통합의료의 한 형태를 기반화하고 있다. 쿠바의 경우에도 모든 수준에서 보편적인 치료를 제공하고 의료 서비스 수준을 강화하며, 가족주치의를 기본으로 한 통합 서비

Table 1. Country comparison Korea vs. major countries

	Comparison of healthcare system				
	Korea	USA	Australia	Germany	Cuba
Gatekeeper	x	x	o	o	o
	(partially existing in some institutions)	(partially existing in some plans)			
Primary care	Fee for service (partially DRG)	Fee for service (partially capitation)	Fee for service	Global budget	Free
Hospital	Fee for service (partially DRG)	Per diem, DRG	Global budget, DRG	Global budget	Cash payment for some pharmaceuticals and tests
Health care delivery system characteristics	Legislated classification of provider class	Changing to integrated care such as ACO	Clearly defined delivery system	Legislated delivery system, polyclinic	Centralized delivery system (pyramid structure)

DRG: Diagnosis Related Group, ACO: Accountable Care Organization

스 체계로 발전하기 위해 노력하고 있으며, 이는 우리나라의 일차보건의료와 공공보건의료 체계에 주는 시사점이 크다.

결 론

본 연구는 우리나라와 외국 사례를 통하여 일차의료와 공공보건의료의 현황을 비교 검토해보고 향후 발전방향을 제시하고자 하는 목적으로 실시되었다. 특히 해외 사례 중 공공보건의료개혁이 시작된 미국, 호주, 독일 그리고 쿠바 시스템을 국내의 사례를 통하여 검토함으로써 우리나라와 주요국의 공공보건의료 체계와 일차의료를 파악하고자 하였다. 주치의 제도가 현대의 보건의료 시스템 도입 초기부터 시도되어 오랜 시행 경험을 가지고 있는 외국의 사례는 주치의 제도 뿐 아니라 각국의 공공보건의료와 일차의료 시스템을 다양한 경험과 사례로 보여주었다. 다른 나라와 비교한 우리나라 일차의료와 공공보건의료의 현황을 정리하면 다음과 같다.

우리나라는 의료기관 간 개념과 역할이 정립돼 있지 않으므로 의원 간 경쟁이 심화되고, 주치의 제도가 없기 때문에 의료 전달 체계가 불확실하다. 또한 일차의료 기관 의료비 저수가 문제와 일차의료와 지역사회 건강증진 서비스의 연계 부족, 일차의료 기관과 공공보건 서비스의 교류 부족 등으로 정리할 수 있다. 즉, 우리나라는 일차의료 중심의 공공보건의료 시스템 구축이라는 측면에서 일차의료의 역할이 적었고, 상급종합병원 선호와 예방보다는 치료가 위주였음을 알 수 있다. 그 결과는 공공보건의료 시스템 약화와 국민 의료비 부담 상승으로 이어진다. 이러한 현행 체계로 인한 문제점을 일차의료와 공공보건의료의 개혁을 통하여 일차의료 수준 향상과 더불어 국민의 건강 수준을 향상하기 위한 필요성이 지속적으로 제기되어 왔다.

따라서 본 연구에서 도출한 개선 방안은 첫째, 주치의 제도 도입의 필요가 있다. 우리나라는 전문의 비율이 높기 때문에 주치의를 일반의와 가정의학과로 제한하기보다 독일, 쿠바 등 외국의 사례처럼 소아과, 내과의를 주치의로 인정하거나, 중증 환자를 위한 산부인과나 노인외과 등의 특수 질환의 전문의가 포함된 다학제팀을 구성하는 방법으로 완화한 제도를 고려할 수 있다. 이러한 방안은 과거에도 여러 차례 시도된 바 있으나 지속적인 대책으로 이어지지 않았다. 지속가능한 일차의료 및 공공보건의료를 위하여 법과 제도, 예산 확립을 통해 보건의료 전문가들의 팀 접근 및 의뢰회송 시스템 등으로 통합의료 체계를 형성하며 장기적인 측면에서 도입될 필요가 있다. 둘째, 수가 체계 개선을 통해 우리나라 의료 환경에 맞는 현실적인 일차의료 모형을 갖추는 것이다. 현행 일차의료 기관의 수가 체계가 매우 낮기 때문에 주치의

제도 등의 책임의료조직을 도입하여 성과 기반 지불 제도, 혼합형 지불 제도로 의료의 질 향상과 비용 절감을 이루어내야 한다. 의료 공급자의 동기부여를 위한 지불 개혁을 실시하면 성공적인 공공보건의료 개혁안이 도출될 것으로 기대된다. 의료 서비스의 양이 아닌 비용대비 효율적인 가치에 대비하여 지불함으로써 질과 효율성을 함께 향상시킬 수 있도록 정립된 시스템하에서 인센티브 도입도 고려할 수 있다. 결국 의료 공급자에게 동기부여를 주고 자율성이 형성되기에 긍정적 대책이라 할 수 있다. 마지막으로 의료 기관별 역할 정립을 우선으로 하고 점진적인 협진을 강화하여, 진료 연계 협력으로 인해 일차의료를 강화하고 나아가 공공보건의료 체계를 확립하는 기회가 될 수 있다.

국내 일차의료 및 공공보건의료는 계속해서 발전 대책을 마련해 왔고, 단계별 발전을 거듭하고 있다. 하지만 제한적인 방법과 속도로 국제사회의 추세와는 차이가 있다. 본 연구에서 제시하는 주치의 제도 도입, 인센티브제 등 수가 체계 개선을 위한 지불 제도 개혁, 의료기관의 역할 정립 및 연계 협력 체계 구축의 필요성이 향후 일차의료와 공공보건의료의 개혁에 사용될 수 있을 것이다.

Acknowledgments

This manuscript is based on mater thesis from Ewha Womans University Graduate School of Converging Clinical and Public Health.

REFERENCES

- 1) blog.naver.com [Homepage on the Internet]. Seongnam: NAVER [cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://blog.naver.com/mohw2016/221368993626>.
- 2) 김명희, 김철웅, 박형근, 윤태호, 임준, 정백근, 정혜주. 의료 사유화의 불편한 진실. Seoul: 후마니타스;2010.
- 3) oecd.org [Homepage on the Internet]. Paris: OECD [cited 2019 May 2]. Available from: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Better-ways-to-pay-for-health-care-FOCUS.pdf>.
- 4) Berman P, Pallas S, Smith AL, Curry L, Bradley EH. Improving the delivery of health services: a guide to choosing strategies. Washington, DC: World Bank;2011.
- 5) 서미경, 김혜련, 한영자, 선우덕, 송현종, 김남순, 황나미, 김동진, 박인철, 오희철. Measures for improving the delivery of public health care services. Sejong: Korea Institute for Health and Social Affairs;2003.
- 6) 김남순, 전진아, 김명희, 이희영, 박금령, 최지희, 손정인, 김광모. 공공보건의료의 현황과 발전방향: 지방의료원과 국립대병원 중심으로. Sejong: Korea Institute for Health and Social Affairs;2014.
- 7) OECD. OECD reviews of health care quality : Korea-raising standards. Paris: OECD Publishing;2012.
- 8) 신영수, 김용익, 강길원, 강민아, 강영호. 의료관리. Seoul: 서울대학교 출판문화원;2013.
- 9) 김우현. 지역간 의료비 지출 변이와 보건의료 재정. Sejong: Korea Institute of Public Finance;2018.
- 10) 윤강재, 하솔일, 여지영, 김진호, 신영석, 이수형. 의료전달체계 개선 논의의 경향과 과제. Sejong: Korea Institute for Health and Social Affairs;2014.
- 11) Jeong SM, Cho B. Current situation and future perspectives of primary care. Evidence and Values in Healthcare 2017;3:1-6.

- 12) Tu T, Muhlestein D, Kocot SL, White R. The impact of accountable care origins and future of Accountable Care Organizations. Washington, DC: Leavitt Partners;2015.
- 13) aihw.gov.au [Homepage on the Internet]. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare [cited 2019 May 10]. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/primary-health-care/primary-health-care-in-australia/contents/about-primary-health-care>.
- 14) Thomson S, Osborn R, Squires D, Jun M. International profiles of health care systems, 2013. New York, NY: The Commonwealth Fund;2013.
- 15) aihw.gov.au [Homepage on the Internet]. Belconnen: Australian Institute of Health and Welfare [cited 2020 May 2]. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/primary-health-care/primary-health-care-in-australia/contents/about-primary-health-care>.
- 16) Gachon University of Industry-Academic cooperation Foundation. 의료기관 간 의뢰-회송 수가 모형 개발 및 평가 연구. Wonju: Health Insurance Review & Assessment Service;2016.
- 17) 최지희. Australia's chronic disease management program and its implications for Korea. Health and Welfare Policy Forum 2015;8:118-129.
- 18) Korea Health industry Development Institute. 의료기관 기능 재정립 및 효율화 방안 연구. Cheongju: Korea Health industry Development Institute;2011.
- 19) 신호성, 이수형, 박봉희. Healthcare delivery reform for reducing health inequality. Seoul: Korea Institute for Health and Social Affairs;2012.
- 20) Keck CW, Reed GA. The curious case of Cuba. Am J Public Health 2012;102:e13-e22.
- 21) Ministerio de Salud Publica. Anuario Estadistico de Salud 2016. Habana: Organizacion Panamericana de la Salud, UNFPA, Unicef;2017.
- 22) Bhardwaj N, Skinner D. Primary care in Cuba: considerations for the U.S. J Health Care Poor Underserved 2019;30:456-467.

Administrative Claims Datasets in South Korea and Japan: A Comparative Assessment Based on Extensive Practical Experience

Haine Lee¹, Younghyun Kang¹, Ji-Hyun Lee¹, Jae-Eun Myung¹,
Liesl Strachan², Yoko Ishiguro³, and Sang-Soo Lee^{1,4}

¹Medtronic Korea Ltd., Seoul, Korea

²Global Health Policy, Reimbursement and Health Economics, Medtronic Australia Pty Ltd., Sydney, Australia

³Medtronic Japan Ltd., Tokyo, Japan

⁴Graduate School for Medical Device Management and Research, Samsung Advanced Institute for Health Science & Technology (SAIHST), Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Received June 4, 2020
Revised June 16, 2020
Accepted June 19, 2020

Address for Correspondence:

Sang-Soo Lee
Graduate School for Medical Device
Management and Research,
Samsung Advanced Institute for
Health Science & Technology
(SAIHST), Sungkyunkwan University,
534 Teheran-ro, Gangnam-gu,
Seoul 06181, Korea
Tel: +82-2-3404-7760
Fax: +82-2-562-7168
E-mail: sang.soo.lee@medtronic.com

The administrative claims datasets refer to the data that occurs when healthcare providers claim services and items of care rendered to patients from payers. The purpose of this study is to review and compare the characteristics and differences of the administrative claims data in South Korea and Japan. We compared the differences of claims data and examined the utilization of the data based on the hands-on experience of analyzing the data in both countries. The structure of claims data of both countries are comparable since they originated from similar health insurance systems in general. However, there also exist some differences: 1) institution in charge of managing claims data, 2) data access, and 3) data component. First, while the claims data in South Korea are only constructed and operated by National Health Insurance Service and Health Insurance Review and Assessment Service, those in Japan are constructed not only Ministry of Health, Labor and Welfare but also local governments, academic societies or private entities. Second, in Japan, only government officials or academic societies members can have access to the claims data while other stakeholders can access data that are constructed by private entities but not nationally representative. However, private sector is allowed to access the claims data with public Institutional Review Boards in South Korea. Lastly, unlike Korea, the Diagnosis Procedure Combination database in Japan has a unique characteristic that contains important clinical outcomes and can be analyzed together with claims data. Generating robust research using real-world datasets such as claims, clinical and Electronic Medical Records data is emerging. Based on the review of this study, to enable researchers to perform extensive research projects, policies on the use and management of medical big data need to be developed and strengthened.

Key Words Administrative claims datasets · Health insurance claims · Utilizing · DPC · National Health Insurance Service · Health Insurance Review and Assessment Service · Ministry of Health, Labor and Welfare · Medical Data Vision · South Korea · Japan.

Introduction

The National Health Insurance (NHI) in South Korea is a universal health care (UHC) system requiring mandatory participation of all healthcare providers and citizens.¹⁾ The NHI is operated under a “single payer system” supervised by the Ministry of Health and Welfare.¹⁾ As of 2018, more than 98 percent of citizens are covered by the NHI system. When the NHI system was introduced in 1977, the system was lim-

ited to business corporations with more than 500 employees. However, due to its success, the Korean government quickly expanded its scope of beneficiaries and the benefits.²⁾ In 1989, 12 years after the introduction of the NHI system, the UHC system was finally accomplished covering all citizens including government officials, school employees and employees of small and medium-sized business corporations in turn.³⁾

In comparison, Japan enacted health coverage much earlier than South Korea. Indeed, the Employee’s Health Insurance

System (EHIS) was established as far back as 1922 and a broader UHC system was introduced in 1961.⁴⁾ The health insurance system in Japan consists of several components: an 'EHIS,' a 'NHI' and a 'Long Life Medical Care System' (LLCMS).⁵⁾ The EHIS covers public officials or the employees of business corporations and their dependents, and the NHI covers self-employed, part-time employees, retirees, and the unemployed. The LLCMS covers people aged 75 or older or the disabled aged between 65 and 74.⁶⁾

In 2013, the South Korean government promoted the release and utilization of public information generated in various fields which aligned with the announcement of the '3.0 initiative,' which is a new government governance paradigm actively opening and sharing public information to create jobs and boost the economy.⁷⁾ In the same year, the National Assembly enacted and announced the "Act on Promotion of the Provision and Use of Public Data" to promote the utilization of public data from private sectors.⁸⁾ According to this act, the 'National Health Insurance Service' (NHIS, the single payer) and the 'Health Insurance Review and Assessment Service' (HIRA, an organization similar to the 'Centers for Medicare and Medicaid Services' in the United States) adopted the 'Healthcare Bigdata Open System,' an initiative that aimed to help users analyze administrative claims datasets and gradually expanded the scope and extent of healthcare related big data.⁹⁾ The various stakeholders including academia and healthcare industries can access the claims datasets.

Due to rapid increases in the aging population, the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) in Japan established the 'Japan Agency for Medical Research and Development' by benchmarking the National Institutes of Health in the United States to strengthen the competitiveness of medical and healthcare sectors by utilizing medical big data¹⁰⁾ and enacted the 'Medical Information Protection Act' to overcome legislative limitations of the 'Personal Information Protection Act' in collecting and utilizing medical information for big data establishment.¹¹⁾ Through the de-identification process of medical big data, the 'Medical Information Protection Act' is designed to enhance usability for research and development and contribute to the creation of new industries.¹¹⁾

There are many similarities in the health insurance systems of both South Korea and Japan. While there exists a difference in a way that South Korea's NHI system operates under a single payer (i.e., the NHIS), and Japan's health insurance system is operated by multiple payers as mentioned above, both countries have adopted and are operating health insurance systems that remain public. In addition, the payment system for medical care also adopts a fee-for-service (FFS) structure in both countries.^{10,12)} The benefit of the FFS system is that the

administrative medical claims data contains detailed services and items of care rendered so researchers can obtain health information of the medical environment.¹³⁾ The claims data collected and managed in a centralized healthcare system are considered highly reliable and easily utilized qualitatively and quantitatively.

As the awareness and demand for big data access and analysis in both countries continues to grow, coupled with the recent legislative changes in information policies have been gradually established, this study aims to review and compare the characteristics and differences of the administrative claims data in both countries and also examines the utilization of the data based on the extensive practical experience of analyzing the data in both countries.

Methods

Definition of administrative claims datasets

The administrative claims datasets refer to the data that occurs when healthcare providers claim services and items of care rendered to patients from payers.¹⁴⁾ In South Korea, the administrative claims datasets typically include the healthcare providers' itemized billing claims data that are reviewed by HIRA who notifies the NHIS for reimbursement of the correct medical costs of patients whose services and episodes of care were provided by the healthcare providers (Fig. 1). In Japan, there are similar administrative claims datasets and process reviewed by the Social Insurance Medical Fee Payment Fund and the Association of National Health Insurance (Fig. 2). However, while the billing processes by healthcare providers are fully computerized in South Korea, the healthcare providers in Japan still, in part, use paper documentation and the electronically processed claims data are only built up.¹⁵⁾

Claims data suppliers and types of data

Since the health insurance systems of both countries are similar, the basic structure of data is significantly comparable as well. However, differences in data suppliers, types of claims data and their characteristics still exist between South Korea and Japan.

South Korea

The claims data are collected by HIRA for claim review and transferred the reviewed data to NHIS for the payment in South Korea. Each of these public health authorities has managed the data and established their own big data open system. The two datasets have similar data structures that each contain a specification table, a disease details table, a treatment details table and a prescription table as shown in Table 1. Both

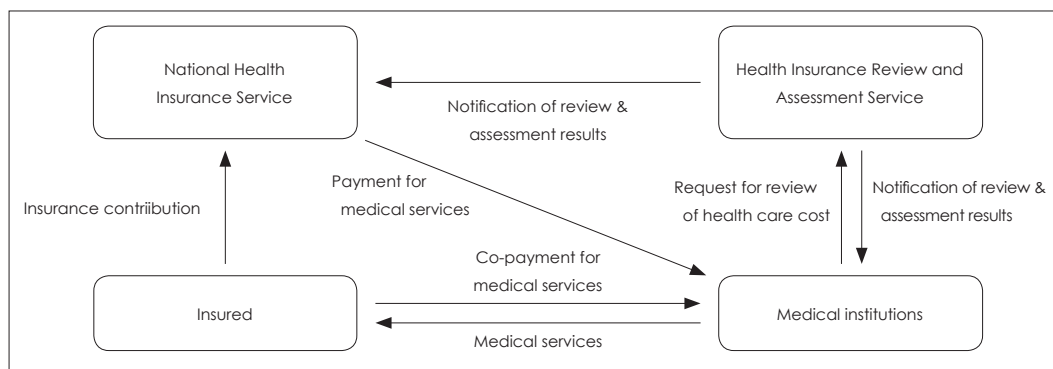


Fig. 1. Structure of the health insurance system in South Korea.¹³⁾

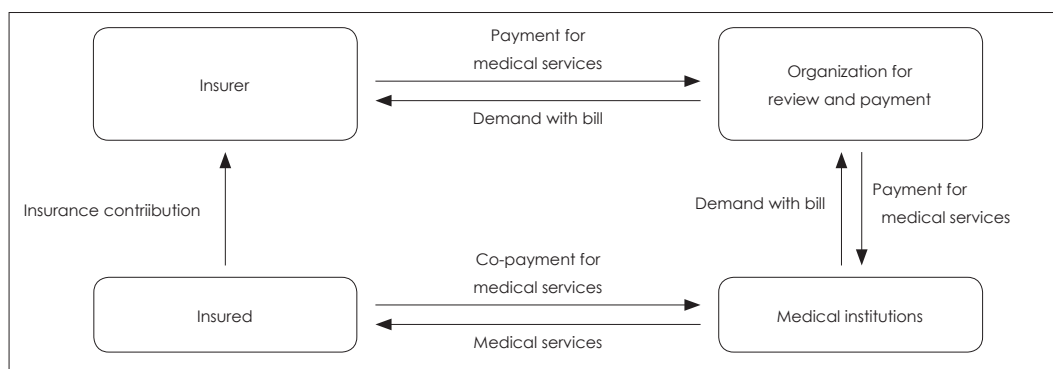


Fig. 2. Structure of the health insurance system in Japan.¹⁸⁾

are provided in two distinctive formats of:

- 1) Sample Research Database: that is randomly extracted from the total population group.
- 2) Customized Cohort Database: that fits researcher's purpose about research subjects.

The NHIS' claims data can link the information on each billing statement, the disease details, treatment and prescription information to the data on the types of NHI beneficiaries and medical check-up surveys conducted by NHIS. In addition, information on a patient's income level and residence location contained within the beneficiary qualification table enables researchers to adjust basic demographics when conducting their study, which expands the uses and generalizability of the results.¹³⁾ The Sample Research Database can be provided directly to data applicants through the postal mail after reviewing by HIRA. The NHIS supports researchers with a remote-control approach that allows applicants to use the data in their own computing environment. In comparison, obtaining data from the Customized Cohort Database requires a more formalized application process. Once approval is made after a few months of review, data are extracted, summarized and processed according to the applicant's research request and can be reviewed and analyzed only at designated Big Data Centers operated by NHIS. HIRA has a similar application process but supports re-

searchers in the academy with remote-control approach for the customized database.

While both Sample Research and Customized Cohort Database provided by the NHIS can be linked to the mortality statistics such as date and cause of death, this same data linkage cannot be performed in the HIRA databases. The customized data for each application are determined by a Data Request Review Committee at the NHIS and HIRA in accordance with internal regulations. However, there exists a difference, in that, applicants cannot access the total claims data in the Customized Cohort Database provided by NHIS while the total data provided by HIRA can be accessed. As expected, specific conditions detailing the overarching purpose of the research are required to be met before access is granted. As such, these conditions can limit the use of these data and applicants can only perform their own research by carefully selecting the appropriate database that is fit-for-purpose for their respective research questions. The characteristics and limitations of each dataset from HIRA and NHIS are described below.

The claims datasets provided by the HIRA

The Sample Research Database

Annually, HIRA releases data into four separate categories

in accordance with patient characteristics. Since 2009, HIRA has extracted about 3% of the total claimed datasets and provided 'HIRA-National Patients Sample' in which approximately data from 1.45 million patients has accumulated every year. In addition, HIRA also provides the 'HIRA-national in-patients sample,' the 'HIRA-adult patient sample' which extracts data from 20% of the adult population aged 65 or older, and the 'HIRA-pediatric patient sample' which is constructed by extracting 10% of children and adolescents claimed datasets aged under 20. All data can be selected and analyzed by third parties upon research subject and purpose. After paying a data acquisition fee, applicants can use the Sample Research Database without any further review by HIRA. However, since this database contains cross-sectional data, it is not suitable for inclusion into longitudinal studies as there is no fol-

low-up provided.

The Customized Cohort Database

As the name suggests, this database can provide specific data extracted from the population data customized to meet the research requirements requested by applicants. The applicants can form the cohorts by extracting patients suitable for the subjects of analysis through diagnosis codes, medications or medical device codes. Unlike the Sample Research Database, the Customized Cohort Database consists of patient follow-up data, allowing a longitudinal study to be performed. The Customized Cohort Database is characterized in a way that the data are extracted from the population data upon analysis requirements and delivered to the applicants without any additional filtering processes.¹⁶⁾ For instance,

Table 1. Data structure of claims data in South Korea⁹⁾

Database	NHIS	HIRA
Eligibility of the insured	Basic information: alternative serial-number ID, sex, age group, residence location, insurance type, income group, disability status, etc.	-
Medical treatment		
Specifications table	Alternative serial-number ID, sex, year of birth, year and month of death, first cause of death, second cause of death, etc.	Age, sex, type of subscription, sampling weight of the patient, medical department visited, primary diagnosis, secondary diagnosis, alternative serial-number ID, key sequence number of claims, etc.
Treatment details table	Key sequence number of claims, date of first visit/treatment, medical practice code, unit cost, total cost, daily dose, single dose, total prescription days, etc.	Medical practice code, incurred costs, key sequence number of claims, inpatient prescription data (generic name, daily dose, unit cost, total days prescribed), etc.
Disease details table	Key sequence number of claims, date of first visit/treatment, medical practice code, disease code, etc.	All diagnoses and key sequence number of claims
Prescription table	Key sequence number of claims, date of first visit/treatment, treatment type code, prescription data (generic name, single dose, daily dose, total days prescribed, etc.), unit cost, total cost, etc.	Medical practice code, incurred costs, key sequence number of claims, inpatient prescription data (generic name, daily dose, unit cost, total days prescribed), etc.
Medical institution	Medical institution data: institution's alternative serial-number ID, institution type code, location, number of beds, number of doctors, CT status, MRI status, polyethylene terephthalate status, etc.	Institution's alternative serial-number ID, location, number of beds in medical institutions, etc.
Medical checkup	Health examination data: year of examination, alternative serial-number ID, examination institution code, height, weight, waist, high blood pressure, low blood pressure, total cholesterol, high-density lipoproteins cholesterol, low-density lipoproteins cholesterol, creatinine, aspartate transferase level, alanine transaminase level, disease history, family disease history, cancer status, diabetes status, smoking status, smoking status, exercise status, etc.	-

NHIS: National Health Insurance Service, HIRA: Health Insurance Review and Assessment Service

there is an ability to identify changes in circumstances or specific trends in disease outcomes over time.

The claims datasets provided by the NHIS

The Sample Research Database

This database contains a patient cohort of approximately 1 million out of the total population by randomly extracting 2% of the total claimed datasets for policy and academic research purposes after de-identification. This process makes it impossible to identify individual subjects' ID such as social security number by extracting data. Unlike the Sample Research Database provided by HIRA, the NHIS Sample Research Database consists of longitudinal follow-up data, allowing the use of research questions requiring longitudinal study designs even if it is a sample data.

The NHIS medical check-up database

This database extracts 10% of medical check-up examinees aged 40 to 79 and then builds up the data on lifestyle and behavior based on results of the general health examination.

Other databases

These datasets include the adult patient database which is established by extracting 10% of the Korean population aged 60 or older as of 2002. The infant medical check-up database, which extracts 5% of the Korean population born between 2008 and 2012 among those who received the first to second checkups more than once, and the working women cohort database, which creates a random 5% sample of the 3.6 million female workers aged 15 to 64, as of December 2007.

The Customized Cohort Database

The NHIS Customized Cohort Database, like HIRA's comparable one, is also extracted from the total claimed datasets to meet the requirements requested by the applicants through diagnosis codes, medications and medical device codes and then provided to the applicants. The NHIS Customized Cohort Database also contains longitudinal data for each patient. However, unlike HIRA's database that provides whole claimed datasets that correspond to what the researcher requested for, the NHIS version goes through the additional extraction process to provide only a part of the total datasets after a Data Request Review Committee.¹⁷⁾

Japan

Although the claims data in Japan has similarities in design and construction to the South Korean datasets, multiple entities in Japan including the MHLW, municipal governments, public institutions, academic institutions and private enter-

prises also provide claims data. The claims data in Japan that are comparable with those of South Korea include: the national database (NDB) and the MHLW-diagnosis procedure combination (DPC) database provided by the MHLW. The data provided by municipal governments, government-funded research institutes and academia include the National Health Organization database, the DPC Study Group database and the Japanese Registry of All Cardiac and Vascular Diseases-DPC data respectively.⁶⁾ While Japan has a similar process in obtaining the data when compared to South Korea, such as the submission of a research proposal and use of an Institutional Review Boards (IRB) appraisal, it differs in that applicants are required to have a pre-consultation with the MHLW and complete a specific educational course which includes seminars about data structure, etc.

In Japan, the acquisition of data by applicants is governed through a review process conducted by selected officials from the MHLW. Currently, strict rules apply to the number of data requests that can be approved each year, which is normally only 7 to 10 applications.¹⁸⁾ Unlike South Korea which currently operates designated Big Data Centers to prohibit data from freely being taken out, the claims data in Japan are provided to the applicants by way of portable drives with no data acquisition fees. However, the accessibility of the datasets is limited. Only the following entities and groups can obtain use of this data: public officials, quasi-government organizations (for instance, public enterprises and public entities), government-funded research institutes, universities, academic research institutes, and researchers. In addition, all novel research findings originating from analysis of these data must be submitted to the MHLW in accordance with relevant regulation.⁶⁾

National database

NDB, introduced in 2011 by the MHLW, consists of the health insurance claims datasets and medical check-up data.¹⁹⁾ The medical check-up data was introduced in 2008 by the MHLW and contains the annual medical check-up results of people aged 40 to 74. The NDB database, which excludes automobile insurance and industrial accident compensation insurance, covers approximately 98% of medical service claims submitted electronically and approximately 170 million of these claims have been added annually since 2011.¹⁸⁾ The data structure, which is similar to that of South Korea, is composed of patients' de-identified ID, patient demographic variables, patient outpatient records, patient inpatient records, prescription records and dental records. Under the Personal Information Protection Act, all patient ID are de-identified and therefore cannot be linked to other data sources.

Table 2. Data structure of diagnosis procedure combination database in Japan⁶⁾

Table	Variables
Diagnosis table	Main diagnosis code, sub diagnosis code, comorbidity at the admission, complication after hospitalization, etc.
Hospital table	Hospital ID, hospital location
Patient table	Postal zip code, admission type, history of psychiatric inpatient, hospitalization through emergency room, admission date, discharging date, age, sex, weight, height, smoking history, pregnant, etc.
Clinical table	Japanese Coma Scale; TNM classification and stage for cancer; modified Rankin Scale; Hugh-Jones classifications; New York Heart Association classification; Canadian Cardiovascular Society classification for angina pectoris; Killip classification for myocardial infarction; age, dehydration, respiratory failure, orientation, systolic blood pressure scoring system for pneumonia; Child-Pugh classification for liver cirrhosis; Japanese severity classification for acute pancreatitis; the date of stroke onset; burn index; activity of daily living scores; Global Assessment of Functioning Scale; mechanical restraint for psychiatric patients; etc.
Claims table	Surgery, rehabilitation, anesthesia, duration of anesthesia (min), volume of blood transfusion (mL), medication and devices code, procedures dates, date of medication and device usage, estimated medical expenditure, etc.

MHLW-DPC database

The MHLW-DPC database was established by the MHLW as part of the launch of a quality evaluation system of hospital services for acute patients. The rapid increase in acute inpatient treatment was believed to be responsible for the surge in medical expenditures in Japan. As such, the DPC is a lump-sum payment system for acute inpatient hospitals mainly in order to evaluate care quality.²⁰⁾ In addition to the medical expenditure and the medical service information contained in the basic claims data, DPC data includes complication disease codes and patient demographic variables such as: patient height, smoking status, and history of psychiatric hospitalization, etc. One of the major benefits of DPC data is that the clinical information captured goes beyond simple claims data and makes it possible to link clinical outcomes such as New York Heart Association (NYHA) classification and the onset of strokes- as detailed in Table 2. Another characteristic of this dataset is that the patient ID can be used to link the DPC data and electronic health records data from the same hospitals. Since the implementation of this system, the representative DPC data built by the MHLW and DPC data from various specialty societies are being built.⁶⁾

Medical Data Vision database

One of datasets provided by private entities, Medical Data Vision (MDV) Co., Ltd. follows the basic claims data characteristics and includes acute hospital data from 393 hospitals, combined with DPC data. The MDV dataset has been formed using the patient table, the disease table, the act table and format 1 file (FF1) table, and each table can be linked using de-identified patient ID. Patient table is formed with de-identified patient ID and variables of start and end month of hospital data. The disease table consists of multiple variables

including date of diagnosis, 10th revision of International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) codes, name of diagnosis, and diagnosis confirmation variables. The act table includes information on patient treatment and prescriptions, such as procedure variables and date variables for the patient history, ranging from admission, treatment, prescription to discharge. The FF1 table consists of patient demographic data such as age, sex, weight or height. These tables allow individual patients to be followed up from the start to the end of study observation.^{21,22)} Moreover, it is possible to separately identify not only a part of lab test results but also hospital inpatients and outpatients.²³⁾ As the company and each hospital have a different time period of contract and date of data establishment, these characteristics are outlined in the form of a contract. The claims data suppliers and types of data available in both countries are summarized in Table 3.

Results & Discussion

Considerations for claims data analysis

Data analysis, in general, consists of four basic steps of 1) data collection, 2) data transformation, 3) data cleansing and 4) data modeling.²⁴⁾ Based on our group's extensive practical experience of analyzing NHIS and HIRA claims data in South Korea and MDV data in Japan, we present the following findings and considerations for analyzing data from both countries, as detailed in Table 4.

Data collection

South Korea

The analysis using claims data ensures time and saves the

Table 3. Suppliers of claims data in South Korea and Japan

Country	Data	Government sector	Private sector
South Korea (NHIS)	Claims data	Sample research cohort database, elderly cohort database, working women cohort database	-
	Medical checkup data	Medical check-up database, infant medical check-up cohort database	-
	Other	Customized cohort database	-
South Korea (HIRA)	Claims data	National patient sample, national inpatient sample, adult patient sample, pediatric patient sample	-
	Medical checkup data	-	-
	Other	Customized cohort database	-
Japan	Claims data	NDB database	JMDC claims database, Medi-Scope data, MDV database
	Medical checkup data	NDB database	JMDC claims database, Medi-Scope database
	DPC database	MHLW-DPC, NHO database, The DPC study group database, JROAD database	MDV database

NDB: national database, JMDC: Japan Medical Data Center, MDV: Medical Data Vision, MHLW: Ministry of Health, Labor and Welfare, DPC: diagnosis procedure combination, NHO: National Hospital Organization, JROAD: Japanese Registry of All Cardiac and Vascular Diseases, NHIS: National Health Insurance Service, HIRA: Health Insurance Review and Assessment Service

Table 4. Considerations of claims data analysis in South Korea and Japan

	South Korea	Japan (in case of MDV data)
Data collecting	<p>Patient claims data of healthcare providers in South Korea are collected</p> <p>In case of HIRA, population data are provided for all patients who have received medical care in South Korea</p> <p>In case of NHIS, data is provided after extracting sample, but as researcher can choose the extraction method, the representation of sample can be secured</p>	<p>Only claims data from hospitals contracted with MDV are collected</p> <p>Among patients who received medical care in Japan, as only patient claims data from hospitals contracted with MDV are provided and the patient follow-up research is restricted</p>
Data transforming	<p>To merge between tables other than the patient ID, statement ID exists to perform the merge of tables based on statement ID</p> <p>Since the patient ID is based on the resident registration number, a patient episode can be continued even if the patient is referring to other healthcare providers</p> <p>Can be linked to the data from other government agencies such as Statistics Korea and the National Tax Service</p>	<p>Since the statement ID does not exist, tables should be merged after considering admission and discharge date in combination</p> <p>A patient episode cannot be continued when the patient is transferring to other hospitals because the patient ID is different from claims data collected by other hospitals</p> <p>Cannot be linked to other data source</p>
Data cleansing	<p>The data are collected and managed by government agencies and there exist little errors in data input</p> <p>Little missing values exist in all data except some personal information such as income levels</p>	<p>Multiple input errors exist because additional data verification process is not taken other than database construction on MDV side</p> <p>Multiple missing values exist in clinical data and physical information such as height and weight</p>
Data modeling	<p>Demographic analysis is possible with age, sex, income levels and residence information</p> <p>Clinical data do not exist</p> <p>NHIS check-up cohort has personal physical information, but it cannot be linked to the general cohort</p>	<p>In addition to variables for records of medical service, clinical data and physical information are included</p> <p>Difficult to use the clinical data in the actual analysis since multiple missing values exist in clinical data and physical information such as height and weight</p>

NHIS: National Health Insurance Service, HIRA: Health Insurance Review and Assessment Service, MDV: Medical Data Vision

cost of primary data collection considering the characteristics of a secondary source which is collected already and used for the other research purpose.²⁵⁾ The data collected by government agencies for the purpose of claiming billing and reimbursement of medical services and also other medical items are representative of real-world medical practice, as this dataset includes data on the actual medical cares received for 98% of the population, making it substantially more reliable than electronic medical records (EMRs) or clinical study data. This dataset, therefore, enables information on covered medical expenditures to be obtained. HIRA claims data has the advantage of providing population data for study subjects only through the Data Request Review Committee. In the case of NHIS claims data, some additional data such as the data released after the study application extracted by the Data Request Review Committee are provided to the applicants. However, because the sampling methods suitable for study subjects are selected by the applicants, sufficient sample representativeness can be ensured.

Japan

Like South Korea, the claims data in Japan represent an important source of retrospective information on population health and disease that can be used to conduct timely research analyses that impact health policy and treatment decisions. The data established under government initiatives clearly demonstrates generalizability and is representative of the entire Japanese population. However, it is established only by records that are submitted through an electronic system and therefore there exists a limitation that the paper documentation submission is excluded in claims data. Approximately 8% of paper documentation out of 500 million claims was submitted according to the Social Insurance Payment Fund.²⁶⁾ For MDV data, only records of medical services and items from the healthcare providers that contracted with MDV are collected. These characteristics make it difficult to secure the representativeness of data and show a drawback of a clearly defined window period and new patients. In addition, the MDV data have another disadvantage in that the patient ID is linked with their hospital ID and is de-identified. If patients are transferred to other healthcare providers, it is difficult to follow up the patients because it is impossible to track the patient ID.

Data transformation

South Korea

Because the patient ID of claims data in South Korea is based on a de-identified resident registration number, it is possible to follow up the patient and form a continuous patient episode

even if the patient is transferred to other healthcare providers. This important characteristic of the South Korean claims data means that in addition to the patient ID, every medical history is grouped into a statement ID, making it easy to research a specific disease or treatment cohort and follow up these patients longitudinally. Another unique advantage of the South Korean claims data is that rich analysis can be conducted because the data can be built up in conjunction with the data stored in other government organizations. For instance, the cause of death data from Statistics Korea can be linked with the claims data by the NHIS. However, the claims data needs to consider various variables (for instance, start date of treatment and days of hospitalization) to form an episode of care, which causes some level of data handling. The Korea Standard Classification of Disease (KCD) is used for diagnosis codes based on the ICD codes. It is difficult to set up accurate disease definitions in the KCD codes because it is hard to confirm subordinate or secondary codes such as lesion locations compared with ICD codes. Indeed, it is highly likely that the disease codes in the KCD database are recorded for a claims purpose rather coded specifically for medical conditions, due to the nature of claims data, there exists issues related with clinical accuracy of diagnosis caused by the mismatch of main diagnosis codes and medical records.²⁷⁾ To overcome these issues, it is necessary to re-identify patients' actual diagnosed diseases through operational definitions creation for a study that considers not only the diagnosis codes but also the treatment and prescription histories together. According to the report published by HIRA in 2018, the match rate for 3-digit ICD codes out of main diagnosis codes is 80.2% for inpatients and only 44.4% for outpatients. The match rate for 3-digit ICD codes in sub-diagnosis is merely 56.4% for inpatients and 33.4% for outpatients. As the match rate is higher, it can secure quality adequacy of medical services and make wide use of healthcare data.²⁸⁾

Japan

MDV data in Japan provides data handling convenience because the variables for diagnosis dates, treatment dates, admission dates and discharge dates exist separately. The claims data use unique codes for procedures and medications, but the diagnosis codes utilize ICD codes, which makes it easy to define diseases and lesions when choosing study topics.²⁷⁾ The MDV datasets have separate variables that indicate the diagnosis confirmation in disease codes, making it is possible to conduct more reliable analyses. Similar to South Korea, it is necessary to consider the nature of medical records in an effort to form a cohort from claims data of patients with a specific disease or analyze adverse events and patient comorbidities. It is necessary to comprehensively consider and then analyze treatment and prescription variables as well as diag-

nosis codes. Because the data are constructed from the individual contracts between the company and a hospital, the MDV data cannot be followed up when patients are referred or transferred to alternative hospitals and are allocated different patient IDs during this process. In the case of MDV datasets, while patient ID information exists within an individual hospital, the variables which have the concept of statement ID in South Korea have not been constructed. Due to the lack of a statement ID as seen in South Korea, it is inconvenient that multiple variables such as patient ID, diagnosis date, treatment date, admission date and discharge date need to be considered in the process of merging date tables.

Data cleansing

South Korea

The claims data in South Korea are recognized as data that can generate accurate and reliable results. As the claims data are provided after a data cleansing process is completed by the government agencies, there are few missing values in all variables except some personal information, and there are rarely simple typos.

Japan

Data cleansing is an important step in any analysis of claims data in Japan as not including this process may impact the main outcomes of any study. In case of MDV data input by a hospital and constructed by a private company, it has been observed that there are occasionally typos in medical expenditure information. For instance, missing values in variables such as discharge date can adversely affect the outcomes of a claims data analyses as dates can play an important role in forming patient cohorts. The discharge date can have missing values because of the patients' prolonged hospitalization and the absence of the most recent data received. Therefore, a meticulous examination of the data is required before the data can be included in a study as different outcomes can be generated from researcher's data handling skillsets and study definition.

Data modeling

South Korea

As the claims data in South Korea are constructed from the nationwide use of medical services and medical care items, it has the advantage of obtaining clinically useful results by securing large enough sample sizes for the analysis of rare diseases, use of specific medications, medical devices and procedures with enough statistical rigor.²⁴⁾ As the claims data lack other demographic information except for age and sex, and

information such as blood pressure, drinking and smoking data are constructed as a separate cohort with limited data linkage, as such restrictions exist in study definition and construction of patient cohort.²⁹⁾

Japan

In case of DPC data, because this dataset includes not only the treatment history as contained in the claims data but also the specific clinical data, personal physical information and patient demographic variables, it has the advantage of supplementing the limitations seen with other claims and EMR data. Although MDV datasets also have characteristics of DPC data, these data are required to develop a rigorous study protocol and perform a data cleansing process as medical parameters are limited, and clinical variables often have missing values and input typos.³⁰⁾ Similar to the researches in South Korea, there are several research publications using MDV datasets to study about treatment patterns, utilization and cost analysis of disease or lab testing behavior, etc. For instance, a study was conducted to identify changes in monitoring behavior for hepatitis B infection and Pharmaceuticals and Medical Devices Agency alert.

Conclusion

The purpose of this study is to explore and discuss the characteristics of claims data of South Korea and Japan and identify the advantages and disadvantages of these data in both countries based on our extensive practical experience using these datasets. The claims data of both countries are similar in definition and data structure as they have originated from similar healthcare and payment systems in general. However, differences also exist. While the claims data in South Korea are only constructed and managed by the NHIS and HIRA, those in Japan are constructed mainly by the MHLW but are also provided by local governments and academic societies who collaborate to construct the datasets. Private entities in Japan also develop and provide their own datasets acquired from hospitals or payers. Most significantly, there are differences in data access between the two countries. While the health authorities in South Korea allow the private sector to access the data under the condition of obtaining public IRB approvals, the data provided by the government and academic societies in Japan can only be accessed by government officials and members of academic societies, while other stakeholders are not allowed to access to the data. While the DPC database can identify only acute inpatient records, it has substantial advantages for acute disease research because important clinical outcomes such as NYHA classifications are included in the datasets and can be

analyzed together with other elements of claims data. There is a growing global trend in many countries, including South Korea, to generate robust research using real-world datasets such as that included in claims and EMR data. International policies on the use and governance of medical big data need to be cohesive and strengthened so that future use of these datasets enables researchers to perform research projects that are both meaningful and timely in order to respond both local and global evidence gaps.

Acknowledgments

None.

REFERENCES

- 1) Kwon S. Thirty years of national health insurance in South Korea: lessons for achieving universal health care coverage. *Health Policy Plan* 2009;24:63-71.
- 2) Chun CB, Kim SY, Lee JY, Lee SY. Republic of Korea: health system review. *Health Systems in Transition* 2009;11.
- 3) Kim MS. Review on the historic change process of Medical Care Insurance administration. *Journal of Association for Korean Public Administration History* 2002;11:261-291.
- 4) Sasaki T, Izawa M, Okada Y. Current trends in health insurance systems: OECD countries vs. Japan. *Neurologia medico-chirurgica* 2015;55:267-275.
- 5) Morishima T, Lee J, Otsubo T, Imanaka Y. Association of healthcare expenditures with aggressive versus palliative care for cancer patients at the end of life: a cross-sectional study using claims data in Japan. *Int J Qual Health Care* 2014;26:79-86.
- 6) Yasunaga H, Yamana H, Rodes Sanchez M, Towse A. Data governance arrangements for real-world evidence in Japan. London: OHE consulting Report;2019.
- 7) Seo HJ, Myung SH. Policy alternatives for public data disclosure by local government: focusing on operation of public data portal site. *Journal of Korean Association for Regional Information Society* 2015;18.
- 8) law.go.kr [Homepage on the Internet]. Sejong: Korea Law Information Center [cited 2020 Apr 7]. Available from: <http://www.law.go.kr/LSW/lsInfoP.do?lsiSeq=142444#0000>.
- 9) Lee EK, Park JA, Cole A, Mestre-Ferrandiz J. Data governance arrangements for real-world evidence: South Korea. London: OHE Consulting Ltd.;2017.
- 10) Jeong A. Establishment and implications of Japan National Research and Development Organization. *The Korea Health Industry Development Institute Brief* 2015;182.
- 11) Lee SH, Oh JY. Japan's legislative trends for the use of health care big data: focusing on next-generation medical infrastructure. *The Korea Health Industry Development Institute Brief* 2018;267.
- 12) Chung H, Song M, Lee S. A comparative study on health insurance system of South Korea and Japan-revolve around out-of-pocket payments. *The Japanese Modern Association of Korea* 2011;31:209-232.
- 13) Song SO, Jung CH, Song YD, Park CY, Kwon HS, Cha BS, et al. Background and data configuration process of a nationwide population-based study using the Korean national health insurance system. *Diabetes Metab J* 2014;38:395-403.
- 14) Ferver K, Burton B, Jesilow P. The use of claims data in healthcare research. *The Open Public Health Journal* 2009;2:11-24.
- 15) nttdata.com [Homepage on the Internet]. Tokyo: NTT DATA Corporation [cited 2020 Apr 22]. Available from: https://www.nttdata.com/global/en/-/media/nttdata/global/1_files/success-stories/2019/amed.pdf.
- 16) Kim L, Kim JA, Kim S. A guide for the utilization of Health Insurance Review and Assessment Service national patient samples. *Epidemiol Health* 2014;36:e2014008.
- 17) nhiss.nhis.or.kr [Homepage on the Internet]. Wonju: National Health Insurance Sharing Service [cited 2020 Apr 22]. Available from: <https://nhiss.nhis.or.kr/bd/ay/bdaya001iv.do>.
- 18) Matsuda S, Fujimori K. The claim database in Japan. *Asian Pac J Dis Manag* 2012;6:55-9.
- 19) Katano H, Koga H, Ozeki N, Otabe K, Mizuno M, Tomita M, et al. Trends in isolated meniscus repair and meniscectomy in Japan, 2011-2016. *J Orthop Sci* 2018;23:676-681.
- 20) Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsuda S. Clinical epidemiology and health services research using the diagnosis procedure combination database in Japan. *Asian Pac J Dis Manag* 2015;7:19-24.
- 21) Wang F, Mishina S, Takai S, Le TK, Ochi K, Funato K, et al. Systemic treatment patterns with advanced or recurrent non-small cell lung cancer in Japan: a retrospective hospital administrative database study. *Clin Ther* 2017;39:1146-1160.
- 22) Udagawa Y, Ohno S, Nakagawa S, Sugimoto K, Mochizuki J. Using clinical databases to verify the impact of regulatory agency alerts in Japan: hepatitis B testing behavior after an alert regarding risk of viral reactivation. *Drugs Real World Outcomes* 2015;2:227-237.
- 23) Tanaka K, Hamada K, Nakayama T, Matsuda S, Atsumi A, Shimura T, et al. Risk for cardiovascular disease in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a large-scale epidemiological study using a healthcare database. *Springerplus* 2016;5:1111.
- 24) Xia BS, Gong P. Review of business intelligence through data analysis. *Benchmarking* 2014;21:300-311.
- 25) Kang H. National-level use of health care big data and its policy implications. *Health and Social Welfare Forum* 2016;238:55-71.
- 26) Okamoto E. Linkage rate between data from health checks and health insurance claims in the Japan National Database. *J Epidemiol* 2014;24:77-83.
- 27) Aljunid SM, Srithamrongsawat S, Chen W, Bae SJ, Pwu RF, Ikeda S, et al. Health-care data collecting, sharing, and using in Thailand, China mainland, South Korea, Taiwan, Japan, and Malaysia. *Value Health* 2012;15(1 Suppl):S132-S138.
- 28) Yonsei University. A study on the evaluation and improvement of health insurance claims disease code and medical records. Suwon: Health Insurance Review & Assessment Service;2017. Report No. G000DL1-2017-151.
- 29) Cho GJ. Clinical research using medical big data. *Anesth Pain Med* 2017;12:9-14.
- 30) Cheung S, Hamuro Y, Mahlich J, Nakayama M, Tsubota A. Treatment pathways of Japanese prostate cancer patients - a retrospective transition analysis with administrative data. *PLoS One* 2018;13:e0195789.

Cost-Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring for Type 1 Diabetes Mellitus: Systematic Review

Chong-Yeon Park¹, Nara Jang², and Hee-Sun Kim¹

¹National Evidence-based Healthcare Collaboration Agency, Seoul, Korea

²Ilsan Lake Geriatric Hospital, Goyang, Korea

제1형 당뇨병에서 연속혈당측정기 사용의 비용효과성의 체계적 문헌고찰

한국보건의료연구원¹, 일산호수요양병원²

박종연¹ · 장나라² · 김희선¹

Received May 18, 2020

Revised May 29, 2020

Accepted May 29, 2020

Address for Correspondence:

Hee-Sun Kim

National Evidence-based Healthcare

Collaborating Agency,

173 Toegye-ro, Jung-gu,

Seoul 04554, Korea

Tel: +82-2-2174-2719

Fax: +82-2-2174-4918

E-mail: hskim7336@neca.re.kr

Objectives: Continuous glucose monitors (CGM) for patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) have been reimbursed from this year. However, there not enough evidence-based studies of the use of CGM from a cost-effective perspective. Thus, more evidence-based studies on cost-effectiveness are needed to provide sufficient evidence for CGM reimbursement. The study aims to evaluate cost-effectiveness of CGM, compared to disposable materials including blood glucose monitors for patients with type 1 diabetes. **Methods:** To evaluate cost-effectiveness of CGM for patients with T1DM, four studies were extracted and analyzed. **Results:** As a result of examining the four studies, the three reported CGM is cost-effective from a societal perspective, but the other found the use of CGM is not cost-effective from a payer's perspective. The reviewed studies suggest that CGM is cost-effective if the following factors are satisfied such as more frequent use of sensor and more parents' support for pediatrics. **Conclusion:** This study added the evidence of cost-effectiveness for the CGM to the existing literature in Korea. The decision on CGM reimbursement has to be made based on benefits from the patient-centeredness and Korean-specific health policy environment from the cost-effective perspective. Further study is recommended to show the cost-effectiveness of CGM usage with recent data or data reflecting health policy in Korea.

Key Words Continuous blood glucose monitor for type 1 diabetes mellitus · Cost-effectiveness · Systematic reviews.

서 론

대한소아과학회에서 전국 15세 미만 소아 청소년을 대상으로 1995~2000년대까지 제1형 당뇨병 발생을 조사한 결과 제1형 당뇨병의 연간 발생률은 인구 10만 명당 1.36명이었다.¹⁾ 우리나라의 제1형 당뇨병 환자들의 평균 나이는 37.1세이며, 연간 1632명(10만 명당 3.28명)이 발병하고 있는데,²⁾ 그중 소아, 청소년에서 발생하는 제1형 당뇨병은 10만 명당 3.19명으로, 1995~2014년간 1년에 5.6%씩 증가하고 있다.³⁾ 제1형 당뇨병 유병기간이 15년 이상이면, 약 10%가 심각한 시각 장애를 갖게 된다. 신장 결함의 주요 원인 중 하나는 당뇨병으로 신장 질환은 당뇨병 환자의 주요 사망원인이 되기도 한다.⁴⁾

특히 소아당뇨병에 대한 사회적 관심이 최근 고조되고 있는데, 학습시설에서 채혈과 인슐린을 주사해야 하는 어린이 들은 혈당관리를 위해 연속혈당측정기와 인슐린펌프를 활용할 수 있으나 건강보험의 지원을 받지 못하여 제한적으로 사용되고 있다. 이는 인슐린펌프의 가격이 고가이며 인슐린 펌프에 사용되는 소모성 재료인 주사바늘 및 주입세트의 비용 부담이 크기 때문이다. 정부에서는 보장성 강화 대책의 일환으로 소아당뇨병과 관련하여 '편리한 혈당관리 의료기기 사용 지원 확대'를 위해 건강보험에서 지원되지 않는 연속혈당측정기, 인슐린펌프에 대한 급여 타당성 검토가 필요한 실정이다.

연속혈당측정기의 국외 보험 적용 현황을 보면, 일본에서

는 인슐린 주사를 맞는 모든 환자를 대상으로 자가혈당측정 및 연속혈당측정기에 대한 급여를 적용하고 있고, 독일과 오스트리아는 국가의 만성질환관리프로그램을 통해 제1형 당뇨병에 대한 급여를 보장한다. 미국에서는 보험사 및 지역별로 보험급여의 내용이 차이가 있지만 연속혈당측정기를 통한 혈당관리에 대해서는 평균적으로 비용의 80%를 보험사에서 부담하고 호주, 영국, 이탈리아, 스위스, 태국에서도 연속혈당측정기에 대한 보험급여를 일부 조건을 충족한 대상자들에게 제공하고 있다.

본 연구에서는 사용이 편리한 혈당관리 의뢰기기에 대한 요구가 증대함에 따라 연속혈당측정기 및 인슐린펌프 사용의 효과성과 경제적 가치에 대한 정책적 근거를 마련하고자 제1형 당뇨병 환자에 대한 연속혈당측정기 사용의 비용효과성 분석을 수행하였다. 선행문헌²⁾에서 1형 당뇨병 소아청소년 대상 연속혈당측정기 안전성, 유효성 체계적 문헌 고찰을 수행한 바 본 연구에서는 비용효과성만으로 한정하여 분석하였다.

Table 1. PICO-TS for evaluation of continuous glucose monitoring

Category	Defining a narrow question
Patients	Patients with type 1 diabetes (insulin dependence)
Intervention	Continuous glucose monitoring
Comparators	Self-monitoring of blood glucose
Outcomes	Cost-effectiveness - Quality-adjusted life year - Diabetes-related health-care cost
Time	Anytime
Study type	Cost-effectiveness Economic evaluation study

Table 2. Academic DB

	Types of DB	Website address
Domestic academic DB	KoreaMed	http://www.koreamed.org
	Research Information Sharing Service (RISS)	http://www.riss.kr
	Koreanstudies Information Study Service (KISS)	http://kiss.kstudy.com
	National Digital Library (NDSL)	http://www.ndsl.kr
	Korean Medical Database (KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr
Foreign academic DB	Ovid-Medline	http://ovidsp.tx.ovid.com
	Ovid-Excerpta Medica database (EMBASE)	http://ovidsp.tx.ovid.com
	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	http://www.thecochranelibrary.com

DB: database

Table 3. Search terms

Category	Search terms
Patients	Diabetes Mellitus, Type 1/Insulin dependent diabetes/제1형 당뇨/제1형 당뇨병
Intervention	continuous glucose monitoring/continuous glucose monitor/Flash continuous glucose monitoring/연속혈당측정기/실시간연속혈당측정기

방 법

검색 전략(PICO-TS)

이 평가는 ‘제1형 당뇨병 환자가 연속혈당측정기를 활용하여 혈당관리를 하는 것은 자가혈당측정 방법과 비교하여 비용효과성이 있는가’라는 핵심질문을 바탕으로 대상 환자, 중재법, 비교치료법, 결과변수를 선정하였다(표 1).

문헌 검색

현재 가용할 수 있는 데이터베이스의 범위 내에서 국내로 문헌을 검색하였고, 필요 시 수기 검색을 병행하였다(표 2). 문헌은 코리아메드, Ovid-Medline, Excerpta Medica database(EMBASE), Cochrane Library 등 국내외 문헌검색 데이터베이스로 검색하였고, 일차 검색일은 2019년 5월 8~23일이었으며, 이후 데이터베이스별 특성을 파악하여 사용할 검색어를 확정하여 2019년 7월 16일에 최종 검색을 완료하였다.

영문 검색어는 연속혈당측정과 관련된 기존 체계적 문헌 고찰 연구를 검토하여 결정하였다(표 3). 국내 문헌검색 데이터베이스는 검색기능이 논문의 제목, 발행처나 주제어 등과 같이 간단하여 연구문제에 맞는 문헌을 검색하는 데 어려움이 있어서 주 대상 환자와 중재법인 ‘제1형 당뇨’와 ‘연속혈당측정’에 초점을 맞추어 광범위하게 실시하고, 이후 검색된 범위 내에서 불필요한 문헌을 수작업으로 제외하였다. 국외 데이터베이스는 검색어를 다양하게 사용할 수 있기 때문에 각 데이터베이스별 특성에 따라 핵심질문의 세부 내용을 고려하여 검색어를 선정하였으며, MeSH 용어와 각 데이터베이스의 색인 구조 특성을 고려하였다.

문헌의 발간 시기는 제한을 두지 않았고, 출판여부와 상관

없이 회색문헌을 포함하여 검색하되 회색문헌은 보완자료를 참고하였으며, 학술지의 심의기준에 따라 동료심사를 거쳐 공식적으로 게재된 경우만 포함하였다. 연구유형은 호주 국립 보건의료연구위원회의 권고(National Health and Medical Research Council, 1999)를 고려하여 체계적 문헌고찰 문헌을 검토하였고, 의학중설, 사실 및 초록 등은 평가배경에 대한 보조적인 근거로 활용하였다.

문헌 선정

문헌 선정은 선택과 배제 기준을 설정하여 수행하였다(표 4). 제1형 당뇨병환자 또는 인슐린 의존형 당뇨병환자를 대상으로 한 연구, 연속혈당측정기를 활용하여 혈당관리를 실시한 연구, 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구로 하였고, 제1형 당뇨병환자 또는 인슐린 의존형 당뇨병환자를 대상으로 하지 않은 연구 등의 기준에 해당하는 연구는 배제하였다.

문헌 선택은 최종 문헌 검색이 완료된 일자로부터 최종자료를 추출할 때까지 반복적으로 실시하되, 문헌 검색 데이터베이스에서 검색된 문헌의 중복여부를 배제하고 기준에 따라 문헌을 선정하였다. 2명의 평가자가 독립적으로 제목과 초록 중심으로 문헌을 선정한 다음, 초록과 전문을 검토하여 문헌을 선정하였다.

결 과

문헌 선정 결과

비용효과성 평가를 위해 검색된 문헌은 총 1322편으로 국내 문헌 13편과 국외 문헌 1309편이었다. 검색된 문헌 중 중복 문헌 57편과 제목 및 초록 검토를 통해 1192편이 배제되었다. 다음으로 원문 검색을 통해 2차적으로 69편의 문헌이 배제되어 최종 선택된 문헌은 4편이었다(그림 1).

비용효과성을 평가한 문헌은 최종 4편이었는데(표 5), 미국 문헌 2편, 캐나다 문헌 1편, 스페인 문헌 1편이었다.⁵⁻⁸⁾ 분석 관점은 모두 지불자 관점이었고, 분석기간은 미국 문헌 1편⁵⁾을 제외하고 평생(life time)을 계산하였으나, 실제 계산된 기간은 33년, 50년 등으로 상이하였다. 중재법은 3개의 문헌⁵⁻⁷⁾은 실시간 연속혈당기와 자가혈당측정을 같이한 군을 중재군으로 자가혈당측정만 한 군을 대조군으로, 미국 문헌 1편⁸⁾만 중재요법을 연속혈당측정기와 자가혈당측정군을 비교하여 비용효과성을 살펴본 논문이었다.

문헌 검토 결과

연속혈당측정기 관련 비용효과성 평가 문헌은 4편이었다. 모두 실시간 연속혈당측정기(real time-continuous glucose monitoring, 이하 RT-CGM)를 사용하여 자가혈당측정(self-monitoring of blood glucose, 이하 SMBG)과 비교한 논문이었다. 세 문헌^{5,6,8)}은 CGM과 SMBG[또는 multiple daily injections(이하 MDI)]을 같이 하고 있는 환자를 중재군으로 하여 SMBG 단독사용군과 비교하였다. 미국 한 편의 논문⁸⁾은 CGM만 사용하는 환자를 중재군으로 하여 SMBG 단독사용군과 비교하였다. 3편의 문헌⁵⁻⁷⁾은 사회적 관점에서 incremental cost-effectiveness ratio(이하 ICER)값을 계산하였고 1편의 논문⁸⁾은 지불자 관점에서 계산하였다. 주요 결과를 보면(표 6), 한 편의 미국 논문⁵⁾에서는 ICER \$45033(USD)로 CGM(+MDI)은 비용효과적 대안이었다. 캐나다 한 편의 논문⁶⁾은 조절이 잘 되지 않는 제1형 당뇨 코호트에서의 SMBG 단독용법과 비교한 실시간 CGM(+SMBG)(G5 Mobile CGM)의 장기(50년) 비용효과성을 평가한 결과, ICER이 \$33789 CAD(\$33558~\$34079)로 비용효과적 대안이었다. 혈당이 잘 조절되지 않는 제1형 당뇨병환자(HbA1c 7.5% 이상)에서 연속혈당측정기 사용군과 자가혈당측정군을 비교한 결과,⁷⁾ 연

Table 4. Inclusion and exclusion criteria for literature selection

Catetgory	Contents
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • A study on patients with type 1 diabetes mellitus or insulin-dependent diabetes • A study on blood glucose management using a continuous glucose monitor • A study comparing a continuous blood glucose monitor with a self-monitor of blood glucose • A study in which one or more appropriate medical results have been reported
Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • A study that did not target patients with type 1 diabetes mellitus or insulin-dependent diabetes • A study that did not perform blood glucose measurement using a continuous blood glucose monitor • A study that did not compare with an appropriate comparator (self-monitor of blood glucose) • A study evaluating cost-effectiveness related to device use or blood glucose management • Non-human and pre-clinical studies • A study that is not an original article (non-systematic reviews, editorial, letter and opinion pieces, etc.) • Studies that are not published in Korean or English • Gray literature

속혈당측정기를 사용한 군이 대조군 대비 0.54 quality-adjusted life year(이하 QALY)이 개선되었고, ICER는 \$33459/QALY였다. 스페인 논문 1편⁸⁾에서는 지불자 관점에서 개인의 비용과 건강결과를 시뮬레이션하는 Markov모형을 사용하여 비용효과성 분석을 수행한 바, RT-CGM은 제1형 당뇨병 환자에 대해 ICER가 €2554723/QALY로 추정되었고, 다변

량 민감도 분석을 시행한 시나리오에서 ICER €880229/QALY였으나, 비용효과적 대안은 아니었다.

고찰

이 연구는 연속혈당측정기 사용의 비용효과성 평가 문헌

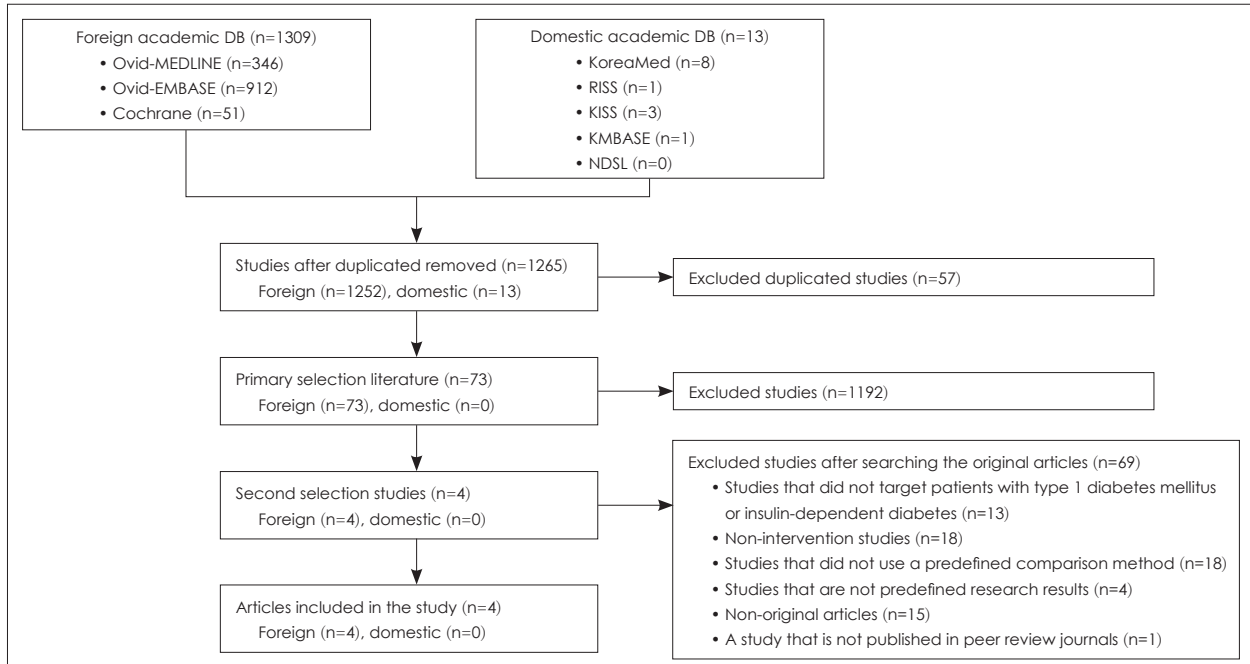


Fig. 1. Flow diagram for study selection: cost-effectiveness study using continuous blood glucose monitor. EMBASE: Excerpta Medica database, RISS: Research Information Sharing Service, KISS: Koreanstudies Information Study Service, KMBASE: Korean Medical Database, NDSL: National Digital Library.

Table 5. Selected literature characteristics and levels of evidence

Selected cost-effectiveness literature					
The first author (year)	Country	Perspective/currency	Intervention method	Comparative intervention	Devices
McQueen (2011) ⁵⁾	USA	Societal perspective/USD	CGM+SMBG	SMBG	Guardian Real-Time, MiniMed Paradigm
Chaugule (2017) ⁶⁾	Canada	Societal perspective/CAD	CGM+SMBG	SMBG	Dexcom G5 Mobile
Wan (2018) ⁷⁾	USA	Societal perspective/USD	CGM	SMBG	Dexcom G4 platinum CGM system
García-Lorenzo (2018) ⁸⁾	Spain	Payer perspective/EURO	CGM+SMBG	SMBG	Medtronic Inc.

CGM: continuous glucose monitoring, SMBG: self-monitoring of blood glucose

Table 6. Summary of cost-effective literature related to continuous glucose meters in patients with type 1 diabetes

	Intervention vs. control	Incremental QALY (lifetime)* (intervention, control)	ICER
McQueen et al. ⁵⁾	CGM+(MDI) vs. SMBG	0.523 (10.812, 10.289)	\$45033
Chaugule and Graham ⁶⁾	CGM+(SMBG) vs. SMBG	3.354 (8.382, 5.027)	\$33789 (CI: 33558–34079)
Wan et al. ⁷⁾	CGM vs. SMBG	0.540 (13.32, 12.78)	\$33459 (real-world 시나리오)
García-Lorenzo et al. ⁸⁾	CGM+(SMBG) vs. SMBG	0.046 (20.11, 20.06)	€2554723 (basic care) €880229 (multiplicative method for utilities)

*Difference (real-time-CGM – SMBG). CGM: continuous glucose monitoring, MDI: multiple daily injections, SMBG: self-monitoring of blood glucose, ICER: incremental cost-effectiveness ratio, QALY: quality-adjusted life year, CI: confidence interval

4편에 대한 분석 결과, 경제성 평가의 관점에 따른 결론을 도출되었음을 확인할 수 있었다. 이는 경제성 모델에 따른 결론의 차이가 상이할 수 있고 경제성 평가 결과에 대한 국가별 의사결정이 상이할 수 있음을 시사한다. 이에 우리나라 상황에 따른 연속혈당기 사용에 대한 경제성 분석이 필요한 것으로 사려된다. 추가적으로 몇몇 논문에서 실시간 연속혈당측정기의 추가적 이득(저혈당 에피소드 감소,⁹⁾ 라이프스타일 자가모니터링 가능,¹⁰⁾ 약리학적 개입과 라이프스타일 개입¹⁰⁾ 둘 다를 위한 지원도구로 활용 가능성¹⁰⁾을 센서 사용량과 혈당조절과의 관련성을 통해 살펴본 결과, 젊은 연령층의 환자보다 성인에서 연속혈당측정기의 혈당관리 효과가 좋게 나타나는 것은 성인이 센서 사용이 많기 때문일 수 있다. 최근 논문들에서 저혈당의 효과와 삶의 질 등의 개선, 센서 사용량에 따른 효과 등과 함께 환자 생활습관 증대에 있어서 편익이 있음을 보고하고 있는 바, 정책적으로 환자 중심의 편익을 고려한 의사결정을 수행할 필요가 있을 것이다. 뿐만 아니라, 선행연구⁹⁾의 제안에 따라 현재 연속혈당측정기 기술이 발전하고 있음으로 간헐적 판독 방법이 가능한 기계를 사용함으로써 센서 비용 감소와 장치 착용 불편함 감소가 가능한 형태를 고려하는 환자의 편익을 극대화하는 방향으로 정책적 의사결정이 필요할 것이다.

그런데 본 연구는 체계적 문헌고찰 연구들에 대한 체계적 문헌 고찰연구(review of systematic reviews)이기 때문에 몇 가지 해석에 주의를 필요로 하는 제한점이 있다. 첫째, 연구에서 검토된 체계적 문헌고찰들에서 선택된 연구들이 서로 1회 이상 중첩되어 있고, 중첩된 연구들이 가지는 통계적 효과가 과대 해석될 수 있으므로 해석에 유의해야 하며, 포함된 일차연구들에 대한 결과 결합과정을 별도로 수행하여야 한다는 점을 감안하여 향후 고혈당, 저혈당(야간 저혈당 포함)을 비롯한 삶의 질, 비용효과성 분석 등의 추가 연구를 토대로 한국인의 특성에 맞는 근거 마련이 필요할 것이다.

결 론

본 연구에서는 사용이 편리한 혈당관리 의료기기에 대한 요구가 증대함에 따라 연속혈당측정기 및 인슐린펌프 사용의 효과성과 경제적 가치에 대한 정책적 근거를 마련하고자 제1형 당뇨병 환자에 대한 연속혈당측정기 사용의 비용효과성 분석을 수행하였다. 문헌 검토 결과, '제1형 당뇨병 환자가 연속혈당측정기를 활용하여 혈당관리를 하는 것은 자가혈당 측정 방법과 비교하여 비용효과성이 있는가'라는 핵심질문을 바탕으로 대상 환자, 중재법, 비교치료법, 결과변수를 선정하였다.

최종 선택된 문헌은 4편으로 모두 실시간 연속혈당측정기(RT-CGM)를 사용하여 자가혈당측정(SMBG)과 비교한 논문이었다. 연속혈당측정기 사용의 비용효과성 평가 문헌 4편에 대한 분석 결과, 사회적 관점으로 수행된 연구들에서는 연속혈당 측정기가 비용효과적 대안인 것으로 평가되었지만, 지불자 관점에서 수행된 1개 연구에서는 비용효과적 대안이 아닌 것으로 평가되었다. 비용효과적이지 않은 1개 문헌⁸⁾의 ICER는 €880229/QALY였는데, 최근 문헌을 포함하지 않고 있고 저혈당 및 케톤산증 등에 의한 응급실 방문 또는 입원 비용을 고려하지 않은 점, 최근 기기 사용을 포함하지 않음 등을 문제점으로 지적된 바 있다. 이 논문에서 제안한 문제점을 수정한다면, 연속혈당기 사용이 비용효과적 대안일 수도 있으므로 우리나라의 상황을 고려한 정책적 의사결정이 필요해 보인다.

Acknowledgments

이 논문은 한국보건 의료 연구원의 연구비로 수행된 연구임을 밝혀드립니다(NR19-001-26/제1형 당뇨병에서 연속혈당측정기 사용의 비용효과성의 체계적 문헌고찰).

REFERENCES

- 1) Shin CH. Type 1 diabetes mellitus. Korean Journal of Pediatrics 2002;45:1181-1191.
- 2) Song SO, Song YD, Nam JY, Park KH, Yoon JH, Son KM, et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Korea through an investigation of the national registration project of type 1 diabetes for the reimbursement of glucometer strips with additional analyses using claims data. Diabetes Metab J 2016;40:35-45.
- 3) Kim JH, Lee CG, Lee YA, Yang SW, Shin CH. Increasing incidence of type 1 diabetes among Korean children and adolescents: analysis of data from a nationwide registry in Korea. Pediatr diabetes 2016; 17:519-524.
- 4) Frieden TR. CDC health disparities and inequalities report-United States, 2013. MMWR supplements 2013;62:1-2.
- 5) McQueen RB, Ellis SL, Campbell JD, Nair KV, Sullivan PW. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring and intensive insulin therapy for type 1 diabetes. Cost Eff Resour Alloc 2011;9:13.
- 6) Chaugule S, Graham C. Cost-effectiveness of G5 Mobile continuous glucose monitoring device compared to self-monitoring of blood glucose alone for people with type 1 diabetes from the Canadian societal perspective. J Med Econ 2017;20:1128-1135.
- 7) Wan W, Skandari MR, Minc A, Nathan AG, Winn A, Zarei P, et al. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring for adults with type 1 diabetes compared with self-monitoring of blood glucose: the DIAMOND randomized trial. Diabetes Care 2018;41:1227-1234.
- 8) García-Lorenzo B, Rivero-Santana A, Vallejo-Torres L, Castilla-Rodríguez I, García-Pérez S, García-Pérez L, et al. Cost-effectiveness analysis of real-time continuous monitoring glucose compared to self-monitoring of blood glucose for diabetes mellitus in Spain. J Eval Clin Pract 2018;24:772-781.
- 9) Wojciechowski P, Ryś P, Lipowska A, Gawęska M, Małecki MT. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. Pol Arch Med Wewn 2011;121:333-343.
- 10) Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. Diabetol Metab Syndr 2013;5:39.

Comparative Effectiveness of Sodium Hyaluronate and Carboxymethylcellulose for Dry Eye Syndrome: A Systematic Review

Ji Jeong Park, Minjoo Kang, and Sangjin Shin

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea

히알루론산 나트륨과 카복시메틸셀룰로스 점안제의 임상적 효과성 비교: 체계적 문헌고찰

한국보건의료연구원

박지정 · 강민주 · 신상진

Received March 19, 2020

Revised May 19, 2020

Accepted May 20, 2020

Address for Correspondence:

Sangjin Shin

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 173 Toegyero, Jung-gu, Seoul 04554, Korea

Tel: +82-2-2174-2750

Fax: +82-2-725-4917

E-mail: jshin@neca.re.kr

Objectives: Through a systematic review, we aimed to compare the effectiveness of sodium hyaluronate (SH) eye-drops and carboxymethylcellulose (CMC) in patients with dry eye syndrome.

Methods: A comprehensive search was performed in three foreign databases (MEDLINE, Embase, and CENTRAL) and five Korean databases up to March 2019 for a systematic review. We included studies that reported tear break-up time (TBUT) or Schirmer's test results from clinical studies that compared SH eye-drops and CMC. A meta-analysis using random-effects model was conducted to consider the heterogeneity among the studies. **Results:** Nine studies (10 comparisons) across 754 subjects were selected. Among those, eight studies used randomized control trials (RCTs). The results of a meta-analysis on TBUT showed no statistically significant difference between SH eye-drops and CMC [mean difference (MD) -0.47; 95% confidence interval (CI) -1.11, 0.18], and on Schirmer's test (MD 0.39; 95% CI -0.71, 1.49). No significant differences between the two groups were found on corneal staining score [standardized mean difference (SMD) -0.10; 95% CI -0.31, 0.12], conjunctival staining score (SMD -0.12; 95% CI -0.34, 0.11), and symptom score (SMD -0.00; 95% CI -0.18, 0.17). **Conclusion:** Compared with SH and CMC eye-drops, result of this meta-analysis provides evidence that both medicines were found to have no significant differences in all major results that measure the effectiveness of clinical treatment in dry eye syndrome.

Key Words Dry eye syndrome · Sodium hyaluronate · Carboxymethylcellulose · Systematic review.

서론

안구건조증은 안구 표면의 다인성 질환으로 눈물막의 항상성이 상실되고 여러 안과적 증상을 동반하여 눈에 불편함을 야기한다.¹⁾ 성인의 약 10~20%에서 증상을 호소할 정도로 매우 흔한 안과 질환이며, 국내에서도 많은 수의 환자가 안구건조증으로 안과 진료를 받고 있다. 19세 이상 성인의 유병률이 13.5%로 보고된 바 있으며,²⁾ 2013~2017년 동안 안구건조증으로 의료이용을 받은 환자 수가 연평균 2.1% 증가하여³⁾ 2019년에는 환자수가 237만 명에 달한다.⁴⁾

안구건조증의 치료 목표는 환자의 증상을 경감시키고 동

반되 안구표면의 손상을 개선시킴으로써 환자의 삶의 질을 향상시키는 데 있다. 이때 일반적인 치료법으로 인공눈물이 기본적으로 사용되며, 현재 인공눈물 점안제는 매우 다양한 성분과 농도의 제제가 시판되고 있어 환자 특성 및 증상에 따라 적절한 약제의 선택이 필요하다. 국내에서 가장 흔하게 사용하는 인공눈물은 히알루론산 나트륨 제제와 카복시메틸셀룰로스 나트륨(carboxymethylcellulose, 이하 CMC) 제제 두 가지가 대표적이다.⁵⁾ 2007년 Dry Eye Workshop에서 안구건조증 분류 1단계부터 히알루론산 나트륨과 CMC 계열 인공눈물의 사용을 권장하고 있다.⁶⁾

안구건조증의 질병부담 증가로 인해 이 두 약제의 건강보

험 청구금액이 2018년 기준 1000억 원이 넘는 정도로 의료제정에 대한 부담으로 이어지면서 최적의 치료법을 확인할 필요성이 증가하고 있다. 안구건조증에서 인공눈물 사용에 있어 최적의 치료법을 확인하고자 하는 선행연구들⁷⁻⁹⁾이 다수 있었다. Ang 등⁷⁾과 Kong 등⁹⁾은 안구건조증에서 인공눈물의 치료효과를 평가한 선행연구들의 결과들이 일관되지 않으며 연구들 간의 이질성 및 연구설계의 한계점을 지적하였다. Song 등⁸⁾은 가장 일반적으로 사용되는 CMC와 히알루론산 점안제를 5편의 randomized controlled trial(251명 환자)를 기준으로 비교하였다. Tear break-up time(이하 TBUT) 기준에서 CMC가 히알루론산 점안제보다 효능이 우수한 경향을 확인할 수 는 있었으나 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 없었으며[standardized mean difference(이하 SMD): -0.452, 95% confidence interval(이하 CI): -0.911, 0.007] 이는 안구건조증을 측정하는 여러 결과지표 중 TBUT만 포함한 한계점과 연구들간의 이질성에 기인한 결과로 해석하였다.

따라서 본 연구에서는 체계적 문헌고찰을 통해 히알루론산 점안제와 CMC를 객관적, 주관적인 주요 결과지표 TBUT, 쉬르머 검사, 각결막염색 점수, 안구건조증 증상 점수를 기준으로 임상적 효과성을 비교하고자 한다.

방 법

문헌 검색

체계적 문헌고찰을 통해 안구건조증 환자에서 히알루론산 나트륨(sodium hyaluronate)과 CMC 점안제의 임상적 효과성을 비교하기 위하여 국외의 3개 데이터베이스(Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, Cochrane Library) 및 국내 5개 데이터베이스(KoreaMed, KMBASE, RISS, KISS, NDSL)를 이용하여 검색을 수행하였다(최종 검색일: 2019년 3월 19일). 문헌 검색은 'dry eye syndromes'와 'sodium hyaluronate' 용어 조합을 기본으로 MeSH term, 논리연산자, 절단어 등의 기능을 적절히 활용하여 포괄적 검색이 가능하도록 하였다. 검색 시 출판 연도, 언어 및 연구설계 등의 제한은 하지 않았다.

문헌의 선택배제

관련 문헌의 선별을 위해 사전에 정의된 선택·배제 기준에 따라 세 명의 연구자(JJP, MJK, SJS)가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택배제는 제목과 초록을 토대로 본 연구 주제와 관련성이 없다고 확인된 문헌들을 배제하였고, 2차 선택배제 과정에서는 문헌의 원문을 검토하여 본 연구의 핵심질문에 적합한 문헌을 최종적으로 선정하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제3자와의 논의를 통해 의견일치를 이루었다. 문

헌의 선택기준은 1) 안구건조증 환자를 대상으로 수행된 연구, 2) 히알루론산과 CMC 점안제를 비교한 연구, 3) 사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고한 연구(특히, TBUT 또는 쉬르머 검사 결과를 포함한 연구), 4) 비교연구(무작위배정, 비무작위배정, 코호트 등) 설계이다. 전임상시험이거나 원저가 아닌 연구, 한국어 및 영어 이외의 언어로 출판된 연구 문헌은 제외하였다.

자료추출 및 비뚤림 위험 평가

자료추출은 사전에 확정된 자료추출 서식을 활용하여 세 명의 검토자가 독립적으로 수행하고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 논의하여 합의하도록 하였다. 추출한 주요 내용은 연구설계, 출판 연도, 연구대상자 특성 등 연구의 일반적 특성과 사전에 정한 임상적 효과성 관련 연구결과값이었다.

문헌의 비뚤림 위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias 도구¹⁰⁾를 사용하여 개별 연구의 비뚤림 위험을 평가하였으며 이 경우도 세 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견 합의를 이루었다.

자료분석

최종 선정된 문헌은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하고 불가능한 경우 질적 검토(qualitative review)를 수행하였다. 연구방법론에 따라 문헌 간 이질성이 높은 연구는 변량효과모형(random effect model)을 사용하여 통합추정치[mean difference(이하 MD), SMD]를 산출하였다. 메타분석 시 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 통계량이 0~25%는 이질성이 나타나지 않은 것으로, 25~50%는 낮은 수준, 50~75%는 중등도 수준, 75~100%는 높은 것으로 해석하였다.

결 과

문헌선정결과

국내외 데이터베이스를 통해 총 1379편(국내 417편, 국외 962편)의 문헌이 검색되었으며, 중복문헌을 제거한 후 남은 831편을 대상으로 문헌 선택배제를 진행하였다. 제목 및 초록 검토를 통한 1차 선택배제 과정을 통해 124편이 선별되었으며, 선별된 문헌의 원문 검토를 통해 최종 9편의 문헌을 선택하다(그림 1).

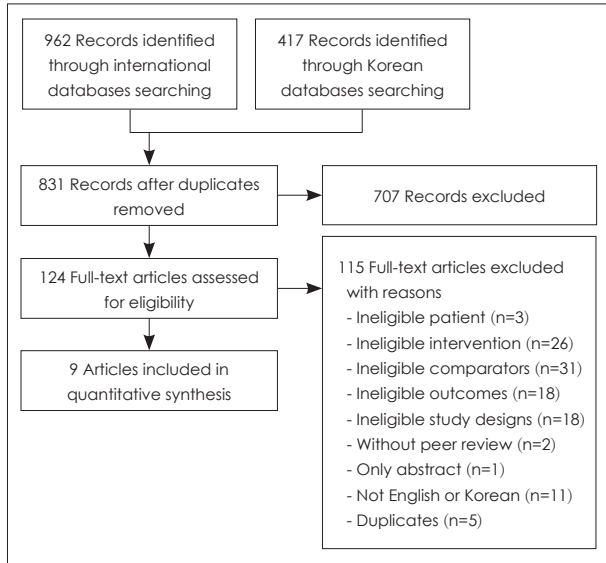


Fig. 1. Flow diagram for study selection.

선택문헌의 일반적 특성

히알루론산 나트륨 점안제와 CMC 점안제를 비교한 연구는 총 9편으로, multi-arm study가 포함되어 있어 비교조합은 10개에 해당되었다. 모두 2000년 이후 출판된 문헌으로, 다수(7편, 77.8%)의 연구는 2010년 이후에 출판되었고, 연구수행 국가별로 유럽(프랑스, 영국 등)이 6편(66.7%), 대한민국 2편(22.2%), 캐나다 및 호주 1편(11.1%)이었다. 대부분(8편, 88.9%)의 연구가 무작위배정 임상시험이었고 1편만 비무작위배정 비교임상연구로 수행되었으며, 무작위배정 임상시험 중 1편이 교차연구(cross-over) 설계로 수행되었다. 연구대상자는 모두 안구건조증으로, 총 754명의 환자가 포함되었다. 추적관찰기간은 최소 1개월에서 최대 3개월까지였으며 7편(77.8%)의 문헌은 민간 기업(제약회사)의 연구비 및 의약품 지원을 받아 수행된 것으로 확인되었다(표 1).

비뚤림 위험 평가결과

최종 선택된 문헌의 비뚤림 위험은 그림 2와 같다. 전체 9편의 문헌 중, 1편의 연구를 제외한 대부분의 연구가 무작위배정 임상시험으로 수행되었으나 '무작위 배정순서 생성' 및 '배정순서 은폐'와 관련된 내용에 대해서 제대로 보고하고 있지 않아 해당 비뚤림에 대한 위험은 불확실(unclear)이 가장 높은 비중으로 나타났다(77.8%). 7편(77.8%)의 연구에서는 연구자 눈가림만 수행되었다고 명시되거나, 연구참여자에 대한 눈가림이 수행되지 않았다고 언급되고 있어 '연구참여자와 연구자에 대한 눈가림'에 대한 비뚤림 위험이 높음(high)으로 나타났다. 대부분의 연구는 연구 프로토콜이 존재하지 않았지만 연구방법에 언급된 주요 결과지표에 대해 연구결

Table 1. Characteristics of the included studies

Author	Year	Country	Study design		Criteria	Participants		I	C	Follow-up period	Research funding		
			RCT	Cross over		Total	I/C					I	C
Groß et al. ¹¹⁾	2018	France	O	X	Moderate DED	80	41	39	55.8	0.1% HA	0.5% CMC	35, 84 days	O (Ursapharm)
Essa et al. ¹⁸⁾	2018	United Kingdom	O	O	Symptomatic dry eye	50	50	50	60.8	0.15% SH	0.25% CMC	4 weeks	O (Unfunded but drugs were provided)
Simmons et al. ¹⁹⁾ (A)	2015	Canada,	O	X	Mild-to-severe symptoms,	101	104	104	60.0	0.1% HA & 0.5% CMC	0.5% CMC	30, 60, 90 days	O (Allergan)
Simmons et al. ¹⁹⁾ (B)		Australia											
Baudouin et al. ²⁰⁾	2012	France	O	X	signs of dry eye	77	37	40	60.0	0.5% CMC	OsPr-CMC	35 days, 3 months	O (Allergan)
Lee et al. ¹⁵⁾	2011	Korea	O	X	Dry eye disease	65	32	33	56.8	0.18% SH	0.5% CMC	4, 8 weeks	O (Alcon)
Sanchez et al. ¹³⁾	2010	Spain	O	X	Mild to moderate dry eye disease	15	8	7	38.0	0.1% SH	0.5% CMC	1 month	O (Allergan)
Benelli et al. ²¹⁾	2010	Italy	O	X	Dry eye syndrome	40	20	20	62.5	0.15% SH	Sodium carmellose	30 days	O (Abbott)
Kim and Joo ²²⁾	2008	Korea	X	X	Mild, dry, irritated eyes	100	50	50	-	0.25% SH	0.5% CMC	1, 2, 3 months	Not mention
Brignole et al. ¹²⁾	2005	France	O	X	Dry eye	22	11	11	38.5	0.1% SH	0.5% CMC	7, 28, 56 days	Not mention
					Moderate dry eye				63.3	0.18% SH	1% CMC		

CMC: carboxymethylcellulose, DED: dry eye disease, HA: hyaluronic acid, RCT: randomized controlled trial, SH: sodium hyaluronate, OsPr: osmoprotective, I: intervention, C: comparator

과를 보고하고 있어 '선택적 결과보고'에 대한 비풀림 위험 낮음(low)이 8편(88.9%)으로 가장 높게 나타났다.

눈물막파괴시간(TBUT)

눈물막파괴시간(TBUT)을 보고하고 있는 6편(비교조합 6개)의 연구를 메타분석한 결과, 히알루론산 점안제군과 CMC군은 눈물막파괴시간에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(MD -0.47; 95% CI -1.11, 0.18)(그림 3). 추가로 중등도 이상의 안구건조증 환자를 대상으로 수행된 2편의 연구

를^{11,12)} 민감도 분석한 결과 역시, 두 약물 간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(MD -0.26; 95% CI -1.17, 0.66).

쉬르머 검사(Schirmer's test)

쉬르머 검사(Schirmer's test) 결과를 보고하고 있는 2편(비교조합 2개)의 연구를 메타분석한 결과, 히알루론산 점안제군과 CMC군은 쉬르머 검사 결과에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(MD 0.39; 95% CI -0.71, 1.49)(그림 4).

각막염색 점수(corneal staining score)

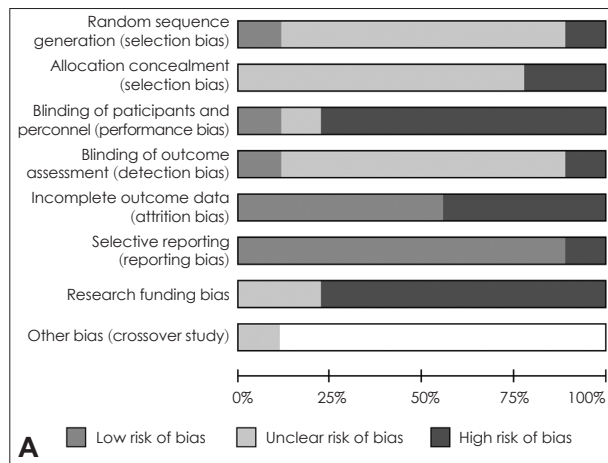
각막염색 점수(corneal staining score) 결과를 보고한 5편(비교조합 5개)의 연구를 메타분석한 결과, 히알루론산 점안제군과 CMC군은 각막염색점수에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(SMD -0.10; 95% CI -0.31, 0.12)(그림 5). 추가적으로, 연구결과 보고형태 차이에 기인하여 발생할 수 있는 이질성을 고려하고자, 치료 후 결과값(final value)을 보고한 3편(SMD -0.10; 95% CI -0.39, 0.19)과 치료 전후 변화량(mean change)을 보고한 2편(SMD -0.09; 95% CI -0.42, 0.24)의 연구를 나누어 각각의 결과를 확인했을 경우에도 동일한 결과를 확인할 수 있었다.

결막염색 점수(conjunctival staining score)

결막염색 점수(conjunctival staining score) 결과를 보고한 4편(비교조합 4개)의 연구를 메타분석한 결과, 히알루론산 점안제군과 CMC군은 결막염색점수에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(SMD -0.12; 95% CI -0.34, 0.11)(그림 6).

증상 점수(symptom score)

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)(그림 7).



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Research funding bias	Other bias (crossover study)
Baudouin et al. ²⁰⁾	?	-	-	+	-	-	-	
Benelli et al. ²¹⁾	?	?	-	?	+	+	-	
Brignole et al. ¹²⁾	?	?	-	?	-	+	?	
Essa et al. ¹⁸⁾	?	?	-	?	+	+	-	?
Groß et al. ¹¹⁾	?	?	-	-	+	+	-	
Kim and Joo ²²⁾	-	-	?	?	-	+	?	
Lee et al. ¹⁹⁾	?	?	-	?	-	+	-	
Sanchez et al. ¹³⁾	?	?	-	?	+	+	-	
Simmons et al. ¹⁹⁾	+	?	+	?	+	+	-	

Fig. 2. Assessment of risk of bias. A: Risk of bias graph. B: Risk of bias summary.

고 찰

본 연구에서는 체계적 문헌고찰을 통해 안구건조증 치료에서 주요 결과지표인 눈물막파괴시간, 쉬르머 검사, 각막염색 점수, 결막염색 점수, 안구건조증 증상 점수를 기준으로 히알루론산 나트륨 점안제와 CMC 간의 임상적 효과를 비교한 결과, 두 군 간의 차이가 있다는 근거를 확인할 수 없었다. 이는 기존 연구에서⁸⁾ 눈물막파괴시간이 가장 적합한 측정지표로 해당 지표만을 기준으로 비교하였지만, TBUT은 단독으로 치료 효과를 완전히 반영하지 못할 수 있다고 지적한

한계점을 개선한 결과이다. 또한 본 연구에서는 선행연구들에서 지적된 연구들간의 이질성^{7,9)}도 비교군을 CMC로 제한하여 크게 문제되지 않는 수준인 것으로 나타났다. 그럼에도 불구하고 여전히 일차 연구 단위에서 존재하는 이질성은 Sanchez 등¹³⁾에서 두 군의 평균 연령에 있어 유의한 차이가 확인되었고($p < 0.005$), 해당 연구에서만 히알루론산 점안제가 유의하게 좋은 결과를 나타내고 있는 데서 기인한 것으로 보인다. Sanchez 등¹³⁾의 연구를 제외한 연구결과에서 이질성은 확인되지 않았다(MD -0.17; 95% CI -0.62, 0.27; $I^2=0\%$).

추가로 히알루론산 나트륨을 CMC, 히알루론산 나트륨과 치료기전이 동일한 모든 수분보충제들을 포함하여 치료 효과를 비교하였을 때에도 동일한 결과임을 확인할 수 있었다.¹⁴⁾ 인공눈물의 안전성은 이미 일반의약품으로 사용할 수 있을 정도로 사용에 있어 큰 문제가 되지 않는 수준으로 본 연구에서는 안전성에 대한 결과지표를 포함하지 않았다. 인공눈물이 안전하다고 알려져 있지만 점안제의 경우 일반적으로 장기간 사용하거나 과량 사용할 경우 안구표면 독성을 야기할 수 있으므로 안전성 지표를 포함한 일부 연구들을

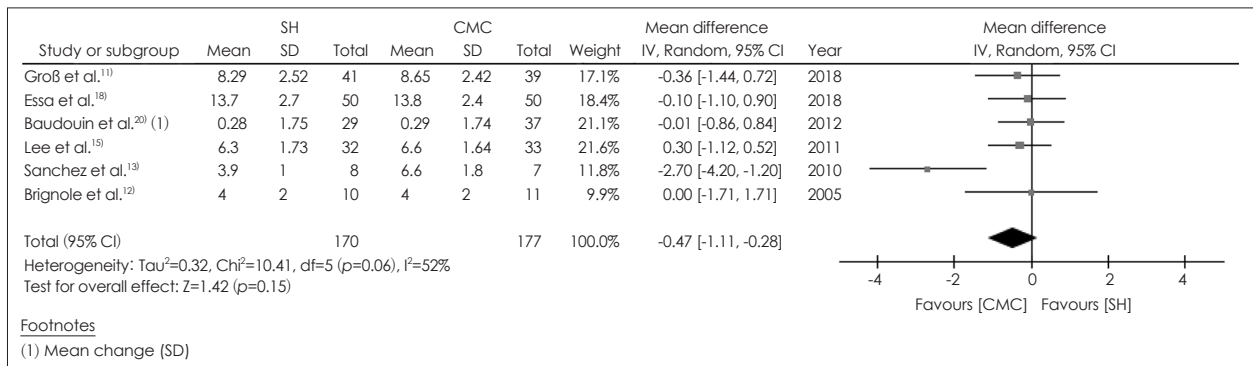


Fig. 3. Tear film break-up time of SH and CMC. SD: standard deviation, CI: confidence interval, CMC: carboxymethylcellulose, SH: sodium hyaluronate.

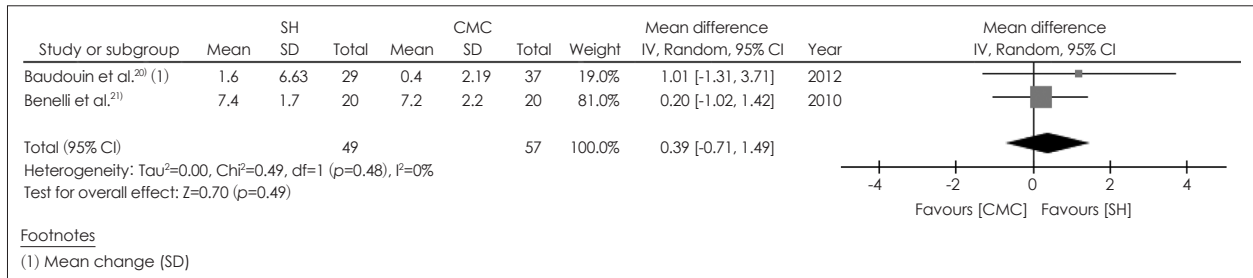


Fig. 4. Schirmer's test of SH and CMC. SD: standard deviation, CI: confidence interval, CMC: carboxymethylcellulose, SH: sodium hyaluronate.

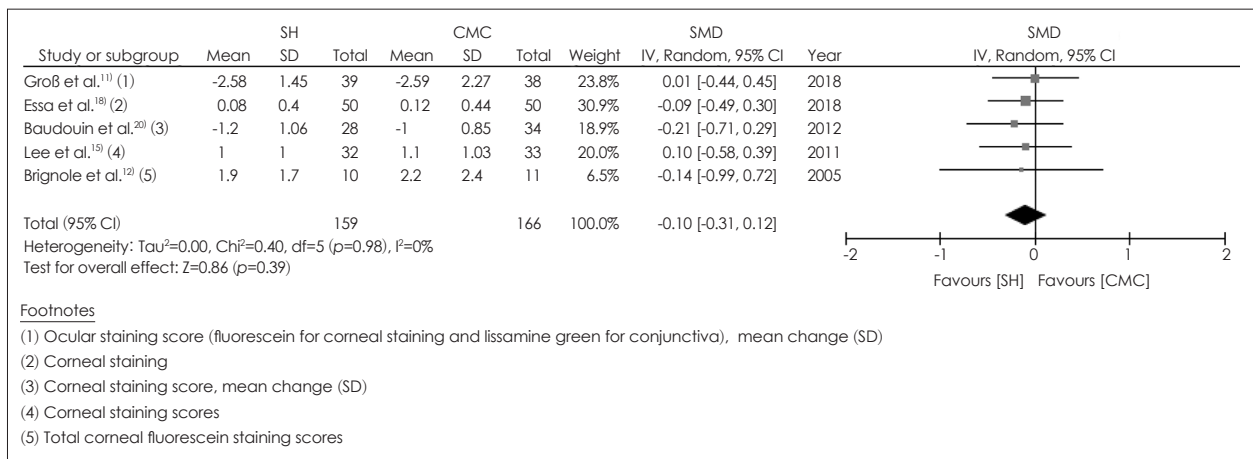


Fig. 5. Corneal staining score of SH and CMC. SD: standard deviation, CI: confidence interval, CMC: carboxymethylcellulose, SH: sodium hyaluronate, SMD: standardized mean difference.

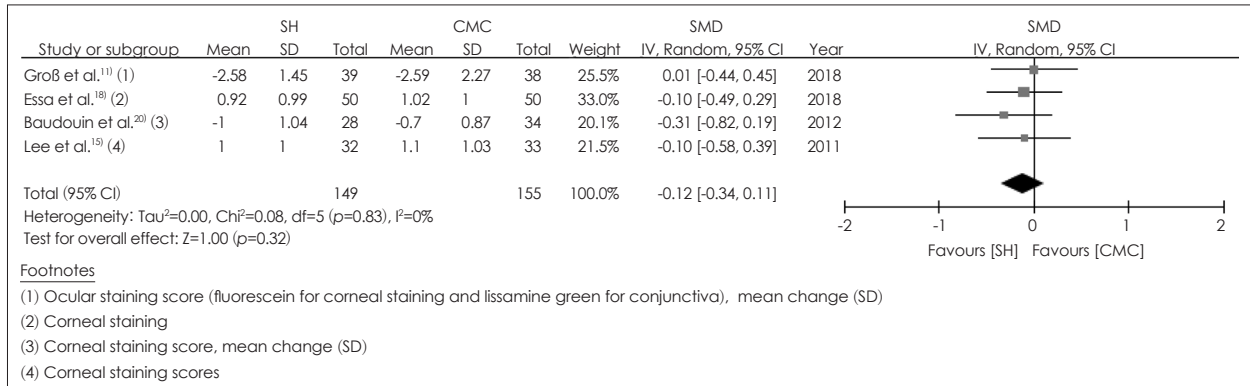


Fig. 6. Conjunctival staining score of SH and CMC. SD: standard deviation, CI: confidence interval, CMC: carboxymethylcellulose, SH: sodium hyaluronate. SMD: standardized mean difference.

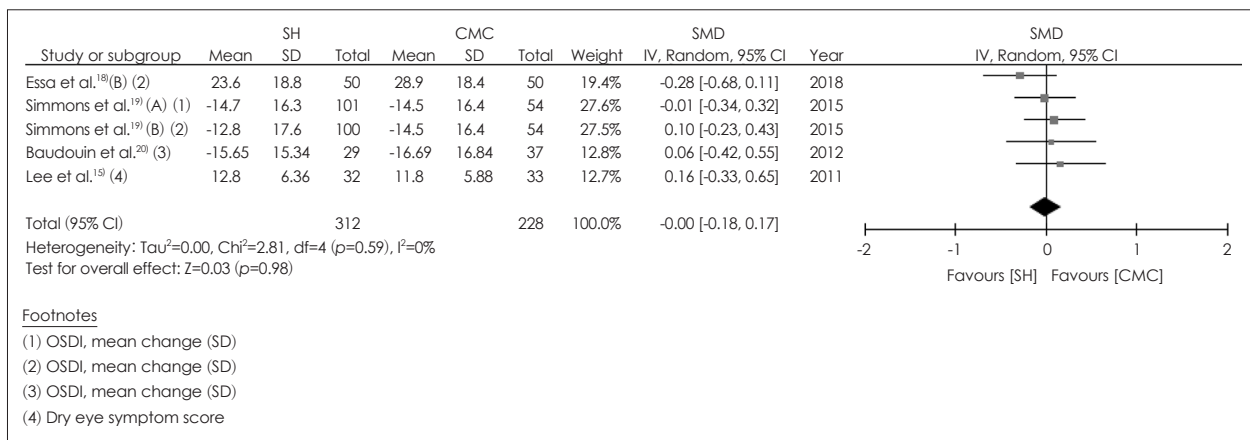


Fig. 7. Symptom score of SH and CMC. SD: standard deviation, CI: confidence interval, CMC: carboxymethylcellulose, SH: sodium hyaluronate, SMD: standardized mean difference, OSDI: ocular surface disease index.

살펴보았다. 안구건조증에서의 인공눈물 사용과 관련된 안전성을 측정하는 결과지표가 매우 이질적이고 의미있는 비교를 수행하기에 결과지표의 범위도 매우 넓은 상황이었다. 한국에서 수행된 Lee 등¹⁵의 연구에서는 효과와 함께 약물 부작용 및 가려움, 충혈과 같은 불편감을 확인하였지만 히알루론산 점안제와 CMC 두 제제 모두에서 관련 부작용으로 발생된 건이 없었다. 즉, 지금까지의 근거를 기준으로 안구건조증에서 두 제제 간의 효과성, 안전성에 차이가 없다는 결론이며 이는 기존 임상가이드라인 및 관련 연구들과 일관된 결과이다.¹⁶

두 제제의 효과성, 안전성에는 차이가 없지만 국내 임상현장에서 CMC 대비 상대적으로 고가인 히알루론산 나트륨 점안제의 점유율은 월등히 높은 상태이다. 이는 국내 라식 또는 라섹 수술을 받는 망막장애 질환의 진료인원이 꾸준히 증가하고 있고¹⁷ 해당 환자들에서 히알루론산 나트륨 점안제의 사용이 많기 때문일 수 있다. 안과에서 라식이나 라섹 수술 후 인공눈물을 사용하도록 처방하고 있는데 이처럼 안구건조증 환자나 망막장애 환자가 급증하는 현상 등으로 안

과용제 사용량이 증가하는 것일 수 있다. 또는 CMC는 급여 일반의약품으로 분류, 히알루론산 점안제는 급여 일반, 전문동시분류 의약품으로 분류한 정책의 차이가 환자, 의사 선호의 차이를 유인하는 것일 수도 있겠다.

생활습관의 변화, 미세먼지 등 다양한 원인으로 인해 안구건조증의 사회적 부담은 꾸준히 증가하고 있다. 본 연구를 통해 CMC 점안제는 현재 안구건조증이나 건성안 증후군 치료임상에서 많이 사용 중인 인공눈물의 주성분인 히알루론산 나트륨과 동일한 수준의 객관적이고 주관적인 증상의 호전을 보이고 있어 처방과 사용에 있어서 이에 대한 정보의 공유와 지속적인 계도가 필요하겠다.

결론

본 연구에서 안구건조증 개선을 위한 히알루론산 점안제와 CMC의 치료 효과를 비교한 문헌들을 합성한 결과, 두 군은 임상적, 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 이와 같은 의과학적 근거를 기반으로 적절한 의약품 사용

유도하기 위한 정책적 노력이 지속적으로 필요할 것으로 판단된다.

Acknowledgments

This study was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency in Korea (NECA-H-19-001).

REFERENCES

- 1) Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf* 2017;15:802-812.
- 2) Jeon YW, Kim JH, Baek SS, Rhee KO, Lee TY, Lee H. Analysis of prevalence and risk factors for dry eye syndrome in Korean adults; based on the 5th National Health and Nutrition Examination Survey. *Korean J Vis Sci* 2017;19:19-27.
- 3) nhis.or.kr [Homepage on the Internet]. Wonju: National Health Insurance Service [cited 2020 Mar 6]. Available from: <https://www.nhis.or.kr/wbdya/wbdyaList.xx?query=%EC%95%88%EA%B5%AC%EA%B1%B4%EC%A1%B0>.
- 4) opendata.hira.or.kr [Homepage on the Internet]. Wonju: Health Insurance Review & Assessment Service [cited 2020 Mar 6]. Available from: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap4thDsInfo.do>.
- 5) Hwang H. The pathogenesis of dry eye disease and trends in treatment. *J Korean Med Assoc* 2016;59:713-718.
- 6) The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
- 7) 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;7:9013.
- 8) 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. *Korean J Fam Med* 2017;38:2-7.
- 9) Kong X, Yan C, Ma W, Li Y, Xing B, Yang Y, et al. Sodium hyaluronate's effect on xerophthalmia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2016;32:477-484.
- 10) Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
- 11) Groß D, Childs M, Piaton JM. Comparative study of 0.1% hyaluronic acid versus 0.5% carboxymethylcellulose in patients with dry eye associated with moderate keratitis or keratoconjunctivitis. *Clin Ophthalmol* 2018;12:1081-1088.
- 12) Brignole F, Pisella PJ, Dupas B, Baeyens V, Baudouin C. Efficacy and safety of 0.18% sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:531-538.
- 13) Sanchez MA, Torralbo-Jimenez P, Giron N, de la Heras B, Herrero Vanrell R, Arriola-Villalobos P, et al. Comparative analysis of carmellose 0.5% versus hyaluronate 0.15% in dry eye: a flow cytometric study. *Cornea* 2010;29:167-171.
- 14) National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. Management of concurrent classification of prescription and over-the-counter drugs: focused on hyaluronate acid eyedrop. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency;2020.
- 15) Lee JH, Ahn HS, Kim EK, Kim TI. Efficacy of sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in treating mild to moderate dry eye disease. *Cornea* 2011;30:175-179.
- 16) The management of dry eye. *Drug Ther Bull* 2016;54:9-12.
- 17) Kim SO. Fact-finding survey on reuse of disposable ophthalmic drops for proper use and care [dissertation]. Seoul: Chung-Ang University;2016.
- 18) Essa L, Laughton D, Wolffsohn JS. Can the optimum artificial tear treatment for dry eye disease be predicted from presenting signs and symptoms? *Cont Lens Anterior Eye* 2018;41:60-68.
- 19) Simmons PA, Liu H, Carlisle-Wilcox C, Vehige JG. Efficacy and safety of two new formulations of artificial tears in subjects with dry eye disease: a 3-month, multicenter, active-controlled, randomized trial. *Clin Ophthalmol* 2015;9:665-675.
- 20) Baudouin C, Cochener B, Pisella PJ, Girard B, Pouliquen P, Cooper H, et al. Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:751-761.
- 21) Benelli U, Nardi M, Posarelli C, Albert TG. Tear osmolarity measurement using the tearLab osmolarity system in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:61-67.
- 22) Kim EC, Joo CK. Efficacy of vitamin A-containing lubricant in dry eye syndrome evaluated by impression cytology. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1729-1736.

Information for Authors

Introduction

The Journal of the Health Technology Assessment (JoHTA) is published biannually by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA), the Korean Association for Health Technology Assessment (KAHTA).

The Journal covers the whole range of HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. Contributions are encouraged from all MEDICAL, ECONOMIC, PHARMACOLOGICAL, SOCIAL AND ETHICAL disciplines and research areas relevant to the PHARMACOECONOMICS AND OUTCOME RESEARCHES, as well as researches related to DEVICES, PROCEDURES AND HEALTH SERVICE SYSTEM.

The Journal publishes original articles, review articles, brief reports, letters, case reports, special articles and editorials.

All research articles are peer reviewed. Contributions are accepted for publication on condition that their substance has not been published or submitted for publication elsewhere. Authors submitting papers to the Journal (serially or otherwise) with a common theme or using data derived from the same sample (or a subset thereof) must send details of all relevant previous publications and simultaneous submissions.

The Journal is not responsible for statements made by contributors. Material in the Journal does not necessarily reflect the views of the Editor of JoHTA or of the KAHTA. Manuscripts accepted for publication are copy-edited to improve readability and to ensure conformity with house style.

General Policies

Authorship

The manuscript should represent valid work and that neither the manuscript nor one with substantially similar content has been published or is being considered for publication elsewhere, except as described in an attachment. Everyone designated as authors should be qualified for authorship. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. Authorship credit should be based on substantial contributions to 1) conception and design or analysis and interpretation of data, 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and on 3) final approval of the version to be published. All these conditions must be met. Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship. One of the authors should be designated to receive correspondence and proofs, and the appropriate address indicated. This author must take responsibility for keeping all other named authors informed of the progress. In addition, the corresponding author must ensure that there is no one else who fulfills the criteria and has not been included as an author previously. The Journal does not consider people thanked in the Acknowledgements or listed as members of a study group on whose behalf a paper is submitted to be authors. It is the responsibility of the corresponding author to ensure that the authorship is agreed among the study's workers, contributors of additional data and other interested parties, before submission of the manuscript.

It is recommend using similarity check of Korean Citation Index (<https://www.kci.go.kr>) to prevent plagiarism before submission

Financial Disclosure and Copyright Transfer

All forms of support must be acknowledged in "Acknowledgments" section. The Journal requires approval of manuscript submission by all authors. In consideration of the action of the NECA, KAHTA in reviewing and editing the manuscript, tables, and figures, the authors transfer, assign, or otherwise convey, all copyright ownership, including any and all rights incidental thereto, exclusively to the NECA, KAHTA, in the event that such work is published by the NECA, KAHTA.

Informed Consent and Confidentiality

A statement of informed consent for human investigation should be

made in the text, along with the name of the institutional review board that approved the study protocol. Authors must ensure that patient confidentiality is in no way breached. Do not use real names, initials, or disclose information that might identify a particular person without any informed consent prior to the publication.

Submission of Manuscripts

Manuscripts should be submitted via e-mail to the Editorial Assistant (johta@hanmail.net).

All submitted papers are peer-reviewed before it is decided whether they should be accepted, need minor/major revision, rejected or internally rejected. Authors are advised to suggest 3 most preferred reviewers and 3 least preferred reviewers. The Journal reserves the right to edit the language of papers accepted for publication for clarity and grammatical accuracy, and to make any formal changes to ensure compliance with this Journal. Proofs will be sent to the corresponding author for final approval. Upon acceptance of a manuscript for publication, the corresponding author will be required to sign an agreement transferring copyright to the publisher. The completed copyright transfer form should be scanned and sent via e-mail to the Editorial Assistant (johta1@hanmail.net).

Editorial office contact information:

The Editorial Office

Journal of the Health Technology Assessment, Room 602, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea.

Tel: +82-31-8086-2866, Fax: +82-31-8086-2029, E-mail: suhgh@chol.com

Review Process

A submitted manuscript will be acknowledged and assigned a manuscript number, which is to be used in all further correspondence. Manuscripts are reviewed and given a priority based on their originality, importance of the findings, scientific merit and significance for the field, interest to readers, lucidity, and suitability for publication. Manuscripts with insufficient priority for publication are rejected promptly. Other manuscripts are sent to expert consultants for peer review. Manuscript under review is not opened to anyone other than peer reviewers and editorial staff. Peer reviewers remain anonymous and are expected to maintain strict confidentiality. Reviewers are also expected to inform the Editor of any conflicts of interest, including any financial arrangements involving companies whose products (or competing products) are featured in the manuscripts they agree to review.

Preparation of Manuscripts

The manuscript must be written in English or Korean. The manuscript (including references, legends, and tables) must be typed double-spaced. Start each of these sections on a new page, numbered consecutively, beginning with the title page. Use only 10- or 12-point font size. Manuscripts should be concisely written in a readily understandable style. Standard nomenclature should be used throughout; unfamiliar or new terms and arbitrary abbreviations should be defined when first used.

Titles and Authors

Each manuscript must have a separate title page which includes only the title, authors' full names, academic or professional affiliations and full addresses, as well as the name, address, e-mail, telephone and fax numbers of the author to whom proofs and correspondence should be addressed. If an author's affiliation has changed since the work was done, list the new affiliation as well. The title should be short, clear and concise and should indicate the major point of the paper. They should not exceed 42 characters per line, including punctuation and spaces, and should be limited to 2 lines, if possible. Do not use abbreviations in the title.

Abstract

Original articles and review articles should include structured abstracts no longer than 250 words with the following information, under the headings indicated: Objective - the primary purpose of the article; Methods - data sources, subjects, design, measurements, data analysis; Results - key findings; and Conclusions - implications, future directions. Brief reports and case reports require an unstructured abstract of one paragraph, not exceeding 150 words. A list of key words, with a maximum of six items, should be included at the end of the abstract. The selection of key words should be based on Medical Subject Heading (MeSH) of Index Medicus and the web site (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

Text

Original Articles: The contents of the text should include four major sections: introduction, methods, results, and discussion. The introduction should give the reasons for undertaking the study and a summary of the experimental plan. Exhaustive reviews of literature should be avoided. The methods should be described in sufficient detail so that the work can be duplicated, or by reference to previous descriptions if they are readily available. Commonly used methods require only a citation of the original source unless they have been substantially modified. Statistical tests used for evaluation of data should be briefly explained. Special chemicals and drugs with their sources should be grouped under a separate sub-heading ("material" or "drugs"). For drugs, generic names should be used; trade names may be given in brackets where the drug is first mentioned. In case of new drugs, a detailed chemical description (formula) should be given. The results should be described clearly, concisely, and in logical order without extended discussions of their significance. Only in case of brief report, the results and discussion sections may be combined. Results should usually be presented in graphic or tabular form, rather than discursively. There should be no duplication in texts, tables and figures. The discussion should be as concise as possible. In this section, conclusions should be drawn from the results accompanied by an assessment of their significance in relation to previous works. The original articles should not exceed 5000 words (excluding references, tables and figure legends).

Review Articles: Review articles should be structured in the same way as regular papers.

Brief Reports: Brief report should not exceed 1500 words (excluding references, tables and figure legends) and contain no more than one figure or table.

Case Reports: Case reports should not exceed 1500 words (excluding references, tables and figure legends).

Letters to the Editor: Letters should not exceed 500 words. They will be edited for clarity and conformity to journal style and may be shortened. There should be no more than five references. Proofs will not be sent to the authors. If an individual patient is described, his or her consent should be obtained and submitted with the manuscript (see above).

Special Articles: These articles are mainly organized by editorial board and are concerned with well-known subjects in the field of health technology assessment which are going through a period of reevaluation.

Editorials: Editorials should be structured in the same way as Brief reports, but no abstract is required. Editorials may exceed two printed pages in length at the Editor's discretion.

Acknowledgements

Grant support should be acknowledged in a separate paragraph under a separate heading at the end of the discussion section. The full name of the granting agency and grant number should be included. These also should list employment by, consultancy for, shared ownership in, or any close relationship with, an organization whose interests, financial or otherwise, may be affected by the publication of the paper. This applies to all the authors of the study.

References

It should be carefully selected to acknowledge previous work or to document a specific point. Referencing follows the Vancouver method of reference citation. In this system, references are numbered in consecutive order in which they are first mentioned in the text. Identify each reference in texts, tables, and legends by Arabic numbers. All references cited should be listed numerically at the end of the paper. Prepare citations according to the style used in Index Medicus and the International list of periodical title word abbreviations (ISO 833). This journal should be cited in lists of references as Psychiatry Invest. All reference citations in the text should appear in the reference list. When there are less than seven authors, each must be listed in the citation. When seven or more authors, list the first six followed by et al. after the name of the sixth author. Using EndNote's bibliographic management tools, you can search bibliographic database, build and organize your reference collection, and then instantly output your bibliography in any Wiley journal style. Representative examples are as follows:

Journal Article

1. Hahn S, Kim Y, Jang E, Ahn J, Kang S, Kim SH, et al. Assessing the valid condition for indirect comparisons in evaluation of healthcare interventions. *Journal of the Korean Society of Health Information and Health Statistics* 2011;36:25-35.

Book Chapter

2. Luce BR, Manning WG, Siegel JE. Estimating costs in cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, editors. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press;1996. pp.162-178.

Book

3. Sutton AJ. *Methods for meta-analysis in medical research*. 10th ed. New York: John Wiley & Sons;2001. pp.121-125.

Web

4. Traumatic brain injury-Nation Center for Injury Prevention and Control. Available from: <http://www.cdc.gov/ncipc/factsheets/tbi.htm>. Accessed November 13, 2002.

Web References

Please keep a printed copy of any reference to Web only information. If the URL changes or disappears, interested readers may contact the corresponding author for a copy of the information.

Tables

Double-space on separate sheets of standard-sized (21.6 x 27.9 cm or 210 x 297 cm) white bond paper. Title each one and number them in the order of their citation in the text. If a table must be continued, repeat the title on a second sheet, followed by "(cont.)". Tables should contain sample sizes and units of measurement, when appropriate. Any explanatory notes to be printed with the table must be typed single-spaced beneath the table. The desired position of the table in the manuscript should be indicated. Authors must obtain permission from the original publisher if they intend to use tables from other sources, and due acknowledgement should be made in a footnote to the table.

Figures

To ensure the highest quality print production, your figures must be submitted in TIFF format according to the following minimum resolutions:

1200 dpi (dots per inch) for black and white line art (simple bar graphs, charts, etc.)

300 dpi for halftones (black and white photographs)

600 dpi for combination halftones (photographs that also contain line art such as labeling or thin lines) Vector-based figures (usually created in Adobe Illustrator) should be submitted as EPS. Do not submit figures in the following formats: JPEG, GIF, Word, Excel, Lotus 1-2-3, PowerPoint, PDF.

Graphs must show an appropriate grid scale. Each axis must be labeled with both the quantity measured and the unit of measurement. Color figures must be submitted in a CMYK color space. Do not submit files as RGB. All color figures will be reproduced in full color in the online edition of the journal at no cost to authors. Authors are requested to pay the cost of reproducing color figures in print. Authors are encouraged to submit color illustrations that highlight the text and convey essential scientific information. For best reproduction, bright, clear colors should be used. All figures should be mentioned in the text and the desired position of the figure in the manuscript should be indicated. Authors must obtain permission from the original publisher if they intend to use figures from other sources, and due acknowledgment should be made in the legend.

Statistics

Methods of statistical analysis should be described in language that is comprehensible to the numerate professionals as well as the medical statistician. Particular attention should be paid to clear description of study designs and objectives, and evidence that the statistical procedures used were both appropriate for the hypotheses tested and correctly interpreted. The statistical analyses should be planned before data are collected and full explanations given for any post hoc analyses carried out. The value of test statistics used (e.g., *t*, *F*-ratio) should be given as well as their significance levels so that their derivation can be understood. Trends should not be reported unless they have been supported by appropriate statistical analyses for trends. The use of percentages to report results from small samples is discouraged, other than where this facilitates comparisons. The number of decimal places to which numbers are given should reflect the accuracy of the determination, and estimates of error should be given for statistics. A brief and useful introduction to the place of confidence intervals is given by Gardner & Altman (Br J Psychiatry 1990;156:472-474). Use of these is encouraged but not mandatory. Authors are encouraged to include estimates of statistical power where appropriate. To report a difference as being statistically significant is generally insufficient, and comment should be made about the magnitude and direction of change.

Randomized Controlled Trials

The Journal recommends to authors the CONSORT guidelines (J Am Med Assoc 1996;276:637-639) and their basis (Ann Intern Med 2001;134:663-694) in relation to the reporting of randomized controlled clinical trials; also recommended is their extension to cluster randomized controlled trials (BMJ 2004;328:702-708). In particular, a flow chart illustrating the progress of subjects through the trial (CONSORT diagram) must be included.

Access to Data

If the study includes original data, at least one author must confirm that he or she had full access to all the data in the study, and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Case Reports and Consent

If an individual is described, his or her consent must be obtained and submitted with the manuscript. The individual should read the report before submission. Where the individual is not able to give informed consent, it should be obtained from a legal representative or other authorized person. If it is not possible for informed consent to be obtained, the report can be published only if all details that would enable any reader (including the individual or anyone else) to identify the per-

son are omitted. Merely altering some details, such as age and location, is not sufficient to ensure that a person's confidentiality is kept. Contributors should be aware of the risk of complaint by individuals in respect of defamation and breach of confidentiality, and where concerned should seek advice. In general, case studies are published in the Journal only if the authors can present evidence that the case report is of fundamental significance and it is unlikely that the scientific value of the communication could be achieved using any other methodology.

Abbreviations, Units, and Footnotes

All abbreviations must be spelt out on first usage and only widely recognized abbreviations will be permitted. For recognized abbreviations see Units, Symbols, and Abbreviations, Fifth Edition 1994, edited by DN Baron, Royal Society of Medicine: London. Measurements should be expressed in SI units (see BMJ 1991;302:338-341). The generic names of drugs should be used. Generally, SI units should be used; where they are not, the SI equivalent should be included in parentheses. Units should not use indices: i.e., report g/mL, not gmL⁻¹. The use of notes separate to the text should generally be avoided, whether they be footnotes or a separate section at the end of a paper. A footnote to the first page may, however, be included to give some general information concerning the paper.

Materials, Equipment, and Software

The source of any compounds not yet available on general prescription should be indicated. The version number (or release date) and manufacturer of software used, and the platform on which it is operated (PC, Mac, UNIX etc.), should be stated. The manufacturer, manufacturer's location and product identification should be included when describing equipment central to a study (e.g., scanning equipment used in an imaging study).

Proofs

Authors should keep a copy of their manuscripts as proofs will be sent to them without the manuscript. Only printer's errors may be corrected; no change in, or addition to, the edited manuscript will be allowed at this stage. Authors will receive proofs by e-mail. The corrected proofs must be returned within 72 hours after receipt by email (johta@outlook.kr) or FAX (+82-31-299-4379). If the Publisher receives no reply, the assumption will be made that there are no errors to correct and the article will be published after in-house correction.

Reprints

A minimum of 50 reprints of each will be provided on request, at the author's expense. Additional copies can be ordered at prices shown on the reprint order form which will be sent to the authors with the acceptance form. Reprint order form should be returned to the Editorial Assistant (johta1@hanmail.net).

For any information

Regarding your accepted manuscript, proof, etc., please phone or fax us at the following numbers, stating the name of corresponding author and article code number:

The Editorial Office

Journal of the Health Technology Assessment, Room 615, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea.

Tel: +82-31-8086-2866, Fax: +82-31-8086-2029, E-mail: johta@hanmail.net

한국보건의료기술평가학회(이하 “평가학회”)와 한국보건의료연구원(이하 “연구원”)은 상호 신뢰를 바탕으로 「보건의료기술평가」 학술지(이하 “공동 학술지”)를 공동 발행한다. 보건의료기술평가는 보건의료기술에 속하는 약제, 의료장비나 기구, 각종 수술이나 시술, 보건의료 지원체계, 보건의료체계 등과 관련된 글을 게재하는 학술지이다. 원고의 종류는 원저, 중설, 특집, 증례, 편집인의 글, 서평, 편집인에게 보내는 글 등으로 한다.

일반적인 원칙(General politics)

1. 원고의 투고

- 투고는 이메일 또는 온라인 투고 시스템을 통하여 이루어진다.
- 이메일로 전송될 수 없는 자료의 경우, 우편을 통해 편집위원회로 보내야 한다.
- 이메일: johta1@hanmail.net
- 편집위원회 주소: (18450) 경기도 화성시 큰재봉길 7, 한림대학교 동탄성심병원 제1별관 602호
- Tel: 031-8086-2866 / Fax: 031-8086-2029 / Homepage: www.kahta.or.kr
- 편집위원장 서국희 / 편집간사 천치혜
- 온라인 투고 시스템: <https://kahta.jams.or.kr>에 접속, 회원가입한 후 논문을 투고할 수 있다.

2. 원고의 심의 및 채택

- 편집위원장은 원고가 접수되면 1차적으로 투고규정 심사 후 적합한 원고에는 접수번호를 부여하고 저자에게 접수를 통보한다. 만약 투고규정 등 1차 기준에 미흡하다면 원고는 심사 전에 즉각 거부된다.
- 접수된 원고는 그 종류에 따라 해당 분야의 2명 이상의 심사위원에 의해 심사를 받으며, 심사 기준은 연구의 독창성, 연구결과의 중요성, 관련 분야에서의 학문적인 의미와 효과, 연구의 선명성, 의료윤리를 따랐는지 등이다. 심사를 받는 동안, 저자에 대한 정보는 심사위원들에게 공개될 수 있다.
- 심사위원은 익명으로 심사하며, 심사하는 원고가 심사위원 자신의 개인적 이익과 연관이 있어 적절치 않다고 생각되면 반드시 편집위원장에게 이를 알려야 한다. 심사 종결 후 편집자는 저자에게 결과를 통보한다. 게재가 거부된 원고는 반송하지 않는다.
- 투고 전에 표절방지를 위한 한국연구재단 KCI 논문유사도검사(<https://www.kci.go.kr>) 사용을 권장한다.

3. 게재 결정된 원고의 수정

- 게재가 결정된 원고는 필요한 경우에는 편집위원회에서 원고 내용에 영향을 미치지 않는 범위 내에서 자구 및 체제를 수정할 수 있다.

4. 저자의 책임 및 자격 기준

- 교신저자는 원고를 투고할 때 주소, 팩스 및 전화번호, e-mail 주소를 반드시 함께 제출한다. 교신저자는 [보건의료기술평가 논문 게재 동의서]에 모든 저자들의 서명을 받아 논문 투고 시 함께 제출하여야 한다. 논문의 저자에 포함되는 모든 개인들은 저자로서의 자격 기준을 충족하여야 한다. 각 저자들은 연구 수행에 충분히 참여했어야 하고, 논문 내용 중 각 저자가 기여한 모든 부분에 대해 공식적인 책임을 진다. 저자 중 최소한 한 명 이상은 연구 착상에서부터 논문 발행까지의 모든 과정에 대해 총체적인 책임을 져야 한다. 제출된 원고의 저자 부분은 수정할 수 없다.
- 저자의 자격 기준: 아래의 3가지 항목 중 적어도 2가지 이상을 만족하여야 한다. 단순한 연구 기금 조달, 연구원들에 대한 일반적인 지도 감독, 단순한 기계적 자료 수집 등의 기여만으로는 저자의 자격을 인정할 수 없다.

- ① 연구 아이디어 착상, 연구 방법 설계, 자료 수집, 자료 분석 및 해석 등의 과정에 상당한 기여를 하여야 한다.
- ② 논문 초고 작성 및 논문 초고의 비판적 개정 작업 등에 지적인 기여를 하여야 한다.
- ③ 최종 논문의 내용 및 양식을 승인하여야 한다.

5. 연구의 재정적 지원

- 저자 또는 저자가 속한 기관 등이 저자의 결정이나 연구, 원고에 부적절하게 영향을 줄 수 있는 경제적 또는 개인적 관계(relationship)를 가지고 있는 경우 이해의 상충(conflict of interest) 문제가 발생할 수 있다. 모든 저자는 원고의 주제와 관련된 특별한 경제적 이익 등 잠재적인 이해의 상충을 표제지(title page)에 밝혀야 하며 [보건의료기술평가 논문 게재 동의서] 내에 있는 ‘연구의 재정적 지원에 관한 사항’ 항목에 기술하여야 한다.

6. 중복게재 허용기준

- 원칙적으로 제출된 원고와 동일 또는 유사한 원고를 다른 학술지에 게재할 수 없다.
- 예외적으로, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals(Ann Intern Med 1997;126:36-47)에서 규정한 요건을 갖추고 양쪽 편집인이 모두 동의한 경우에는 중복 출간(multiple or duplicate publication)이 허용될 수 있다.
- 예를 들어, 본지에 국문으로 실린 논문을 국외 학술지에 외국어로 게재하거나 국외 학술지에 외국어로 게재된 논문을 본지에 국문으로 게재하려는 경우에도 양쪽 학술지 편집인의 승인을 받은 경우에만 출판할 수 있다. 이때 2차 출판한 논문의 표제지(title page) 각주(foot note)에 논문의 전부 혹은 일부가 이미 다른 학술지에 출판되었음을 명시하여야 한다.

7. 저작권에 관한 동의

- 논문의 내용, 도표 및 그림에 관한 모든 출판 소유권은 연구원과 평가학회가 공동으로 소유하며 원고 제출시 모든 저자는 이에 대한 동의를 [보건의료기술평가 논문 게재 동의서]에 서명 제출하여야 한다.

8. 연구대상자의 인권 및 사생활 보호

- 증례보고나 기타의 원고를 게재할 때 연구대상자의 익명성을 보호하기 위해 신중한 법적·윤리적인 측면을 고려하여야 한다. 연구대상자의 이름 또는 이름의 첫 글자, 개인 인식번호, 날짜 등의 표기를 피하여야 하며, 또한 개인의 특징이나 개인력에 대해 논할 때에도 신원을 추측할 수 있는 정보는 제한하여야 한다.

9. 동의서

- 인간을 대상으로 하는 연구의 결과를 보고할 때에는 연구대상자에게 충분한 설명이 제공된 후 서면으로 취득한 동의서(written informed consent)에 대한 언급이 있어야 한다.
- 만약 제출된 원고가 동의서 또는 기관윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인에 대한 내용을 포함하지 않는 경우 투고가 금지된다.

10. 사용언어 및 측정 단위

- 한글 또는 영문으로 작성하고 의학용어의 번역은 대한의사협회 홈페이지에 수록된 의학용어에 준하며, 이 외의 용어는 2002년 대한의사협회 발간 의학용어집에 준한다.
- 한글원고의 경우 한자를 병용할 수 있으며, 적절한 번역어가 없는 의학용어, 고유명사, 약품명, 단위 등은 원어를 그대로 사용한다.
- 번역어가 있으나 의미 전달이 명확하지 않은 경우에는 그 용어가 최초로 등장할 때 번역어 다음에 소괄호 속에 원어로 표기하고 그 이후로

는 번역어만 사용한다.

- 영문 약어는 최소화하며 최초로 사용할 때 원어를 풀어서 표기한 다음 괄호 안에 약어를 기입한다.
- 길이, 높이, 무게 및 부피 측정치는 미터법 단위, 온도는 섭씨로 기록한다. 혈액학적 또는 임상화학적 측정치는 국제단위체계(International System of Units, SI) 방식의 미터법으로 한다(JAMA 1986;255:2329-2339).
- 약물의 용량 등의 단위는 모두 영문으로 표기한다. 약물은 성분명으로 표기함을 원칙으로 하고, 필요한 경우에는 상품명도 표기할 수도 있다.

11. 논문 발행일

논문은 1년에 2회 발간하며, 6월 말일, 12월 말일에 발행한다.

원고의 내용 및 형식

1. 원고의 형식

- 원고는 표지, 영문초록, 본문(서론, 방법, 결과, 고찰, 요약, 감사의 글, 참고문헌, 표, 그림 및 사진, 그림 및 사진의 설명의 순서로 한다. 원고는 A4 용지에 행간 1행(줄 간격 200%)의 여백, 좌우 2.5 cm, 상하 3 cm의 여백을 둔다. 글자의 크기는 12폰트로 한다.
- 모든 원고는 표지부터 순서대로 쪽 수를 각 페이지 하단 중앙에 기록한다.
- 원고의 분량은 본문은 15페이지 이내를 원칙으로 한다.
- 원고는 한글프로그램(한글 2007 이상) 또는 MS WORD를 사용하여 작성한다.

2. 원고의 내용

· 표지

- ① 간결하며, 내용을 잘 전달하는 논문 제목
- ② 각 저자의 이름, 최종 학위, 소속 기관의 이름. 소속이 다른 저자들이 포함된 경우에는 해당 저자의 이름에 어깨 번호를 하고 소속 기관을 번호 순으로 표기한다.
- ③ 교신저자 이름과 주소, e-mail 주소
- ④ 연구비, 실험 설비, 의약품의 제공자와 기타 형태의 후원자
- ⑤ 난의표제(running title)

· 영문초록

- ① 목적(objectives), 방법(methods), 결과(results), 결론(conclusion)으로 분리된 형태로 300 단어를 넘지 않도록 한다. 초록에서는 연구의 목적, 기본적인 연구 방법(연구 대상자 또는 사용 동물; 관찰 및 분석 방법), 중요한 소견(구체적인 자료를 제시하고, 가능하면 그 통계학적 의의도 검토) 및 중요한 결론을 적는다. 연구나 관찰에서 나타난 새롭고 중요한 사항을 강조해야 한다.
- ② 초록 아래에 논문의 주제어(중심단어 또는 중심구절) 3~10개를 적는다. 주제어는 Index Medicus에 나열된 의학주제용어(MeSH, Medical Subject Heading)를 사용해야 한다. 최근판 의학주제용어집에 적당한 단어가 없는 최근의 개념이나 용어에 대해서는 저자가 사용한 단어를 제시하여도 된다.

· 본문

- A. 서론
 - ① 논문의 목적을 언급하고, 연구나 관찰의 근거를 요약한다.
 - ② 참고문헌은 관계 있는 것만 엄격히 골라 나열한다.
 - ③ 서론에는 논문 자료나 논문의 결론을 포함하지 않는다.
- B. 방법

- ① 관찰 대상이나 실험 대상자(환자, 실험동물 및 대조군) 선정 방법을 명확히 기술한다. 대상자의 연령, 성별 및 기타 중요한 특징을 기재한다.
- ② 실험(또는 관찰) 방법, 장치나 기구(제조회사 이름과 주소를 괄호 속에 제시) 및 실험 과정은 다른 연구자가 결과를 재현할 수 있을 정도로 자세히 기록한다. 잘 알려진 방법에 대해서는 참고문헌만을 기록할 수 있다. 출판된 방법이지만 잘 알려지지 않은 방법인 경우 참고문헌을 달고 짧게 기술한다. 새로운 방법을 사용했거나 새롭다고 할 정도로 변형시켜 사용한 경우에는 그 방법을 사용한 이유와 그 방법의 한계를 평가해야 한다.
- ③ 사용한 약품과 화학물질은 각각의 일반명, 용량, 투입방법을 포함하여 모두 제시한다.

C. 결과

연구결과는 가능한 표와 그림을 사용하여 간략히 표시하며, 불가피한 경우가 아니면 중복 서술하지 않는다.

D. 고찰

- ① 서론이나 결과 항목에 기술한 연구 자료를 반복하여 서술하지 않는다.
- ② 고찰 항목에는 연구 소견의 의미, 그 의미의 한계, 그리고 장래 연구에 미치는 영향 등을 포함시킨다. 관찰 결과를 다른 유사한 연구와 비교한다.

E. 결론

- ① 연구의 결과로부터 얻은 결론 등을 강조한다.
 - 본문에서의 참고문헌의 인용: 본문과 도표 중에서 참고문헌을 인용할 때에는 인용 순서에 따라 오른쪽 괄호 안에 아라비아 숫자로 어깨번호를 붙인다. 어깨번호는 쉼표로서 구분하며 3개 이상의 연속된 숫자는 '-'를 이용할 수 있다(저자명의 표기는 두 명까지는 모두 표기하고 세 명 이상은 제1저자만 표기한다). 문장의 마지막에 참고문헌이 들어갈 때는 마침표(.) 다음에 참고문헌 어깨번호를 기입한다. (예) 한편 홍길동¹⁾이나 Kay와 Tasman^{2,7-10)}은 정신분열병의 음성 증상이 대뇌 편측성의 이상과 관련이 있다고 보고하였다.¹⁵⁾

F. 감사의 글(Acknowledgments)

- ① 생략할 수 있다.

G. 참고문헌

- ① 참고문헌은 본문과 도표에 처음 인용되는 순서에 따라 번호를 매겨 열거한다. 동일 저자의 경우 연도순으로 나열한다.
- ② 참고문헌은 본문에 나타난 것만 인용이 가능하며, 30개 이내로 한다(단, 종설인 경우는 예외로 한다).
- ③ 인용한 참고문헌이 국내에서 발간된 문헌이라도 문헌명, 제목, 저자 등에 대한 영문 정보가 제공되어 있는 경우 영문으로 표기하는 것을 원칙으로 한다.
- ④ 참고문헌 저자는 6인 이내의 경우 모두 기재하고, 7인 이상은 6인까지 기재한 후 et al. 또는 '등'을 붙이며, 저자명의 표기는 국문의 경우는 다 표기하며, 영문의 경우 last name은 다 쓰고, first name과 middle name은 첫 글자를 대문자로 붙여 쓰고 initial에는 마침표(.)는 사용하지 않는다. 저자명 사이에는 쉼표(,)로 구분하고, 마지막 저자명 또는 et al의 뒤에는 마침표(.)를 찍는다. 국문의 경우에도 동일하다.
- ⑤ 잡지명은 'List of Journals Indexed in Index Medicus'에 의거 약어로 기재한다. 인용논문의 제목 중 첫 글자는 대문자로 하고, 부제목이 있는 경우 쌍점(:)을 붙인 후 소문자로 기재하며 제목 뒤에는 마침표(.)로 표시한다. 연도를 표시한 후 쌍반점(;)을 붙여서 구분 후, 잡지명, 권:시작 페이지-끝 페이지의 순으로 한다. 끝 페이지는 시작 페이지에서 변화된 숫자만 기입하지 말고 전부 기입하도록 한다. 참고문헌 중 인용 학술지명 뒤에는 마침표를 찍지 않고 참고문헌 끝에 마침표를 찍는다.

■ 참고문헌 예

- 정기 학술지 논문

- 1) Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Statistics in Medicine* 2002;21:2313-2324.
- 2) 한서경, 김윤희, 장은진, 안정훈, 강수희, 김선희. 간접비교를 통한 보건의료기술의 유용성 평가에서 분석결과의 타당성 확보를 위한 조건. *한국보건정보통계학회지* 2011;36:25-35. → Hahn S, Kim Y, Jang E, Ahn J, Kang S, Kim SH. Assessing the valid condition for indirect comparisons in evaluation of healthcare interventions. *Journal of the Korean Society of Health Information and Health Statistics* 2011;36:25-35.

- 출판 중인 자료의 인용

- 1) Neumann PJ. Lessons for health technology assessment: it is not only about the evidence. *Value in Health* 2009.

- 단행본의 인용

- 1) Sutton AJ. *Methods for meta-analysis in medical research*. 10th ed. New York: John Wiley & Sons;2001. pp.121-125.
- 2) 류시원, 조현, 김광환, 박길하, 박찬석. *보건의료정보학*. 2판. 서울: 계축문화사;2012. pp.35-50.

- 편저의 인용

- 1) Higgins J, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley-Blackwell;2008. pp.132-137.
- 2) 홍길동 편저. *보건의료기술평가*. 서울: 일지사;2002. pp.40-48.

- 책의 단원의 인용

- 1) Luce BR, Manning WG, Siegel JE. Estimating costs in cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, editors. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press;1996. pp.162-178.
- 2) Honingsbaum P. *Priority Setting Processes for Healthcare*. Abingdon: Radcliffe Medical Press;1995. pp.304-306.

- 3) 배명수. *보건의료사업론*. 김은신 편저. *보건의료행정론*. 서울: 수문사;2006. pp.245-263.

- 저자미상

- 1) 저자 미상. *한국보건의료기술*. 서울: 민담사;1958. pp.30-70.
- 2) Anonymous. *Pharmaceutical price regulation*. London: Saunders;1999. pp.8-46.

- 학술대회나 연수교육에서 발표된 결과 인용

- 1) 이선희. 국민건강보험 보장성 강화정책 평가. *한국보건행정학회 제 40회 전기학술대회*; 2008년 5월 23일. 서울: 한국보건행정학회 전기학술대회 연제집;2008. pp.17-52.

- 2) Goodin A, Blumenschein K, Freeman PR, Talbert J, editors. *Prescription drug monitoring programs: The patient perspective*. Proceedings of the 16th ISPOR annual international meeting; 2011 May 21-25; Baltimore, USA. New York: Springer;2011.

- 3) Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer;2002. pp.182-191.

- 학위논문의 인용

- 1) 조경미. *의약품 사용평가의 현황과 개선방향 검토* [석사학위]. 서울: 이화여자대학교;2009.
- 2) Raftery J. *Potential use of routine databases in health technology assessment* [dissertation]. Oxford: University of Oxford;1995.

- 신문기사의 인용

- 1) 이은빈. 의료기술 평가에 꼭 필요한 것은?. *의협신문* 2013년 3월 15일;2면.

- 2) Scharr J. 3 health technology solutions from student entrepreneurs. *The Washington Post*. 2002 Aug 12;Sect. A:2 (col. 4).

- 시청각 자료를 인용할 때

- 1) *Pharmaceutical pricing and reimbursement information(PPRI)* [videocassette]. St. Louis(MO): Mosby-Year Book;1995.

- 전자 자료의 인용

<인터넷상의 논문을 인용할 때>

- 1) Abrams K, Jones DR. Meta-analysis and the synthesis of evidence. *Mathematical Medicine and Biology* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1)[24 screens]. Available from: <http://imammb.oxfordjournals.org/content/12/3-4/297.short>.

<인터넷 홈페이지/웹사이트를 인용할 때>

- 1) who.int [Homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2010-01 [updated 2011 Sep 16; cited 2011 Dec 20]. Available from: <http://www.who.int/en/>.

<CD-ROM을 인용할 때>

- 1) Kruger K. *The business of healthcare innovation* [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005.

- 기타 참고문헌 규정은 International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals을 따른 다(http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

· 표 및 사진, 그림

- ① 각각의 표나 그림은 독립된 면을 사용하며 한 면을 넘지 않아야 한다.
- ② 논문을 보지 않아도 알아볼 수 있을 정도의 설명이 필요하며, 통계 결과가 표시되어야 한다.
- ③ 도표의 제목은 상단에 영문으로 표기한다. 내용은 영문과 숫자로 기록하며, 표의 제목을 명료하게 절 혹은 구의 형태로 기술한다. 마지막에 마침표는 찍지 않는다.
- ④ 그래프는 의미가 상실되지 않는 충분한 크기여야 하며, 막대 그래프인 경우 막대의 표시는 흑백으로 간결하고 명확하게 구별할 수 있게 하여야 한다.
- ⑤ 표나 그림의 번호는 본문에서 인용되는 순서대로 번호를 붙인다.
- ⑥ 약어 사용 시 해당표의 하단에 풀어서 설명한다.
- ⑦ 기호 사용 시 *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡의 순으로 하며 이를 하단 각주에 설명한다.
- ⑧ 표나 그림의 시작은 "Table 1.", "Fig. 1." 등으로 시작하며 본문에서 인용할 때는 '표 1', '그림 1'과 같이 한글 표기한다.
- ⑨ 그림은 원본을 제출하여야 하며, 그림 내에 지시자(indicator)가 위치할 경우에는 지시자가 없는 원본도 함께 제출하여야 한다.

3. 종설과 서평의 투고

- 종설 - 투고 형식은 원저에 준하나 자료의 수집 등의 과정이 명확하게 밝혀져야 하며 영문 초록도 반드시 제출되어야 한다.
- 서평 - 대상 책자를 먼저 편집인에게 보내야 하며, 편집인과 직접 상의 후에 게재한다.

논문심사규정

- 1) 투고된 논문은 논문 1편당 2인의 심사위원을 위촉한다. 심사위원은 전문분야별 편집위원의 추천을 받아 편집위원장이 위촉하며, 구체적인 사항은 편집위원회 운영에 관한 규정에 따른다. 위촉심사위원들의 신상은 일체 비밀로 하며 모든 심사과정에서 저자들에게 공개되어서는

아니 된다.

2) 제출된 논문을 심사할 심사위원은 다음의 기준으로 심사한다.

- ① 연구 전문 분야
- ② 연구 논문 목록
- ③ 연구 경력
- ④ 기타 고려 사항

3) 편집위원회에서 심사위원에게 논문의 심사를 의뢰할 때에는 논문 투고자의 인적사항에 대해서는 일체 밝히지 않는다. 심사위원은 비공개로 위촉함을 원칙으로 하며, 투고자에게는 심사의견서만을 통보한다.

4) 논문심사위원은 위촉 후 2주 이내에 심사결과를 주어진 양식에 따라 편집위원회에 발송하여야 한다. 그렇지 않을 경우 편집위원장 명의의 독촉공문이 즉시 발송되며, 그로부터 1주 이내에 심사가 이루어지지 않으면 다른 심사위원을 위촉하여 심사를 진행할 수 있다.

5) 투고자는 심사완료 후 4주 이내에 수정한 논문을 제출하여야 한다.

수정되어 재 제출된 원고는 필요하면 출판 가능한 수준이 될 때까지 편집인이 재심사와 재수정을 할 수 있으며, 수정본이라도 게재를 거부할 수 있다.

6) 심사판정은 '게재가', '수정 후 게재', '수정 후 재심', '게재불가'의 4종으로 구분된다. '게재가' 판정된 논문은 수정 없이 채택하며, '수정 후 게재' 판정된 논문은 저자수정 후 편집 위원회 확인 후 게재하며, '수정 후 재심' 판정된 논문은 저자 수정 후 심사위원의 재심사를 통해 적합여부가 결정된다. 심사 이전이라도 학술지 게재에 적합하지 않다고 판단되면 편집위원장이 '게재불가'로 판정할 수 있다. 논문심사결과는 저자 이외에는 외부에 공개하지 않는다.

7) 심사위원과 투고자는 편집위원회의 중개로 익명으로 결과판정에 관한 의견을 교환할 수 있으며, 최종판정은 편집위원회의 결정에 따른다. 이 판정결과에 대하여 심사위원과 투고자는 이의를 제기할 수 없다.

본 규정에 명시되지 않은 모든 사항은 편집위원회의 결정에 따른다.