NECA 2021

잠복결핵 감염 치료에 대한 연령별 비용 효과 분석

NECA 한국보건의료연구원
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

NECA - 주제공모연구

잠복결핵 감염 치료에 대한 연령별 비용 효과 분석

2021. 7. 31.

Ver.1.0.0

NECA 한국보건의료연구원
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB20-005-1)을 받은 연구사업입니다.

2. 이 보고서는 2020년도 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NA20-009, NAM21-003)의 결과보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심의위원회)의 심의를 받았습니다.

3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연 구 진

연구책임자

강영애 한국보건의료연구원 전문연구위원,
연세대학교 의과대학 내과학교실 교수

박동아 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 연구위원

참여연구원

박정은 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 연구원

이지현 연세대학교 수학과

박영목 연세대학교 의과대학 호흡기내과

석정주 연세대학교 수학과

이은혜 연세대학교 의과대학 호흡기내과

신문경 연세대학교 의과대학 호흡기내과

조현우 연세대학교 수학과

김보연 연세대학교 수학과

차 례

요약문 ····· i
Executive Summary ····· vi

Ⅰ. 서론 ····· 1
1. 연구배경 및 필요성 ····· 1
2. 연구의 목적 ····· 3

Ⅱ. 선행연구 및 현황 ····· 4
1. 결핵의 이해 ····· 4
2. 결핵 수리모델 ····· 13
3. 잠복결핵 감염 진단과 치료 비용 효과 연구 ····· 17

Ⅲ. 연구 방법 ····· 22
1. 국내 결핵 수리 모델 ····· 22
2. 비용 분석 ····· 26
3. 비용-효과 분석 ····· 31

Ⅳ. 연구결과 ····· 33
1. 환자 발생 및 사망자 수 예측 ····· 33
2. 비용 분석 ····· 38
3. 비용-효과 분석 ····· 41
4. 민감도 분석 ····· 49

Ⅴ. 고찰 및 결론 ····· 52
1. 연구결과 요약 ····· 52
2. 연구의 의의 ····· 53
3. 연구의 제한점 및 후속연구 제안 ····· 53
4. 결론 및 제언 ····· 55

Ⅵ. 참고문헌 ····· 56

표 차례

표 1 잠복결핵 감염 유병율 ····· 6
표 2 흉부 X선, 간독성 위험인자, 치료제에 따른 잠복결핵 감염 양성 치료 나이 상한 제한 8
표 3 연도별 결핵 사망자 수 (2019년 결핵 환자 신고현황) ····· 12
표 4. 잠복결핵 감염 경제성평가 국내 선행연구 ····· 21
표 5. 상태변수와 의미 요약 ····· 23
표 6. 모델 변수 설명, 값, 참고자료 요약 ····· 24
표 7 잠복결핵 감염 및 활동성 결핵 진단 검사 수가 ····· 26
표 8 연령별 외래 진료 수가 ····· 26
표 9 국민건강보험공단 맞춤형 DB table 설명 ····· 27
표 10 잠복결핵 감염 환자 및 치료 기간 설정 ····· 29
표 11 폐결핵 환자 정의 ····· 30
표 12 질병 상태에 따른 질보정수명 값 ····· 32
표 13 2018년도 기준 연령별 상태별 잠복결핵 감염 치료자 수 추산 ····· 34
표 14 2019~2040년 제어 전략에 따른 폐결핵 환자 발생 수 예측 ····· 36
표 15 2019~2040년 제어 전략에 따른 연도별 폐결핵으로 인한 사망자 수 예측 ····· 37
표 16 잠복결핵 감염 및 활동성 결핵 진단 비용 항목 ····· 38
표 17 잠복결핵 감염 및 활동성 결핵 진단 비용 ····· 38
표 18 잠복결핵 감염 치료 완료 환자의 총 비용 ····· 39
표 19 폐결핵 치료 완료 환자의 총 비용 ····· 40
표 20 밀접 접촉자를 모두 검사하는 경우의 누적 총 의료비용 (단위 100만원) ····· 42
표 21 밀접 접촉자를 모두 검사하는 경우의 누적 상세 의료비용 (단위 100만원) ····· 42
표 22 치료 대상자만 검사하는 경우의 누적 총 의료비용 (단위 100만원) ····· 43
표 23 치료 대상자만 검사하는 경우의 누적 상세 의료비용 (단위 100만원) ····· 43
표 24 QALY를 효과로 정의하고 밀접 접촉자를 모두 검사하는 경우 제어 전략별 ICER 45
표 25 QALY를 효과로 정의하고 치료 대상자만 검사하는 경우 제어 전략별 ICER ·· 45
표 26 결핵으로 인한 사망자 수 감소를 효과로 정의하고 밀접 접촉자를 모두 검사하는 경우 제어 전략별 ICER ····· 47
표 27 결핵으로 인한 사망자 수 감소를 효과로 정의하고 치료 대상자만 검사하는 경우 제어 전략별 ICER ····· 47

그림 차례

그림 1 연도별 신고 결핵 (신) 환자 수 및 신고율, 2001-2020 ····· 4
그림 2 결핵균의 감염 단계 모식도 ····· 5
그림 3 정상 면역 성인에서 잠복결핵 감염의 진단 ····· 7
그림 4 OECD 국가 결핵 사망자수 (OECD Health statistics 2019) ····· 12
그림 5 감염병의 수리 모델 구조 ····· 13
그림 6 결핵 수리 모델 구조의 분류 ····· 13
그림 7 결핵 수리 모델의 모형도 ····· 22
그림 8 잠복결핵 감염 치료 완료 기간 설정 ····· 28
그림 9 비용 효과 분석 과정 모식도 ····· 31
그림 10 2019~2040년 기간 동안 제어 전략에 따른 폐결핵 환자 발생 수 예측 ····· 35
그림 11 QALY를 효과로 정의할 때 제어 전략별 ICER: 밀접 접촉자를 모두 검사하는 경우 (위)와 치료 대상자만 검사하는 경우 (아래). ····· 46
그림 12 결핵으로 인한 사망자 수 감소를 효과로 정의할 때 제어 전략별 ICER: 밀접 접촉자 모두 검사하는 경우 (위)와 치료 대상자만 검사하는 경우 (아래) ····· 48
그림 13 QALY를 효과로 정의할 때 주요 모델 변수에 관한 ICER의 민감도 분석 ··· 50
그림 14 결핵으로 인한 사망자 수 감소를 효과로 정의할 때 주요 모델 변수에 관한 ICER의 민감도 분석 ····· 51

요약문(국문)

▢ 연구 배경

잠복결핵 감염 치료는 중요한 국가 결핵 관리 정책 중의 하나로, 세계보건 기구의 결핵 통제 정책 전망에 따르면 결핵 퇴치를 위해 '활동성 결핵'의 신속한 진단, 치료와 함께, 잠복결핵 감염의 진단과 치료가 필수적이다. 국내에서도 결핵 조기 퇴치를 위해 잠복결핵 감염 검진 및 치료 정책과 지원이 확대되고 있다. 결핵 가족 밀접 접촉자 검진에서 5세 미만의 소아에서 잠복결핵 감염 검사와 치료를 진행하던 과거 정책은 최근 강화 되어 2014년 결핵 진료지침에서 35세 미만 연령으로 밀접 접촉자의 잠복결핵 감염 치료가 확대 되었고, 2017년부터 결핵 진료 지침에서는 65세 이하로 확대 되었다. 그러나 국내에서 잠복결핵 감염 정책의 근거 마련 연구는 부족한 실정이며, 특히 가족 밀접 접촉자에서 잠복결핵 감염 치료 연령 확대에 대한 비용-효과 분석 등은 수행되지 못하였다. 고령층은 결핵 발생률이 높은 연령군이면서, 잠복결핵 감염 치료로 인한 부작용 발생 위험도 높은 군으로, 국내의 높은 결핵 발생률과, 적극적인 잠복결핵 감염 치료 정책을 고려하면, 국내 자료와 정책을 기반으로 연령에 따른 잠복결핵 감염 치료에 대한 비용-효과 분석을 통한 근거마련이 필요하다.

▢ 연구 목적

이 연구의 목적은 국내 결핵 발생의 동적 수리모델 (dynamic model)을 개발하고, 가족 밀접 접촉자에서, 잠복결핵 감염 치료 정책의 연령별 비용-효과 분석을 통해 국내 가족 접촉자 잠복결핵 감염 진단과 치료 정책의 근거를 제공하는 것이다.

▢ 연구 방법

이 연구는 크게 아래와 같이 5가지 단계로 연구가 진행되었다.

첫째, 국내 결핵 수리 모델 설계 및 연령 구조와 접촉 행렬 적용 및 안정화를 진행하였다. 결핵 동적 수리 모델의 기본 구조인 S (Susceptible)-E (Pre-infectious)-I (Infectious) -R (Recovered)에서 출발하여, S-ES-EL-I-L-T 구조를 구성하고, 국내 2011-2018년 결핵 신고 자료 및, 가족 접촉자 조사 자료, 국가 잠복결핵 감염 코호트 분석 자료, 결핵 역학 문헌을 기반으로 모델 calibration을 진행하였다.

둘째, 안정화된 결핵 수리 모델을 이용하여 가족 밀접 접촉자에서 잠복결핵 감염 치료 연령 확대 정책에 따른 결핵 발생 수와 결핵으로 인한 사망자 수 예측을 위해 모의실험

을 수행하였다. 이때 잠복결핵 감염 치료에 대한 연령군 별 확대 정책은, 치료를 하지 않는 경우 (대조군), 0-35세 치료, 0-55세 치료, 0-65세 치료, 0-70세 치료를 비교하였다.

셋째, 1인당 잠복결핵 감염 진단과 치료, 활동성 결핵 진단과 치료 비용을 확인하기 위해, 건강 보험 심사 평가원 수가 자료 (2020)와 건강보험 공단 청구 자료를 이용하였다. 잠복결핵 감염 및 활동성 결핵 진단 비용은 수가 자료를 이용하여 계산하였고, 잠복결핵 감염 및 활동성 결핵 치료 비용은 공단 청구 자료를 이용하여, 잠복결핵 감염과 활동성 결핵의 조작적 정의와 치료 완료의 조작적 정의를 적용하여 심결요양급여 총액으로 분석하였다.

넷째, 가족 접촉자 잠복결핵 감염 치료의 연령군 별 확대 정책에 따른, 비용-효과 분석을 위해, Incremental cost effectiveness ratio (ICER) 지표를 계산하였다. 여기에서 효과는 각 정책으로 인해 증가한 질보정수명(QALY)와 감소한 결핵사망자 수 (averted number of death)로 정의하였다. 질병 상태에 따른 질보정수명(quality adjust life year) 값의 weight는 기존 문헌 자료를 바탕으로 적용하였다 (활동성 결핵 상태 0.76, 잠복결핵 감염 치료 상태 0.99. 그 외 상태 1). 제어 전략은 ① 잠복결핵 감염 치료를 하지 않는 경우 (no treatment)를 대조군으로 상정하고, 비용-효과 분석 비교 전략으로 ② 0-35세 치료 전략 ③ 0-55세 치료 전략, ④ 0-65세 치료 전략 ⑤ 0-70세 치료 전략을 분석하였다.

다섯째, 비용-효과 분석에 대해, 수리 모델에 적용한 모수 값의 불확실성에 대한 영향을 확인하기 위해 민감도 분석을 시행하였다. 민감도 분석은 2019년부터 2040년까지 기간 동안 누적 ICER를 결과 값으로 설정하고, 모델에 사용된 모수들이 ±5% 범위에서 변할 때 결과가 달라지는 정도를 측정하였다. 밀접 접촉자 전체를 대상으로 잠복결핵 감염을 진단하고 0-35세와 0-65세를 대상으로 치료하는 두 가지 제어 전략에 관해 결과를 도출하였다

▢ 연구 결과

국내 결핵 신고 자료와 역학 자료를 바탕으로 가족 밀접 접촉자의 연령별 잠복결핵 감염 치료 효과를 확인하기 위한 동적 수리 모델을 확립하였다.

구축된 국내 결핵 수리모델을 통한 2040년까지 폐결핵 환자 발생 예측 모의실험 결과, 잠복결핵 감염 치료를 0-35세 그룹에서 진행했을 때, 치료를 하지 않았을 경우와 비교하여 1,748명, 0-65세 그룹에서 잠복결핵 감염 치료를 진행했을 때는 5,912명 환자 발생 감소가 예상되었다. 2020-2040년 사이 연령별 치료 전략에 따른 비용-효과 분석에서 0-35세 치료 전략에서 120,000원/QALY, 0-65세 치료 전략에서 5,750,000원/QALY 결과를 보여 비용-효과 적이었다.

1. 국내 폐결핵 동적 수리 모델 구축

결핵 동적 수리 모델 SEIR 을 기반으로, 연구 목적에 맞추어 수리 모델 구조를 구성하고, 국내 2011-2018년 결핵 신고 자료 및, 가족 접촉자 조사 자료, 국가 잠복결핵 감염 코호트 자료, 결핵 역학 문헌을 검토하여 모수를 추정하였다.

2. 수리 모델을 통한 폐결핵 환자와 사망자 수 예측 모의 실험

수리모델 모의 실험을 통한 환자 수 예측은 잠복결핵 감염 치료를 하지 않는 경우를 기본 전략으로 상정하였다. 이를 대조군으로 사용하여 각각 0-35세, 0-55세, 0-65세, 0-70세 연령 그룹을 치료하는 전략과 비교하여 분석하였다. 2019-2040년 사이의 누적 폐결핵 발생수를 비교했을 때, 0-35세 치료 그룹에서는 대조군 대비 1748명 환자 수가 감소하였고, 0-65세 치료 그룹에서는 5912명, 0-70세 치료 그룹에서는 7850명 폐결핵 환자 발생이 감소하였다. 결핵으로 인한 사망자 수 감소는 0-35세 치료 그룹에서 대조군 대비 12명, 0-65세 치료 그룹에서 143명, 0-70세 치료 그룹에서 256명 이었다.

3. 1인당 잠복결핵 감염 및 활동성 결핵 진단, 치료에 대한 비용 분석

건강보험 심사평가원 2020년 수가 자료를 이용하여 0-4세, 5세 이상에서 각각 1인당 잠복결핵 감염 및 활동성 결핵 진단 비용을 추정하였다. 잠복결핵 감염 진단 비용은 0-4세, 36,090원, 5세 이상 72,650원, 활동성 결핵 진단 비용은 0-4세 168,206원, 5세 이상 165,122원이었다.

1인당 잠복결핵 감염 치료 평균 비용은, 치료를 완료하였을 경우 180,499원 이었고, 연령에 따라 약간의 변화를 보였다. 1인당 활동성 결핵 치료 평균 비용은 치료를 완료한 그룹에서 3,461,975원이었고, 연령이 증가할수록 상승하는 경향이었다.

4. 가족 밀접 접촉자 잠복결핵 감염 연령별 제어 전략에 따른 비용-효과 분석

2020-2040년 까지, 제어 전략에 따른 누적 의료 비용을, 연령별, 1인당 잠복결핵 감염 진단과 치료 비용, 활동성 결핵 진단과 치료 비용 및 연 할인율 3%를 적용하여 산출하였다. 전 연령에서 잠복결핵 감염 검사를 시행하는 경우, 잠복결핵 감염 검사 및 치료 비용은 2040년 기준 0-35세 치료 전략에서 2,908,000,000원 증가하고 0-65세 대상은 38,311,000,000원 증가하였다. 활동성 결핵 치료비용은 0-35세 치료에서 2,852,000,000원이 감소하고 0-65세에서 18,193,000,000원 감소하였다. 따라서 전체 의료비용은 0-35세를 대상으로 잠복결핵 감염을 치료하는 전략에서 55,000,000원이 증

가하고 0-65세 치료 전략에서는 20,117,000,000원 증가하였다. QALY를 효과로 보고 ICER를 측정했을 때, 0-35세 치료 전략에서는 2040년 기준으로 비용이 55,000,000원 증가하고 QALY는 460이 증가하여 ICER 값이 120,000원/QALY에 해당하였다. 같은 조건으로 0-65세를 치료하는 전략에서 비용이 20,117,000,000원 증가하고 QALY는 3497이 증가하여 5,750,000원/QALY의 ICER 값을 보였다. 감소한 사망자 수를 효과로 정하고 모든 연령의 밀접 접촉자를 검사하는 경우 0-35세 치료 전략에서는 2040년 기준으로 비용이 55,000,000원 증가하고 사망자 수는 8.65명이 감소하여 감소한 사망자 한 명당 6,360,000원의 ICER 값을 얻었다. 0-65세 치료 전략에서는 비용이 20,117,000,000원 증가하고 사망자 수는 179.34명이 감소하여 ICER 값이 112,170,000가 되었다.

5. 민감도 분석

민감도 분석에서는, 최근 감염군에서 활동성 결핵으로 진행되는 비율 q가 결과에 매우 민감하게 작용하는 모델 변수임을 알 수 있다. 다음으로는 감염율 (transmission rate) β와 평균 감염 기간의 역수에 해당하는 γ가 결과에 큰 영향을 주는 요소였다. 0-65세를 대상으로 치료하는 제어 전략에서 결핵으로 인한 사망 감소를 효과로 정의하는 경우는 결핵으로 인한 사망률 d가 β나 γ보다 중요한 역할을 하는 것을 확인하였다.

▢ 결론

이 연구에서는 국내 결핵 수리 모델을 이용한 모의 실험 결과, 가족 밀접 접촉자에서 잠복결핵 감염 진단과 치료가 결핵의 발생과 결핵으로 인한 사망을 줄이는 효과가 있음을 확인하였다. 잠복결핵 감염 치료 정책의 연령별 확대 정책의 비용-효과 근거 확인에서도, 0-35세 치료 전략 뿐 아니라 0-65세 치료 전략도 국내에서 비용-효과적인 정책으로 확인되었다.

주요어 결핵, 잠복결핵 감염, 가족 접촉자, 수리 모델, 비용-효과

Executive Summary

Cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis infection according to the age in South Korea

Young Ae Kang[2], Dong-Ah Park[1], Jungeun Park[1], Jeehyun Lee[3], Youngmok Park[2], Jeongjoo Seok[3], Eun Hye Lee[2], Moon-Kyung Shin[2], Hyunwoo Cho[3], Boyeon Kim[3]

1 National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

2 Department of Internnal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

3 School of Mathematics and Computing (Mathematics), Yonsei University, Seoul, Korea

▢ Background

Treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) is one of the important national tuberculosis control policies. According to the World Health Organization, the diagnosis and treatment of LTBI are essential for eradicating tuberculosis, along with prompt diagnosis and treatment of active tuberculosis. In Korea, national policies and support are expanding for screening and treatment of LTBI to eradicate tuberculosis. In the screening of close contact familial members, the past policy was limited to treat children with LTBI <5 years of age; then expanded to treat those <35 years of age from 2014; strengthened to treat those <65 years of age from 2017.

However, the evidence for the expanded policy in Korea is rare, and cost-effectiveness analysis has not been conducted. The elderly have high incidence of tuberculosis and high risk of side effects from LTBI treatment. Considering the high prevalence of tuberculosis and national tuberculosis control strategies in Korea, it is necessary to establish evidence through cost-effectiveness analysis for the treatment of LTBI.

▢ Objective

The purpose of this study was to develop a dynamic mathematical model of tuberculosis in Korea and to provide evidence for diagnosis and treatment policies of LTBI in close family contact through age-specific cost-effectiveness analysis.

▢ Methods

This study was conducted in five stages as follows. First, the dynamic model for tuberculosis in Korea was designed considering the age structure and the contact matrix. Starting from the basic S (Susceptible) - E (Pre-infectious) - I (Infectious) - R (Recovered) model, the S-ES-EL-I-L-T structure was constructed. The model was then calibrated with national tuberculosis report data between 2011 and 2018, familial contact survey data, national LTBI cohort analysis data, and literature on tuberculosis epidemiology.

Second, a simulation was performed using the stabilized model to predict the number of tuberculosis incidences and tuberculosis-related deaths according to the age extension policy for LTBI treatment in close familial contacts. In this case, the expanded treatment policy for each age group was compared among no treatment (control group), treatment of 0-35 years old group, 0-55 years old group, 0-65 years old group, and 0-70 years old group.

Third, we used the Health Insurance Reviewers & Assessment Service (HIRA) data in 2020 and National Health Insurance Service (NHIS) data to measure the cost per capita in diagnosing and treating active tuberculosis and LTBI. The cost of diagnosis was calculated using the insurance fee data of HIRA, and the cost of treatment was calculated using the claim data of NHIS. Operational definitions of LTBI and active tuberculosis were used to analyze the total cost of medical care expenses.

Fourth, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) index was calculated for cost-effectiveness analysis according to age group expansion policies for

treatment of LTBI in familial contacts. The effects were defined as quality-adjusted life-year (QALY) and the number of averted deaths. The status-specific QALY was weighted based on the existing literature (active tuberculosis, 0.76; LTBI treatment status, 0.99; others, 1). As an intervention, four strategies were analyzed: (1) no treatment for LTBI (control), treatment of (2) 0-35 years old group, (3) 0-55 years old group, (4) 0-65 years old group, and (5) 0-70 years old group.

Fifth, a sensitivity analysis was performed to find the effect of uncertain parameter values. The parameters were adjusted in the 5% range to calculate the cumulative ICER from 2019 to 2040. Two sets of sensitivity analyses were performed: diagnosis of LTBI among all close contact family members and treatment of LTBI for the 0-35 years old group and the 0-65 years old group.

▢ Results

- Based on the national tuberculosis report data and epidemiological data, a dynamic model was established to calculate the treatment effect of LTBI by age groups in family members.
- According to the model predicting the patients with pulmonary tuberculosis in 2040, treating LTBI in the 0-35 years old group was expected to reduce 1748 patients of active tuberculosis, and that in the 0-65 years old group was expected to reduce 5912 patients of tuberculosis compared to the control group.
- Between 2020 and 2040, it was cost-effective by showing KRW 120,000 /QALY for the 0-35 years old group treatment strategy and KRW 5,750,000/QALY for the 0-65 years old group treatment strategy.

1. Establishment of a dynamic mathematical model for pulmonary tuberculosis in Korea

Based on the SEIR dynamic model for tuberculosis, the S-ES-EL-I-L-T model was established according to the research purpose. The parameters were determined by reviewing national tuberculosis report data between

2011 and 2018, family contact survey data, national LTBI cohort data, and epidemiological literature.

2. Simulation of pulmonary tuberculosis patients and the number of averted deaths through the mathematical model

In predicting the number of tuberculosis patients, treatment strategies for the four groups were compared to the no treatment of LTBI strategy. The cumulative numbers of pulmonary tuberculosis patients between 2019 and 2040 were estimated to be reduced by 1748 patients, 5912 patients, and 7850 patients in the treatment strategy of 0-35 years old group, 0-65 years old group, and 0-70 years old group, respectively. The tuberculosis-related death was averted by 12 in the 0-35 years old group, 143 in the 0-65 years old group, and 256 in the 0-70 years old group, compared to the control strategy.

3. Analysis of per capita cost for diagnosis and treatment of tuberculosis

Using the insurance fee data of the HIRA in 2020, we estimated the per capita cost of diagnosis for LTBI and active tuberculosis for children aged 0-4 and aged ≥5 years, respectively. The cost of diagnosing LTBI was KRW 36,090 for 0-4 years old, 72,650 KRW for ≥5 years old; the cost of diagnosing active tuberculosis was KRW 168,206 for 0-4 years old, and KRW 165,122 for ≥5 years old.

The average cost of treatment for LTBI was KRW 180,499 per person when completed treatment, which showed slight changes according to age. The average cost of treatment for active tuberculosis was KRW 3,461,975 per person when completed treatment, which tended to rise as the age increases.

4. Cost-effectiveness analysis according to age-specific control strategies for LTBI in close family contact

The cumulative medical cost in 2020-2040 was calculated by applying the cost of diagnosing and treating LTBI and active tuberculosis with an annual discount rate of 3%. In the case of screening for LTBI at all ages, the cost of diagnosing and treating LTBI increased by KRW 2,908,000,000 for the

0-35 years old group and by KRW 38,311,000,000 for the 0-65 years old group in 2040. The cost of treating active tuberculosis decreased by KRW 2,852,000,000 for the 0-35 years old group and KRW 18,193,000,000 for the 0-65 years old group. Therefore, the total medical cost increased by KRW 55,000,000 for the LTBI treatment strategy for the 0-35 years old group and KRW 20,117,000,000 for the 0-65 years old group.

When ICER was measured with QALY as an effect, the cost increased by KRW 55,000,000 and QALY increased by 460 in the LTBI treatment strategy for the 0-35 years old group, corresponding to an ICER value of KRW 120,000/QALY. In the LTBI treatment strategy for the 0-65 years old group, the cost increased by KRW 20,117,000,000 and QALY increased by 3497, showing an ICER value of 5,750,000 won/QALY.

In case of the number of averted deaths was set as the effect and close contacts of all ages were screened, the treatment strategy for the 0-35 years old group will increase the cost by KRW 55,000,000 and decrease the number of deaths by 8.65, resulting in an ICER value of KRW 6,360,000 for each averted death in 2040. In the treatment strategy for the 0-65 years old group, the cost increased by KRW 20,117,000,000 and the number of deaths decreased by 179.34, resulting in an ICER value of KRW 112,170,000 for each averted death.

5. Sensitivity Analysis

In the sensitivity analysis, the progression rate of active tuberculosis in the recently infected group (q) was influential to the results. The transmission rate (β) and the reciprocal of the average infection duration (γ) also influenced the results. If the tuberculosis-related death was set

as an effect, the death rate due to tuberculosis (d) played a more role than β or γ in the treatment strategy for the 0-65 years old group.

▢ Conclusion

In this study, we conducted a simulation using a dynamic mathematical model of tuberculosis in Korea. The diagnosis and treatment of LTBI in

close familial contact effectively reduced tuberculosis and tuberculosis-related death. In the policy of LTBI treatment, treating not only the 0-35 years old group but also the 0-65 years old group was found to be cost-effective.

▢ Acknowledgement

This study was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA)(Grant number NA20-009).

Keywords

latent tuberculosis, infection, treatment, cost, effectiveness

용어정리

활동성 폐결핵	결핵균에 감염되어 증상이 있으며 결핵균 검사와 흉부 X선 검사에서 이상 소견이 있는 상태. 공기를 통해 타인에게 전염 시킬 가능성이 있음.
잠복결핵 감염	결핵균에 감염되어 체내에 소수의 균이 존재하지만 외부로 균이 배출되지 않아 타인에게 전파되지 않으며 증상이 없음. 결핵균 검사와 흉부 X선 검사에서 활동성 결핵의 소견이 없음.
비용	의료비용 (공식적 의료비용, 비공식적 의료비용), 비의료비용 (교통비용, 시간비용, 간병비용 등), 생산성 손실비용 (이환비용, 조기사망비용) 등으로 구분 됨.
효과	자연 단위로 측정된 건강 증진 효과. 주로 사망률, 기대여명, 생존연수, 생존자수, 질 보정 생존연수 등을 이용함.
비용-효과 분석	산출 단위 당 비용 (cost per unit of outcome)의 크기 순서로 선택 대안을 나열하는 분석.
QALY	질 보정 생존 연수(Quality-adjusted life-year) 일반적인 질병 부담의 척도로, 생존연수 * 삶의 질로 나타냄. 건강한 상태로 1년을 살면 1 QALY 로 표현.
ICER	점증적 비용 효과비 (Incremental cost effectiveness ratio, ICER). 비교 대안에 비하여 증가 되는 효과 한 단위 당 어느 정도의 비용이 추가로 소요 되는 지를 나타내는 지표.

I 서론

1. 연구배경 및 필요성

1.1. 연구개발의 필요성

잠복결핵 감염 치료는 중요한 국가 결핵 관리 정책 중의 하나로, 세계 보건기구(WHO)의 결핵 통제 정책 전망에 따르면, 결핵 퇴치(TB elimination)를 위해서는 '활동성 결핵'의 신속한 진단과 치료 뿐 아니라, 결핵 예방 정책, 잠복결핵 감염의 치료가 필수적이다[1)2)]. WHO END TB 정책에서도 '잠복결핵 감염의 진단과 치료'가 강조되고 주요 국가 결핵 관리 정책으로 제시되고 있다.

국내 결핵 발생률 및 사망률은 경제협력 개발기구(OECD) 국가 중 최고 수준으로 결핵 감소를 위해 2013년 '제 1기 결핵 관리 종합계획'이 마련되어 중앙 결핵 역학 조사팀이 신설되고, 집단 시설 역학 조사를 적극적으로 진행하고 있으며, 2018년에는 '제 2기 결핵 관리 종합계획'을 수립하여 WHO 의 END TB 정책보다 5년 앞서 2030년까지 결핵 조기 퇴치를 추진 중이다[3)]. 국내 결핵 조기 퇴치를 위해 잠복결핵 검진 및 치료 지원 확대가 적극적으로 추진 중이나, 국가 결핵 관리 지침(2019)[4)] 및 결핵 진료지침 (2017)에서 잠복결핵 감염의 진단과 치료에 대한 국내 근거는 미약한 상태로, 잠복결핵 감염 진단과 치료에 대한 국내 지침 마련 시 국내 자료를 바탕으로 한 분석이 시행되지 못하고, 국외 지침 수용 개작 과정을 통해 진행되었다.

2014년 국내 결핵 진료 지침[5)]에서는 고위험군이 아닌 결핵 접촉자 검진 과정에서 잠복결핵 감염 치료는 연령 35세 이하로 제한하였으나, 2017년 지침[6)]에서는 국외 지침

1) Katherine Floyed et al. The Global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of End TB era. Lancet Respir Med 2018;6:299
2) WHO. Implementing the END TB strategy: the essentials. World Health Organization. WHO/HTM/2015.31
3) 질병관리본부. 결핵예방관리 강화대책, 세부 실행계획 및 제 2기 결핵관리 종합계획
4) 질병관리본부, 국가 결핵관리 지침 2019, 결핵 진료 지침 2017
5) 결핵진료지침 개정위원회, 결핵 진료지침 2nd 2014
6) 결핵진료지침 개정위원회. 결핵 진료지침 3rd 2017

(영국 NICE 2016)[7]을 바탕으로 65세로 상향 조정하였다. 영국 NICE 2016 지침에서는 기존 NICE 2013 지침을 개정하면서 잠복결핵 감염 치료 처방과 치료 대상의 연령에 따라 경제성 평가를 수행하고, 잠복결핵 감염 치료 대상군을 35세에서 65세로 상향 조정하였으나, 국내 지침에서는 국내역학 지표와 잠복결핵 감염 치료 처방 기준 비용-효과 분석을 수행하기 어려워 국외지침인 NICE 지침을 수용 개작하여 적용하게 되었다.

고령층은 결핵 발생률이 높은 연령군이면서, 잠복결핵 감염 치료로 인한 부작용 발생 위험도 높은 군으로, 국내의 높은 결핵 발생률과, 적극적인 잠복결핵 감염 치료 정책을 고려하면, 국내 자료와 정책을 기반으로 연령에 따른 잠복결핵 감염 치료에 대한 비용-효과 분석을 통한 근거마련이 필요하다.

7) NICE ‧ NG33. Tuberculosis 2016

2. 연구의 목적

전염성 결핵 환자의 접촉자에 대해 잠복결핵 감염 진단과 치료를 하게 되면, 진단과 치료 비용이 발생하고, 치료로 인한 부작용으로 대상자의 삶의 질이 저하될 수 있다. 그러나 잠복결핵 감염을 치료함으로써, 전염성 활동성 결핵으로 진행을 예방하여, 전염성 결핵환자 발생률 감소와 이로 인한 2차 추가 결핵 전파 감소를 통해, 결핵 발생률 감소 효과가 생겨 장기적으로 결핵으로 인한 진단 치료 비용 및 삶의 질 저하를 줄일 수 있다. 본 연구에서는, 잠복결핵 감염 치료 정책 평가를 위한, 국내 결핵 발생의 동적 수리 모델 (dynamic model)을 개발하고, 연령별 비용-효과 분석을 통해 국내 가족 접촉자 잠복결핵 감염 진단과 치료 정책의 근거를 제공하고자 한다. 구체적인 연구의 목적은 다음과 같다.

결핵 노출과 잠복결핵 감염, 결핵 발병에 대한 동적 수리 모델을 구축하고, 연령 구조를 고려하여 모델을 확장하고 안정화 시킨다. 이후 가족 접촉자의 잠복결핵 감염 진단과 치료에 대한 연령별 접근 정책의 비용-효과를 잠복결핵 감염 치료를 하지 않는 기본 대조군 대비, 0-35세 치료 전략, 0-55세 치료 전략, 0-65세 치료 전략, 0-70세 치료 전략으로 나누어 비교한다.

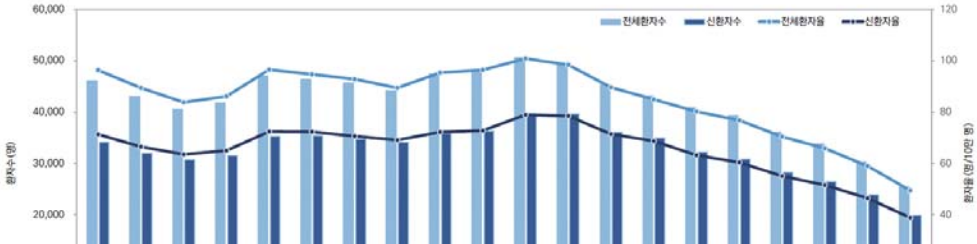
II 선행연구 및 현황

1. 결핵의 이해

1.1. 국내 결핵 발생

결핵 (Tuberculosis, TB)은 결핵균 (Mycobacterium tuberculosis)에 의해 발생하는 감염병으로 세계보건기구 (World Health Organization, WHO)의 보고에 따르면 2019년 전 세계적으로 천만 명의 결핵 환자가 발생하였고, 결핵으로 사망한 환자는 142만 명에 이르는 매우 중요한 전염성 질환이다.[8)]

우리나라 전체 신고된 결핵 환자는 2020년 기준, 25,350명(10만 명당 49.4명), 결핵 신환자수는 19,933명 (10만 명당 38.3명)으로 매년 점차 감소하는 추세이나, 여전히 경제협력개발기구 (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 국가 중에서 발생률 1위를 차지하고 있다.[9)]



	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
전체환자수	46,082	43,040	40,500	41,735	46,969	46,284	45,597	44,174	47,302	48,101	50,491	49,532	45,292	43,088	40,847	39,245	36,044	33,796	30,304	25,350
신환자수	34,123	32,010	30,687	31,503	35,269	35,361	34,710	34,157	35,845	36,305	39,557	39,545	36,089	34,869	32,181	30,892	28,161	26,433	23,821	19,933
전체환자율	96.3	89.4	83.8	86.1	96.5	94.7	92.8	89.4	95.3	96.4	100.8	98.4	89.6	84.9	80.2	76.8	70.4	65.9	59	49.4
신환자율	71.3	66.5	63.5	65	72.4	72.3	70.6	69.1	72.2	72.8	78.9	78.5	71.4	68.7	63.2	60.4	55	51.5	46.4	38.8

그림 1 연도별 신고 결핵 (신) 환자 수 및 신고율, 2001-2020

8) WHO, Global tuberculosis report 2019.2020
9) 2021 국가 결핵 관리 지침 (질병관리청 2021)

1.2. 결핵의 자연사

전염성 병원균인 결핵균에 노출되면 25-30% 환자에서 결핵균에 감염되나, 감염된 개인의 5-15%에서만 활동성 결핵이 발병하고, 대다수는 결핵균에 감염되었으나 활동성 및 전염성이 없는 잠복결핵 감염 (Latent tuberculosis infection, LTBI) 상태로 남아 있다고 알려져 있다.[10] 이처럼, 잠복결핵 감염이란 결핵균에 감염되어 체내에 소수의 균이 존재하지만 외부로 균이 배출되지 않아 타인에게 전파되지 않으며, 증상이 없고, 결핵균 검사와 흉부 X선 검사에서 정상인 경우를 의미한다.

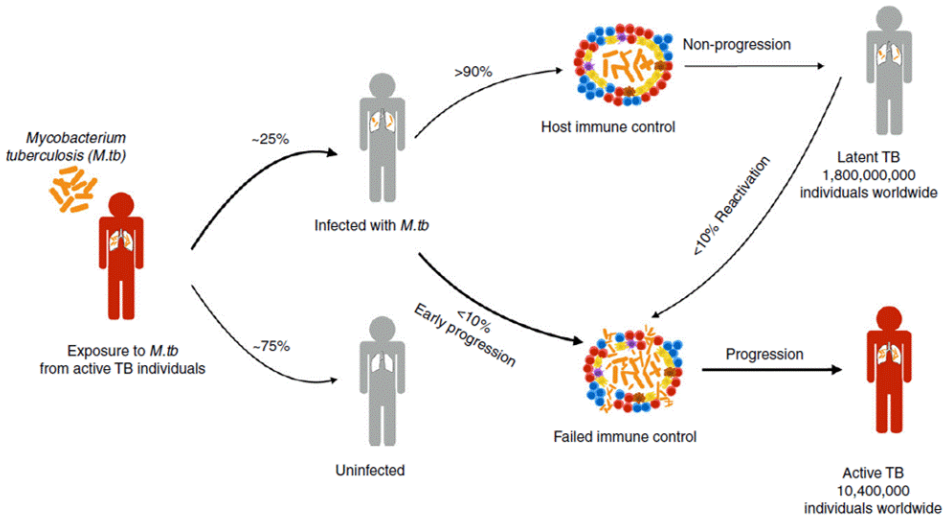


그림 2 결핵균의 감염 단계 모식도10)

선행연구에 따르면 전 세계 인구의 약 4분의 1은 이러한 잠복결핵 감염 상태로 추정하고 있으며11) 잠복결핵이 있는 경우 평생 동안 약 5-15%에서 활동성 폐결핵이 진행한다고 알려져 있다. 따라서 효과적인 결핵 통제 (TB control) 및 결핵 퇴치(TB elimination)를 위해서는 전염력이 있는 활동성 결핵의 진단 및 치료 뿐 아니라, 결핵 예방 및 잠복결핵 감염을 치료하는 것이 중요하다.

10) Luo Y, Suliman S, Asgari S, Amariuta T, Baglaenko Y, Martínez-Bonet M, et al. Early progression to active tuberculosis is a highly heritable trait driven by q23 in Peruvians. Nature communications. 2019;10(1):3765

11) Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS Med. 2016;13(10):e1002152.

표 1 잠복결핵 감염 유병율[11)]

WHO region	Prevalence (%)		Proportion of infections in children <15y (%)		Recent infection prevalence (within 2y)	
AFR	22.4	[20.6±24.6]	13.3	[11.8±14.6]	1.5	[1.3±1.7]
AMR	11	[7.0±20.0]	2.3	[1.3±3.7]	0.2	[0.1±0.2]
SEA	30.8	[28.3±34.8]	7.4	[6.3±8.2]	1.2	[0.9±1.6]
EMR	16.3	[13.4±20.5]	7.9	[6.0±9.4]	0.7	[0.5±1.0]
WPR	27.9	[19.3±40.1]	2.4	[1.7±3.5]	0.5	[0.4±0.7]
EUR	13.7	[9.8±19.8]	2	[1.3±2.7]	0.3	[0.2±0.3]
GLOBAL	23	[20.4±26.4]	5.9	[5.1±6.7]	0.8	[0.7±0.9]

(AFR = African Region; AMR = Region of the Americas; EMR = Eastern Mediterranean Region; EUR = European Region; SEA = Southeast Asia Region; WPR = Western Pacific Region)

1.3. 잠복결핵 감염의 진단과 치료

잠복결핵 진단에 이용되는 2가지 면역학적 검사는 Tuberculin skin test (TST)와 Interferon-gamma release assay (IGRA)이며, 이 두 가지 결핵감염 검사법 모두 활동성 결핵과 잠복결핵 감염을 구분하지 못한다. 따라서 잠복결핵 감염은 TST 혹은 IGRA 결핵감염 검사에서 양성으로 판정된 자에서 임상적으로 활동성 결핵을 배제한 후 진단한다. 활동성 결핵을 배제하기 위해 병력 청취, 진찰, 흉부 X선 검사를 시행하며, 임상소견에서 활동성 결핵이 의심되는 경우, 세균학적 검사를 비롯한 추가 검사로 활동성 결핵 유무를 확인한다[12)].

TST 양성 기준은 경결의 크기 10mm 이상이나, 비씨지 접종력이 있는 경우 위양성을 배제하기 위하여 IGRA 검사를 추가로 시행한다. 비씨지 접종력이 없는 경우, 10mm 이상에서 양성으로 판정하며, 비씨지 접종한 경우라도 TST 15mm 이상인 경우는 IGRA 검사 없이 양성으로 진단할 수 있다. IGRA 검사법은 결핵균에 감작된 T림프구에 결핵균 항원을 자극하여 분비되는 인터페론 감마를 측정하는 방법으로, 인터페론 감마 농도가 0.35 IU/ml 이상일 경우 양성으로 판정한다. 면역저하자에서는 TST 또는 IGRA 중 어

12) 결핵진료지침 개정위원회. 결핵 진료지침 4th 2020

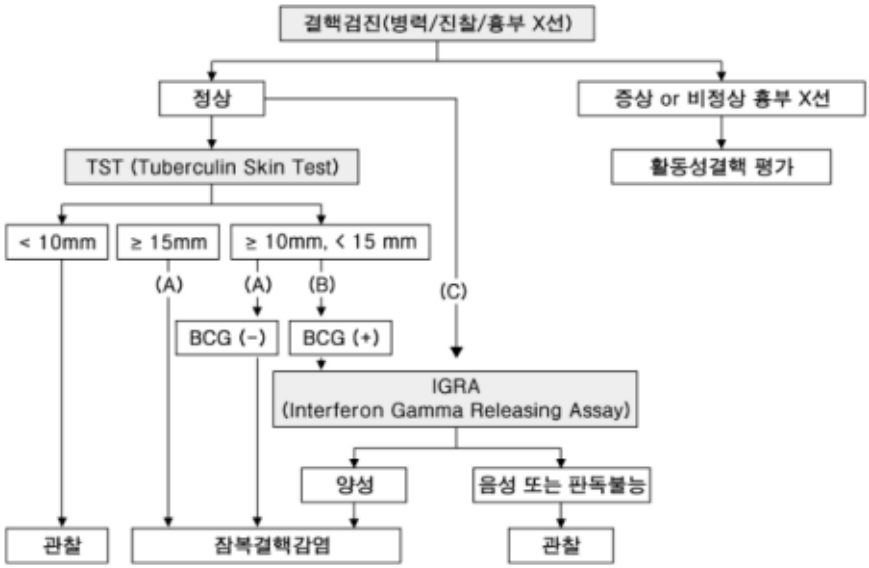


그림 3 정상 면역 성인에서 잠복결핵 감염의 진단

느 한 검사라도 양성인 경우 잠복결핵으로 간주한다. 그러나 TST 가 음성인 경우 IGRA 검사를 추가로 시행하며 TST단독으로 잠복결핵 음성 판정을 권고하지 않는다.

잠복결핵 감염 치료 대상자는 향후 활동성 결핵으로 발병할 가능성, 치료 효과, 부작용을 고려하여 결정한다. 활동성 폐결핵 환자와 접촉한 사람인 경우 잠복결핵 감염 검사 양성이면 최근 감염일 가능성이 높고, 최근 감염은 결핵 발병의 위험 요소이므로 잠복결핵 감염 치료를 권고한다[13]. 2014년 결핵 진료 지침에서는 접촉자 검진의 경우 잠복결핵 감염 검사 양성일시 35세 이하로 치료를 권고하였으나, 2017년 개정된 결핵 진료지침에서는 영국 NICE 지침[14]과 마찬가지로, 잠복결핵 치료 대상을, 기본 잠복결핵 감염 치료 처방의 경우 (9H, 3HR, 4R) 65세 이하로 변경하였다[15]. 다만, 고령에서의 잠복결핵 감염 치료에 대한 국내 근거가 부족한 상태로 추가 연구가 필요하다.

활동성 폐결핵 접촉자 이외에도, 인체면역결핍 바이러스 감염인, 장기 이식으로 면역

13) WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management: 2018.
14) NICE NG33. Tuberculosis 2016
15) 결핵진료지침 개정위원회. 결핵 진료지침 3th 2017

표 2 흉부 X선, 간독성 위험인자, 치료제에 따른 잠복결핵 감염 양성 치료 나이 상한 제한

위험인자		간독성 위험인자	9H/3HR/4R	3H$_1$P$_1$
고위험군		있음	65세 이하	나이 상한 없음
		없음	나이 상한 없음	
결핵접촉자(고위험군 제외) 중등도위험군 의료기관 종사자	정상 흉부X선	있음	35세 이하	65세 이하
		없음	65세 이하	나이 상한 없음
	이상 흉부X선*	있음	35세 이하	나이 상한 없음
		없음	65세 이하	

* 이상 흉부X선: 과거 결핵치료력 없이 흉부X선상 비활동성 결핵 소견이 보이는 경우.

억제제를 복용 중인 자, TNF 길항제 사용자, 흉부 X선상 과거 결핵 치료력 없이 자연 치유된 결핵 병변이 있는 경우, 2년 내 감염이 확인된 경우(TST 또는 IGRA양전) 결핵 발병 고위험군으로 잠복결핵 감염 검사 양성인 경우 치료를 권고한다[16].

잠복결핵 감염의 표준치료는 이소니아지드 9개월 요법(9H), 리팜핀 4개월 요법(4R), 3개월 이소니아지드/리팜핀(3HR) 요법을 고려할 수 있다. 이소니아지드 요법의 경우, 과거 여러 무작위/대조군 연구에서 약 60% 의 결핵 예방 효과를 보여주었으며[17][18] 오랫동안 잠복결핵 감염 치료의 근간이 되어 왔으나, 치료 기간이 길어 중단률이 높고, 간독성 부작용이 단점이다. 리팜핀 단독 요법은 과거 규폐증 성인을 대상으로 한 무작위/대조군 연구에서[19] 결핵 예방 효과를 위약군 대비 63% 로 보고 하였고, 6H 은 48%, 3HR 은 41% 의 결핵 예방 효과를 보여 주었으나 세 가지 요법 간의 통계적 차이는 보이지 않았다. 또한 4개월 리팜핀 단독요법은 기간이 짧아, 9개월 이소니아지드 요법에 비하여 간독성이 낮고, 치료 완료율이 높으며, 비용-효과적임을 메타 연구 및 무작위/대조 연구에서 보고하였다[20][21]. 3HR 요법은 5개의 무작위/대조군 연구를 메타 분석한 논

16) 결핵진료지침 개정위원회. 결핵 진료지침 4th 2020
17) Falk A, Fuchs GF. Prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis: a Veterans Administration Cooperative Study XII. Chest 1978;73:44-8.
18) International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: Five years of follow-up in the IUAT trial. Bull World Health Organ 1982;60:555-64.
19) A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. Am Rev Respir Dis 1992;145:36-41.
20) Ziakas PD, Mylonakis E. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. Clin Infect Dis 2009;49:1883-9.
21) Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. N Engl J Med.

문에서 이소니아지드 요법과 비교시 결핵 예방 효과에서는 차이가 없었으며[22], 국내의 대규모 코호트 및 다기관 연구에서도 9H 에 비하여 3HR 이 더 나은 치료 완료율 및 적은 부작용을 보고하였다[23][24].

Rifapentine을 포함하는 요법은 외국에서는 무작위/대조군 연구에서 9H 와 비교시 결핵 예방 효과가 열등하지 않고, 치료 완료율이 높았던 반면에[25] 국내의 전향연구에 따르면, flu-like 증상 및 anaphylaxis 보고가 외국보다 빈번하게 있어, 아직 국내에 도입되지는 않았다[26].

1.4. 활동성 결핵의 진단과 치료

활동성 결핵은 다양한 임상 소견으로 진단이 어려운 경우가 많아, 임상 소견과 방사선 소견, 여러 가지 검사 방법들을 종합하여 진단하게 된다. 활동성 폐결핵에서 가장 흔한 증상은 지속되는 기침이며, 체중감소, 야간 발한, 발열, 전신무력감, 식욕부진 등이 발생할 수 있으며, 호흡곤란 및 객혈이 발생하기도 한다. 따라서 뚜렷한 원인 없이 2-3주 지속되는 호흡기 증상이 있으면, 결핵의 가능성을 염두하고 검사를 시행해야 한다. 호흡기 증상이 있는 경우, 흉부 X선 검사는 결핵을 진단하기 위한 첫 번째 검사로, 주로 상엽의 첨분절 또는 후분절, 하엽의 상분절에 경계가 불명확한 음영 증가 및 위성 결절들이 나타나고, 공동을 형성하기도 한다. 또한 폐문부나 종격동의 림프절 비대, 무기폐, 흉수가 동반되기도 한다. 폐결핵 환자에서 비전

2018;379(5):440-53.

22) Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2005;40:670-6.

23) 김주상. 질병관리본부 정책연구용역사업 최종결과 보고서, 집단시설 잠복결핵 사업 결과 분석 및 코호트 구성 방안. 2018.

24) Noh CS, Kim HI, Choi H, Kim Y, Kim CH, Choi JH, Hyun IG, Baek MS. Completion rate of latent tuberculosis infection treatment in patients aged 65 years and older. Respir Med. 2019;157:52-8.

25) Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2011;365(23):2155-66.

26) Jo KW, Kim JS, Kwon HS, Park YE, Kim JY, Hong MJ, et al. Adverse event and treatment completion rates of a 12-dose weekly isoniazid and rifapentine course for South Korean healthcare workers. Respir Med. 2019;158:42-8.

형적인 방사선 소견을 보일 수 있고, 폐렴과 감별이 어려운 경우도 있으므로, 흉부 X선 검사에서 병변이 지속되거나, 재발하는 경우 폐결핵을 의심하고 객담 결핵균 검사를 추가해야 한다. 폐결핵이 의심되는 환자는 최소한 2회 (가능한 3회)의 객담을 채취하여 항산균 도말 및 배양검사, 결핵균 핵산 증폭 검사를 시행해야 한다. 재발 결핵이나 다제 내성 결핵이 의심되는 경우 Xpert MTB/RIf 검사를 시행해야 한다.[27)]

결핵을 치료하기 위해서는 여러 종류의 항결핵제들을 6개월 이상 장기간 복용해야 한다. 항결핵제는 일반적으로 항결핵 효과가 좋고 부작용이 적어 초치료에 사용되는 일차 항결핵제와, 항결핵 효과가 낮고 부작용이 많으나, 일차 항결핵제에 내성이거나 부작용으로 사용할 수 없을 경우에 사용되는 이차 항결핵제로 구분한다. 세균학적으로 또는 임상적으로 결핵으로 진단된 환자에서는 결핵치료를 시작하게 되며, 결핵 초치료의 표준처방은 약제 내성이 없는 감수성 결핵인 경우 초기 2개월의 집중치료기(initial intensive phase), 4개월의 유지 치료기(maintenance phase) 로 구분된다. 2개월의 초기 집중 치료기에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드(HREZ)을 동시에 복용하고, 이어지는 4개월의 유지 치료기에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨(HRE)을 복용한다. 국내의 초치료 환자의 이소니아지드 내성률은 10%로, 이소니아지드 내성 가능성을 고려하여 에탐부톨을 치료 종료시까지 지속하여 사용하였으나, 결핵균 배양 양성 및 약제 감수성 검사상 이소니아지드 및 리팜핀 감수성이 확인된 경우에는 치료 2개월 후부터 에탐부톨의 중단을 고려할 수 있다. 초치료시 피라진아미드를 사용하지 못하는 경우 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨을 9개월 동안 사용할 수 있다(9HRE)[27)].

결핵을 치료하기 위해서는 여러 약제들을 장기간 복용해야 하므로 항결핵제들로 인한 부작용이 발생할 위험성이 크다. 가장 흔히 나타나는 부작용으로 위장장애가 있으며, 속이 불편하고 미식거리는 증상부터 오심, 구토, 식욕 저하가 나타날 수 있다. 간수치의 상승 및 간독성은 항결핵제들을 중단하거나, 약제 변경을 해야 하는 가장 흔한 부작용으로, 이소니아지드, 리팜핀, 피라진아미드가 간독성을 유발할 수 있다. 증상은 전신 쇠약감, 구역,구토 및 우측 상복부 불편감, 가려움증 황달의 소견을 보일 수 있다. 약제 유발성 간염은 투약 초기에 주로 나타나지만 수개월 후에 발생하기도 하며, 고령, 알코올 중독, 간염의 기왕력이 있는 경우 위험인자가 된다. 이

27) 결핵진료지침 개정위원회. 결핵 진료지침 4th 2020

외 단순 가려움증, 피부 발진부터 Stevens-Johnson 증후군 등의 피부 부작용이 발생할 수 있으며, 관절통이나, 약제열(drug fever), 혈소판 감소, 말초신경병증, 에탐부톨에 의한 시신경병증이 발생하는 경우도 있다. 부작용 발생시 이에 대한 증상 조절 및 부작용이 심한 경우 약제를 중단하거나, 치료 약제를 변경하여 치료한다.

결핵 치료에서 치료 성공 혹은 실패의 가장 중요한 지표는 균 음전 여부이다. 치료 종결시, 마지막 달에 시행한 객담 배양이 음성이고, 그전에 적어도 1회 이상 균배양이 음성인 경우를 완치(cured)로 정의하고, 치료를 종료했으나, 마지막 달의 도말 및 배양 음성인 결과가 없으면서, 그 전에 적어도 1회 이상 도말 및 배양 음성이 확인된 경우를 치료 완료(treatment completed)로 정의한다. 일반적으로 완치와 완료인 경우를 치료 성공(treatment success)으로 판정한다. 이에 반하여 치료 4개월 후 또는 그 이후에 배양이 지속적으로 양성인 경우를 치료 실패(treatment failed) 로 정의한다. 사망은 어떤 이유로든 치료 시작 전 혹은 도중에 사망한 경우를 정의한다.

최근 국내 연구보고에 따르면, 2018년 도말양성 결핵 치료 성공률은 90.5%, 2019년은 84.6% 로 COVD-19 영향으로 치료 성공률이 약간 감소한 것으로 나타났다[28]. 2019년 기준, 국내 결핵 사망자 수는 1,610명으로 전년 1,800명 대비 89.4% 수준으로 감소하였다. 전체 결핵 사망자 중 80대 이상 (923명, 57.3%) 이 비중이 가장 높았으며[29], 결핵의 사망자 수가 감소하는 추세이나, 여전히 OECD 국가 중에서는 결핵으로 인한 사망률이 가장 높은 국가 중의 하나이다[30]. 따라서 결핵 발생 및 결핵 사망자 수를 줄이기 위한 국가적인 노력이 지속적으로 필요하다.

표 3 연도별 결핵 사망자 수 (2019년 결핵 환자 신고현황)

연도	2012년	2013년	2014년	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년
결핵 사망자수	2,466	2,230	2,305	2,209	2,186	1,816	1,800	1,610

28) Min J, Kim HW, Koo HK, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on the National PPM Tuberculosis Control Project in Korea: the Korean PPM Monitoring Database between July 2019 and June 2020. J Korean Med Sci 2020;35:e388.
29) 2019년 결핵환자 신고현황 (질병관리본부, 2020)
30) OECD health statistics 2019, https://doi.org/10.1787/f494a701-en

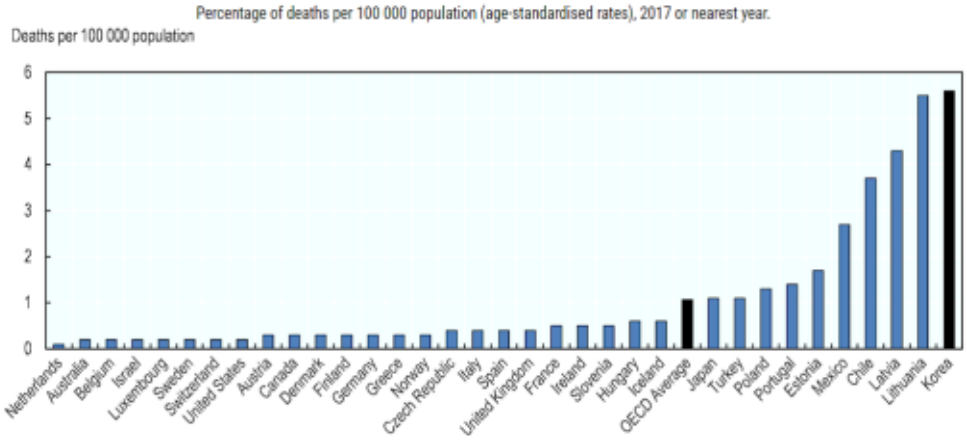


그림 4 OECD 국가 결핵 사망자수 (OECD Health statistics 2019)

2. 결핵 수리모델

2.1 결핵 수리 모델

결핵은 결핵균에 감염된 후, 발병되기 까지 잠복기를 거치는데 (잠복결핵 감염 상태), 1~2년이라는 상대적으로 짧은 잠복기와 평생에 걸쳐 발생하는 매우 긴 잠복기의 가능성을 동시에 가지는 감염병이다. 상대적으로 짧은 잠복기를 가지는 다른 감염 질병들과는 차별되는 특징이 있다. 일반적으로 감염병의 수리모델에 적용되는 구조는 아래와 같다[31].

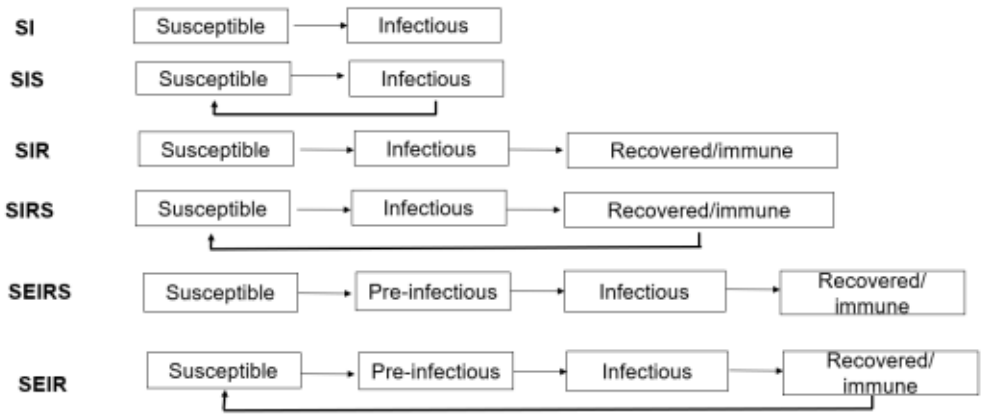


그림 5 감염병의 수리 모델 구조

결핵의 잠복결핵 감염 병태 생리를 수리 모델에 반영하는 하나의 접근법이 짧은 잠복기와 긴 잠복기를 다른 상태변수로 구분하는 것이며, 아래와 같이 다양한 구조의 수리 모델을 형성할 수 있다[32]. 추가적으로 실험하려는 시나리오에 따라서 재발 환자, 다제내성 환자, 연령 구조 등을 고려할 수 있다.

31) EmiliaVynnycky and Richard G White. An introduction to Infectious disease modelling, 2010.
32) Nicolas A Menzies, Emory Wolf et al. Progression from latent infection to active disease in dynamic tuberculosis transmission model: a systematic review of the validity of modelling assumptions. Lancet Infect Dis 2018;18:e228

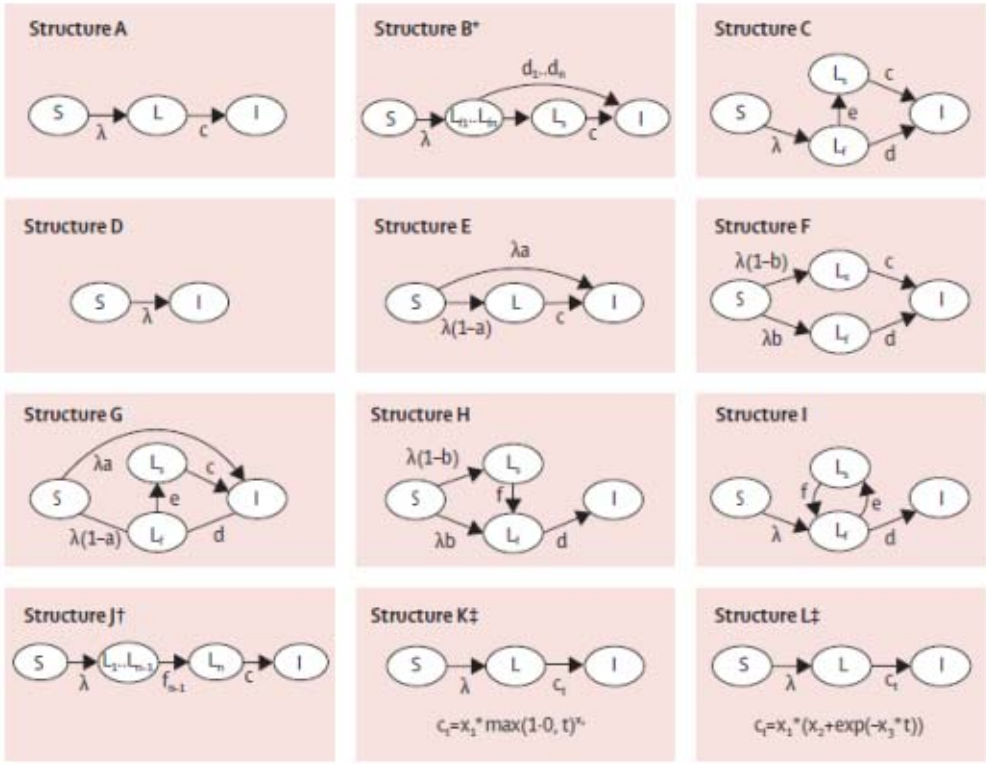


그림 6 결핵 수리 모델 구조의 분류
(S=감수성집단 λ=감염력. L=잠복결핵 감염집단 c=활동성결핵으로 진행율 I=활동성 결핵 집단. Ls=지연발병 잠복결핵 감염집단 Lf=조기발병 잠복결핵 감염 집단. f=지연발병 잠복결핵 감염집단에서 조기발병군으로 이동 d=조기발병 잠복결핵군에서 활동성결핵군 으로 이동 e=조기발병 잠복결핵 감염집단에서 지연발병군으로 이동 a=감수성 집단에 결핵 감염 후 즉시 활동성 결핵 발생 확률. b=감수성 집단에서 결핵 감염 후 조기발병 잠복결핵감염군으로 진행 확률)

2.2 결핵 수리 모델 연구 (국외)

Kim[33]의 연구는 수리모델을 이용하여 결핵 부담 상위 3개국인 인도, 중국, 인도네시

33) Kim, Soyoung, Aurelio A. de los Reyes V, and Eunok Jung. Country-specific intervention strategies for top three TB burden countries using mathematical model. PloS one 15.4 (2020): e0230964.

아의 결핵 전염을 이해하는 것을 목표로 한다. 가장 간단한 형태의 SEIL (S: Susceptible, E: high-risk latent group, I: active TB, L: low-risk latent group) 모델로 결핵 확산을 기술하고 분석하였다. WHO에서 추정하는 각 나라의 결핵환자 데이터 값을 사용하였고, 2035년까지 여러 가지 제어전략에 의한 결핵 발생 감소율을 중점적으로 설명하였다. Zhao[34]의 연구는 연령구조 (Young, middle-aged, Senior)를 반영한 SEIR(S: Susceptible, E: latency, I: Infectious, R: Recovered) 모델을 분석하였다. Recovered 상태에서 재감염 없이 Infectious 상태로 이동한다는 점에서 Kim의 모델과 유사하다. 이 연구 역시 다양한 제어전략의 효과를 중심으로 설명하였고, 상대적으로 짧은 기간인 2025년까지 예측을 진행하였다.

앞서 소개한 선행 연구들은 결핵의 전형적인 수리모델을 적용하고 있으나 결핵 발생이 많은 나라의 경우로, 단기 잠복기에 의한 결핵 발병이 많아서 전염 (transmission rate)을 통제하는 전략이 큰 효과를 나타낸다. 우리나라는 단기 잠복기보다 노년층에서 장기 잠복기에 의해 발병하는 경우가 많고, 이러한 상황에서 잠복결핵 치료 효과를 분석하기 위해서는 기존의 모델보다 정교한 모델 수립이 필요하다.

2.3 결핵 수리 모델 연구 (국내)

잠복기가 굉장히 길 수 있는 만큼 한국전쟁 발발 이후 급속도로 퍼진 결핵이 현재까지도 영향을 주고 있다. 우리나라에서의 결핵모델 연구는 이러한 역사적 배경과 빠르게 변하고 있는 인구구조, 의료수준의 개선 등에 영향을 받고 있다.

우리나라의 결핵 예측 모델에 관한 여러 선행연구들이 있지만 동적 수리모델을 이용한 연구는 많지 않다. Whang[35]의 연구에서는 1920년부터 2010년까지 우리나라에서 발생한 결핵 데이터를 이용해 동적모델을 구현하였다. 이 모델에서는 치료 성공률과 기대수명의 변화를 반영한 SEIL(Susceptible – Exposed – Infectious - Latent with low risk) 모델로 결핵의 발생을 기술하였다. 그러나 연령구조를 고려하지 않아서 노년층에서 높아지는 결핵 발생률을 설명하기에는 부족하다. 또한, 1920년도부터 2009년 기간의 데

34) Zhao, Yu, Mingtao Li, and Sanling Yuan. Analysis of transmission and control of tuberculosis in Mainland China, 2005-2016, based on the age-structure mathematical model." International journal of environmental research and public health 14.10 (2017): 1192.

35) Whang, Sungim, Sunhwa Choi, and Eunok Jung. A dynamic model for tuberculosis transmission and optimal treatment strategies in South Korea. Journal of theoretical biology 279.1 (2011): 120-131.

이터를 사용하여, 2010년 이후 기존의 결핵 발생률의 추세와 다르게 결핵 환자가 감소하는 최신 동향이 반영되지 않았다.

동적모델을 구현한 다른 연구[36]에서는 65세를 기준으로 연령을 나누어 65세 이상 노년층에서 발생하는 결핵의 감염율과 재발률이 65세 미만의 그룹과는 다르다는 가정을 제시하였다. 하지만 이 모델 역시 결핵의 짧은 잠복기와 긴 잠복기를 구분지어 설명하지 않았고 연령을 단순히 두 그룹으로만 나누어 연령에 따른 세부적인 특징을 기술하지 못하였다.

이번 연구에서는 연령구조를 16개로 구분하고 한국에서의 접촉패턴을 적용한 각 연령별 연간 감염율(transmission rate)과 재활성(reactivation)을 추정하였다. 그리고 한국에서의 인구구조 변화, 출생률, 사망률 등을 반영하여 장기적인 관점에서의 결핵 발생을 계차방정식(difference equation)을 이용하여 예측하였다.

36) Lee, Sunmi, et al. Age-Specific Mathematical Model for Tuberculosis Transmission Dynamics in South Korea. Mathematics 9.8 (2021): 804.

3. 잠복결핵 감염 진단과 치료 비용-효과 연구

3.1 비용-효과 연구의 기본 개념

경제성 평가는 비용과 성과를 함께 비교하여 성과 대비 비용을 확인 하는데 목적이 있다. 경제성 평가는 다음과 같은 구성요소를 가진다.

첫 번째, 비용(cost) 부분이다. 비용은 산출방법에 따라 경제성 분석 결과가 달라지기도 하므로, 정확한 비용 산출이 중요하다. 비용 산출은 분석 기간과 분석 주기, 비용 산출의 정밀성, 산출 기간, 비용 산출 단위, 자료원의 기간, 포함되는 비용항목 등을 종합적으로 고려해야 한다.[37)]

구체적으로 비용은 의료비용 (공식적 의료비용, 비공식적 의료비용), 비의료비용 (교통비용, 시간비용, 간병비용 등), 생산성 손실비용 (이환비용, 조기사망비용) 등으로 나눌 수 있다.

또한 보건의료 비용 산출에 있어 채택하는 분석관점에 따라 포함되는 비용항목이 달라지므로, 연구 목적에 맞는 분석관점을 결정해야 한다. 경제성분석 및 질병비용 연구에서의 분석관점은 보험자 관점(payer perspective), 보건의료체계관점(health care system perspective), 사회적관점(societal perspective) 등으로 구분할 수 있다.

두 번째, 효과(effectiveness) 평가 부분이다. 효과는 자연 단위로 측정된 건강 증진 효과를 말한다. 사망률(mortality), 기대여명(life expectancy), 생존연수(life-years gained, LYG; life-years saved, LYS), 생존자수(number of lives saved), 질 보정 생존 연수(Quality Adjusted Life Year, QALY) 등을 이용한다.

세 번째 모형 구축(modeling) 부분이다. 밝혀진 근거들의 간접적 추정을 통해 경제성을 평가하는 과정에서 불확실성의 요소를 조정하는 방법이 모형 구축이다. 가장 흔히 쓰이는 모형 구조는 의사 결정 나무(decision trees model)와 마코브 모델 (Markov model)이다.

37) Y Kim, S Shin, J Park, YJ Jung, J Kim, TJ Lee, EY Bae, HJ Song. Costing methods in Healthcare. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. 2013.

상기 과정을 거쳐 산출 단위당 비용(cost per unit of outcome)의 크기 순서로 선택 대안을 나열하는 것이 비용 효과 분석의 목적이다. 주로 점증적 비용 효과비 (Incremental cost effectiveness ratio, ICER)를 최종 결과로 제시한다. ICER는 비교 대안에 비하여 증가 되는 효과 한 단위 당 어느 정도의 비용이 추가로 소요 되는 지를 나타내는 지표이다.

3.2 국외 선행연구

잠복결핵 감염 검진과 치료에 대한 국외 선행연구를 살펴보면 다음과 같다.

Koufopoulow 등 (2016)[38]은 잠복결핵 감염 검진에서 TST와 IGRA 검사의 경제성 평가 연구를 대상으로 체계적 문헌 고찰을 시행하였다. 총 28편 (모형기반 연구 26편, 비용-효과 분석 13편, 비용-효용 분석 13편)이 선택되었으며, 측정치로는 질 보정 생존 연수 (QALY, 13편), 생존연수 (LYG or LYS, 4편), 활동성 결핵 환자 수 (7편), 잠복결핵 환자 수 (1편), 절감 비용 (2편) 등이었다. 연구의 결론은 17편에서 IGRA가 TST보다 더 비용-효과적인 경향이 있었음을 확인하였으나, 분석 방법이 상이하고 연구마다 결론에 차이가 있어 두 검사 중 어느 것이 가장 비용-효과적인지 결론 내리지 못하였다.

Auguste 등 (2016)[39]은 고위험 환자에서 TST와 IGRA를 이용한 잠복결핵감염 검진의 경제성 평가 연구를 대상으로 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 총 10편 (소아 대상 2편, 면역저하자 대상 6편, 이민자 대상 2편)이 선택되었으며, 질 보정 생존 연수 (QALY, 7편), 생존연수 (LYS, 1편), 활동성 결핵 환자 수 (1편) 등을 측정하였다. 연구는 소아와 이민자 대상 검진에서 잠복결핵 감염 검진의 근거 수준이 미약함을 확인하였다.

Campbell 등 (2015)[40]은 고위험 환자 연구를 대상으로 체계적 문헌고찰을 시행하였으며, 총 8편이 선택되었다. 질 보정 생존 연수(QALY), ICER(incremental cost-effectiveness ratio)등 을 측정하였으며, 인체 면역 결핍 바이러스 감염 환자에서

38) Koufopoulow M, Sutton AJ, Breheny K, Diwakar L, FRCPath, Methods Used in Economic Evaluations of Tuberculin Skin Tests and Interferon Gamma Release Assays for the Screening of Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review. Value Health. Mar-Apr 2016;19(2):267-76

39) Auguste P, Tsertsvadze A, Court R, Pink J, A systematic review of economic models used to assess the cost-effectiveness of strategies for identifying latent tuberculosis in high-risk groups. Tuberculosis (Edinb) 2016 Jul;99:81-91

40) Campbell JR, Sasitharan T, Marra F, A Systematic Review of Studies Evaluating the Cost Utility of Screening High-Risk Populations for Latent Tuberculosis Infection. Appl Health Econ Health Policy (2015) 13:325-340

TST를 이용한 잠복결핵 감염 검진과 이민자에서 IGRA를 이용한 잠복결핵 감염 검진이 비용-효과적임 (각 1편)을 확인하였으나, 연구 설계 및 측정 방법의 적절성에 대한 검토가 필요하여 이를 보건정책의 측면에서 참고하는 것에는 상당한 주의가 필요함을 지적하였다.

3.3 국내 선행연구

잠복결핵의 비용-효과에 대한 국내 근거의 양이 매우 적으며, 잠복결핵 감염 검진에서 연령 기준에 따른 비용-효과에 대한 근거 분석이 미약하다. 국내 선행연구를 〈표 4〉와 같이 정리하였다.

표 4. 잠복결핵 감염 경제성평가 국내 선행연구

연구제목	분석 대상	기간	분석 방법	모형	관점	비용 항목	효과지표	결과
우리나라 잠복결핵 감염 검진전략의 경제성 분석. 김상원 등 (2013)	결핵검진 대상자 7~40세 (평균 15.4세)	1년	비용분석 1. TST 단독 2. IGRA 단독 3. TST/IGRA 2단계 4. 모든 대상자 예방치료 안 했을 경우 5. 모든 대상자 예방치료 했을 경우	의사 결정 나무	보 험 자 관점	공식적 의료비용 (진단비용, 외래방문비용)	N/A	청소년의 LTBI 진단을 위해 TST 단독 검사를 시행하는 것이 IGRA 단독 또는 TST/IGRA 2단계로 시행하는 것보다 의료비를 줄일 수 있음
Cost effectiveness of contact screening strategies for TB among high-school adolescents in S. Korea, 손호준 등 (2018)	폐결핵 접촉 청 소 년 , 13~18세	2년	비용효과분석 1. TST 단독 2. IGRA 단독 3. TST/IGRA 2단계	의사 결정 나무	보건 의료 체계 관점	공식적 의료비용	활동성 결핵 환자 수	TST 단독 검진이 IGRA 단독 또는 TST/IGRA 2단계 검진에 비해 비용효과적임. 단, 18세 미만의 청소년에 국한되어 일반화하기 어려움.
폐결핵 검진의 타당성 분석. 안정훈 등 (2016)	일반검진 (40세 이상, 20세 이상) 목표검진 (보건의료 종사자,	40세 이상 30년, 20세 이상 40년	비용효과분석 1. CXR 2. CXR/TST 3. 검진 주기 1/2/3년	마콥 모형	보건 의료 체계 관점	공식적 의료비용 (진단, 치료, 검사 등) 비의료비용 (시간, 교통비용)	생 존 연 수 (LYG) 질 보정 생존연수 (QALY)	일반 성인을 대상으로 하는 CXR검진은 현행 매 2년보다 매 3년마다 시행하는 것이 더 비용-효과적임. 보건의료종사자에서 CXR/TST (15mm)를 1년 마다 시행하는 것이

	교사 등의 고위험군)							가장 비용 효과적이었음.
잠복결핵감염 집중관리 우선순위 대상 선정을 위한 집단별 ICER 산출 박소희 등, (2016)	집단시설 (초,중,고,대학생)	평생	비용효과분석	마콥 모형	보험자 관점	공식적 의료비용 (검진비용, 직접치료비)	생존년수 (LYG) 질 보정 생존연수 (QALY)	집단시설 대상으로 시행하는 잠복결핵검진은 비용효과적임. 또한, 비용차이 분석에 따르면 초등학생과 중학생보다 고등학생을 대상으로 선별검사를 시행하는 것이 효과적임.

III 연구방법

1. 국내 결핵 수리 모델

1.1. 폐결핵 수리모델(Mathematical Model) 설계

우리나라의 결핵에 관한 선행 연구는 연령을 고려하지 않거나 잠복기 구분 없이 65세를 기준으로 두 연령집단을 기술한 동적모델을 사용하였다. 본 과제에서는 밀접 접촉자를 대상으로 잠복결핵(latent TB infection, LTBI) 치료 효과를 평가하기 위하여 연령구조를 5세 단위, 16개로 구분하여 접촉 패턴을 적용하고 각 연령별 연간 감염율과 재활성과 같은 세부적인 특징을 반영하였다. 장기적인 관점에서의 결핵 발생을 예측할 수 있도록 한국의 인구구조 변화, 출생률, 사망률 등을 고려하였다. 또한 결핵의 역학에 큰 영향을 줄 수 있는 단기 및 장기 잠복기를 고려하여 모델을 설계하였다.

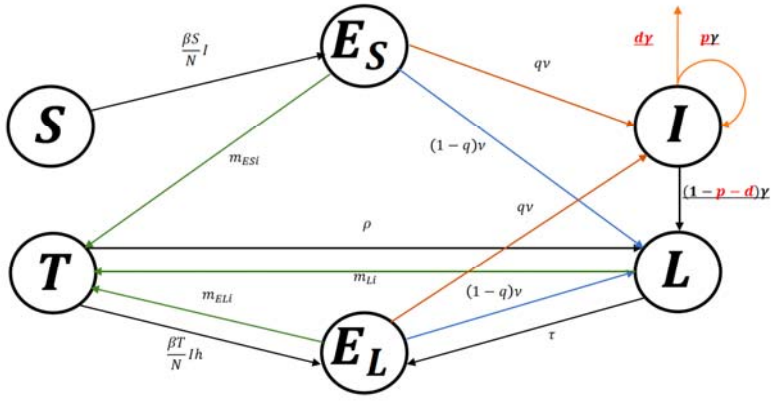


그림 7 결핵 수리 모델의 모형도

수학적 모델에서 전체 인구집단을 폐결핵에 관한 상태에 따라서 감수성 집단(S),

최근 감염군(E_S), 재발, 재감염 및 재활성에 의한 발병 위험군(E_L), 장기 잠복 감염군(L), 활동성 결핵 감염군(I), 잠복결핵 치료군(T)의 여섯 개의 집단으로 분류한다. 활동성 결핵(active TB)을 치료하는 기간은 감염력이 없다고 가정하고, 치료에 성공하면 장기 잠복 감염군과 비슷한 수준의 재발(relapse), 재감염(reinfection), 재활성(reactivation) 위험도를 갖는 상태로 이동한다.

표 5. 상태변수와 의미 요약

상태변수	용어	의미
S	susceptible	감수성 집단
E_S	exposed from S	최근 감염군
E_L	exposed from L	발병 위험군
L	latent	장기 잠복 감염군
I	infectious	활동성 결핵 감염군
T	treated from latent	잠복결핵 치료군

1.2. 모델 변수(Parameters)

인구통계에 관련된 모델 변수는 출생률, 자연 사망률, 연령별 인구구조 등이 있다. 출생률에 따라서 신생아는 감수성 집단에 유입되고, 모든 집단에서 자연 사망률에 의해 유출된다. 연령별 인구 구조는 연도별로 통계청의 자료를 적용하여 모델의 집단크기를 조정한다.

S에 속하는 사람들은 감염력(force of infection, FOI)을 표현하는 λ의 속도(rate)로 E_S로 이동한다. E_S 중에서 q에 비례하는 일부는 I로, 나머지에 해당하는 $(1-q)$의 비율(ratio)은 E_L로 진행한다. 이때 진행 속도를 결정하는 ν는 그 역수가 단기 잠복 기간을 의미한다. I 그룹에서의 빠져나가는 경우는 질병으로 인한 사망, 치료 실패로 인한 활동성 결핵기의 연장, 치료 성공 후 장기 잠복 감염군으로 분류된다. 이때 비율이 각각 d, p, $(1-p-d)$에 대응하고, $1/\gamma$은 평균 감염 기간에 해당한다. L의 상태에서는 재발, 재감염 및 재활성을 나타내는 τ의 속도로 E_L로 넘어가고 E_L에서는 E_S와 같은 비율로 I와 L로 진행한다. 잠복결핵 감염 검사 결과가 양성으로 나오는 E_S, E_L, L 집단에 속하는 사람이 치료를 받게 되면 T로 이동하지만 시간이 흐르면 치료 효과의 waning으로 인해 ρ의 속도로 L로 돌아가거나 재감염되어 E_L로 진행할 수 있다. 이때

밀접 접촉자 치료율은 m으로 표시한다.

표 6. 모델 변수 설명, 값, 참고자료 요약

모델 변수	의미	값, 참고자료
b	연간 출생률	41)
d	결핵으로 인한 사망률	42)
λ	감염력 (Force of Infection)	estimated
$1/\nu$	단기 잠복 기간	1.5년[43]
q	활동성 결핵으로 진행하는 비율	5%[44]
$1/\gamma$	평균 감염 기간	1년
p	치료 실패율	6%[45]
τ	재발 및 재활성율	estimated
m	밀접 접촉자 치료율	46)47)
ρ	잠복결핵 치료 후 waning rate	1/10년

결핵의 모델변수는 국내 인구 통계에 관한 모수와 감염, 질병의 진행 및 치료와 관련된 것으로 분류할 수 있다. 데이터, 문헌, 선행연구를 포함하여 참고자료에 알려져 있는 값들은 이를 활용하였다. 감염률(transmission rate), 재활성율(reactivation rate)과 같이 중요한 모수 값은 결핵 관련 데이터와 자료를 이용하여 수학적인 방법으로 추정하였다. 잠복결핵 치료 후 효과감소율(waning rate)처럼 값을 얻기 어려운 경우 가정치를 사용하고 민감도 분석(sensitivity analysis)을 통해 불확실성이 결과에 미치는 영향을 확인하였다.

국내 인구와 관련된 모수의 경우 통계청에서 제공하는 출산율(b), 연도 및 연령별 인구 구조[48]를 사용하였다. 매우 긴 잠복기를 가질 수 있는 결핵의 특성상 2019~2040년 기간 동안의 장기적인 관점에서 예측을 진행하였고, 통계청에서 예측하는 연령별 인구 구조에 연동하여 변하는 사망률을 적용하였다[49].

41) KOSIS 인구동향조사 출생아수, 합계출산율, 자연증가 등
42) 질병관리본부 2019결핵환자 신고현황 연보(국문)
43) Sloot, Rosa, et al. Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *American journal of respiratory and critical care medicine* 190.9 (2014): 1044-1052.
44) Gibson PG, Abramson M, Wood-Baker R, Volmink J, Hensley M, Costabel U, eds. (2005). Evidence-Based Respiratory Medicine (1st ed.). BMJ Books. p. 321. ISBN 978-0-7279-1605-1. Archived from the original on 8 December 2015
45) 질병관리본부 2019결핵환자 신고현황 연보(국문)
46) 결핵 가족접촉자검진_결과보고서_191202_최재철 교수님_결핵조사과 발주_일반용역
47) 국가잠복결핵감염 코호트 운영 및 분석 최종보고서. 2019, 김주상
48) KOSIS 인구동향조사 성 및 연령별 추계인구(1세별, 5세별)/전국

연령구조를 반영하는 모델에서 감염력을 기술하는 모델변수 λ는 각 연령 그룹간의 감염율을 의미하는 Who Acquire Infection From Whom(WAIFW) matrix W와 연령별 감염자 수의 곱으로 표현한다. 이때 WAIFW는 한국에서의 접촉 패턴을 반영한 접촉행렬(contact matrix) C에 비례하는 것으로 가정한다. 접촉시 연령에 따른 감염 위험을 의미하는 $\hat{\beta}$는 16개의 미지수(unknown)로 이루어지고 2008~2018년 기간 동안 연령별 폐결핵 환자 발생 자료에 맞춰 최대우도추정(maximum likelihood estimation) 방법으로 추정하였다[50].

$$\lambda = W \bullet I = \hat{\beta} \bullet C \bullet I$$

폐결핵의 잠복기는 단기와 장기로 나누어지는데, 단기 잠복기를 가지는 경우 감염 후 5% 정도의 비율(q)이 1~2년 안에 활동성 결핵으로 진행된다[51]. 모델에서는 평균에 해당하는 1.5년으로 단기 잠복기($1/\nu$)를 가정하였다. 활동성 결핵 환자가 치료를 통하여 감염력이 사라질 때까지 기간($1/\gamma$)은 정확하게 알 수 없어서 1년으로 가정하였고 민감도 분석으로 그 영향을 평가하였다.

활동성 결핵(active TB)의 치료 실패율(p)과, 결핵에 의한 연령별 사망률(d)은 각각 치료 성공률에 관한 문헌과 연령별 결핵 사망자 자료를 참고하여 계산하였다[52]. 재발, 재감염 및 재활성을 포괄적으로 표현하는 τ는 모델의 결핵 환자 발생수가 데이터에 부합하도록 추산하였다. 이때 τ값은 고연령 군에서 시간에 따라 감소하는 100,000명당 결핵 환자 발생수를 고려하여 연도별로 감소하도록 설계하였다. 밀접 접촉자 치료율(m)은 연도별 잠복결핵 검사자와 치료자 데이터, 각 상태에 있는 사람의 연령과 비율 등을 고려하여 값을 추정하였다[53][54].

49) KOSIS 장래 인구 변동요인(출생, 사망, 국제이동)/전국
50) 질병관리본부 2019결핵환자 신고현황 연보(국문)
51) Sloot, Rosa, et al. "Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam." *American journal of respiratory and critical care medicine* 190.9 (2014): 1044-1052.
52) 질병관리본부 2019결핵환자 신고현황 연보(국문)
53) 결핵 가족접촉자검진_결과보고서_191202_최재철 교수님_결핵조사과 발주_일반용역
54) 국가잠복결핵감염 코호트 운영 및 분석 최종보고서. 2019, 김주상

2. 비용 분석

본 연구에서 비용 분석은, 보건의료 체계 관점의 직접 의료비용 항목을 분석하였다.

2.1 잠복결핵 감염 및 활동성 결핵의 진단 비용

잠복결핵 및 활동성 결핵의 진단 비용은 심사평가원 2020년 진단 수가 자료를 기초로 연령별 구분하여 산출하였다[55].

표 7 잠복결핵 감염 및 활동성 결핵 진단 검사 수가

검사 항목	비용 평균 (원)	비용 범위(원)
IGRA	44,220	39,230-46,640
TST	4,576	4,150-4,750
흉부 X선 6세 미만	12,735	11,250-13,560
흉부 X선 6세 이상	11,117	9,790-11,880
항산균 도말	4,509	3,990-4,760
항산균 형광도말	8,178	7,240-8,640
결핵균 액체/고체 배양	35,119	31,090-37,090
결핵균 유전자 증폭검사	50,098	38,940-55,940

표 8 연령별 외래 진료 수가

진찰료	비용 평균	비용 범위
1세 미만 초진	19,393	17,930-21,510
1세-6세 미만 초진	18,165	16,740-20,320
기타 초진	17,313	15,920-19,490
1세 미만 재진	14,185	12,800-16,380
1세-6세 미만 재진	13,418	12,060-15,630
기타 재진	12,875	11,530-15,110

55) 건강 보험 심사평가원 수가표 2020

2.2 잠복결핵 및 활동성 결핵의 치료 비용

본 연구에서는 국민건강보험공단의 맞춤형 DB 자료를 활용하여 잠복결핵 감염 및 폐결핵 치료 완료 환자의 치료 비용을 산출하였다. 건강보험공단 자료는 병의원에서 환자에게 제공한 진료 서비스에 대해 보험자에게 발생하게 되는 청구 자료이다. 전 국민의 청구 데이터 (97% 건강보험, 3% 의료급여)가 포함되어 있으며, 이를 데이터베이스화하였다.

건강보험공단 맞춤형 DB 자료 요청 및 추출

건강보험공단 홈페이지(https://nhis.or.kr) 추출 시스템에 의해 연구 대상자 정의, 신청년도, 요청 변수 등 조건 설정 입력 후 신청 하여, 맞춤형 DB자료를 구성하였다.

건강보험공단 맞춤형 DB 자료 구성

건강보험공단 맞춤형 DB 자료는 자격, 사망, 진료, 요양, 건강검진 DB로 구성되어 있다. 진료 DB는 명세서 자료로 구성되어 있고, 명세서 자료는 20 table (T20)은 환자의 기본적인 명세 내역, 30 table (T30)은 원내 진료 내역, 40 table (T40)은 상병 내역, 60 table (T60)은 원외 처방 내역이 포함된다. 따라서 본 연구 내 활용 시 T20에서 환자의 기본적인 명세서 내역에 따라 같은 명세서 내역상 전체 상병은 T40, 원내 내역은 T30, 원외 내역은 T60에서 추출하여 개인의 수많은 명세서건(에피소드)에 따라 환자를 정의하였다 (표 9).

표 9 국민건강보험공단 맞춤형 DB table 설명

Table 명	주요 변수
자격	기준년도, 개인식별아이디, 성별구분, 연말기준연령, 출생년도, 가입자구분, 세대원수, 실거주주소코드(시군구), 보험료, 보험료20분위, 직역상세코드, 직종코드, 사업장업종세분류
사망	개인식별아이디, 사망일자
20	개인식별아이디, 명세서키(공통키),주상병, 부상병, 3상병코드, 4상병코드, 5상병코드, 요양개시일자, 서식코드, 입내원일수, 요양일수, 총처방일수, 심결가산율, 심결요양급여비용총액, 심결본인부담금, 심결보험자부담금, 최초입원일, 공상구분, 입원경로구분, 수술여부 등
30	명세서키(공통키), 분류코드, 단가, 금액, 1회투약량, 1일투여량또는실시횟수, 총투여일수

	또는실시횟수 등
40	명세서키(공통키), 상병기호, 특정기호구분 등
60	명세서키(공통키), 분류코드, 단가, 금액, 1회투약량, 1일투약량, 총투여일수또는시리횟수 등
요양	기준년월, 요양기호, 급여요양기관종별코드, 표시과목코드, 세부표시과목코드, 요양기관시군구코드
검진	검진사업년도, 개인식별아이디, 근무구분코드, 검진내 전체변수

잠복결핵 감염 치료 완료 환자 정의

2018년 1월부터 12월까지 제 7차 개정 한국표준질병·사인분류(Korean Standard Classification of Diseases, KCD)를 기준으로 잠복결핵 감염 상병명(R76.80코드)으로 진료 받고 각 Rifampicin(R), Isoniazid(H), HR복합제를 처방 받은 명세서 내역이 있는 환자를 잠복결핵 감염으로 진단 받은 환자로 정의하였다. 환자의 연속적인 약 복용이 중단된 경우를 고려하여, 적정 치료 기간의 1.3배인 목표 치료 기간(M)을 설정하였다. 이에 환자의 마지막 복용 날짜(마지막 처방날짜+마지막 처방날짜의 총 투약일수)인 P로부터 목표 치료 기간(M)만큼의 앞선 시점을 Q로 정의하고, Q시점부터 P 사이에 투약일수의 합인 총 투약 일수를 구하였다. 따라서 총 투약 일수가 적정 치료 기간의 80%-적정 치료 기간을 복용하면 치료 완료로 설정하였으며, 치료 완료 환자는 “HR을 동시 처방받은 총 투약 일수/90 + H만 처방받은 총 투약 일수/270 + R만 처방받은 총 투약 일수/120 ≥0.8”로 정의하였다 (그림 및 표)[56].

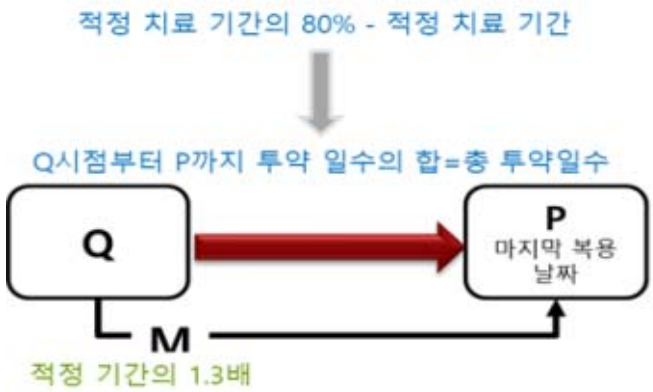


그림 8 잠복결핵 감염 치료 완료 기간 설정

56) 국가잠복결핵감염 코호트 운영 및 분석 최종보고서. 2019, 김주상

표 10 잠복결핵 감염 환자 및 치료 기간 설정

잠복결핵 환자 정의	
년도	2018년
상병코드	R76.80
약제 주성분코드	R 약제 (Rifampicin) : 223901ACH, 223902ACH, 223902ATB, 223903ACH, 223903ATB, 223904ACH, 223904ATB
	H 약제 (Isoniazid) : 178101ATB
	HR 복합제 : 380200ATB
잠복결핵 치료 기간 구분	
적정 치료 기간	
R 약제	120일
H 약제	270일
HR 병용	90일
목표 치료 기간	적정 치료 기간의 1.3배
R 약제	156일
H 약제	351일
HR 병용	117일
적정 치료 기간의 80%	0.8 기준
R 약제	96일
H 약제	216일
HR 병용	72일

폐결핵 치료 완료 환자 정의

2018년 1월부터 12월까지 제 7차 개정 한국표준질병·사인분류(Korean Standard Classification of Diseases, KCD)를 기준으로 폐결핵 상병명(A15-A19 코드)으로 진료 받고 결핵 약제를 처방 받은 명세서 내역이 있는 환자를 폐결핵으로 진단 받은 환자로 정의하였다. 이 환자의 명세서별 처방 받은 약제 중 가장 긴 투약일수를 추출하고 약제 2건 이상 처방된 경우 요양 개시 일자별 간격이 60일 이상 끊기지 않고 복용시 투약일수를 다 더한 후 28일 이상인 환자를 폐결핵 환자로 정의하였고, 이 환자 중 투약일수 합이 5개월(150일) 이상인 경우 치료 완료 환자로 정의하였다 (표11).

표 11 폐결핵 환자 정의

폐결핵 환자 정의		
상병코드 KCD-7 코드분류)	A코드 (A15-A19 코드) ("A15","A15.0","A15.00","A15.01","A15.1","A15.10","A15.11", "A15.2","A15.20","A15.21","A15.3","A15.30","A15.31","A15.5","A15.50","A15.51","A16","A16.0","A16.00","A16.01","A16.1","A16.10","A16.11",A16.2,"A16.20","A16.21","A16.4","A16.40","A16.41","A19","A19.0","A19.1","A19.2","A19.8", "A19.9")	
1,2차 약제코드	제품코드	주성분코드
	isoniazid	178101ATB
	ethambutol	155602ATB
	rifampicin	223903ATB, 223904ATB, 223901ACH, 223902ACH, 223902ATB
	pyrazinamide	221202ATB, 221201ATB
	prothionamide	220401ATB
	cycloserine	139101ACH
	calcium p-aminosalicylate	208101AGN
	ofloxacin	203904ATB, 203901ATB
	levofloxacin	183201ATB, 183203ATB, 183202ATB, 183205ATB
	moxifloxacin	380301ATB
	streptomycin	232101BIJ
	kanamycin	179401BIJ
	amikacin	106801BIJ, 106803BIJ, 106804BIJ, 106805BIJ, 106831BIJ, 106833BIJ, 106834BIJ
	rifabutin	364401ACH
	복합제	519500ATB (4제), 380200ATB (2제)
프로세스	투약일수	명세서별 처방받은 약제 중 가장 긴 투약일수
	결핵 약제	명세서별 약제 2건 이상
	치료 연속성	- 명세서내 요양개시일자별 간격이 60일 이상이면 두 개의 명세서건으로 정의 - 명세서내 요양개시일자별 간격이 60일 이하이면 하나의 명세서건으로 정의
	총 투약일수	개인의 명세서건 투약일수 합이 28일 이상

3. 비용-효과 분석

3.1 폐결핵의 비용-효과 분석

감염병에 대응하는 정책의 비용-효과 분석을 위해서는 먼저 비용과 효과를 정량적으로 정의해야 한다. 본 연구에서는 결핵의 진단 및 치료에 소요되는 가격을 비용으로, 이러한 제어 전략을 통해 증가하는 삶의 질을 반영한 수명(quality adjust life year, QALY)과 결핵으로 인한 사망자 감소를 각각 효과로 정한 후 분석을 진행하였다. 즉, 어떤 연령 그룹을 잠복결핵 감염 검사 및 치료 대상으로 선정하는지에 따라 소비되는 비용과 그에 따른 효과의 비율인 incremental cost effectiveness ratio(ICER)를 계산하였다.

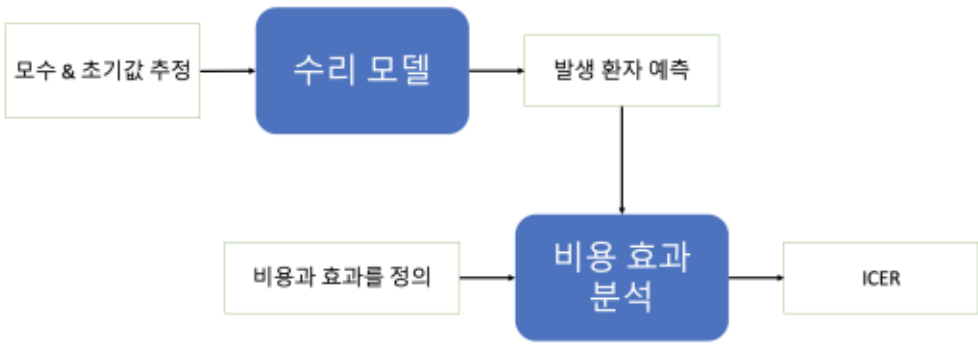


그림 9 비용 효과 분석 과정 모식도

제어 전략은 기본 전략 (대조군)으로 ①잠복결핵 감염 치료를 하지 않는 경우(no treatment)를 상정하고, 비용-효과 분석 비교 전략으로 ② 0-35세 치료 전략 ③ 0-55세 치료 전략, ④ 0-65세 치료 전략 ⑤ 0-70세 치료 전략을 고려하였다. 이때 기본 전략은 현 수준의 관리를 유지하면서 잠복결핵 감염 치료는 하지 않는 경우를 의미한다.

제어 전략별 비용을 계산하는 시나리오는 크게 두 가지로 구성하였다. 첫 번째는 밀접 접촉자 전체를 대상으로 잠복결핵 감염을 진단한 후, 잠복결핵 치료 대상 연령 그룹에서만 치료를 진행하는 방식이다. 이 경우에는 기본적인 검사 비용이 모든 연

령 그룹에 포함되기 때문에 각 제어 전략별 비용 차이가 적어진다. 두 번째는 밀접 접촉자 중 제어 전략에 해당하는 연령 그룹만을 대상으로 진단 및 치료를 하는 시나리오이다. 치료를 받지 않는 그룹에 대해서는 잠복결핵 감염검사도 하지 않기 때문에 각 제어 전략별 비용 차이가 증가한다.

효과를 정량화하는 질보정수명(quality adjust life year)의 경우 건강한 사람 한 명의 1년 동안 값을 1로 정하고 이를 기준으로 질병 상태에 따라 삶의 질을 반영한 상대적인 값을 부여한다. 예를 들어, 아래 표와 같이 문헌[57][58][59]을 참고하여 활동성 결핵 감염군은 0.76, 잠복결핵 감염 치료군은 0.99의 값을 사용하였다. 단기적으로 잠복결핵 감염의 예방적 치료를 통해 결핵 발생 수가 감소하여 QALY가 증가하게 된다. 장기적인 관점에서는 새로운 감염을 일으키는 활동성 결핵 환자가 줄어들어 결핵으로 인한 사망과 환자 수를 감소시키는 추가적인 효과가 발생한다. 결핵으로 인한 사망은 잠복결핵 감염 치료를 통한 환자 수 감소에 연동한다.

표 12 질병 상태에 따른 질보정수명 값

질병 상태	값
no TB, no LTBI	1
active TB without treatment	0.76
active TB with treatment	0.76
LTBI without treatment	1
LTBI with treatment	0.99

57) Menzies et al. Impact of effective global tuberculosis control on health and economic outcomes in the US. Am J Respir Crit Care Med 2020:202:1567

58) Na Guo et al. Health State Utilities in Latent and Active Tuberculosis. Value In Health 2008:11:1154

59) Perio et al. Cost-effectiveness of interferon gamma release assays vs tuberculin skin tests in health care workers. Arch Int Med 2009:169:179

Ⅳ 연구결과

1. 환자 발생 및 사망자 수 예측

1.1. 환자 발생 수 예측

잠복결핵 치료의 효과에 해당하는 질보정수명(quality adjust life year)를 계산하기 위해서는 폐결핵 환자 발생 수 예측이 필요하다. 활동성 결핵 환자는 크게 최근 감염군에서 단기 잠복기를 거쳐 진행되는 경우와 장기 잠복 감염군에서 재활성, 재발되거나 재감염 되는 경우로 나눌 수 있다. 폐결핵의 발생은 연령 그룹별로 큰 차이가 있으므로 변화하는 연도별 인구 구조를 반영하는 것이 중요하다. 장기 잠복기에서 발생하는 경우 노년층에서 발병 위험이 높기 때문에 빠르게 노령화하는 우리나라의 인구구조로 인한 발병률의 차이가 유의미하게 작용할 수 있다.

반면 최근 감염의 경우에는 인구 구조 자체보다 연령 그룹별 접촉 빈도 및 패턴에 많은 영향을 받는다. 실제 우리나라의 경우 젊은 층에서의 결핵 발생은 노년층에 비해 수가 적지만 활동성 결핵으로 진행될 확률이 높으므로 잠복결핵 감염 양성자 중 최근 감염의 비율이 높은 젊은 층에서의 치료가 효과적일 수 있다. 다만, 잠복결핵 감염 검사로 단기와 장기 잠복기의 여부를 구분할 수는 없다. 따라서 연령 그룹별 밀접 접촉자와 집단시설 이용자들의 연령별 잠복결핵 감염 검사 양성 비율을 비교하여 젊은 연령에서 차이가 큰 것을 확인하고, 젊은 연령의 단기 잠복기 비율이 높은 것으로 추정하였다[60][61].

모델 시뮬레이션을 통한 환자수 예측을 위한 시나리오는 잠복결핵 감염 치료를 하지 않는 경우를 기본 전략으로 상정한다. 이를 대조군으로 사용하여 각각 0-35세, 0-55세, 0-65세, 0-70세 연령 그룹을 치료하는 전략과 비교하여 분석하였다.

60) 결핵 가족접촉자검진_결과보고서_191202_최재철 교수님_결핵조사과 발주_일반용역
61) 국가잠복결핵감염 코호트 운영 및 분석 최종보고서. 2019, 김주상

밀접 접촉자를 대상으로 하는 잠복결핵 감염 검사 결과 양성자 수는 밀접 접촉자를 적극적으로 찾으면서 해마다 증가하다가 최근 폐결핵 환자 수의 감소로 인해 다시 줄어드는 추세이다. 이러한 동향에 부합하여 모델 실험 결과는 2040년 밀접 접촉자 수가 2018년에 비해 75%수준 까지 꾸준히 감소할 것으로 예상하였다. 2018년을 기준으로 잠복결핵 감염 치료자의 수는 1073명이다.

표 13 2018년도 기준 연령별 상태별 잠복결핵 감염 치료자 수 추산.

	$E_S \rightarrow T$	$E_L \rightarrow T$	$L \rightarrow T$
0-4	83 (84)	2 (2)	6 (6)
5-9	133 (139)	3 (3)	10 (10)
10-14	113 (118)	2 (2)	8 (8)
15-19	81 (85)	2 (2)	11 (12)
20-24	115 (141)	2 (2)	16 (20)
25-29	130 (159)	7 (9)	47 (57)
30-34	213 (261)	11 (13)	77 (94)
35-39	0 (319)	0 (40)	0 (237)
40-44	0 (846)	0 (106)	0 (626)
45-49	0 (963)	0 (223)	0 (1,247)
50-54	0 (1,123)	0 (261)	0 (1,453)
55-59	0 (591)	0 (213)	0 (2,017)
60-64	0 (536)	0 (192)	0 (2,002)
65-69	0 (476)	0 (171)	0 (1,779)
70-74	0 (0)	0 (0)	0 (0)
75+	0 (0)	0 (0)	0 (0)
합계	868 (5,841)	29 (1,239)	175 (9,568)

*()안은 잠복결핵 검사자중 0-69세까지 모든 양성자를 치료하는 경우 대상자 수를 표시함.

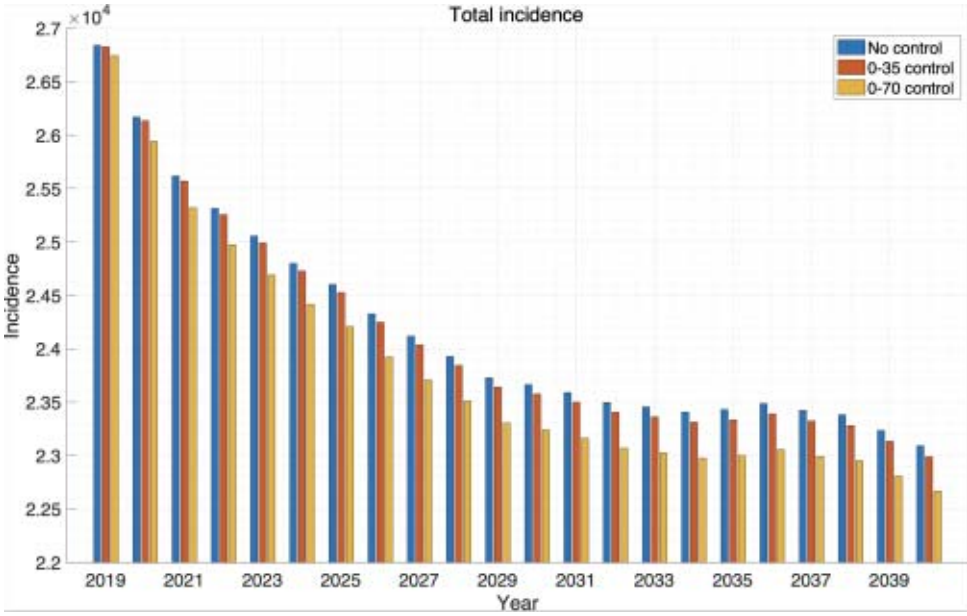


그림 10 2019~2040년 기간 동안 제어 전략에 따른 폐결핵 환자 발생 수 예측

표 14 2019~2040년 제어 전략에 따른 폐결핵 환자 발생 수 예측

전략 / 연도	No (기본)	0-35세	0-55세	0-65세	0-70세
2019	26,840	26,826	26,808	26,774	26,752
2020	26,170	26,135	26,094	26,012	25,963
2021	25,618	25,570	25,516	25,410	25,343
2022	25,312	25,255	25,194	25,074	24,998
2023	25,055	24,990	24,925	24,798	24,715
2024	24,798	24,728	24,661	24,530	24,443
2025	24,601	24,526	24,459	24,325	24,234
2026	24,326	24,248	24,181	24,044	23,951
2027	24,118	24,036	23,970	23,831	23,735
2028	23,928	23,844	23,777	23,638	23,540
2029	23,728	23,642	23,575	23,436	23,336
2030	23,664	23,577	23,510	23,371	23,271
2031	23,590	23,500	23,433	23,294	23,194
2032	23,497	23,406	23,339	23,199	23,100
2033	23,456	23,362	23,295	23,156	23,057
2034	23,407	23,313	23,245	23,107	23,009
2035	23,431	23,335	23,268	23,130	23,033
2036	23,487	23,389	23,322	23,186	23,088
2037	23,423	23,324	23,257	23,122	23,025
2038	23,382	23,281	23,215	23,081	22,984
2039	23,236	23,134	23,069	22,936	22,840
2040	23,091	22,989	22,925	22,792	22,697

1.2. 결핵으로 인한 사망자 수 예측

정책의 비용-효과 분석에서 잠복결핵 감염 치료의 효과를 측정하는 두 번째 지표에 해당하는 결핵으로 인한 사망자 감소를 예측하였다. 결핵의 치명률이 높지 않아서 제어 전략으로 인한 효과는 크지 않지만 사망자수 규모가 다소 감소하는 것을 알 수 있다.

표 15 2019~2040년 제어 전략에 따른 연도별 폐결핵으로 인한 사망자 수 예측

전략 / 연도	No	0-35	0-55	0-65	0-70
2019	1,807	1,807	1,807	1,807	1,807
2020	1,788	1,788	1,787	1,786	1,785
2021	1,766	1,765	1,765	1,762	1,760
2022	1,778	1,778	1,777	1,773	1,770
2023	1,796	1,796	1,794	1,790	1,786
2024	1,813	1,813	1,811	1,807	1,802
2025	1,837	1,837	1,835	1,831	1,826
2026	1,847	1,847	1,845	1,841	1,836
2027	1,868	1,867	1,866	1,861	1,855
2028	1,887	1,887	1,885	1,880	1,875
2029	1,905	1,904	1,903	1,898	1,892
2030	1,943	1,942	1,941	1,936	1,930
2031	1,977	1,976	1,974	1,969	1,963
2032	2,007	2,006	2,005	1,999	1,993
2033	2,044	2,043	2,041	2,036	2,030
2034	2,080	2,079	2,077	2,072	2,065
2035	2,127	2,126	2,124	2,119	2,112
2036	2,178	2,177	2,175	2,170	2,163
2037	2,209	2,209	2,207	2,201	2,195
2038	2,245	2,245	2,243	2,237	2,231
2039	2,263	2,262	2,260	2,255	2,248
2040	2,282	2,281	2,279	2,274	2,267

2. 비용 분석

2.1 잠복결핵 감염 및 활동성 결핵의 진단 비용

심사평가원 2020년 진단 수가 자료를 이용하여, 본 연구 수리 모델의 연령 그룹에 적용할 수 있게, 연령 구분하여 산출하였다.

표 16 잠복결핵 감염 및 활동성 결핵 진단 비용 항목

잠복결핵 감염 진단	검사항목	진찰료 항목
0-4 세	TST, 흉부 X선	초진, 재진
5 세~	IGRA, 흉부 X선	초진, 재진
활동성 결핵 진단		
0-4 세	항산균 형광도말 2회, 결핵균 액체/고체 배양 2회, 결핵균 PCR, 흉부 X선	초진, 재진
5 세~	항산균 형광도말 2회, 결핵균 액체/고체 배양 2회, 결핵균 PCR, 흉부 X선	초진, 재진

표 17 잠복결핵 감염 및 활동성 결핵 진단 비용

잠복결핵 감염 진단	비용 (원)	범위 (원)
0-4 세	36,090	32,735-39,225
5 세~	72,650	64,940-78,010
활동성 결핵 진단		
0-4 세	168,206	144,185-181,875
5 세~	165,122	141,310-178,770

2.2 잠복결핵 및 활동성 결핵의 치료 비용

본 연구에서는 잠복결핵 및 폐결핵 치료 완료 환자의 치료 완료까지 발생한 총 비용을 연령별로 추출하였다.

잠복결핵 치료 완료 환자의 총 비용

현행 국민건강보험 체계에서 잠복결핵 감염 수진자가 잠복결핵 관련하여 의료기관을 내원하여 발생한 비용에 대해서 본인 부담금이 발생하지 않으며 이를 위해서는 처방 시 주상병명에 R76.80 상병 코드를 넣고 처방해야만 한다 (산정특례코드가 없음을 뜻함). 이에 잠복결핵 환자는 R76.80 (주상병) 처방 받은 명세서 내역의 심결요양급여 비용총액 합계를 구하였다 (표 18).

표 18 잠복결핵 감염 치료 완료 환자의 총 비용

연령	2018								
	n=23,885								
	전체 환자			≥0.8 (치료 완료 환자)			〈0.8		
	n	%	총비용 평균	n	%	총비용 평균	n	%	총비용 평균
			153,673	15,406	64.5	180,499	8,479	35.5	102,478
	n=23,862			n=15,392			n=8,470		
0-5세 미만	719	3.0	114,216	476	3.1	103,139	243	2.9	137,998
5-10세 미만	558	2.3	101,640	395	2.6	99,572	163	1.9	106,905
10-15세 미만	384	1.6	126,123	271	1.8	143,395	113	1.3	81,079
15-20세 미만	527	2.2	123,400	350	2.3	142,909	177	2.1	82,717
20-25세 미만	790	3.3	176,220	543	3.5	203,652	247	2.9	112,416
25-30세 미만	1,182	5.0	152,929	795	5.2	182,095	387	4.6	90,627
30-35세 미만	1,065	4.5	156,291	676	4.4	188,927	389	4.6	96,336
35-40세 미만	1,948	8.2	145,302	1,249	8.1	176,472	699	8.3	88,355
40-45세 미만	2,730	11.4	151,569	1,707	11.1	183,927	1,023	12.1	95,070
45-50세 미만	3,416	14.3	153,290	2,152	14.0	185,554	1,264	14.9	95,734
50-55세 미만	3,334	14.0	161,561	2,155	14.0	195,216	1,179	13.9	97,105
55-60세 미만	3,081	12.9	157,310	1,962	12.8	183,287	1,119	13.2	110,513
60-65세 미만	2,188	9.2	164,827	1,404	9.1	193,161	784	9.3	112,431
65-70세 미만	1,107	4.6	160,027	709	4.6	190,966	398	4.7	100,340
70세 이상	833	3.5	184,230	548	3.6	180,394	285	3.4	193,167

폐결핵 치료 완료 환자의 총 비용

폐결핵 환자는 해당 상병(주/부상병)+결핵 약제 처방 받은 명세서 내역의 심결요양급여비용총액 합계를 구하였다 (표19).

표 19 폐결핵 치료 완료 환자의 총 비용

연령	2018								
	n=28,982								
	전체 환자			5개월(150일) 이상 (치료 완료 환자)			5개월(150일) 이하		
	n	%	총비용 평균	n	%	총비용 평균	n	%	총비용 평균
			3,246,194	11,046	38.1	3,461,975	17,936	61.9	3,113,303
	n=28,923			n=11,034			n=17,889		
0-5세 미만	10	0.03	314,346	1	0.01	1,107,410	9	0.05	226,228
5-10세 미만	23	0.1	1,544,829	1	0.01	3,413,870	22	0.1	1,459,873
10-15세 미만	14	0.1	1,828,339	3	0.03	1,796,157	11	0.1	1,837,116
15-20세 미만	263	0.9	1,579,839	111	1.0	1,546,608	152	0.9	1,604,106
20-25세 미만	651	2.3	1,345,781	271	2.5	1,563,389	380	2.1	1,190,591
25-30세 미만	1,101	3.8	1,283,538	433	3.9	2,047,011	668	3.7	788,652
30-35세 미만	1,090	3.8	1,928,118	446	4.0	2,713,048	644	3.6	1,384,518
35-40세 미만	1,203	4.2	1,872,778	475	4.3	2,700,568	728	4.1	1,332,668
40-45세 미만	1,314	4.5	2,098,369	534	4.8	3,263,300	780	4.4	1,300,840
45-50세 미만	1,951	6.8	2,667,727	771	7.0	3,686,289	1,180	6.6	2,002,210
50-55세 미만	2,272	7.9	2,829,454	901	8.2	3,302,502	1,371	7.7	2,518,575
55-60세 미만	2,938	10.2	3,266,346	1,186	10.8	3,839,772	1,752	9.8	2,878,171
60-65세 미만	2,938	10.2	3,415,310	1,174	10.6	3,508,443	1,764	9.9	3,353,327
65-70세 미만	2,291	7.9	3,186,961	889	8.1	3,211,442	1,402	7.8	3,171,437
70세 이상	10,864	37.6	4,178,356	3,838	34.8	3,921,220	7,026	39.3	4,318,819

3. 비용-효과 분석

3.1 제어 전략에 따른 의료비용 (medical cost)

“Ⅳ-2. 비용분석”에서 제시한 연령별 잠복결핵 감염 및 활동성 결핵의 진단과 치료 비용을 밀접 접촉자 검사와 치료자 수, 활동성 결핵 치료자 수에 적용하여 2020~2040년까지 기간 동안 누적 의료비용을 계산하였다. 앞서 제시한 대로 잠복결핵 감염 치료를 하지 않는 기본 전략과 각각 0-35세, 0-55세, 0-65세, 0-70세 연령 그룹을 치료하는 제어 전략에 관한 비용을 구하였다. 이때 비용은 밀접 접촉자의 전체 연령에서 잠복결핵 감염 검사를 하는 경우와 잠복결핵 감염 치료 대상 연령에서만 하는 경우로 나누었고 연 3%의 할인율을 적용하였다.

1) 전 연령에서 잠복결핵 감염 검사를 하는 경우, 잠복결핵 감염 치료를 하지 않는 기본 전략에서는 잠복결핵 감염 검사비용만 발생한다 (표 20: 밀접 접촉자를 모두 검사하는 경우의 누적 의료비용). “Ⅳ-1. 환자 발생 및 사망자 수 예측”의 (표 13: 2018년도 기준 연령별 상태별 잠복결핵 치료자 추산)에서 추산한 밀접 접촉자 수와 잠복결핵 감염 양성자 수를 기반으로 각 연령별 대상자에 대한 검사비용을 적용하여 대조군에 대한 누적 의료비용을 2020년, 2025년, 2030년, 2035년, 2040년 기준으로 계산하였다. 밀접 접촉자 중 잠복결핵 감염 양성자에 대해 0-35세, 0-65세를 치료하는 전략의 경우에는 잠복결핵 감염 치료비용이 추가된다.

잠복결핵 감염 검사 및 치료비용은 2040년 기준 0-35세 치료 전략에서 2,908,000,000원 증가하고 0-65세 대상은 38,311,000,000원 증가하였다. 활동성 결핵 치료비용은 0-35세 치료에서 2,852,000,000원이 감소하고 0-65세에서 18,193,000,000원 감소하였다. 따라서 전체 의료비용은 0-35세를 대상으로 잠복결핵 감염을 치료하는 경우 55,000,000원이 증가하고 0-65세 치료 전략에서는 20,117,000,000원 증가하였다.

2) 두 번째로 밀접 접촉자 중 제어 전략에 해당하는 연령 그룹만을 대상으로 진단 및 치료를 하는 경우, 잠복결핵 감염을 치료하지 않는 대조군에서는 비용이 발생하지 않는다 (표22: 치료 대상자만 검사하는 경우의 누적 의료비용). 잠복결핵 감염 검사 및 치료비용은 2040년 기준 0-35세 치료 전략에서 14,091,000,000원 증가하고 0-65세 대상은 63,041,000,000원 증가하였다. 활동성 결핵 치료비용은 이전 시

나리오와 같다. 전체 의료비용은 0-35세를 대상으로 잠복결핵 감염을 치료하는 경우 11,239,000,000원이 증가하고 0-65세 치료 전략에서는 44,848,000,000원 증가하였다.

표 20 밀접 접촉자를 모두 검사하는 경우의 누적 총 의료비용 (단위 100만원)

전략 / 연도	No (기본)	0-35세	0-55세	0-65세	0-70세
2020	181,267	181,555	183,717	185,509	186,321
2025	573,716	574,223	579,496	584,413	586,800
2030	903,659	904,117	911,482	918,609	922,171
2035	1,187,073	1,187,365	1,196,242	1,205,041	1,209,494
2040	1,432,761	1,432,816	1,442,803	1,452,878	1,458,013

표 21 밀접 접촉자를 모두 검사하는 경우의 누적 상세 의료비용 (단위 100만원)

No (기본)	잠복결핵 검사비용+치료비용	활동성 결핵 치료비용	총 비용
2020	4,047	177,220	181,267
2025	12,772	560,943	573,715
2030	19,797	883,862	903,659
2035	25,428	1,161,645	1,187,073
2040	29,918	1,402,842	1,432,760

0-35세	잠복결핵 검사비용+치료비용	활동성 결핵 치료비용	총 비용
2020	4,440	177,115	181,555
2025	14,014	560,209	574,223
2030	21,721	882,395	904,116
2035	27,900	1,159,466	1187,366
2040	32,826	1,399,990	1432,816

0-65세	잠복결핵 검사비용+치료비용	활동성 결핵 치료비용	총 비용
2020	9,229	176,280	185,509
2025	29,127	555,286	584,413
2030	45,148	873,461	918,609
2035	57,989	1,147,052	1,205,041
2040	68,229	1,384,649	1,452,878

표 22 치료 대상자만 검사하는 경우의 누적 총 의료비용 (단위 100만원)

전략 / 연도	No (기본)	0-35세	0-55세	0-65세	0-70세
2020	177,220	179,021	182,455	184,807	185,835
2025	560,943	566,225	575,513	582,198	585,264
2030	883,862	891,720	905,309	915,176	919,789
2035	1,161,645	1,171,442	1,188,313	1,200,632	1,206,435
2040	1,402,842	1,414,081	1,433,474	1,447,690	1,454,414

표 23 치료 대상자만 검사하는 경우의 누적 상세 의료비용 (단위 100만원)

No (기본)	잠복결핵 검사비용+치료비용	활동성 결핵 치료비용	총 비용
2020	0	177,220	177,220
2025	0	560,943	560,943
2030	0	883,862	883,862
2035	0	1,161,645	1,161,645
2040	0	1,402,842	1,402,842

0-35세	잠복결핵 검사비용+치료비용	활동성 결핵 치료비용	총 비용
2020	1,906	177,115	179,021
2025	6,016	560,209	566,225
2030	9,324	882,395	891,719
2035	11,976	1,159,466	1,171,442
2040	14,091	1,399,990	1,414,081

0-65세	잠복결핵 검사비용+치료비용	활동성 결핵 치료비용	총 비용
2020	8,527	176,280	184,807
2025	26,913	555,286	582,198
2030	41,715	873,461	915,176
2035	53,580	1,147,052	1,200,632
2040	63,041	1,384,649	1,447,690

3.2 제어 전략에 따른 비용-효과 (cost-effectiveness)

Incremental cost effectiveness ratio(ICER)를 지표로 사용하여 제어 전략에 따른 비용-효과를 분석하였다. 정책으로 인해 증가한 quality adjust life year(QALY)와 감소한 사망자 수 (averted number of death)를 각각 효과로 정하고 ICER를 얻은 결과를 표와 그림으로 정리하였다. 비용은 1) 밀접 접촉자 전체를 대상으로 잠복결핵 감염 검사를 하는 경우와 2) 잠복결핵 감염 치료 대상자만을 검사하는 경우로 구분하였다.

QALY를 효과로 정하고 1) 모든 연령의 밀접 접촉자를 검사하는 경우, 0-35세에 대상으로 잠복결핵 감염을 치료하는 전략에서는 2040년 기준으로 비용이 55,000,000원 증가하고 QALY는 460이 증가하여 ICER 값이 120,000원/QALY에 해당한다. 반면 같은 조건으로 0-65세를 치료하는 전략을 분석하면 비용이 20,117,000,000원 증가하고 QALY는 3497이 증가하여 5,750,000원/QALY의 ICER 값을 얻는다.

치료 대상자에 대해서만 잠복결핵 감염 검사를 하는 경우 0-35세 치료 전략에서는 2040년 기준으로 대조군에 비해 비용이 11,239,000,000원 증가하고 QALY는 460이 증가하여 ICER 값이 24,430,000원/QALY이다. 0-65세를 치료하는 전략에서는 비용이 44,848,000,000원, QALY는 3497이 증가하여 ICER 값이 12,830,000원/QALY으로 계산되었다.

모든 연령의 밀접 접촉자를 검사하는 경우는 0-35세를 대상으로 잠복결핵 감염 치료를 할 때 증가 비용이 적어서 0-65세를 치료하는 경우보다 ICER값이 작지만 잠복결핵 감염 치료 대상자에 대해서만 잠복결핵 감염 검사를 하는 경우, 0-35세 치료 전략에서 증가한 QALY 대비 상대적으로 증가한 비용이 커서 0-65세 치료 전략보다 ICER값이 크게 나타난다.

감소한 사망자 수를 효과로 정하고 모든 연령의 밀접 접촉자를 검사하는 경우 0-35세 대상 치료 전략에서는 2040년 기준으로 비용이 55,000,000원 증가하고 사망자 수는 8.65명이 감소하여 감소한 사망자 한 명당 6,360,000원의 ICER 값을 얻었다. 0-65세 치료 전략에서는 비용이 20,117,000,000원 증가하고 사망자 수는 179.34명이 감소하여 ICER 값이 112,170,000가 되었다. 치료 대상자에 대해서만 잠복결핵 감염 진단을 하는 경우, 0-35세 치료 전략에서 대조군 대비 증가 비용이 11,239,000,000원, 감소한 사망자 수는 8.65명으로 ICER 값은 1,298,630,000이다. 0-65세를 치료하는 전략에서는 비용이 51,208,000,000원 증가하고 사망자 수가

179.34명이 감소하여 ICER 값이 250,070,000이다.

감소한 사망자 수를 효과로 정한 경우에도 QALY를 효과로 분석한 것과 마찬가지로 모든 밀접 접촉자에 대해 잠복결핵 감염을 검사하는 시나리오에서 0-35세 치료 전략은 대조군 대비 증가하는 비용이 적어서 장기적으로 ICER 값이 작아진다. 반면 치료 대상자에 대해서만 잠복결핵 감염 검사를 하는 시나리오 중 0-65세를 치료 전략의 비용-효과가 더 좋은 결과를 보여주었다. 이는 대부분의 사망이 고연령 결핵 환자에서 발생하므로 0-65세 잠복결핵 치료 전략에서 감소한 사망자 수가 많기 때문인 것으로 해석할 수 있다.

표 24 QALY를 효과로 정의하고 밀접 접촉자를 모두 검사하는 경우 제어 전략별 ICER (단위 100만원)

전략 / 연도	0-35세	0-55세	0-65세	0-70세
2020	21.83	38.63	50.32	25.43
2025	4.54	12.1	16.7	6.43
2030	1.97	8.5	11.1	4.52
2035	0.83	6.95	7.44	3.55
2040	0.12	6.03	5.75	3.02

표 25 QALY를 효과로 정의하고 치료 대상자만 검사하는 경우 제어 전략별 ICER (단위 100만원)

전략 / 연도	0-35세	0-55세	0-65세	0-70세
2020	136.05	82.51	89.97	43.33
2025	47.32	30.5	33.17	11.95
2030	33.75	23.29	23.26	8.78
2035	27.96	20.21	16.14	7.08
2040	24.43	18.4	12.83	6.17

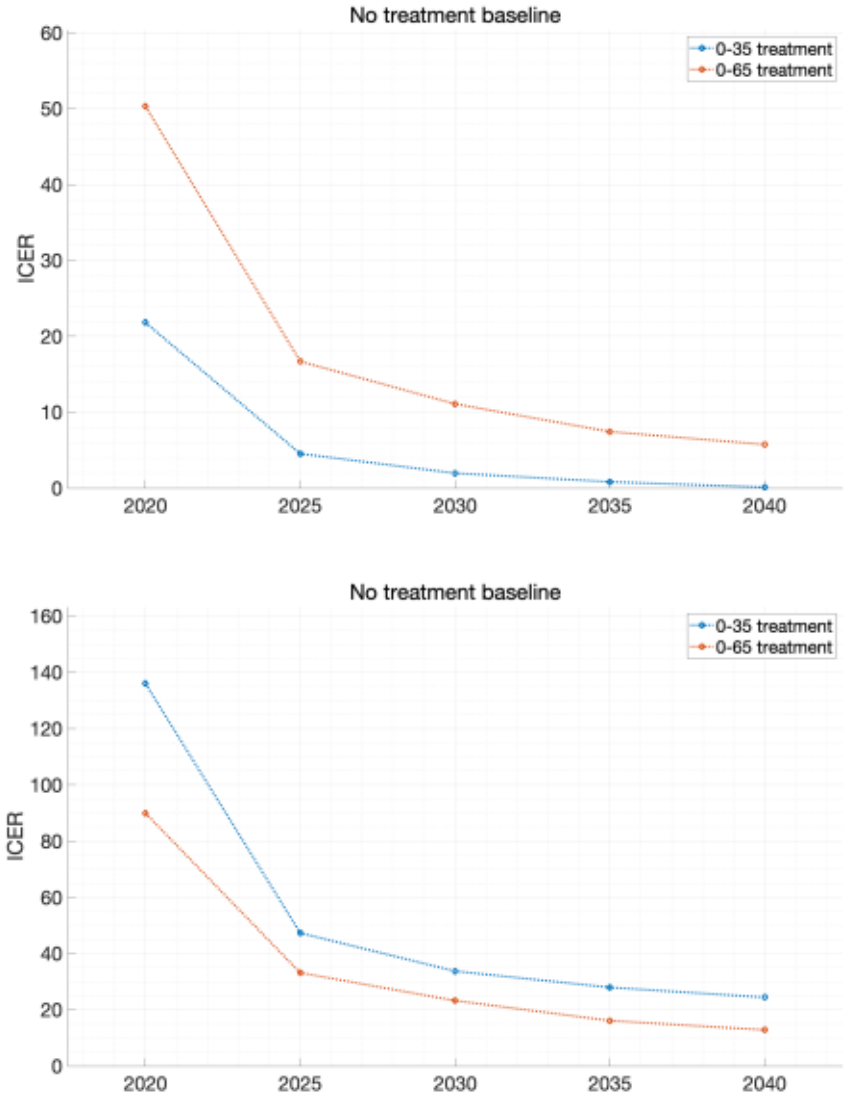


그림 11 QALY를 효과로 정의할 때 제어 전략별 ICER: 밀접 접촉자를 모두 검사하는 경우 (위)와 치료 대상자만 검사하는 경우 (아래). (단위 100만원)

표 26 결핵으로 인한 사망자 수 감소를 효과로 정의하고 밀접 접촉자를 모두 검사하는 경우 제어 전략별 ICER (단위 100만원)

전략 / 연도	0-35세	0-55세	0-65세	0-70세
2020	4,108.68	1,084.67	1,122.02	1,085.17
2025	390.93	225.76	245.75	251.09
2030	131.91	148.31	162.99	168.48
2035	49.01	117.48	130.53	135.54
2040	6.36	99.44	112.17	116.95

표 27 결핵으로 인한 사망자 수 감소를 효과로 정의하고 치료 대상자만 검사하는 경우 제어 전략별 ICER (단위 100만원)

전략 / 연도	0-35세	0-55세	0-65세	0-70세
2020	25,604.63	2316.7	2,006.31	1,849.41
2025	4,072.73	569.09	488.31	466.73
2030	2,263.12	406.59	341.39	326.98
2035	1,644.31	341.69	283.22	270.77
2040	1,298.63	303.32	250.07	238.85

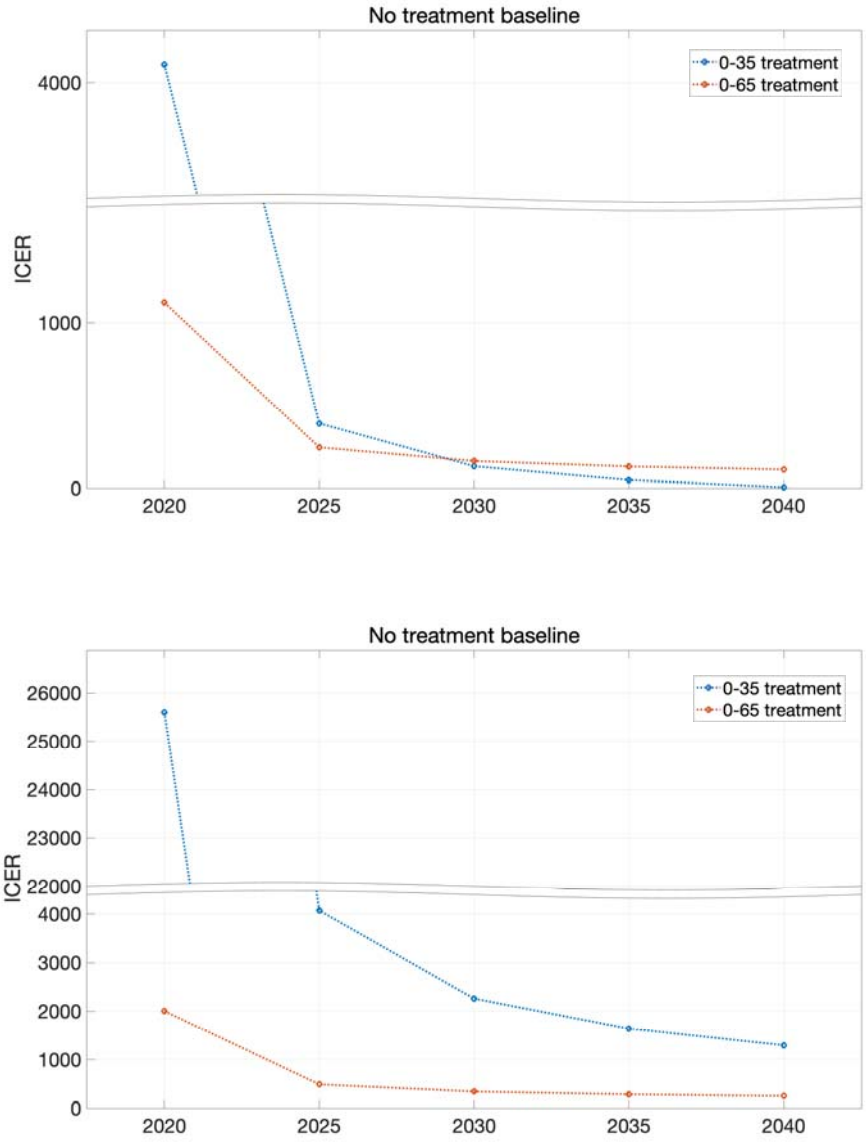


그림 12 결핵으로 인한 사망자 수 감소를 효과로 정의할 때 제어 전략별 ICER: 밀접 접촉자 모두 검사하는 경우 (위)와 치료 대상자만 검사하는 경우 (아래) (단위 100만원)

4. 민감도 분석

수리 모델을 이용한 폐결핵 예측과 비용-효과 분석을 위해 사용된 모수의 값들은 불확실성을 내포하고 있다. 현실적으로 알기 어려운 모수 값을 가정하거나 개인 간의 차이, 측정 및 관찰 값의 오류 등이 대표적인 원인이다. 하지만 모수 값의 변화가 모델을 통해 분석하고자 하는 결과 값에 상당한 영향을 줄 수 있다. 예를 들어 5%로 가정한 E_S에서 I로 넘어가는 비율이 변하면 제어 전략의 비용-효과가 달라질 수 있다. 이와 같이 모델 변수의 불확실성이 결론에 미치는 효과를 확인하기 위해서 민감도 분석을 진행하였다.

2019년부터 2040년까지 기간 동안 누적 ICER를 결과 값으로 설정하고, 모델에 사용된 모수들이 ±5% 범위에서 변할 때 결과가 달라지는 정도를 측정하였다. 밀접 접촉자 전체를 대상으로 잠복결핵 감염을 진단하고 0-35세와 0-65세를 대상으로 치료하는 두 가지 제어 전략에 관해 결과를 도출하였다. 또한, 잠복결핵 감염 진단 및 치료를 통해 증가하는 QALY와 결핵으로 인한 사망 감소를 각각 효과로 정의한 시나리오를 분석하였다.

모든 경우에 최근 감염군에서 활동성 결핵으로 진행되는 비율 q가 결과에 매우 민감하게 작용하는 모델 변수임을 알 수 있다. 다음으로는 감염율(transmission rate) β와 평균 감염 기간의 역수에 해당하는 γ가 결과에 큰 영향을 주는 요소이다. 0-65세를 대상으로 치료하는 제어 전략에서 결핵으로 인한 사망 감소를 효과로 정의하는 경우는 결핵으로 인한 사망률 d가 β나 γ보다 중요한 역할을 한다.

0-35세를 치료하는 제어전략에서 QALY와 감소한 사망자를 효과로 정한 두 가지 경우 모두 transmission rate과 최근 감염군(E_S)에서 활동성 결핵 감염군(I)으로 넘어가는 비율(q)에 대해 음수 값이 나타난다.

이는 정책으로 인한 효과인 QALY와 감소한 사망자 수가 증가하고 의료비용은 감소하여 얻어진 결과로 경제성 평가에서 이상적인 상황을 의미한다.

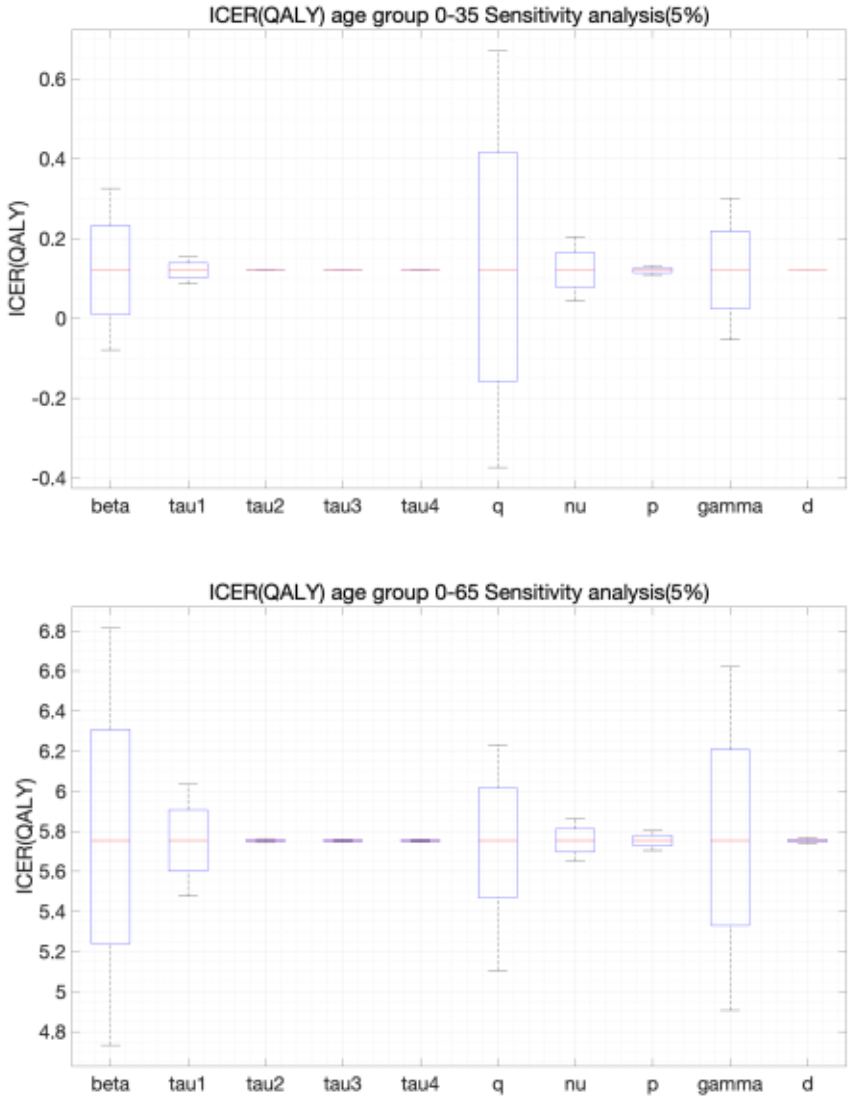


그림 13 QALY를 효과로 정의할 때 주요 모델 변수에 관한 ICER의 민감도 분석

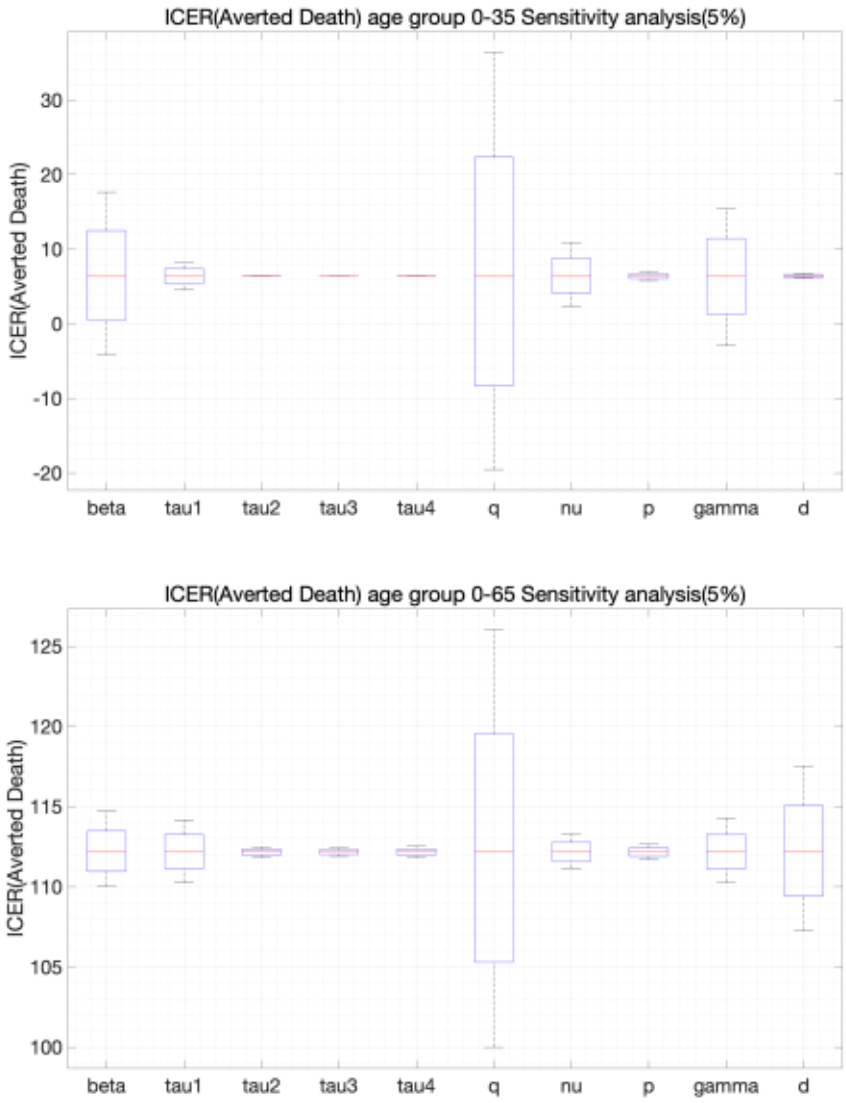


그림 14 결핵으로 인한 사망자 수 감소를 효과로 정의할 때 주요 모델 변수에 관한 ICER의 민감도 분석

V 고찰 및 결론

1. 연구결과 요약

국내 결핵 신고자료와 역학 자료를 바탕으로 가족 밀접 접촉자의 연령별 잠복결핵 감염 치료 효과를 확인하기 위한 동적 수리 모델을 확립하였다. 연령 구조와 접촉 행렬을 적용한 모델을 구성하였으며, 밀접 가족 접촉자에서, 잠복결핵 감염 치료 전략은 국내에서 결핵의 발생과 결핵으로 인한 사망을 줄이는 효과가 있음을 확인하였다. 가족 밀접 접촉자에서 잠복결핵 감염 치료 전략을 연령별로 확대 하였을 때, 2019-2040년 사이의 누적 폐결핵 발생 수가, 0-35세 치료 전략시 에는 대조군 (잠복결핵 감염 치료를 하지 않는 경우) 대비 1748명 환자 발생이 감소하였고, 0-55세 치료 전략에서는 3120명, 0-65세 치료 전략에서는 5912명, 0-70세 치료 전략에서는 7850명 폐결핵 환자 수 발생이 감소하였다. 2019-2040년 결핵으로 인한 누적 사망자 감소 수는 0-35세 치료 전략에서 12명, 0-55세 치료 전략에서 46명, 0-65세 치료 전략에서 143명, 0-70세 치료 전략에서 256명 이었다.

잠복결핵 감염 진단 비용은 0-4세, 36,090원, 5세 이상 72,650원, 활동성 결핵 진단 비용은 0-4세 168,206원, 5세 이상 165,122원이었다. 1인당 잠복결핵 감염 치료 평균 비용은, 치료를 완료하였을 경우 180,499원 이었고, 연령에 따라 약간의 변화를 보였다. 1인당 활동성 결핵 치료 평균 비용은 치료를 완료한 그룹에서 3,461,975원이었고, 연령이 증가할수록 상승하는 경향이었다.

가족 밀접 접촉자 잠복결핵 감염 연령별 제어 전략에 따른 비용-효과 분석을 위해, 효과로 증가한 QALY와 감소한 결핵사망자 수를 상정하고 대조군 대비 각 연령별 잠복결핵 감염 치료 제어 전략을 비교하여, ICER 를 측정하였다. QALY를 효과로 보고 ICER를 측정했을 때, 0-35세 치료 전략에서는 2040년 기준으로 비용이 55,000,000원 증가하고 QALY는 460이 증가하여 ICER 값이 120,000원/QALY에 해당하였다. 같은 조건으로 0-65세를 치료하는 전략에서 비용이 20,117,000,000원

증가하고 QALY는 3497이 증가하여 5,750,000원/QALY의 ICER 값을 보였다. 감소한 사망자 수를 효과로 정하고 모든 연령의 밀접 접촉자를 검사하는 경우 0-35세 치료 전략에서는 2040년 기준으로 비용이 55,000,000원 증가하고 사망자 수는 8.65명이 감소하여 감소한 사망자 한 명당 6,360,000원의 ICER 값을 얻었다. 0-65세 치료 전략에서는 비용이 20,117,000,000원 증가하고 사망자 수는 179.34명이 감소하여 ICER 값이 112,170,000가 되었다. 민감도 분석에서는 최근 감염군에서 활동성 결핵으로 진행되는 비율 q가 ICER 결과에 매우 민감하게 작용하는 모델 변수임을 확인하였고, 감염율(transmission rate) β와 평균 감염 기간의 역수에 해당하는 γ 도 주요 영향 변수임을 확인하였다.

2. 연구의 의의

국내 결핵 조기 퇴치를 위해 잠복결핵 감염 검진 및 치료는 주요 전략 중 하나이며 이에 대한 지원 확대가 적극적으로 추진 중이다. 가족 밀접 접촉자는 잠복결핵 감염 검진과 치료의 우선 순위 집단이며, 밀접 접촉자에서 잠복결핵 감염 치료 대상 연령은 국내에서 지속적으로 확대 되어, 2014년 진료 지침 35세 이하에서 2017년 진료 지침에서는 65세가 되었다. 그러나 잠복결핵 감염 치료의 연령 확대에 따른 국내 결핵 발생 감소 효과나, 비용-효과 측면의 근거자료는 명확치 않았으며, 국외 지침의 수용 개작 과정을 통해 연령 확대가 이루어졌다. 이번 연구를 통해, 국내 자료에 기반한 수리 모델을 통해, 가족 밀접 접촉자에서 잠복결핵 감염 검사와 치료 정책의 결핵 발생 감소 기여를 확인할 수 있었다. 잠복결핵 감염 치료 정책의 연령별 확대 정책의 비용-효과 근거 확인에서도, 0-35세 치료 전략 뿐 아니라 0-65세 치료 전략도 국내에서 비용-효과적인 정책으로 확인되었다. 이번 연구를 통해 국내 잠복결핵 치료 연령 확대 정책에 대한 비용-효과 근거 마련을 할 수 있었다.

3. 연구의 제한점 및 후속 연구 제안

이 연구는 국내 결핵 발생에 대한 동적 수리 모델을 구축하고, 2040년까지 변화하는 연령 구조를 반영하였을 뿐 아니라, 실제 잠복결핵 감염과 결핵의 치료 비용을 확인하기 위해 건강보험 공단 청구자료를 통해 총의료비용을 산출하여 현실 자료에 근거하고자 하였으나, 몇 가지 제한점이 있다.

첫째, 이 연구에서 수립한 동적 수리 모델에서는 연령 구조와 연령 그룹간 감염

력을 추정하기 위해 접촉 행렬을 적용하였다. 접촉 행렬은 contact survey 를 기반으로 구성되는데, 이 연구에 적용한 접촉 행렬이 최근 2020년 이후 변화하는 사회적 거리두기나 가족 내 접촉 형태의 변화를 반영하지는 못한다. 따라서, 향후 결핵은 물론 밀접 접촉에 의한 전염병 발생을 예측하기 위한 수리 모델에서는 새로운 contact survey 를 기반으로 한 모델 구성이 필요하겠다.

둘째, 이번 연구에서 비용은 보건의료 시스템 내의 직접 의료 비용 산출을 목표로 하였다. 잠복결핵 감염과 활동성 결핵의 치료 비용은 공단 청구 자료를 통해 분석이 가능하였으나, 잠복결핵 감염과 활동성 결핵 진단 비용은 청구자료를 통한 분석이 어려워, 심평원 수가 자료를 이용한 가설적 비용을 산출하였다. 실제 병원에서 활동성 결핵의 진단 비용은 이 연구에서 산출한 가설적 비용 보다, 높게 산출될 가능성이 있다. 활동성 결핵의 진단 비용이 더 높은 경우, 결핵 발생을 감소시키는 잠복결핵 감염 치료 정책의 비용-효과성은 더 좋아질 수 있다. 따라서, 향후 활동성 결핵의 진단 과정에 발생한 실제 의료비용을 산출하고 적용하는 것이 필요하겠다.

셋째, 이번 연구의 수리 모델에서는 내성 결핵의 발생에 대한 진단과 치료는 반영하지 않았다. 국내에서는 연간 500-1000명 사이의 다제 내성 결핵 환자가 신고되었으며, 다제 내성 결핵의 진단과 치료 일반 결핵 치료보다 고비용이다. 이번 연구에서는 모델을 단순화 하기 위해 내성 결핵 상태를 반영하지 못하였다. 향후, 리팜핀 내성 및 다제내성 결핵을 포함하는 수리 모델을 구성한다면, 내성결핵의 진단과 치료 관련한 정책 평가에 활용될 수 있을 것이다.

넷째, 수리 모델의 안정화를 위해 국내 결핵 신고자료와 역학 자료를 이용하였는데, 신고율에 영향을 받는 신고 자료 결핵 환자 수와 실제 결핵 발생 환자 수는 차이가 있음을 고려해야 한다.

상기 제한점에도 불구하고, 국내 결핵 자료를 바탕으로 한 동적 수리 모델은, '노인 결핵 검진 사업', '결핵 단기 치료 사업', '내성 결핵 진단 및 치료사업'과 같이 국내에서 중점적으로 진행되고 있는 결핵 정책의 평가에 활용될 여지가 있다.

4. 결론 및 제언

이 연구에서는 국내 가족 밀접 접촉자의 잠복결핵 감염 치료의 연령 확대 정책에 대한 비용-효과 결과를, 결핵 발생 동적 수리 모델을 이용하여 조사하였다. 국내 결핵 신고 자료 및 가족 접촉자 조사 자료, 잠복결핵 감염 코호트 자료를 바탕으로 수리 모델 모수를 설정하여 모형을 구축하였다. 모의 실험을 통해 연구에서 제시한 수리 모델이 기존 결핵 발생을 근사하게 예측하는 것을 확인하였고, 이를 통해 2040년 까지 가족 밀접 접촉자 잠복결핵 감염의 연령별 치료 전략에 따른 국내 폐결핵 발생과 결핵으로 인한 사망을 예측 하였다. 모의 실험 결과 가족 밀접 접촉자에서 잠복결핵 감염 진단과 치료가 결핵의 발생과 결핵으로 인한 사망을 줄이는 효과가 있음을 확인하였다. 잠복결핵 감염 치료 정책의 연령별 확대 정책의 비용-효과 근거 확인에서도, 0-35세 치료 전략 뿐 아니라 0-65세 치료 전략도 국내에서 비용-효과적인 정책으로 확인되었다. 이 연구는 그 동안 국내에서 확대되어온 잠복결핵 감염 치료 정책의 과학적 근거를 제공하는데 의의가 있다.

VI 참고문헌

결핵 진료지침 개정위원회. 결핵 진료지침 (3판) 2017.

결핵 진료지침 개정위원회. 결핵 진료지침 (2판) 2014.

김상원 강길원, 신삼철, 송승은. 우리나라 잠복결핵 감염 검진전략의 경제성 분석. 보건행정학회지. 2013;23(4).

김주상. 집단시설 잠복결핵 사업 결과 분석 및 코호트 구성 방안, 질병관리본부 정책연구용역사업 최종결과 보고서. 2018.

박소희. 잠복결핵감염 집중관리 우선순위 대상 선정을 위한 집단별 ICER 산출 2016.

안정훈. 폐결핵 검진의 타당성 분석. 2016.

질병관리본부. 결핵 예방 관리 강화대책, 세부 실행계획 및 제 2기 결핵관리 종합계획.

질병관리본부. 국가 결핵관리 지침 2019.

질병관리청. 국가 결핵 관리 지침 2021.

Auguste P, Tsertsvadze A, Court R, Pink J. A systematic review of economic models used to assess the cost-effectiveness of strategies for identifying latent tuberculosis in high-risk groups. Tuberculosis (Edinb). 2016;99:81-91.

Campbell JR, Sasitharan T, Marra F. A Systematic Review of Studies Evaluating the Cost Utility of Screening High-Risk Populations for Latent Tuberculosis Infection. Appl Health Econ Health Policy. 2015;13(4):325-40.

Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Aklillu E, Fatima R, Mwaba P, et al. Global Tuberculosis Report 2020 - Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. Int J Infect Dis. 2021.

Chen YM, Liao TL, Chen HH, Chen DY. Three months of once-weekly isoniazid plus rifapentine (3HP) in treating latent tuberculosis infection is feasible in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2018;77(11):1688-9.

de Perio MA, Tsevat J, Roselle GA, Kralovic SM, Eckman MH. Cost-effectiveness of interferon gamma release assays vs tuberculin skin tests in health care workers. Arch Intern Med. 2009;169(2):179-87.

Emilia Vynnycky and Richard White. An introduction to Infectious disease modelling. 2010.

Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2005;40(5):670-6.

Falk A, Fuchs GF. Prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis. A Veterans Administration Cooperative Study XII. Chest. 1978;73(1):44-8.

Floyd K, Glaziou P, Zumla A, Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. Lancet Respir Med. 2018;6(4):299-314.

National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis: Prevention, Diagnosis, Management and Service Organisation. London 2016.

Guo N, Marra CA, Marra F, Moadebi S, Elwood RK, Fitzgerald JM. Health state utilities in latent and active tuberculosis. Value Health. 2008;11(7):1154-61.

Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre MBMRC. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. Am Rev Respir Dis. 1992;145(1):36-41.

Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS Med. 2016;13(10):e1002152.

International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Bull World Health Organ. 1982;60(4):555-64.

Jo KW, Kim JS, Kwon HS, Park YE, Kim JY, Hong MJ, et al. Adverse event and treatment completion rates of a 12-dose weekly isoniazid and rifapentine course for South Korean healthcare workers. Respir Med. 2019;158:42-8.

Kim S, de Los Reyes VA, Jung E. Country-specific intervention strategies for top three TB burden countries using mathematical model. PLoS One. 2020;15(4):e0230964.

Koufopoulou M, Sutton AJ, Breheny K, Diwakar L. Methods Used in Economic Evaluations of Tuberculin Skin Tests and Interferon Gamma Release Assays for the Screening of Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review. Value Health. 2016;19(2):267-76.

Lin SY, Chiu YW, Lu PL, Hwang SJ, Chen TC, Hsieh MH, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: High rates of adverse events. J Microbiol Immunol Infect. 2019;52(1):158-62.

Luo Y, Suliman S, Asgari S, Amariuta T, Baglaenko Y, Martinez-Bonet M, et al. Early progression to active tuberculosis is a highly heritable trait driven by 3q23 in Peruvians. Nat Commun. 2019;10(1):3765.

Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. N Engl J Med. 2018;379(5):440-53.

Menzies NA, Bellerose M, Testa C, Swartwood NA, Malyuta Y, Cohen T, et al. Impact of Effective Global Tuberculosis Control on Health and Economic Outcomes in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(11):1567-75.

Menzies NA, Wolf E, Connors D, Bellerose M, Sbarra AN, Cohen T, et al. Progression from latent infection to active disease in dynamic tuberculosis transmission models: a systematic review of the validity of modelling assumptions. Lancet Infect Dis. 2018;18(8):e228-e38.

Min J, Kim HW, Koo HK, Ko Y, Oh JY, Kim J, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on the National PPM Tuberculosis Control Project in Korea: the Korean PPM Monitoring Database between July 2019 and June 2020. J Korean Med Sci. 2020;35(43):e388.

Noh CS, Kim HI, Choi H, Kim Y, Kim CH, Choi JH, et al. Completion rate of latent tuberculosis infection treatment in patients aged 65 years and older. Respir Med. 2019;157:52-8.

Sloot R, Schim van der Loeff MF, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(9):1044-52.

Sohn H, Kim HY, Lee SH. Cost-effectiveness of contact screening strategies for tuberculosis among high-school adolescents in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(5):496-503.

Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2011;365(23):2155-66.

Sunmi Lee H-YP, Hohyung Ryu, Jin-Won Kwon. Age-Specific Mathematical Model for Tuberculosis Transmission Dynamics in South Korea. Mathematics 2021;9.

Whang S, Choi S, Jung E. A dynamic model for tuberculosis transmission and optimal treatment strategies in South Korea. J Theor Biol. 2011;279(1):120-31.

WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva2018.

World Health Organization. Implementing the END TB strategy: the essentials.WHO/HTM/2015.31.

World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020.

Y Kim SS, J Park, YJ Jung, J Kim, TJ Lee, EY Bae, HJ Song. Costing methods in Healthcare, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. 2013.

Zhao Y, Li M, Yuan S. Analysis of Transmission and Control of Tuberculosis in Mainland China, 2005-2016, Based on the Age-Structure Mathematical Model. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(10).

Ziakas PD, Mylonakis E. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. Clin Infect Dis. 2009;49(12):1883-9.

NECA 한국보건의료연구원
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

발행일 2021. 12. 31.

발행인 한광협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-859-4