

NECA - 주제공모연구

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

2011. 3. 31

연구 경과

연구시작일

2009년 5월 1일

연구종료일

2011년 3월 31일

연구기획관리위원회 심의일

2009년 11월 18일

2011년 4월 27일

연구성과검토위원회 검토일

2010년 7월 2일

2011년 4월 29일

보고서 최종 수정일

2011년 9월 5일

주의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

연구진

연구책임자

안정훈

한국보건 의료연구원 보건 의료 분석실 연구위원

참여연구원

정선영

한국보건 의료연구원 보건 의료 성과 분석팀 책임연구원

신상진

한국보건 의료연구원 경제성 분석팀 책임연구원

송현진

한국보건 의료연구원 경제성 분석팀 선임 연구사

박주연

한국보건 의료연구원 경제성 분석팀 연구사

백종우

경희의료원 정신과

서국희

한림대학교병원 정신과

김주영

분당서울대학교병원 가정의학과

한창수

고려대학교 안산병원 정신과

우종민

인제대학교 서울백병원 정신과

이민수

고려대학교 안암병원 정신과

김남순

한국보건 사회 연구원 보건 의료 연구실 연구위원

김경미

인제대학교 해운대백병원 소아청소년 정신과

김철민

가톨릭대학교 가톨릭중앙의료원 가정의학과

정승희

가톨릭대학교 가톨릭중앙의료원 가톨릭임상연구지원센터

목차

Executive summary	i
요약문	viii

1. 서론	1
2. 항우울제 약물치료 순응도에 대한 이론적 고찰	4
2.1. 투약순응도 지표 및 측정	5
2.1.1. 선행연구에서의 용어 사용	5
2.1.2. 순응도와 지속성 (adherence, compliance vs persistence)	6
2.1.3. 투약순응도 측정 지표 선행연구	9
2.2. 투약순응도 결정요인	16
2.2.1. 약물치료 투약순응도	16
2.2.2. 항우울제 투약순응도	18
2.3. 투약순응도의 통계적 고찰	24
2.4. 항우울제 순응도가 우울증 재발에 미치는 영향	27

3. 선행 체계적 문헌고찰 (Overview of SR)	30
3.1. 연구방법	31
3.1.1. 문헌검색전략	31
3.1.2. 문헌 선정기준과 선정방법	32
3.1.3. 자료 추출전략	33
3.1.4. 자료 분석방법	33
3.1.5. 질평가 방법	34
3.2. 연구결과	34
3.2.1. 문헌검색 및 선정 결과	34
3.2.2. 효능평가	36
3.2.3. 질평가 결과	59

4. 항우울제 사용현황	62
--------------------	----

4.1. 자료원 및 연구대상	63
4.1.1. 자료원	63
4.1.2. 연구대상	64
4.2. 항우울제 분류	65
4.3. 통계분석	66
4.3.1. 우울증 환자 기초특성 파악	66
4.3.2. 우울증 환자의 진료비 및 항우울제 처방양상 파악	66
4.4. 항우울제 사용현황 분석결과	67
4.4.1. 연구대상자 특성	67
4.4.2. 항우울제 사용현황 결과	69
<hr/>	
5. 항우울제 투약 순응도 현황분석	85
5.1. 연구방법	86
5.1.1. 연구대상자 정의	86
5.1.2. 항우울제 분류	86
5.1.3. 순응도 지표에 대한 조작적 정의	88
5.1.4. 순응도 영향요인에 대한 정의	89
5.1.5. 통계분석	92
5.2. 연구결과	95
5.2.1. 연구대상자 특성	95
5.2.2. Index date 기준 항우울제 처방양상	97
5.2.3. Low-dose Amitriptyline만을 처방받는 환자 특성	108
5.2.4. 순응도(MPR)	114
5.2.5. 지속성(Persistency)	132
<hr/>	
6. 항우울제 투약순응도와 재발관련성	151
6.1. 연구방법	152
6.1.1. 연구대상자 정의	153
6.1.2. 투약순응도 정의	154
6.1.3. 재발 정의	154

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

6.1.4. 통계분석	155
6.2. 연구결과	156
6.2.1. 연구대상자 특성	156
6.2.2. 투약순응도 현황	159
6.2.3. 투약순응도에 따른 재발률	162
6.2.4. 투약순응도에 따른 재발까지의 기간	165
6.2.5. 재발에 영향을 미치는 요인	168
7. 우울증 코호트 분석	172
7.1. 연구방법	173
7.1.1. 자료원	173
7.1.2. 통계분석	174
7.2. 연구결과	176
7.2.1. 연구대상자 특성	176
7.2.2. 투약순응도	179
7.2.3. 제한점	180
8. 우울증 치료를 위한 정신요법 현황	181
8.1. 분석방법	182
8.1.1. 자료원	182
8.1.2. 정신요법	182
8.1.3. 투약순응도 정의	183
8.2. 정신요법의 연도별 처방양상	184
8.2.1. 연도별 양상	184
8.2.2. 종류별 양상	184
8.2.3. 성별분포	185
8.2.4. 의료기관별 분포	186
8.2.5. 정신요법과 약물요법의 순응도	187
8.3. 논의	189
9. 항우울제 사용경로에 대한 경제성 분석	190

9.1. Monotherapy	191
9.1.1. 분석대상	191
9.1.2. 비교대안	193
9.1.3. 분석관점	194
9.1.4. 분석방법	194
9.1.5. 모형의 개요	196
9.1.6. 전이확률	197
9.1.7. 비용	199
9.1.8. 경제성분석 결과	207
9.1.9. 민감도 분석	208
9.2. Switching	222
9.2.1. 분석대상	222
9.2.2. 비교대안	224
9.2.3. 분석관점	225
9.2.4. 분석방법	225
9.2.5. 모형의 개요	227
9.2.6. 전이확률	228
9.2.7. 비용	230
9.2.8. 경제성분석 결과	241
9.2.9. 민감도 분석	242
9.3. 치료경로를 모두 고려한 경제성분석모형	255
9.3.1. 분석대상	255
9.3.2. 분석방법	255
9.3.3. 모형의 개요	256
9.3.4. 경제성분석 결과	260
9.3.5. 민감도 분석	261
10. 고찰 및 결론	273
10.1. 결과요약	274

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

10.2. 연구의 의의와 제한점	278
10.2.1. 연구의 의의	278
10.2.2. 연구의 제한점	279
10.3. 결론 및 제언	281
11. 참고문헌	283
12. 부록	295
12.1. 투약순응도 관련 문헌요약	296
12.1.1. 항우울제	296
12.1.2. 기타 약물	307
12.2. 선행 체계적 문헌고찰의 문헌 검색전략	312
12.3. 선정 문헌 목록	313
12.4. 배제문헌 목록	316
12.5. 선행 체계적문헌 근거요약	326
12.6. 선행 체계적 문헌고찰에 포함된 임상시험 (Discontinuation 기준)	349

표 차례

표 2-1. 기간에 따른 순응도 비율	7
표 2-2. 순응도(adherence) 측정에 사용된 방법	25
표 3-1. 선행 체계적 문헌고찰의 체계적 문헌고찰을 위한 국내외 주요 검색엔진	31
표 3-2. 문헌선정 기준	33
표 3-3. 문헌배제 기준	33
표 3-4. 체계적문헌고찰 질평가 도구 AMSTAR	34
표 3-5. TCA와 SSRI의 약물 효과 비교	37
표 3-6. SSRI와 NADs의 효과 비교	40
표 3-7. NADs와 TCA의 효과 비교	44
표 3-8. TCA와 SSRI의 전체 약물중단(overall discontinuation) 비교	46
표 3-9. TCA와 SSRI의 효과부족으로 인한 약물중단(discontinuation due to lack of efficacy) 비교	48
표 3-10. TCA와 SSRI의 부작용으로 인한 약물중단(discontinuation due to side effect) 비교	49
표 3-11. SSRI와 NADs의 부작용으로 인한 약물중단(discontinuation due to side effect)비교	51
표 3-12. SSRI와 NADs의 전체 약물중단(overall discontinuation) 비교	53
표 3-13. SSRI와 NADs의 효과부족으로 인한 약물중단(discontinuation due to lack of efficacy) 비교	55
표 3-14. NADs와 TCA의 전체 약물중단(overall discontinuation) 비교	57
표 3-15. NADs와 TCA의 부작용으로 인한 약물중단(discontinuation due to side effect) 비교	57
표 3-16. NADs와 TCA의 효과부족으로 인한 약물중단(discontinuation due to lack of efficacy) 비교	58
표 3-17. TCA와 SSRI의 자살 관련 비교	58
표 3-18. SSRI와 NADs의 자살 관련 비교	58
표 4-1. 항우울제 대상약물	65
표 4-2. 성별, 연령별 대상자 특성(2006 ~ 2008)	69
표 4-3. 성별, 연령별 청구건수(2006 ~ 2008)	69
표 4-4. 요양종별 청구건수(2006 ~ 2008)	70

표 차례

표 4-5. 진료과목별 청구건수(2006 ~ 2008)	70
표 4-6. 항우울제를 처방받은 우울증 환자의 입원, 외래 비용(2006 ~ 2008)	72
표 4-7. 항우울제 처방받은 우울증 환자의 연도별 비용(2006 ~ 2008)	72
표 4-8. 항우울제를 처방받은 우울증 환자의 성별에 따른 비용(2006 ~ 2008)	72
표 4-9. 항우울제를 처방받은 우울증 환자의 연령에 따른 비용(2006 ~ 2008)	73
표 4-10. 항우울제를 처방받은 우울증 환자의 진료과목에 따른 비용(2006 ~ 2008)	74
표 4-11. 항우울제 처방받은 우울증환자의 지역별 비용(2006 ~ 2008)	75
표 4-12. 항우울제 처방받은 우울증 환자의 요양종별 비용(2006 ~ 2008)	76
표 4-13. 항우울제 처방양상별 3년간(2006 ~ 2008) 명세서 건수	77
표 4-14. 방문형태별 항우울제 처방양상(2006 ~ 2008)	77
표 4-15. 연도별 항우울제 처방양상(2006 ~ 2008)	78
표 4-16. 의료기관 종별 항우울제 처방양상(2006 ~ 2008)	79
표 4-17. 성별 항우울제 처방양상(2006 ~ 2008)	80
표 4-18. 진료과목별 항우울제 처방양상(2006 ~ 2008)	81
표 4-19. 연령별 항우울제 처방양상(2006 ~ 2008)	82
표 4-20. 연도에 따른 분류별 성분의 항우울제 처방양상 (2006 ~ 2008)	83
표 4-21. 의료기관 종별에 따른 분류별 성분의 항우울제 처방양상 (2006 ~ 2008) ..	84
표 5-1. 항우울제 대상약물	87
표 5-2. 정신과 동반질환	89
표 5-3. Charlson comorbidity index에 포함된 동반질환	91
표 5-4. Charlson comorbidity index에 포함되지 않은 주요 동반질환	92
표 5-5. Index date의 성별에 따른 항우울제 처방양상	98
표 5-6. Index date 6개월동안의 성별에 따른 항우울제 처방양상	98
표 5-7. 연령에 따른 항우울제 처방양상	100
표 5-8. Index date 6개월 이내의 연령에 따른 항우울제 처방양상	100
표 5-9. Index date의 정신과와 기타과 약물별 처방양상	101
표 5-10. Index date 6개월 이내의 정신과와 기타과 약물별 처방양상	102
표 5-11. 65세 미만과 이상에서 정신과와 기타과 약물별 처방양상	103
표 5-12. Index date 6개월 이내의 65세 미만과 이상에서 정신과와 기타과 약물별 처 방양상	104
표 5-13. Index date의 요양기관종별 약물별 처방양상	105
표 5-14. Index date 6개월 이내의 요양기관종별 약물별 처방양상	106

표 차례

표 5-15. 우울증 상병을 가진 환자에 대한 전체 명세서의 주상병 빈도	107
표 5-16. Amitriptyline 분위수별 용량분포	109
표 5-17. Low-dose Amitriptyline 처방받은 환자 특성	110
표 5-18. 연령군에 따른 정신과 여부 분포	110
표 5-19. 연령군에 따른 의료기관종별 분포	110
표 5-20. 정신과여부에 따른 의료기관종별 분포	111
표 5-21. 정신과 여부에 따른 지역분포	112
표 5-22. 연령군에 따른 지역분포	113
표 5-23. Low-dose Amitriptyline 처방건의 주상병명	113
표 5-24. 전체 환자군의 항우울제 투약순응도(MPR 기준)	116
표 5-25. 정신과 진료 환자군의 항우울제 투약순응도(MPR 기준)	117
표 5-26. 기타과 진료 환자군의 항우울제 투약순응도(MPR 기준)	118
표 5-27. 전체 환자군의 정신과적 동반질환 유무에 따른 항우울제 투약순응도(MPR 기준)	119
표 5-28. 정신과 진료 환자군의 정신과적 동반질환 유무에 따른 항우울제 투약순응도(MPR 기준)	120
표 5-29. 기타과 진료 환자군의 정신과적 동반질환 유무에 따른 항우울제 투약순응도(MPR 기준)	121
표 5-30. 전체 환자군의 Charlson comorbidity index에 포함된 동반질환과 그 외 주 요 동반질환 유무에 따른 항우울제 투약순응도(MPR 기준)	122
표 5-31. 정신과 진료 환자군의 Charlson comorbidity index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환 유무에 따른 항우울제 투약순응도(MPR 기준)	123
표 5-32. 기타과 진료 환자군의 Charlson comorbidity index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환 유무에 따른 항우울제 투약순응도(MPR 기준)	124
표 5-33. 전체 환자군의 순응도 관련 요인(MPR 기준)	126
표 5-34. 정신과 진료 환자군의 순응도 관련 요인(MPR 기준)	127
표 5-35. 기타과 진료 환자군의 순응도 관련 요인(MPR 기준)	128
표 5-36. 전체 환자군의 Charlson Comorbidity Index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환 대한 순응도 관련 요인(MPR 기준)	129
표 5-37. 정신과 진료 환자군의 Charlson Comorbidity Index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환 대한 순응도 관련 요인(MPR 기준)	130
표 5-38. 기타과 진료 환자군의 Charlson Comorbidity Index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환 대한 순응도 관련 요인(MPR 기준)	131

표 차례

표 5-39. 항우울제 복용 지속기간	133
표 5-40. 전체 환자군의 항우울제 복용 지속성	134
표 5-41. 정신과 진료 환자군의 항우울제 복용 지속성	135
표 5-42. 기타과 진료 환자군의 항우울제 복용 지속성	136
표 5-43. 전체 환자군의 정신과적 동반질환 유무에 따른 항우울제 복용 지속성	137
표 5-44. 정신과 진료 환자군의 정신과적 동반질환 유무에 따른 항우울제 복용 지속성	138
표 5-45. 기타과 진료 환자군의 정신과적 동반질환 유무에 따른 항우울제 복용 지속성	139
표 5-46. 전체 환자군의 Charlson Comorbidity Index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환 대한 지속성 관련요인	140
표 5-47. 정신과 진료 환자군의 Charlson Comorbidity Index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환 대한 지속성 관련요인	141
표 5-48. 기타과 진료 환자군의 Charlson Comorbidity Index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환 대한 지속성 관련요인	142
표 5-49. 전체 환자군의 지속성 관련요인	144
표 5-50. 정신과 진료 환자군의 지속성 관련요인	145
표 5-51. 기타과 진료 환자군의 지속성 관련요인	146
표 5-52. 기타과 진료환자군의 Charlson Comorbidity Index포함 지속성 관련요인	147
표 5-53. 전체 환자군의 Charlson Comorbidity 각각의 동반질환과 그 외 주요 동반질환을 포함한 지속성 관련요인	148
표 5-54. 정신과 진료 환자군의 Charlson Comorbidity 각각의 동반질환과 그 외 주요 동반질환을 포함한 지속성 관련요인	149
표 5-55. 기타과 진료 환자군의 Charlson Comorbidity 각각의 동반질환과 그 외 주요 동반질환을 포함한 지속성 관련요인	150
표 6-1. 투약순응도와 재발 분석 전체 대상자와 항우울제 처방유형 각 군의 일반적 특성	158
표 6-2. 투약순응도와 재발 분석 항우울제 처방유형 각 군별 항우울제 사용특성	159
표 6-3. 전체 대상자의 투약순응도 및 투약지속기간	159
표 6-4. Monotherapy군 약물군별 90일 순응도(MPR)	160
표 6-5. Switching 군 약효군별 90일 순응도(MPR)	160
표 6-6. Monotherapy군 약물군별 90일 투약지속성	161
표 6-7. Switching 군 약효군별 90일 투약지속성	161

표 차례

표 6-8. 전체 대상자 일반적 특성에 따른 재발률	162
표 6-9. 항우울제 처방유형에 따른 재발률	163
표 6-10. Monotherapy군 약물군별 순응여부(90일 기준)에 따른 재발률	163
표 6-11. Switching군 처방변경 유형별 순응여부(90일 기준)에 따른 재발률	164
표 6-12. Monotherapy군 약물군별 90일 투약지속성에 따른 재발률	164
표 6-13. Switching군 처방변경 유형별 90일 투약지속성에 따른 재발률	165
표 6-14. 항우울제 처방유형에 따른 추적관찰기간(첫 처방일 ~ 재발 또는 연구종료)	165
표 6-15. 항우울제 투약순응도에 따른 추적관찰기간(첫 처방일 ~ 재발 또는 연구종료)	166
표 6-16. 항우울제 투약지속성에 따른 추적관찰기간(첫 처방일 ~ 재발 또는 연구종료)	167
표 6-17. 일반적 특성과 재발 관련성	168
표 6-18. 90일 순응도(MPR)와 재발 관련성	169
표 6-19. 90일 순응 여부에 따른 재발 위험도비	170
표 6-20. 투약지속성과 재발 관련성	170
표 6-21. 투약지속 여부에 따른 재발 위험도비	171
표 7-1. 심평원 청구자료 연계 우울증 코호트 대상자 특성	177
표 7-2. 우울증 코호트 대상자의 항우울제 첫 처방과 90일 이내 처방 약효군 현황	178
표 7-3. 우울증 코호트 대상자의 일반적 특성 및 우울증 중증도에 따른 90일 투약순응도	179
표 7-4. 우울증 코호트 대상자의 항우울제 약효군에 따른 90일 투약순응도	180
표 8-1. 정신요법 청구코드	183
표 9-1. Monotherapy군의 기본특성	191
표 9-2. 항우울제 대상약물	193
표 9-3. 약물군별 순응도(3개월)	197
표 9-4. 약물군별 순응도(4-6개월)	197
표 9-5. 약물군별 순응여부(90일 기준)에 따른 재발 확률	198
표 9-6. 약물군별 순응여부(90-180일 기준)에 따른 재발 확률	198
표 9-7. 순응도 분석기간(3개월) 동안 단위비용 및 치료확률	200
표 9-8. 순응도 분석기간(4-6개월) 동안 단위비용 및 치료확률	200

표 차례

표 9-9. 순응도 분석기간(3개월) 동안 치료비용	201
표 9-10. 순응도 분석기간(4-6개월) 동안 치료비용	201
표 9-11. 입원을 동반한 재발 여부(3개월 순응도 기준)	202
표 9-12. 입원을 동반한 재발 여부(4-6개월 순응도 기준)	202
표 9-13. 재발 건수	203
표 9-14. 재발 건당 비용	203
표 9-15. 재발비용	204
표 9-16. 의료기관 종별 정신과 비급여비율	204
표 9-17. 외래방문 횟수(Monotherapy)	205
표 9-18. 입원 횟수(Monotherapy)	205
표 9-19. 연간 교통비용(Monotherapy)	206
표 9-20. 입원기간과 비율(Monotherapy)	206
표 9-21. 연간 시간비용(Monotherapy)	207
표 9-22. Monotherapy군의 비용효과분석결과	207
표 9-23. Monotherapy군의 비용효과분석결과(TCA 대비 SSRI)	208
표 9-24. Monotherapy군의 민감도분석결과(보험자관점)	209
표 9-25. 의료기관 종별에 따른 순응확률	210
표 9-26. 의료기관 종별에 따른 재발 확률	210
표 9-27. Monotherapy군의 민감도분석결과(종합전문+종합병원 대상)	211
표 9-28. Monotherapy군의 민감도분석결과(병원+의원 대상)	212
표 9-29. 정신요법 병행(4회 기준)에 따른 순응확률	213
표 9-30. 정신요법 병행(4회 기준)에 따른 재발률	214
표 9-31. Monotherapy군의 민감도분석결과(정신요법 4회 미만군)	214
표 9-32. Monotherapy군의 민감도분석결과(정신요법 4회 이상군)	215
표 9-33. Monotherapy군의 민감도분석결과(순응도 2배)	216
표 9-34. Monotherapy군의 민감도분석결과(순응도 100% 가정)	216
표 9-35. Monotherapy군의 민감도분석결과(TCA 순응군의 재발률)	217
표 9-36. Monotherapy군의 민감도분석결과(입원이 있는 재발만으로 제한)	217
표 9-37. Monotherapy군의 민감도분석결과(입원이 없는 재발만으로 제한)	218
표 9-38. Switching군의 기본특성	222
표 9-39. 약효군별 Switching 횟수	224
표 9-40. 순응여부 및 약효군별 Switching 횟수	225
표 9-41. Switching군별 순응도(3개월)	228

표 차례

표 9-42. Switching군별 재발률	229
표 9-43. 순응도 분석기간(3개월) 동안 단위비용 및 치료확률	231
표 9-44. 순응도 분석기간(3개월) 동안 치료비용	232
표 9-45. 입원을 동반한 재발 여부(3개월 순응도 기준)	234
표 9-46. 재발 건수	235
표 9-47. 재발 건당 비용	236
표 9-48. 재발 비용	237
표 9-49. 의료기관 종별 정신과 비급여비율	238
표 9-50. 외래방문 횟수(Switching)	238
표 9-51. 입원횟수(Switching)	239
표 9-52. 연간 교통비용(Switching)	239
표 9-53. 입원기간과 비율	240
표 9-54. 연간 시간비용(Switching)	240
표 9-55. Switching군의 비용효과분석결과	241
표 9-56. Switching군의 민감도분석결과(보험자관점)	242
표 9-57. 의료기관 종별에 따른 순응확률	244
표 9-58. 의료기관 종별에 따른 재발률	245
표 9-59. Switching군의 민감도분석결과(종합병원이상)	245
표 9-60. Switching군의 민감도분석결과(병원이하)	246
표 9-61. 정신요법병행(4회 기준)에 따른 순응확률	247
표 9-62. 정신요법 병행(4회 기준)에 따른 재발률	248
표 9-63. Switching군의 민감도분석결과(4회 미만)	248
표 9-64. Switching군의 민감도분석결과(4회 이상)	249
표 9-65. Switching군의 민감도분석결과(순응도 2배)	250
표 9-66. Switching군의 민감도분석결과(순응도 100% 가정)	250
표 9-67. Switching군의 민감도분석결과(입원이 있는 재발만으로 제한)	251
표 9-68. Switching군의 민감도분석결과(입원이 없는 재발만으로 제한)	251
표 9-69. 약효군별 Switching까지의 평균기간	257
표 9-70. Switching 패턴별 Switching까지의 평균기간	257
표 9-71. Switching 패턴별 Switching까지의 소요비용	258
표 9-72. 비순응군의 재발확률 추정	258
표 9-73. 비순응군의 재발확률 추정(종합병원 이상)	258
표 9-74. 비순응군의 재발확률 추정(병원 이하)	258

표 차례

표 9-75. 비순응군의 재발확률 추정(정신요법 4회 미만)	259
표 9-76. 비순응군의 재발확률 추정(정신요법 4회 이상)	259
표 9-77. 비순응군의 재발확률 추정(입원이 있는 재발로만 제한)	259
표 9-78. 비순응군의 재발확률 추정(입원이 없는 재발로만 제한)	259
표 9-79. 모든 치료경로를 고려한 경우 비용효과분석결과(기본분석)	260
표 9-80. 모든 치료경로를 고려한 경우 비용효과분석결과(기본분석)	260
표 9-81. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(보험자 관점)	261
표 9-82. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(중합병원이상)	262
표 9-83. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(병원이하)	263
표 9-84. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(정신요법 4회 미만)	264
표 9-85. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(정신요법 4회 이상)	265
표 9-86. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(순응도 2배)	266
표 9-87. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(순응도 100% 가정)	267
표 9-88. 순응도 확률에 대한 threshold analysis	267
표 9-89. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(TCA 순응군의 재발률)	268
표 9-90. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(입원이 있는 재발만으로 제한)	268
표 9-91. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(입원이 없는 재발만으로 제한)	269
표 10-1. 본 연구에서 분석된 투약순응도와 지속성	281
표 10-2. 선행연구결과와의 비교	282

그림 차례

그림 2-1. 순응도(compliance)와 지속성(persistence)의 개념 6

그림 3-1. 선행 체계적 문헌고찰의 문헌 선정과정 35

그림 4-1. 현황분석을 위한 Dataset 구축 Flowchart 68

그림 5-1. 순응도 분석용 데이터베이스 88

그림 5-2. 순응도 분석을 위한 dataset 구축 flowchart 96

그림 5-3. 연구대상자의 연령별 분포 97

그림 5-4. Index date와 Index date 6개월 이내 항우울제 처방양상 98

그림 5-5. 전체 환자 대비 Low-dose Amitriptyline 처방받은 환자 수 109

그림 5-6. 의료기관종별에 따른 연령군 분포(처방건수) 111

그림 5-7. 항우울제 복용 지속기간 133

그림 6-1. 항우울제 투약순응도와 재발 관련성 분석을 위한 연구설계 152

그림 6-2. 항우울제 투약순응도와 재발관련성 분석을 위한 데이터베이스 구축 157

그림 6-3. 투약순응 여부에 따른 재발까지의 기간 166

그림 6-4. 투약순응 여부에 따른 재발까지의 기간 167

그림 7-1. 우울증임상연구센터 코호트와 심평원 청구자료 연계 분석대상자 dataset 구축
..... 176

그림 8-1. 연도별 처방양상(건수) 184

그림 8-2. 정신요법의 종류별 변화추이 185

그림 8-3. 정신요법을 받은 환자의 성별분포 186

그림 8-4. 정신요법의 의료기관 종별분포 186

그림 8-5. 정신요법의 치료횟수에 따른 항우울제 투약순응도 187

그림 8-6. 약물치료 순응여부와 재발추정 변수들 188

그림 9-1. 경제성분석을 위한 DB구축 flowchart(Monotherapy군) 192

그림 9-2. Monotherapy군의 분석모형 196

그림 9-3. Monotherapy군의 비용효과분석결과 208

그림 9-4. 민감도분석결과(관점변경) 209

그림 차례

그림 9-5. 민감도분석결과(종합전문+종합병원 대상)	212
그림 9-6. 민감도분석결과(병원+의원 대상)	213
그림 9-7. 민감도분석결과(정신요법 4회 미만군)	214
그림 9-8. 민감도분석결과(정신요법 4회 이상군)	215
그림 9-9. 민감도분석결과(입원이 있는 재발만으로 제한)	218
그림 9-10. 민감도분석결과(입원이 없는 재발만으로 제한)	219
그림 9-11. ICE Scatterplot (TCA 대비 SSRI)	219
그림 9-12. ICE Scatterplot (TCA 대비 NADs)	220
그림 9-13. ICE Scatterplot (SSRI 대비 NADs)	220
그림 9-14. 비용효과 수용곡선 (Monotherapy군)	221
그림 9-15. 경제성분석을 위한 DB 구축 flowchart(Switching 군)	223
그림 9-16. Switching군의 분석모형	227
그림 9-17. 비용효과분석결과 (기본분석)	241
그림 9-18. 민감도분석결과 (관점변경)	243
그림 9-19. Switching군의 민감도분석결과(종합병원이상)	245
그림 9-20. Switching군의 민감도분석결과(병원이하)	247
그림 9-21. Switching군의 민감도분석결과(정신요법 4회 미만)	248
그림 9-22. Switching군의 민감도분석결과(정신요법 4회 이상)	249
그림 9-23. 민감도분석결과(입원이 있는 재발만으로 제한)	251
그림 9-24. 민감도분석결과(입원이 없는 재발만으로 제한)	252
그림 9-25. ICE Scatterplot (TCA 대비 SSRI)	253
그림 9-26. ICE Scatterplot (TCA 대비 NADs)	253
그림 9-27. ICE Scatterplot (SSRI 대비 NADs)	254
그림 9-28. 비용효과 수용곡선 (Switching군)	254
그림 9-29. 모든 치료경로를 반영한 분석모형	256
그림 9-30. 비용효과분석결과(기본분석)	261
그림 9-31. 민감도분석 결과(보험자관점)	262
그림 9-32. 민감도분석 결과(종합병원이상)	263
그림 9-33. 민감도분석 결과(병원이하)	264
그림 9-34. 민감도분석 결과(정신요법 4회 미만)	265
그림 9-35. 민감도분석 결과(정신요법 4회 이상)	266
그림 9-36. 민감도분석결과(입원이 있는 재발만으로 제한)	269
그림 9-37. 민감도분석결과(입원이 없는 재발만으로 제한)	270

그림 차례

그림 9-38. ICE scatterplot (TCA 대비 SSRI)	270
그림 9-39. ICE scatterplot (TCA 대비 NADs)	271
그림 9-40. ICE scatterplot (SSRI 대비 NAD)	271
그림 9-41. 비용효과 수용곡선(모든 경로를 반영한 경우)	272

Executive Summary

There is only one Korean study so far on antidepressant adherence, which is the most important factor on the success of depression drug therapy, though depression is a major disease with a significant burden on patients. The objectives of this study is to seek for more effective treatment of depression in Korea by identifying factors affecting adherence and to help clinical practice guideline development by providing cost effectiveness analysis among different treatment paths. Since the antidepressants have various spectrums of efficacy and side effects profiles and there is no study showing an absolute superiority among them, there exists a difficulty selecting a first line therapy. One of the major long term goal of the Clinical Research Center for Depression (CRCDD) is to develop a Korean clinical practice guideline on depression and this study on cost effectiveness analysis on treatment paths will be helpful for the guideline development.

In this study, extensive literature reviews and outcomes research using the Health Insurance Review Agency (HIRA) claims database from January 1, 2006 to December 31, 2008 (3 years) on patients characteristics, antidepressants prescribing patterns, medication adherence patterns and related factors were performed and a cost effectiveness analysis model was developed based on these results.

[Literature review]

In this study, efficacy of each antidepressant class - tricyclic antidepressants (TCA), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), and new antidepressants (NAD) - was confirmed through a review on systemic literature review articles. From the final 24 studies selected,

efficacy, recurrence, discontinuation, and suicide were compared among antidepressant classes. In terms of efficacy and recurrence, most of three pairwise between-class comparisons did not reveal significant differences. In terms of discontinuation comparison between TCA and SSRI, discontinuation from side effects was significantly higher in TCA while discontinuation from inefficacy did not show any significant difference. As a result, overall drop out did not reveal any significant difference between TCA and SSRI. In the comparison between SSRIs and NADs, most of studies did not show a significant difference in terms of discontinuation though few studies did. There was a small number of studies comparing NADs and TCAs in terms of discontinuation and most of them did not show any significant difference. Finally, antidepressant classes were compared in terms of suicide, only comparisons between TCAs vs SSRIs, and SSRIs vs NADs were available and did not show any significant difference. A quality assessment on the final 24 studies show 9 'moderate's and 15 'high's.

[Status of antidepressants use in Korea]

The subjects included in the current status analysis of antidepressants use were the patients in age of 18 to 85 who has a diagnosis of depression and prescribed with antidepressants between January 2006 and December 2008. Those patient used a community health center (public) service, a medical aid service, a non-electronic claim, or a Disease Related Group (DRG) claim were excluded from the analysis to minimize bias in drug utilization.

The percentage of claims by female patients was 65.80% while the total expenditure by them was 56.51%, hence, female patients with depression tend to have a lower average expenditure than the male patients. The use of new antidepressant drugs (NADs) in monotherapy only has been annually increased from about 537,000

claims in 2006, about 788,000 claims in 2007, and about 1,064,000 claims in 2008 whereas the corresponding claims (SNRI+others) in 2004 was only about 265,000, reported in Kim et al. (2008) which had slightly different exclusion criteria. Among different classes of antidepressants, TCAs monotherapy took 40.21% followed by SSRIs monotherapy 25.96%, NADs monotherapy 14.19% SSRI+NAD combination therapy 5.79%, TCA+SSRI combination therapy 5.37% TCA+NAD combination therapy 3.21%, and so on.

For the analysis of antidepressant adherence, the subjects in 18 to 85 years old were selected based on the first antidepressant prescription (index date) between January 2007 and June 2008 with at least one inpatient diagnosis of depression or two outpatient diagnoses of depression in one year prior to the index date. The Medication Possession Ratio (MPR) used in antidepressant adherence analysis was defined as the ratio of total antidepressants administration days during the 180 days after the index date. In addition, to reflect other profiles of adherence, persistency was defined as the continuously prescribed period for antidepressants from the index date.

In antidepressant adherence analysis data set, female patients took about 66.34% (211,279), the average MPR was 52%, and the average persistency was 118.08 days. The adherent group defined by MPR (more than 75% of MPR) was 34.12% of total research subjects and the adherent group defined by persistency (more than 90 days) was 64.30%. When restricted to prescriptions from a psychiatry specialty only, the antidepressant adherence was higher in terms of both MPR and persistency. Among the monotherapies prescribed from psychiatry specialty physicians, NADs monotherapy recorded highest percentage (59%) of patients who has MPR greater than 75% (adherent group) followed by 54% in SSRIs and 45% in TCAs. Among the combination therapies, SSRI+NADs showed 61%, followed by TCA+SSRI+NADs 57%, TCA+NADs 53%, and TCA+SSRIs 49%.

For 90 day or more persistency by monotherapy prescriptions from psychiatry specialty physicians, SSRI 18.26% followed by TCAs 10.03%, and NADs 8.63%. For that of combination therapy prescriptions from psychiatry specialty physicians, the use of SSRI+NADs showed 9.65%, followed by TCA+SSRIs 8.40%.

In a multivariate analysis of factors affecting the antidepressant adherence, the low antidepressant adherence in terms of MPR was associated with female gender, organic disorder, anxiety disorder, somatoform neurotic disorder, eating disorder, personality disorder, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), peptic ulcers, minor liver diseases, and severe liver diseases. In case of persistency, female gender, TCA+SSRI combination therapy, TCA+NAD combination therapy, SSRI+NAD combination therapy, hospitalization before the index date, eating disorder, nonorganic sleep disorder, congestive heart failure, peripheral vessel diseases, COPD, peptic ulcers, minor liver diseases and severe liver diseases were found to be significantly associated with the low antidepressant adherence.

[Relationship between antidepressant adherence and recurrence of depression]

In this study, the relationship between antidepressant adherence for the initial 3 months after the index date and the recurrence rate of depression was examined. Those recurrences in 6 months from the index date were excluded. The recurrence rate of the adherent group was about 10% lower than non-adherent group whether in monotherapy or in combination therapy. However, there was a difference among the antidepressant classes: a lower recurrence rate was found in SSRI and NAD groups whereas TCA group showed a higher rate. Although there was a limitation in time period observed, it seems the non-adherence group by MPR has about 28 days earlier recurrence and non-adherence group by persistency has about 27

days earlier recurrence. The factors found to be significantly associated with recurrence of depression were over 30 years of age (especially 60-69 years old), female gender, comorbidity such as myocardial infarction, cerebrovascular diseases, diabetes melitus, cancer and hypertension. When these factors along with adherence and persistency were considered together, the adherent group revealed 35.4% lower risk of having recurrence compared to the non-adherence group and the persistent group (≥ 90 days) showed 38.9% lower risk of recurrence with respect to the non-persistent group.

[CRCD cohort analysis]

One critical limitation of a claims data based analysis is severity of depression cannot be easily reflected in the analysis though it is an important factor in drug adherence. To solve this problem, a linked data between Clinical Research Center for Depression (CRCD) cohort with depression severity information and HIRA claims data was used to examine the results of claims data based analysis by depression severity. However, there were only 834 patients with antidepressant treatment in the linked data and limited our examinable ability. In this data, the adherence was higher in the order of NADs > SSRIs > TCAs. There was no significant relationship found between depression severity and antidepressant adherence though all classes of antidepressants revealed quite higher adherence compared to the adherence estimated by claims data. This result may be attributable to the facts that clinical research environment is different from real world and these patients were recruited from mostly general hospitals. Another more reasonable explanation is exclusion of patients with minor depression (HAM-D score less than 7) in one of the CRCD cohort selection criteria.

[Status of non-pharmaceutical psychotherapies]

A combined use of non-pharmaceutical psychotherapies and antidepressant therapies has been reported to improve antidepressant adherence in several studies (CRCD, 2010). Although there is limitation in interpreting the results of claims data analysis as a causal relationship, it seems that the use of psycho-therapies (excluding a routine therapy) above certain frequency (≥ 4 times in male, ≥ 3 times in female) along with antidepressant therapies is associated with increased adherence. Since the number of suicide attempts is lower in adherent group, it is expected that the use of psychotherapies is associated with a lower suicide attempts. According to the HIRA claims data, it seems that claims of antidepressant prescriptions are increasing while the use of psychotherapies is reduced about 25% in 2008. Therefore, it is necessary to introduce some efforts to encourage psychotherapies in treatment of depression.

[Cost effectiveness analysis]

According to the results of cost effectiveness analysis on treatment paths, SSRI group was found to be the most cost effective treatment as a first line therapy. Specifically, when comparing monotherapies, the effect measured as the probability of avoiding recurrence was high in the order of NADs, SSRIs, and TCAs. However, TCAs was a dominated strategy since it had a high cost than SSRIs. Also NADs was less cost effective than SSRIs since the incremental cost effectiveness ratio (ICER) comparing to SSRIs was more than 73 million KRW which is clearly above the threshold level in Korea. This result was consistently observed in various sensitivity analyses as well. In switching therapy comparisons, a similar results were obtained - starting with NADs had better effect but ICER was

worse than monotherapy results, i.e. more than 140 million KRW. For the combined model considering both monotherapy and switching paths, SSRIs were the most cost-effective treatment as a first line therapy given Korean CE threshold level around 20 million KRW. The use of TCAs as a first line therapy was an inferior strategy compared to others. However, a caution is needed to interpret this results since CEA considers the employed strategies are all exchangeable, i.e. the CEA results do not hold for a situation such that antidepressants are not exchangeable, for example, depression accompanied by any of severe anxiety, insomnia, somatization, etc.

[Conclusions]

Twenty nine percent of patients were adherent (more than 75% MPR in 90 days from the index date) among the patients who were prescribed with antidepressants for an acute depression and 34% of patients among the ones already diagnosed as depression before were adherent (more than 75% MPR in 180 days from the index date). These results were comparable to the ones reported in the international literature. As antidepressant adherence increases, recurrence risk, defined as hospitalization in psychiatry department, emergency visit for depression, suicide attempt, and restart of antidepressant therapy after 6 months from discontinuation, decreases. In addition, adherence was higher in the patients who received psychotherapies along with antidepressants. This result suggests various attempts to promote psychotherapies along with antidepressants is necessary. From a cost effectiveness analysis on treatment paths, it seems SSRIs are most cost effective first line antidepressant class unless patients have severe anxiety, insomnia, or accompanied with physical symptoms where NADs are more appropriate.

요약문

우울증은 환자부담이 큰 주요 질환임에도 불구하고 약물요법의 성공에 영향을 미치는 가장 큰 요인인 투약순응도(adherence)에 대한 국내 자료로는 청구자료를 이용한 2004년 연구가 유일하여 빠르게 변하고 있는 항우울제 약물요법의 현실을 반영할 수 없었다. 따라서 이번 연구의 목적은 우리나라에서 주요 질환으로 발생하고 있는 우울증의 효과적인 치료를 위하여 약물요법의 성공에 있어 중요한 인자인 투약순응도에 영향을 미치는 요인들을 분석하고(2009년) 이 결과를 각 치료 경로(treatment path)간의 경제성 비교를 통하여 임상지침 작성에 도움을 주는 것이다(2010년). 항우울제는 효과와 부작용이 다양한 스펙트럼의 약제들이 있고 어떤 약제가 확실히 우월하다는 연구결과가 없어 임상현장에서 약물요법을 선택하는데 많은 어려움을 겪고 있다. 우울증 임상연구센터의 주요 장기 과제 중의 하나가 바로 우울증의 임상진료지침을 만드는 것이고 효과 크기나 약제간의 단순 비교 경제성의 결과들이 도움이 되지 않는 상황에서 치료경로간의 경제성비교 결과가 지침 작성에 도움이 될 것이다.

본 연구에서는 투약순응도에 대한 광범위한 문헌조사 및 방법론 정리, 그리고 최신자료인 2006년 1월 ~ 2008년 12월(3년) 사이의 건강보험심사평가원 청구자료를 이용하여 우울증 환자 특성 및 항우울제 처방양상과 순응도 양상 및 관련요인을 성과 분석을 시행하였으며 이를 토대로 경제성 분석을 시행하였다.

[문헌고찰]

본 연구에서는 선행 체계적 문헌고찰에 대한 체계적 문헌고찰을 통하여 각 약물군 간의 효과를 확인하였다. 최종 선정된 24건을 대상으로 효과, 재발, 약물중단(discontinuation), 자살을 확인하였다. 효과와 재발에서는 TCA(Tricyclic Antidepressants)와 SSRI(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), SSRI와 NADs(New Antidepressants), NADs와 TCA군 간에 대부분 유의한 차이가 없었다. TCA와 SSRI의 약물중단(discontinuation) 비교에서는 부작용으로 인한 중단은 TCA가 유의하게 높은 약물중단을 보였고, 효과로 인한 중단에서는 유의한 차이를 보이는 결과가 없었다. 따라서 부작용이나 효과로 인한 약물중단을 모두 포함(overall drop out)하여 확인하였을 때, 유의한 차이가 있는 연구와 없는 연구의 건수가 비슷하였다. SSRI와 NADs의 약물중단 비교에서는 유의한 차이가 거의 없었다. 유의한 차이를

보이는 결과에서 SSRI가 대부분 NADs보다 적은 약물중단을 보였으며, NADs가 적은 약물 중단을 보이는 경우도 있었다. NADs와 TCA를 비교한 문헌이 적었으며, 유의한 결과들이 드물었다. 추가로 자살에 대해 확인하였을 때, TCA와 SSRI, SSRI와 NADs에 대한 결과가 제시되었으며 유의한 차이는 없었다. 24건의 문헌에 대하여 질평가를 수행한 결과 문헌의 질이 moderate는 9건 high는 15건으로 나타났다.

[항우울제 사용현황]

항우울제 현황분석 대상자는 2006년 1월-2008년 12월 사이 우울증 진단을 받고 항우울제를 처방받은 18세 이상 85세 미만 환자로서, 1회 이상 보건기관 진료받은 환자, 의료급여로 청구된 환자, 서면청구 또는 DRG청구된 환자 등을 제외하였다. 2006년-2008년 우울증 환자에서 여성의 청구건수가 65.80%인데 반하여 비용은 56.51%로 여성 환자가 많지만 남성에 비하여 1인당 적은 비용을 차지하는 것을 알 수 있었다.

새로운 항우울제군(NADs)의 사용이 단일치료에서만 53만 7천여 건(2006년), 78만 8천여 건(2007년), 106만 4천여 건(2008년)으로 증가했음을 보이고 있어, 김남순 등(2008) 연구의 2004년의 26만 5천여 건(SSRI군+기타군)에 비해 제외기준의 차이를 감안하더라도 많은 증가를 하고 있음을 알 수 있다. 그러나 항우울제 처방 명세서 건수는 TCA 단일요법이 40.21%로 가장 많았고 SSRI 단일요법 25.96%, NAD 단일요법 14.19%, SSRI+NAD 병용요법 5.79%, TCA+SSRI 병용요법 5.37%, 그리고 TCA+NAD 병용요법 3.21%의 순으로 나타났다.

순응도분석 대상자는 2007년 1월-2008년 6월 사이의 첫 항우울제 처방일을 기준일(index date)로 하여, 처방이전 1년 이내에 우울증으로 1회 이상 입원 또는 2회 이상 외래 방문한 18세 이상 85세 미만 환자를 대상으로 하였다. 순응도 분석시 Medication Possession Ratio(MPR)은 '2007년 1월-2008년 6월 사이 첫 항우울제 처방(index date) 후 180일 동안 항우울제를 처방받은 총 투여일수의 비율'로 정의하였다. 또한, 순응도의 다양한 측면을 반영하기 위해 Persistency를 index date로부터 항우울제를 지속적으로 처방받은 기간을 계산하였다.

투약순응도 환자 대상군에서 여성의 비율은 약 66.34%(211,279명)로 나타났다. MPR은 평균 52%, persistency는 118.08일이다. MPR에서 순응(75%이상의 MPR)을 보인 환자의 비율은 34.12%, persistency에서 순응(90일 이상)을 보인 환자의 비율은 64.30%로 나타났다. 정신과에서 처방받은 경우의 투약순응도가 MPR과 Persistency 모두 기타과에서 처방받은 경우보다 높았다. 정신과 처방으로 한정할 경우

단일요법은 NAD가 59%의 환자들이 순응군(MPR \geq 75%)에 속해 가장 높았고, SSRI 54%, TCA 45% 순이었다. 병용요법의 경우는 SSRI+NADs가 61%로 가장 높고 TCA+SSRI+NADs 57%, TCA+NADs 53%, TCA+SSRI 49% 순이었다. 90일 이상 Persistency의 경우는 정신과 처방 단일요법의 경우 SSRI가 18.26%의 환자들이 90일 이상 persistency를 보여 가장 높았고 TCA 10.03%, NADs 8.63%순이었다. 병용요법은 SSRI+NADs 9.65%, TCA+SSRI 8.40% 순이었다.

투약순응도에 영향을 미치는 요인에 대한 다변량 분석 결과 MPR의 경우 여성, 기질성 장애, 불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애, 섭식장애, 인격장애, 만성폐쇄성폐질환, 소화궤양, 경증 간질환, 중등도 이상의 간질환이 항우울제의 낮은 투약순응도와 관련성을 가진 것으로 확인되었다. Persistency의 경우에는 여성, 병용요법의 TCA+SSRI, TCA+NADs, SSRI+NADs군, Index date 이전 입원, 정신과 동반질환에서 섭식장애와 비기질적 수면장애, 일반 동반질환에서 울혈성심부전, 말초혈관질환, 만성폐쇄성폐질환, 소화궤양, 경증간질환, 중등도 이상의 간질환의 요인이 낮은 투약순응도와 관련이 있는 것으로 나타났다.

[항우울제 투약순응도와 재발관련성]

본 연구에서는 index date부터 6개월 이내의 재발환자를 제외하고 index date부터 3개월간의 투약순응도와 6개월 이후의 재발률간의 관계를 보았는데 투약순응군의 재발률이 비순응군에 비해 monotherapy군과 switching군 모두 10% 정도 낮았다. 다만 항우울제군간의 차이는 존재하였는데 SSRI군과 NAD군에서는 순응군의 재발률이 낮았지만 TCA군에서는 오히려 순응군의 재발률이 높았다. 관찰기간의 제한이 있었지만 순응도와 재발까지의 기간의 관계에서도 비순응군의 경우 약 28일 일찍 재발이 일어나는 것으로 나왔고 지속성과 재발까지의 기간의 관계에서도 비지속군이 약 27일 일찍 재발이 일어나는 것으로 조사되었다. 재발에 영향을 주는 요인들을 보면 30세 이상의 연령(특히 60-69세), 여성, 심근경색, 뇌혈관질환, 당뇨병, 암, 고혈압의 경우 유의하게 재발과 관련이 있었다. 재발에 영향을 주는 요인들과 순응여부 및 지속여부를 각각 추가하여 분석할 경우 순응군은 비순응군에 비해 재발위험이 35.4% 낮았고, 지속군은 비지속군보다 재발위험이 38.9% 낮았다.

[우울증 코호트 분석]

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

청구자료만을 이용한 분석에서는 투약순응도에 중요한 환자의 중증도를 반영하지 못하는 문제점이 있어 이를 해결하기 위하여 우울증 임상연구센터의 자료와 연계하였으나, 임상연구센터의 자료 중 약물치료를 받고 중등도 이상의 우울증 진단기준을 만족하는 환자수가 834명으로 그 수가 적어 제한적인 확인에 그쳤다. 약효군별로 TCA < SSRI < NAD 순으로 투약순응도가 높았다. 우울증의 중증도와 항우울제 투약순응도는 유의한 관계가 없었으나 심평원 청구자료로 파악한 항우울제 투약순응도에 비하여 상당히 높은 투약순응도를 모든 항우울제군에서 보여 주었다. 이는 임상연구환경이라는 특성과 종합병원환자라는 특성 등이 영향을 준 것으로 보이고 경증 우울증이 연구대상에 포함되지 않은 것도 중요한 요인이었다고 생각된다.

[정신요법 현황]

정신요법의 병행이 우울증 약물요법에 대한 투약순응도를 개선시킨다는 여러 결과들이 알려져 있는데(우울증 임상연구센터 2010), 청구자료 분석이라는 한계가 있어 인과관계로 해석하기에는 어려움이 있지만 본 연구에 의하면 일정횟수 (남자 4회, 여자 3회) 이상의 정신요법을 받는 것은 항우울제 투약순응도를 높이는 효과가 있는 것으로 나타났고 항우울제 투약순응군에서 자살시도의 횟수가 낮아지는 경향성을 보였다. 즉, 항우울제 치료시 정신요법의 병행치료로 투약순응도가 높일 수 있으면 자살시도를 낮출 수 있을 것까지 기대할 수 있다는 것이다. 하지만 항우울제 처방건수는 증가하고 있는 반면 정신요법은 반대로 거의 유지되고 있는 점을 확인할 수 있어 우울증 치료에서 정신요법을 활성화할 수 있는 개선책이 필요할 것으로 판단된다.

[경제성분석]

치료경로를 고려한 항우울제 군간의 경제성분석 결과를 보면 SSRI군이 가장 비용효과적인 치료법으로 나타났다. 세부적으로 Monotherapy모형에서 효과는 NAD, SSRI, TCA순으로 높게 나타났으나 TCA의 경우는 SSRI에 비해 비용은 높아 열등한 대안이며, NADs는 효과는 제일 좋았지만 점증적 비용효과비 (ICER)가 7300만원 이상으로 한국의 통상적인 경제성 기준보다 더 높아 사회적 관점에서 판단할 경우 SSRI가 우울증 치료 시작시 비용효과적인 치료대안으로 판단된다. 이러한 결과는 민감도분석에서도 일관되게 나타났다. 항우울제를 복용하다 다른 약물로 변경하거나 병용한 군인 Switching군에서도 NADs가 SSRI에 비해 효과는 다소 높았지만 ICER는 monotherapy의 경우보다 더

나쁜 1억 4천만원 이상으로 효과 증가에 비해 비용의 증가분이 사회가 수용가능한 수준이 아니므로 SSRI가 가장 비용효과적인 결과로 나타났다. Monotherapy군과 Switching 군을 한 모형에 포함하여 모든 치료경로를 포함한 경제성 분석 모형(Combined)을 이용한 분석에서도 위의 결과가 일관되었다. 즉 TCA는 SSRI에 비해 효과는 낮지만 비용은 높은 열등한 대안으로 분석되었고, NADs의 경우는 SSRI에 비해 효과는 높지만 그 차이가 매우 낮아 SSRI 대비 점증적 비용효과비가 매우 높은 수준이었다. 따라서 비용효과성을 판단하는 기준에서 가정한다면 SSRI가 우울증 치료를 시작하는 약물로 가장 비용효과적인 것으로 판단된다. 즉 항우울제를 선택하는 임상적 특성이 동일하다면 SSRI를 첫 치료대안으로 선택하는 것이 타당하다고 본다. 하지만 이 결과는 해석에 주의가 필요한데 경제성분석에서는 대안들이 교환가능하다고 보기 때문에 임상적으로 대안들이 교환 불가능한 경우에는 경제성분석을 할 수 없다. 예를 들어 환자가 심한 불안, 불면, 신체증상을 동반하는 경우 등 임상적으로 항우울제의 선택이 필요한 경우는 이 경제성분석의 결과가 적용될 수 없다.

[결론]

급성기 우울증으로 항우울제 처방을 받은 환자 중 순응도가 좋은 환자는 29%(90일 기준 MPR 75% 이상)였고, 우울증으로 진료를 받아오던 환자 들 중 순응도가 좋은 환자는 34%(180일 기준 MPR 75% 이상)였다. 이는 외국의 우울증 환자의 투약순응도와 비슷한 수준이었다. 항우울제 투약순응도가 높을수록 정신과 입원, 우울증으로 인한 응급실 방문, 자살시도, 항우울제 투약중단 6개월 이후 재투여로 정의된 우울증 재발의 위험이 감소하는 것으로 나타났다. 또한 지속적인 정신요법(개인정신치료, 집단정신치료, 가족지지치료 등)을 받은 우울증 환자군에서 투약순응도가 높게 분석되었다. 이를 통해서 우울증 재발을 예방하기 위해서 우울증 환자들의 항우울제 투약순응도를 높이려는 정신요법의 권장을 포함한 다각적 노력이 필요할 것으로 판단된다. 비용효과적인 측면에서 우울증 환자에게 일반적으로 1차 약물로 SSRI 단독요법이 추천되나 환자의 우울증 상태(심한 불안 또는 불면, 신체증상이 동반되는 우울증의 경우)에 따라 NADs를 선택하는 것이 타당할 것으로 판단된다.

1. 서론

18세 이상 65세 미만 성인을 대상으로 한 2006년 정신질환역학조사에서는 DSM-IV의 진단기준을 적용했을 때 주요 우울 장애 평생 유병률이 5.6%, 1년 유병률이 2.5%로 조사되었다(정신질환실태 역학조사, 2006). 또한 2005년 국민건강영양조사에서 '1년 연속 2주 이상 일상생활에 지장이 있을 정도로 슬프거나 절망감을 느낀 적이 있는 경험'을 기준으로 연간 우울증 경험을 조사한 결과 19세 이상 15.4%가 우울경험이 있었다고 응답하였다(국민건강영양조사, 2006). 우울증으로 인한 의료 이용을 한 환자는 2008년 약 42만 명으로 보고되었고 매년 증가 추세에 있다. 이들의 평균 진료비는 1인당 약 40만원에 이르는 것으로 나타났으며, 비급여를 제외한 우울증 환자의 총 진료비는 약 1,647억 원에 달하였다(건강보험통계연보, 2008).

우울증은 장기치료를 요하지만, 치료가능성이 매우 높은 질환이다. 우울증 치료에 있어 항우울제가 중요한 역할을 하는 반면, 치료적 이익을 얻기 위해서는 약물에 대한 높은 순응도가 요구된다. 그러나 지금까지 보고된 결과를 보면 일반적으로 중증 우울증 환자에서 항우울제 치료에 대한 순응도가 낮음을 알 수 있다(Akincigil 등, 2007; Cantrell 등, 2006; Melartin 등, 2005). 우리나라의 경우 우울증으로 지속적인 치료를 받은 환자 가운데 절반정도가 처음 30일 이내에 투약을 중단하였으며 투약순응도에 있어 3개월 24%, 6개월 15% 수준으로 매우 낮은 것으로 보고되었다(김남순 등, 2008). 이는 선진국의 1/3내지 1/2수준으로 대부분의 우울증 진료지침이 재발예방을 위해 최소 5-6개월 유지치료를 권고하고 있으므로 연구결과 대로라면 시급한 개선이 요구되는 것이다. 또한 해외에서는 우울증 치료 약제들의 이러한 투약순응도 차이를 반영하여 비용효과성 평가를 통하여 우울증 진료지침의 형태로 제공하고 있으나 국내에서는 아직까지 이에 대한 연구가 미비한 상황이다.

다양한 질병 상태에서 약물의 순응도와 지속성의 발생과 유병 정도를 파악하기 위하여 후향적 데이터베이스를 이용하는 연구들이 그 한계점에도 불구하고 점차 증가하고 있다. 이러한 후향적 데이터베이스를 이용한 연구는 환자들 사이에 약물의 순응도와 지속성이 얼마나 다양하며, 그 차이점이 건강 결과에 어떻게 영향을 미치는지를 파악하는데 활용될 수 있는데(Andrew 등, 2007) 임상시험을 통해서는 실제 생활에서의 투약순응도를 관찰하기 힘든 어려움과 임상시험이 아니더라도 개입의 정도에 따라 쉽게 투약순응도가 왜곡될 수 있는 문제점들이 존재한다. 이 때문에 Medication Event Monitoring System(MEMS)와 같은 고가 장비를 이용한 투약순응도 연구의 값싼 대안으로 후향적 청구자료를 이용한 투약순응도 연구가 점차 각광을 받고 있는 것이다.

따라서 본 연구는 2006년-2008년(3년간)의 건강보험자료를 이용하여 해당 기간에 입원 한 차례 이상 혹은 외래로 두 차례 이상의 처방건수가 있는 우울증 환자 자료를 대상으

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

로 항우울제 사용에 대한 순응도를 파악하고, 항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 다양한 국내 실정에 적합한 지표 및 치료 후 재발 예방에 항우울제 사용의 기여 여부를 파악하여 항우울제 사용의 적절한 진료지침 마련에 근거를 제시하고자 한다.

2. 항우울제 약물치료 순응도에 대한 이론적 고찰

2.1. 투약순응도 지표 및 측정

2.1.1. 선행연구에서의 용어 사용

Cramer 등(2008)은 순응도(compliance, adherence)와 지속성(persistence)의 용어와 관련된 1996년에서 2005년까지 문헌을 검토하였다. 이에 따르면 대부분 문헌에서 연구자는 질병이나 연구 특이적인 정의를 사용하고 명확한 용어의 정의를 내리지 않고 순응도(compliance, adherence), 지속성(persistence)의 용어를 혼용하여 사용하고 있었다. 물론 지속성(persistence)으로부터 순응도(compliance)의 데이터를 명확히 분리한 연구도 볼 수 있었다. 이러한 용어에 대해 합리적인 근거나 명백한 정의 없이 결과에 두 가지 용어를 혼용하여 순응도(adherence)의 용어로 사용하는 것은 부적절하다. 또한 순응도(compliance)의 기준을 임의로 정하는 것(80%가 가장 많이 사용됨)은 특정의약품이나 질병에서의 확정범위(cutoff point)의 적합성을 확인하지 않고 무분별하게 사용되는 경향이 있다. 이 경향의 대표적인 문제점으로 민감도 분석이나 결과와의 관련성 부족을 들 수 있는데(Caro 등, 2004), 순응도(compliance)가 50%, 75% 등으로 낮은 범위를 가지는 것이 좀 더 정밀한 확정범위(cutoff point)일 수 있다고 제안하는 보고서도 있다. 그동안 제안되었던 대부분의 정의는 방법론적인 접근에서 연구자에게 구체적인 가이드라인을 제공하지 못하였다. 지난 30년 동안 연구에서 일관되게 나타나는 것은, 처방보다 적은 양을 복용한 것을 의사에게 이야기 하는 환자 개인의 문제보다 명확하게 사용하지 않고 혼재되어 있는 순응도에 대한 관점임을 알 수 있다(Sackett 등, 1976; Sabate, 2006; Cramer, 1995; Lopatriello 등, 2004; Roter 등, 1998; Eisen 등, 1990).

Cramer 등(2008)에서 수행한 지속성(persistence) 문헌의 리뷰에서도 유사한 경향이 나타났다. 다른 형태나 구조를 통해 일반적으로 지속성(persistence)을 측정할 때, 같은 의미에 대하여 다른 용어를 사용하는 경우가 빈번하였다(지속성 persistency, 지속적인 순응도 continuous adherence, 중단비율 discontinuation rates). 지속성(persistence)은 지속적인 치료의 시간 즉, 치료시작에서 치료가 중단될 때까지의 시간으로 만성적인 질환에 대한 예방적 치료법에서 빈번하게 사용되어 왔다(Catalan 등, 2000; Yu 등, 2005; Cramer 등, 2005). 지속성(persistence)은 조작적으로 정의된 재처방까지의 기간, 재처방(refill) 횟수, 허용되는 간격 이내의 처방전 갱신(White 등, 2002; Mauskopf 등, 2005), 일정기간 이상 처방전을 받아간 환자의 비율

(Grant 등, 2004; Cramer 등, 2004), 특정한 간격 후에 다시 재처방을 받는 것을 지속하는 환자의 비율 등의 다양한 유형이 있었다. 치료의 지속기간이 더 길거나 치료가 완료된 환자의 수가 더 많다거나 또는 치료의 시작 후에 치료 종류에 따른 환자의 비율 등의 임의적인 방법 또한 지속성(persistence)의 정의로 사용되었다(Malone 등, 2003; Carswell 등, 2004). 많은 연구에서 지속성(persistence)을 측정했지만 순응도(compliance)라고 기록하고, 반대로 순응도를 측정하고 지속성으로 용어를 사용하기도 하였다(Sikka 등, 2005).

2.1.2. 순응도와 지속성 (adherence, compliance vs persistence)

Cramer 등의 ISPOR Work Group은 의약품을 복용하는 행동의 양상을 표현하는 두 가지의 구별된 용어의 정의를 제안하고 있다(그림 2-1). 개념적으로 순응도(compliance/adherence)와 지속성(persistence)은 의약품의 효과측면에서 환자들의 믿음과 가지고 있는 질병의 중증도와, 의약품으로 그것을 조절할 수 있는 능력에 기반을 둔 두 가지 구조를 가지고 있다. 순응도(compliance)는 건강위험에 대한 최초의 평가와 의사의 처방(시간, 양, 빈도)에 따라 의약품 복용습관을 갖게 되는 행동변화를 거치게 된다(Cramer 등, 2008).

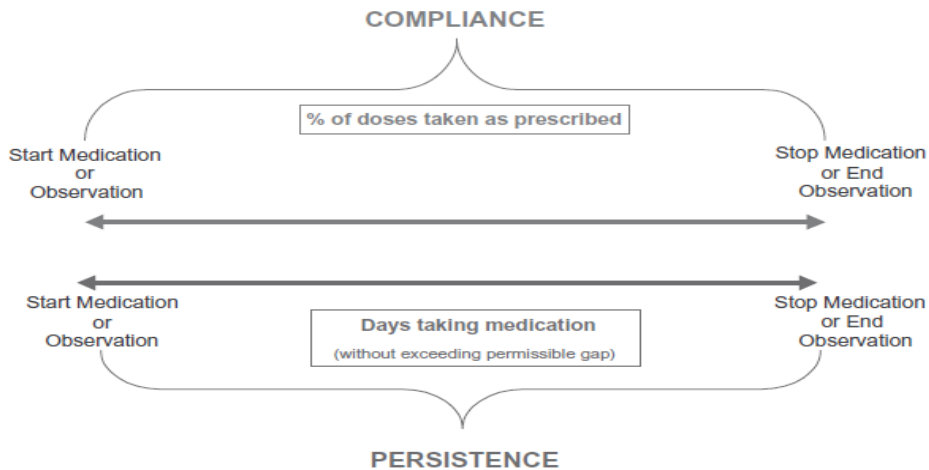


그림 2-1. 순응도(compliance)와 지속성(persistence)의 개념

source: Cramer 등, 2008

2.1.2.1. 순응도

약물순응도(Medication compliance; 동의어 adherence)는 의사가 추천하는 약물 복용의 시기, 용량, 빈도의 복약지도에 따라 복약하는 행동을 말한다. 약물순응도는 '처방된 간격과 투약계획의 용량에 따른 환자의 행동 범위'로 정의될 수 있다. 순응도는 시간의 간격을 넘어 측정되고 비율로서 기록된다(그림 2-1). 이러한 정의는 처방과 관련된 약물 복용으로 전자기기를 이용하여 전향적으로 조작화 할 수도 있고 청구자료 등을 이용하여 후향적으로 조작화할 수도 있다(Cramer 등, 2008).

<표 2-1>은 하루에 한번 처방된 약물의 환자 순응도 패턴을 보여준다. 전자 모니터링(Medication Event Monitoring System: MEMS)은 적합한 간격으로 복용하는 용량(예, 대략 12시간 간격의 하루 2회 복용)뿐 아니라 하루에 복용하는 용량에 대한 계산을 가능하게 하는 세부항목들을 충분히 제공하며 추가적으로 규정 이외의 용량을 사용한 날짜의 일수나 용량이 없는 날짜의 일수를 얻을 수 있다. <표 2-1>에서 처음 4주의 순응도는 28일/28일로 100%이고, 다음 달은 36%(10일/28일)로 전체 두 달간의 투약 순응도는 (28일+10일)/56일로 계산하여 68%임을 알 수 있다(Cramer 등, 2008).

표 2-1. 기간에 따른 순응도 비율

월	요일	일	월	화	수	목	금	토
1	1주	√	√	√	√	√	√	√
	2주	√	√	√	√	√	√	√
	3주	√	√	√	√	√	√	√
	4주	√	√	√	√	√	√	√
2	5주	√				√		
	6주	√		√		√		√
	7주		√					
	8주	√			√	√		

Source: Cramer 등, 2008

순응도에 대한 정의는 또한 Medication Possession Ratio(MPR), Continuous Measure of Adherence(CMA), Continuous Measure of Medication Gaps(CMG)의 방법으로 나타낼 수 있다. MPR은 처방받은 기간에 대하여 처방받은 용량의 일수로 후향적 접근의 조작으로 주로 쓰인다(Steiner and Prochazka, 1997). 약물이 처방되었을 때 처방전과 관련된 순응도는 추정되지만, 후향적인 처방 청구자료 분석은 전향적인 전자 모니터링에서 사용할 수 있는 일일 용량의 세부사항이 부족하다. 그러나 이러한 도구들이 순응도에 접근하는 유용한 자원이 될 수 있기 때문에, Cramer 등

(2008)은 순응도를 분석할 때 이러한 사항을 명시할 것을 제안하고 있다.

2.1.2.2. 지속성

약물 지속성(Medication persistence)은 처방된 시간의 길이에 대해 지속적으로 치료의 추천에 따르는 행동을 말한다. 약물 지속성은 '치료의 시작에서 중단하는 시간의 기간'으로 정의될 수 있다(그림 2-1). 약물의 복용량에 관계없이 지속성은 약물을 지속하는 것과 관련이 있다. 이러한 정의는 치료의 시작 또는 만성치료기간 동안의 시간, 관찰기간의 종료점을 결정하는 것으로 전향적 또는 후향적 접근 두 가지로 조작화 할 수 있다. 지속성 분석은 '허용간극(permissible gap)'을 고려한 재처방까지의 기간(between refills) 및 허용하는 날짜의 일수를 미리 정해두는 것이 필요하다. 간극 결정의 방법은 약물과 치료 상황의 약리학적인 특성에 기반을 두어야 한다. 예를 들면 환자가 복용하는 용량이 없거나 감량이나 2차적인 효과가 기대되지 않을 때 허락되는 최대한의 기간 등 이다 (Peterson 등, 2007; Burrell 등, 2005). 정의에 의해 지속성은 치료가 유효한 날짜의 수로서 연속변수로 기록된다. 지속성은 또한 규정한 기간의 종료시점(예, 12개월)에서 측정하여 연속성(persistence)과 비연속성(non-persistence)과 같이 환자를 고려하는 이분변수로 분석할 수도 있다(Cramer 등, 2008).

2.1.2.3. 소결

Sawada 등(2009)은 순응도(Adherence)를 지속성(persistence)과 순응도(compliance)로 구분하여 항우울제 약물순응도 연구를 시행하였다. Sawada 등(2009)에서는 지속성은 필요한 치료기간동안 지속적으로 처방을 받아가는 것만으로 정의하고, 이는 환자가 치료를 지속하는지 여부만으로 평가된다고 보았다. 또한 순응도(compliance)는 MPR로 평가될 수 있는 처방된 용량, 스케줄에 따르는 크기로 볼 수 있다. 이러한 두 가지 요인은 환자 행동의 각기 다른 측면을 측정하기 때문에 별도로 측정되어야 하지만 두 가지 측면을 모두 측정하는 연구는 생각보다 많지 않다.

치료의 임상적인 효과는 얼마나 환자가 약물을 잘 복용했느냐 뿐 아니라 얼마나 오랫동안 약물을 복용했느냐에 의해 영향을 받는다. 따라서 순응도(compliance)와 지속성(persistence)의 종합적인 약물복용 행동양식이 특성화되어 분리되어 정의되고 측정되어야만 한다. 순응도(compliance)와 지속성(persistence) 두 가지 모두의 측정은 약물복용 행동양식에 대한 좀 더 풍성한 이해를 가질 수 있다. 전체적으로 또는 부분적으로 보

는 순응도(compliance)와 지속성(persistence)의 임상적인 효과의 결정은 '높고' '낮은' 이분형적인 분석 전에 필수적으로 수행되어야 한다(Cramer 등, 2008). Ahn 등(2008)에서는 Medication Possession Ratio, Number of prior antipsychotic drug therapy attempts, Time to switch antipsychotic medication, Duration of uninterrupted therapy(15일 미만의 gap 허용), Polypharmacy(60일 이상, 2개 이상의 antipsychotic 처방약을 동시에 쓰고 있는 경우)의 5개 순응도 관련 지표들을 종합적으로 고려하는 Latent Class Analysis란 통계적 방법을 이용하여 이분형적이 아니라 자료의 특성에 따른 순응도 군을 정의하기도 하였다.

Cramer 등(2008)에서는 제안된 정의를 통해 약물순응도의 연구에서 설명, 분석, 해석을 용이하게 하는 용어와 방법론의 일관성을 향상시키는 것의 중요성을 말하고 있다. 일관성 있는 정의를 사용하는 것은, 의약품경제성평가와 의학적인 연구에서 순응도(compliance)와 지속성(persistence)에 대한 통일된 정의의 사용으로 각 연구 간의 비교를 가능하게 하고 이 후에 진행될 연구에 있어서도 표준화로 연결될 수 있다. 또한 순응도(compliance)와 지속성(persistence)간 차이점에 대한 좀 더 나은 이해는 선행연구와 현실의 적용에서 재평가를 가능하게 한다. 표준화는 일관성 있는 근거를 사용하여 건강정책을 결정하는 것을 용이하게 하고, 일관성 있는 정의의 채택은 또한 의학적인 문헌의 표준화에 도움이 될 수 있다(Cramer 등, 2008).

따라서 본 연구에서는 항우울제를 복용하는 환자의 약물 투약순응도에 대한 보다 정확한 이해를 위하여 약물의 순응도와 지속성 둘 다 분석을 수행하였다.

2.1.3. 투약순응도 측정 지표 선행연구

2.1.3.1. 다른 약물의 측정지표

Ahn 등(2008)에서는 미국 California Medicaid의 1996년부터 2003년 사이의 첫 antipsychotic 처방일을 Index date로 하여 연구기간 중 1번 이상 정신분열증상 병으로 청구된 기록이 있는 환자(International Classification of Diseases(ICD)-9=295.0-295.9, 또는 the word 'schizo')를 선정하였다. 이 환자에 대하여 1년의 관찰기간 동안 Medication Possession Ratio, Number of prior antipsychotic drug therapy attempts, Time to switch antipsychotic medication, Duration of uninterrupted therapy(15일 미만의

gap 허용), Polypharmacy에 대한 지표를 측정하였다. Gibson 등(2004)은 US Michigan Medicaid를 사용하여 연구기간 동안(1996년 1월-1997년 9월) 약물들을 사용하기 12개월 전에 외래 2번 이상 혹은 입원 1번 이상 정신분열증으로 진단받은 환자 (ICD-9=295.xx)를 선정하여 3개월, 12개월을 추적관찰 하였다. 3 month continuation, Time to discontinuation(30일 미만의 gap 허용), Medication Possession Ratio(12 months)의 지표에 대한 순응도를 측정하였다.

캐나다의 연구에서는 2002년 5월에서 12월까지 Statistics Canada에서 65세 이상 환자 7,736명에 대해 Canadian Community Health Survey을 통하여 조사하였다. 주요우울증을 판단하기 위해 DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 기준을 적용하였고, 우울증 중증도에 따른 항우울제 순응도를 분석하기 위해 우울증을 4개의 그룹(major, comorbid major, depressive symptoms, no depressive symptom)으로 구분하였다. Non-adherence를 확인하기 위해 “당신이 복용해야 하는 용량에 비해 적게 복용하거나 약물 복용을 잊어버린 날이 있습니까?”의 질문을 사용하였다(Sewitch 등, 2008).

Chodick 등(2008)에서는 statin treatment에 대한 지속성(persistence)을 연구하였는데, 이스라엘 MHS(Maccabi Healthcare Services)의 전산으로 된 데이터를 사용하여 1995년에서 1998년에 plan에 등록된 사람에 대해 1998년 1월 1일을 기준으로 18세 이상의 성인으로 하였다. 스타틴을 새로 이용한 사람(신환)을 평가하기 위해 index date전 3년 동안 스타틴을 복용하지 않은 사람으로 정의하였고, 1998년 1월-2006년 12월 1회 이상 스타틴을 복용한 사람으로 AMI, 허혈성 심질환(ICD-10: 410-414), PCD(440-447), 울혈성 심부전(428), 뇌혈관 발작(433-438)의 코드를 기준으로 하였다. LDL-C를 기준으로 low efficacy, moderate efficacy, high efficacy 3개 그룹을 범주화하여, PDC(Proportion of days Covered)와 Persistence를 확인하였다. $PDC = (\text{처방된 총 스타틴 양}) / (\text{index date부터 치료종료 시점이나 사망 또는 2007년 7월 1일까지 기간})$ 으로 정의하고, PDC가 80%이상이면 adherent, 20%이상 80%이하이면 Partially adherent, 20%이하이면 nonadherent로 정의하였다. Persistence는 refill sequence model과 PDC 모델로부터 합성된 개념으로 PDC가 80%이상 이면서 유예기간이 30일인 것을 기준으로 보았다. 예를 들어 한 달 분량의 스타틴을 처방받은 사람이 다음 처방전까지 68일 이상을 경과하면 nonpersistent로 보았다.

Curtis 등(2009)에서는 골다공증의 약물순응도 개선에 대한 연구를 시행하였다. 8개의 민간보험 조사대상지역에 거주하고 있는 약 1,700만 명에 대한 미국 health care

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

organization의 청구데이터에서 1998년 1월부터 2005년 7월까지를 연구기간으로 하였으며 bisphosphonate 초기치료 후 1년간의 순응도를 평가하였다. 새로운 bisphosphonate 사용자는 다른 bisphosphonate 처방 없이 최소한 6개월 이후에 치료를 시작하는 환자로 정의하였고, 6개월 이후에 처음으로 bisphosphonate 처방이 된 날짜를 index date로 정의하였다. 처방 청구데이터의 경우 정확한 용량과 환자들의 복약 행태 등에 관한 자료가 부족하므로 순응도는 약물 분류에 대한 MPR에 의한 방법을 선정하였다. 약물 분류에 따른 MPR은 index date 이후에 처방된 약물의 총 투여량을 합한 후에 이를 index date 이후의 일수로 나눈 값으로 산정하였고, MPR 80% 이상을 순응도의 구간으로 간주하였다.

만성 과민성방광/요실금에 대한 순응도 연구도 California Medicaid program에 속한 환자들을 대상으로 수행되었는데, 18세 이상으로 1999년 7월-2001년 4월 사이에 OAB/UI(overactive bladder/urinary incontinence) 처방약을 사용하였고 연구기간동안 2번 이상 OAB/UI로 진단받은 상병기록들이 있거나 index date 30일 이후에 OAB/UI로 진단받은 적이 있는 환자를 대상으로 하였다. 6개월, 12개월 follow-up하였고, 6 month discontinuation과 no discontinuation 그룹 간 비교, discontinuation group내 re-starters와 non-restarter 그룹 간 비교, Cox Proportional Hazard Model on persistence, Logistic regression of $MPR > 0.8$ 에 대한 지표를 가지고 순응도를 분석하였다(Yu. 등, 2005).

2.1.3.2. 항우울제 순응도 측정지표

Akincigil 등(2007)에서는 18세 이상 주요 우울증으로 진단받은 신환자에서 우울증 진단 4개월 전까지 우울증 병력 혹은 항우울제 복용 경험이 없는 환자를 대상으로 2003년에서 2005년까지의 약 300만 명에게 제공하는 Northeast United States의 약국, 외래, 입원을 이용(행동요법 포함)하여 청구된 자료를 분석하였다. 치료시작 후 16주를 관찰기간으로 하였으며, Older generation(TCAs, MAO), Newer generation(SSRI, other)의 약효군으로 분류하였다. 정신과 전문의에 의해 우울증 진단받은 대상자의 약 50% 정도가 새로운 계열의 항우울제를 복용하였음을 알 수 있었다. 급성기 순응도는 치료시작 후 첫 16주 동안 시간의 75%를 지속할 경우로, 지속기 순응도는 MPR 75% 이상으로 기준하였고, 약물을 switch한 경우 치료에서 휴식기가 없다면 순응하는 것으로 보아, 순응도(refill adherence)를 약물청구자료(조제일자, 투여일수, 국가 약물 코드)에 기초하여 분석하였다.

Cantrell 등(2006)에서는 미국의 IHCIS(National managed care benchmark database)에서 2001년 7월부터 2002년 6월까지의 연구기간동안 최소 1회 이상 SSRI를 처방받은 18세 이상의 성인을 기준으로 하였다. 각 환자에 대해 연구 기간 동안 처음 SSRI를 처방받은 날을 Index date로 하고, 이전 6개월 동안 항우울제 청구자료가 없으면서 우울증 또는 불안장애로 진단받은 코드가 있는 경우로 선정하였다. MPR과 LOT(Length of Therapy)를 순응도로 분석하였는데, MPR은 Index date 이후 180일 이내에 모든 SSRI를 처방받은 날수의 합을 180일로 나눈 값이고, LOT의 경우는 Index date부터 치료중단 또는 180일 이전에 마지막 처방이 끝나는 일수까지의 날짜수로 하였다. 이때 치료중단은 15일 이상의 간격이 있는 경우로 하였다. MPR/LOT 개념의 순응도도 추가로 분석하였는데 이는 180일 동안 80% MPR을 가지면서 15일간의 치료중단 간격 없이 최소한 90일 동안 치료를 지속하는 환자 분율을 측정하였다.

Olfson 등(2006) 연구에서는 1996년부터 2001년까지의 미국의 MEPS(Medical Expenditure Panel Survey) 자료를 사용하여 우울증으로 치료를 시작한 18세 이상의 성인을 포함대상으로 하였다. 치료시작 첫 30일 이내 중단한 경우와 처음 치료기간인 30일은 완료하였으나 60일 동안에 중단한 경우, 치료 시작 후 90일 이상 지속한 경우를 포함하였다. MEPS의 응답자에게 2년 6개월 동안 6회의 개별 인터뷰를 통하여 평가하였다. 순응도는 30일 이상 치료간격이 있을 경우 치료중단으로 간주하였고, 처음 한 달 이내에 항우울제 치료를 중단한 군과 31일 이상 지속한 그룹으로 나누어 분석하였다. 또한 처음 30일 동안 항우울제 치료를 지속한 군과 중단한 군 및 31일 이상 90일 이내에 치료를 중단한 군과 90일 이상 치료를 지속한 군 간의 임상적 특징 및 서비스 접근과 관련한 변수에서 차이가 있는지를 평가하였다.

Stein 등(2006)에서는 미국의 전국을 대표할 수 있는 30개 건강보험 청구자료(2,500만 이상의 피보험자가 포함됨)를 합한 자료를 사용하여 2001년 7월부터 2002년 12월 사이에 처음 항우울제 처방을 받은 날을 Index date로 하여 분석을 수행하였다. 연구기간 내에 최소한 한번이상 Venlafaxine, Venlafaxine ER(extended release), Fluoxetine, sertraline, paroxetine, paroxetine controlled release, citalopram의 항우울제 처방을 받았고, 18세 이상이며, Index date 이전 6개월간 항불안 치료를 받은 적이 없고, Index date 이전 6개월과 이후 12개월 동안 계속적으로 보험자격을 유지하였으며, Index date 이전 6개월과 이후 12개월 동안 최소 1회 이상 불안증세(ICD-9-CM = 300.01, 300.21~3, 300.30, 309.81, 308.30, 300.02, 293.89, 300.09, 300.00)만이나 우울증(ICD-9-CM = 296.2, 296.3, 300.4, 311.0)을 동반한 불안증세로 진단 받은 적이 있는 사람을

대상으로 하였다. Index date 이후 초기 6개월간 항우울제 사용 현황 및 12개월간 의료이용 현황을 분석하였다. Multiple medication이 같은 기간 처방된 경우 겹치는 투약일수를 분모에 가산한 Adjusted MPR이 80% 이상인 사람의 비율을 순응도로 정의하여 분석하고, 비순응군(non-adherent), 순응불변군(adherent, no change), 순응용량 변경군(adherent, dosage titrated), 순응교체군(adherent, medication change)로 나눈 투약순응도에 따른 분류를 이용하여 각 군간 의료비용, 항불안제 비용, 다른 약제비용, 총비용을 비교하였다.

Mullins 등(2006)에서는 sertraline, paroxetine, citalopram 세 가지 약제에 대한 투약순응도를 분석하였는데, 미국의 몇 개 건강보험 청구자료를 통합한 자료(300만 명의 피보험자가 포함됨)를 사용하고 1999년 1월부터 2002년 6월까지의 기간 동안 세 가지 대상약물을 처음 처방받은 날을 Index date로 하여 분석하였다. 대상은 Index date에 나이가 18-64세이고, 우울증 진단 상병(ICD 9 CM=290.13, 290.13, 290.21, 290.43, 292.84, 293.83, 296.2, 296.3, 298.0, 300.4, 301.12, 307.42, 307.44, 309.0, 309.1, 309.28, 311, or 648.4), post-traumatic stress disorder 진단상병(309.81), 혹은 social anxiety disorder 진단 상병(300.23)이 있는 환자군으로 하였다. 또한 Index date가 2002년 1월 1일 이전이며, 처방약 보험급여자격이 index date 180일전부터 최소한 index date 30일 이후까지 계속 있어야 하며 최소한 index date 30일 이후까지 생존한 경우를 대상으로 하였다. 처음 처방일수의 1.5배나 처음 처방일로부터 15일 중 더 긴 기간내에 Index SSRI를 다시 처방받는(refill) 사람의 비율을 순응도로 정의하고 약제별 재처방률을 다변수 로지스틱 회귀분석(refill=1과0)으로 비교 분석하였다.

Bogner 등(2006)에서는 미국 북동부의 20개 1차 의료기관들을 대상으로 prospect study를 진행하였다. 대상군은 DSM-IV기준의 major depression이나 minor depression(DSM-IV 기준 3개 이상을 만족하며 HDRS(Hamilton Depression Rating Scale)점수 10점 이상이고, 최소 1달 이상 증상이 지속되는 경우) 진단을 받은 사람으로 60세 이상이고, informed consent를 인지할 능력이 있으며, MMSE(Mini-Mental State Examination) 18점 이상으로 영어로 대화가 가능한 환자이다. 처음 방문해서 약을 처방받은 날짜를 Index date로 하였고, 관찰기간은 3주, 6주, 9주, 12주로 하였다. 매 방문마다 처방한 약의 개수에 1주 여유분을 추가로 받아간 후 다음 방문에서 남은 약들을 가져오게 하여, 그 차이를 실제로 먹은 약의 개수로 간주하여 80% 이상이 되면 순응군으로 정의하였다. Latent Class를 추정하여 각 class내에서 known adherence(80%이상 처방된 약을 복용한 것이 기록된 경우),

unknown adherence(처방된 약의 개수나 다시 가져와야할 약의 개수가 기록되지 않은 경우), known nonadherence의 환자의 비율과 순응할 조건부 확률을 보고, 각 class를 adherence 3개 군으로 정의하였다. Charlson comorbidity index에 들어가는 질환들과 노년기 질환들에 대한 Yes/No 질문들에서 하나라도 Yes로 대답하였으면 동반질환이 있다고 정의하고 이를 연속변수로 하였다.

Hunot 등(2007)에서는 Southeast England에서 5개의 1차 진료기관의 178명의 환자를 대상으로 하였다. 18세에서 74세의 항우울제를 새로 처방받은 환자로, 2000년 9월에서 2002년 5월까지 데이터베이스 검색기간 검색일 전 7일 이내에 항우울제를 처방 받은 환자를 대상으로 하였다. 4주, 3개월, 6개월 기간을 follow-up 하였으며, 순응도의 정의는 다음과 같다. 이분형 변수로 각 측정 시점에서 항우울제 복용여부 확인하였는데, 만약 복용하지 않는 것으로 응답할 경우 언제 항우울제 복용을 중단하였는지 여부와 현재 에피소드에서 복용기간, 그리고 치료중단결정을 의사와 상의해서 결정하였는지 아니면 자발적인 중단인지를 확인하였다. 범주형 변수로는 Primary nonadherences(항우울제 복용을 시작하지 않음), discontinuation, recommencement(중단이후 8주 이상 복용함), 지속적인 복용을 확인하였다. 간헐적인(intermittent) adherence에서는 항우울제 복용을 지속하는 환자군에 대해 MARS(Medication Adherence Report Scale)를 조사하였는데, MARS는 6문항을 자기기입식으로 측정하며 5점 척도로 되어 있고 총 점수가 6점(low adherence)에서 30점(high adherence)까지로 분포해 있다. 이를 다시 이분형 변수로 24점 이상과 24점미만으로 low, high로 구분하였다. 마지막으로 adherence behaviour를 측정하기 위해 prescription refill data를 수집하였다. 6개월의 follow-up기간 동안 항우울제 복용일과 복용량을 refill issue dates와 비교하였고, 4개월 이상 refill한 경우는 항우울제 복용을 지속한 것으로 하였다.

Sawada 등(2009)에서는 차트 리뷰를 통해서 항우울제의 지속성과 순응도를 분석하였는데 2006년 4월부터 2007년 3월 기간 동안 처음으로 의료기관을 방문한 환자를 대상으로 하였다. 일본의 3개 기관에서 진행하였으며 처음 의료기관을 방문한 후 6개월간을 Index date로 하였다. 선정기준은 중증 우울증으로 진단받고(ICD 10 code=F32, F33) 항우울제 투여를 받기 시작한 환자, 항우울제 투여를 받기 전 6개월 이내에 항정신성약물(예: 항우울제, 기분안정제, 항불안약, 항정신성약물)을 투여 받지 않은 환자로 하였다. 초기 항우울제 치료에 대한 지속률은 처음 방문 이후 1, 3, 6개월 시점에서 평가되었고, 만약 환자가 예정된 방문일 기준으로 한 달 이상 방문하지 않을 경우 치료 중단으로 간주하였다. 환자가 입원을 할 경우에는 입원일자가 외래 치료의 중단일자가 되는 것으로 하였다. 순응도 정의는 MPR을 이용하였는데, MPR의 정의는 항우울제 치료일수를 실제

환자가 복용한 일자로 나눈 값이다.

Brook 등(2006)은 네덜란드의 지역의 약사들이 모집한 prospective cohort로 진행한 연구이다. 18세 이상으로 우울증 증상에 따라 각각의 항우울제를 투약하며 Index date 6개월 전 동안 항우울제를 처방받았던 적이 없고 nontricyclic 항우울제를 Index date에 처방받아 약국에 온 경우로 네덜란드어로 된 설문지를 이해하고 답할 수 있는 사람을 대상으로 하였다. 2000년 4월부터 2001년 4월까지 기간 동안 nontricyclic 항우울제를 처방받아 약국에 온 첫 날을 Index date로 하여 general practitioner가 처방한 일수 혹은 6개월을 관찰하였다. 순응도는 MEMS(Medication Event Monitoring System)를 이용하여 올바른 투약일수(18~30시간내에 처방된 용법대로 투약한 날 수), 추가 투약일수(처방된 횟수를 초과하여 MEMS를 연 횟수), 투약휴식일수(3일 이상 연속으로 약을 먹지 않은 날수)를 측정하였고 세 가지 순응도 정의에 영향을 미치는 요인들을 단변량 분석 및 다변량 분석으로 수행하였다.

Van Dijk 등(2007)은 항우울제, 고혈압약과 경구혈당강하제에서 비순응도에 대한 위험요인을 분석하였다. 네덜란드의 Dispensing registration database에 Dutch general practice registration database를 연계한 자료에서 2001년 동안 항우울제, 항고혈압약제 또는 경구혈당강하제를 복용한 환자 가운데 관련 변수에 대한 자료가 모두 있는 환자를 포함하였다. 비순응도는 조기중단이나 재투약을 이행하지 않은 경우 두 가지 방법에 의해 추정되었고, 조기중단의 경우 2000년 하반기 또는 2002년 상반기에 처방받은 경우가 없고 2001년에 최대 2번의 처방이 있는 경우로 정의하였다. 재투약을 이행하지 않은 경우로는 다음과 같은 산출방법을 사용하였다. 2001년 마지막 처방의 종료일자와 첫 번째 처방일자를 산출하였고(마지막 처방의 종료일자는 대개 2002년에 해당됨), 종료일자와 시작일자가 결정되면 시작일과 종료일 사이에 투여된 투여량을 시작일과 종료일의 총일수로 나눈 값을 산출하였다. 다른 연구에서는 80% 이하의 순응도를 가진 환자를 복약불이행으로 간주하는 경우가 많으나 이 연구에서는 2001년에 최소한 세 가지의 처방 건수를 가진 장기투여 환자를 대상으로 하였다. 비순응도 정의는 80%를 cut-off point로 하였다.

2.2. 투약순응도 결정요인

2.2.1. 약물치료 투약순응도

행정자료에 기반한 투약순응도 측정은 고혈압, 당뇨병, 우울증, 양극성 장애, 정신분열증과 같이 평생동안 혹은 특정기간에 지속적으로 의약품 복용이 요구되는 질환에서 중요하며, 행정자료를 이용한 투약순응도와 임상적 결과사이에 연관성이 있다(김남순 등, 2008).

2.2.1.1. 국내연구

국내 연구들은 투약순응도에 대한 결정요인을 설명하는데 있어 대부분 건강신념 모델을 사용한 것으로 생각된다. 이창우 등(2000)은 건강신념 모델을 이용하여 폐결핵 환자의 항결핵제 복용 순응도를 연구하였는데 폐결핵 진단에 대한 인지도가 높고 일상생활에 지장이 적으며 유효성에 대한 기대가 높을수록 복용순응도가 높다고 하였다(김남순 등, 2008).

김귀영 등(2000)은 당뇨병 환자의 치료순응도에 대해서 환자역할 행위모델(Health Belief Model for Predicting and Explaining Sick Role Behaviour)의 개념을 기초로 하여 분석변수를 설정하였고 고연령층, 여성, 가족의 관심 및 건강에 대한 높은 관심과 합병증에 대한 인지도가 높은 경우에 좋아졌다고 보고하였다. 고혈압 환자의 치료순응도 혹은 투약순응도에 대한 연구에서도 건강신념모형을 사용한 연구가 많다. 원종욱 등(1990)은 설문조사를 통해 건강신념체계의 여러 항목(건강행동동기, 합병증에 대한 감수성, 합병증에 대한 심각성, 치료효과에 대한 믿음)을 측정하고 순응도와 연관성을 분석하였는데 뇌졸중에 대한 감수성과 심각성이 순응도가 높은 집단에서 점수가 높다고 하였다(김남순 등, 2008).

건강보험자료를 이용하여 고혈압 환자의 투약순응도를 측정한 박재현(2006), 박종혁 등(2007)의 연구에서는 Anderson 모형을 응용하여 투약순응도에 대한 결정요인을 파악하였다. 이들 연구에서는 항고혈압제 투약순응도를 예측하는 개념적 틀을 구성하고 소인적 요인(predisposing factor), 변경요인(modifying factor), 가능요인(enabling factor)을 선정하였으며, 지역 건강보험 유형, 의료제공자의 수 등이 영향을 미친 것으로 나타났다고 한다(김남순 등, 2008).

2.2.1.2. 국외연구

Gibson(2004)에서 정신병의 약물 세 가지 olanzapine, risperidone, haloperidol에 대해 관련요인을 연구 약제로만 보고 분석을 실시하였다. Sewitch(2008)의 연구에서는 항정신병약물의 약물 사용과 비순응도를 분석하였는데 그 관련 요인으로 연령, 성별, 결혼상태, 가구구성, 언어, 모국어, 교육, 가구소득, 12개월 이내에 정신건강문제로 정신과 전문의, 주치의, 다른 의료인과의 상담, 가까운 친구, 친척, Positive Interaction Scale(0-16점), 신앙심의 정도, 그들의 생활에서 종교가 중요한 역할을 하는지 여부, 활동제한, 주관적 건강, 사전 기간 동안 우울증 에피소드 횟수, 우울증 중증도, 다른 만성질환여부, 우울증 이외 다른 정신장애 존재여부, 거주 지역을 확인하였다. 36개의 만성질환상태를 동반질환으로 포함하였다. Ahn 등(2008)에서와 같이 항정신병약물의 투약순응도를 latent class analysis로 분석한 경우도 있다. 순응도 정의인 Medication Possession Ratio, Number of prior antipsychotic drug therapy attempts, Time to switch antipsychotic medication, Duration of uninterrupted therapy, Polypharmacy의 5가지 순응도 관련인자들을 latent class analysis로 cluster군으로 분류한 뒤 투약순응도 특성에 따라 각 cluster를 투약순응도군으로 정리한 뒤 비용과 다른 임상 성과들을 비교하였다. 동반질환으로는 자살시도를 포함하였다.

Chodick 등(2008)의 스타틴 치료에 대한 지속성(persistence)연구에서는 인구학적 변수로 연령, 성별, 결혼상태(결혼, 미혼, 사별, 이혼), 거주지역(이스라엘의 북부, 남부, 중앙), 국적 등을 보았고, 사회경제적 지위로 poverty index(가구소득, 교육자격, 인구 밀집, 물질수준, 자동차 소유), 정기적 재정지원 대상자 여부(NII), 이스라엘의 경우 이민자가 많아 이민자의 경우 이스라엘 거주기간(이민한 시점부터 index date까지)을 평가하였다. 동반질환으로는 당뇨, 고혈압, COPD, 중등증 이상의 신장질환, 궤양, 만성 간질환, 치매, 중증의 장애, AIDS를 포함하는 Charlson Comorbidity Index를 활용하였다.

만성 과민성방광/요실금에 대한 순응도 연구를 수행한 Yu 등(2005)에서는 순응도 분석과 관련된 요인으로 동반질환과 병용약물에 대한 것을 보았는데, 동반질환은 Urinary Tract Infection, 비만, 우울증, skin infection, fall/fracture에 대해 병용약물은 UTI drug, topical drug, antipsychotic, 항우울제에 대한 것을 확인하였다. Discontinuation에 대해 Index drug인 tolterodine과 topical drug use에 대해서는 음의 상관관계를 보였고, polypharmacy, 비만, 우울증, 요도감염력(UTI)에 대해서는 양의 상관관계를 나타내었다. Adherence(MPR>0.8)에 대해서는

index-drug(tolterodine), index-drug(oxybutinin ER)에 대해서 양의 상관관계를, previous UTI drug use, OAB/UI 진단력에 대해 음의 상관관계를 보였다.

Van Dijk 등(2009)의 연구에서 항우울제, 고혈압 치료제, 경구 혈당강하제 세 가지의 비순응도에 대한 위험요인을 분석하였다. 동반질환으로는 환자가 데이터베이스에 등록된 해에 심혈관질환(K70, K90, 고혈압 제외), 고콜레스테롤혈증, ICPC-chapter P에서 기타 심리진단이 있었는지를 평가하였다, 관련요인으로 성별과 연령, 사회적 지위에 대한 지표로 교육수준, 의료보험 형태, 고용상태를 포함하였고 비서구권에서 이주해온 이민 1, 2세들의 인구집단 대 서구권으로부터 이주해온 인구집단 및 본래의 네덜란드 원주민을 합하여 비교하였다. 또한 환자의 거주상태로 독신생활, 배우자 또는 자녀와 함께 생활하는지의 여부를 포함하였다. 비순응도에 대해 80% cut-off point는 임의적이라는 가정 하에 70%를 재투약 이행으로 추정하면서 복약불이행에 대해 90% cut-off point에 대한 모델값도 추정하였다. Linear model을 이용하여 독립변수와 연속변수로 추정된 복약불이행 사이의 연관성을 추정하였고, 환자가 practice level에서 재투약 불이행을 할 확률을 추정하기 위하여 Multi-level analysis를 실시하였다.

2.2.2. 항우울제 투약순응도

항우울제 치료의 조기 중단은 이미 여러 인구집단과 여러 임상상황에서 다루어졌다. 항우울제의 순응도의 영향요인에 대한 기존 결과물들은 주로 사회 인구학적 요인과 임상적 요인들에 대해 이루어졌으며 이러한 결과는 일관적이지만은 않았다. 동반질환(comorbid medical condition)은 일반적으로 낮은 순응도와 관련이 있지만 연령, 성별의 차이에 대한 결과는 혼재되어 있다. 신약의 사용과 정신과 전문의 진료는 일반적으로 항우울제 투약순응도에 긍정적인 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 경제적 지위는 항우울제의 투약순응도를 설명하는 설명변수로 포함된 경우가 많지 않았다. Busch 등(2004)은 퇴역장군을 대상으로 하는 연구에서 소득이 높을수록 항우울제의 투약순응도가 높은 것으로 보고하였다. 순응도에 대한 경제적 상태변수의 효과는 다른 질환의 약물순응도에서 다루어진 바 있지만 결과가 일관적이지는 않았다.

2.2.2.1. 사회 인구학적 요인

투약순응도는 복잡하고 동적인 과정인 동시에 여러 가지 요인의 상호작용에 의해서 결정되며 항우울제에 대해서도 다양한 요인이 작용하고 있다. Lingam과 Scott(2001)는 우울증 환자

의 역학적, 사회적 특성이 순응도를 예측할 수 있는지에 대해서 몇몇 연구결과간의 일관성이 부족하여 뚜렷한 결론을 내리기 어렵다고 하였다.

1) 성, 연령

Frank 등(1992), Peveler 등(1999), 김영식 등(2002)은 성별에 따른 순응도의 차이를 발견할 수 없다고 하였다. 하지만 한편 성별에 따라 항우울제의 순응도, 투약 지속성에 차이가 있다고 보고하는 연구도 있다. Isaccson 등(1999)과 van Dijk 등(2007)은 여성이 남성보다 투약순응도가 높은 것으로 보고 한 것과 달리 김남순 등(2008)과 Sawada 등(2009)의 연구에서는 남성이 여성에 비해 순응도가 높다고 보고하였다. Demyttenaere 등(2001b)은 남성의 경우 직업, 사회계층, 가족 기능의 개선으로 통해 순응도를 높일 수 있는 반면 여성은 가족 기능을 통해 이를 달성할 수 있음을 보고하였다.

Cramer(1998)는 나이가 많을수록 젊은 사람에 비해 순응도가 낮다고 일반적으로 알려져 있지만 이러한 관계는 일관되지는 않는다고 보고하였다. 김영식 등(2002), 김남순 등(2008)의 연구에서는 연령이 증가함에 따라 순응도가 증가하는 것으로 보고하였다. Sawada 등(2009)은 특별히 60세 이상의 환자들에서의 순응도가 높다고 하였다. 이와 반대로 Isaccson 등(1999)의 연구에서는 연령이 항우울제 투약순응도에 영향을 미치지 않았다.

2) 교육 및 소득수준

Olfson 등(2006)은 829명의 우울증 환자에 대한 설문조사자료를 분석한 결과 교육 혹은 소득수준이 낮은 사람이 항우울제를 조기에 중단하는 경향을 보인다고 하였다. 하지만 김영식 등(2002)의 연구에서는 Olfson 등(2006)과 달리 학력수준이 높을수록, 월수입이 많을수록 항우울제 순응도가 낮은 것으로 나타났다.

2.2.2.2. 질환특성

1) 우울증의 특성

우울증 삽화가 처음인지 혹은 재발한 것인지에 따라서도 항우울제에 대한 투약순응도가 다른데 Demyttenaere 등(2001a)은 증상이 경한 환자가 치료에서 탈락할 가능성이

높다고 하였으며 재발성 삽화의 경우 순응도 86%인데 비해 초발성 삽화 76%로 차이가 있음을 보고하였다. Olfson 등(2007)과 김남순 등(2008)의 연구에서도 동일하게 나타났다. 즉 우울증이 재발한 환자에서 항우울제 투약순응도가 높았다. 이경옥 등(2006) 역시 대학병원에서 항우울제 복용 중인 환자를 6주간 관찰한 결과 우울증상이 심할수록 치료 중단율이 낮았다고 보고하였다. 또한 우울증의 가족력이 있는 경우에 비순응에 대한 Odds ratio가 4.0으로 유의하게 증가하였다(김영식 등, 2002). 이는 국내에서 일반적으로 정신질환에 대한 인식이 좋지 않기 때문으로 추정하였다.

2) 항우울제 종류 및 부작용

항우울제 종류가 투약순응도에 영향을 미친다고 보고한 연구가 다수 있었다(Anderson & Tompson, 1995; Fairman 등, 1998; Tai-Seale 등, 2000; Lawrenson 등, 2000).

Tai-Seale 등(2000)은 2,000명의 환자 청구자료를 분석한 결과 TCA계 항우울제를 사용한 환자가 SSRI계열을 사용한 경우보다 순응도가 나쁘다고 하였다. 이러한 연구 결과는 Isaccson 등(1999), Lawrenson 등(2000), van Dijk 등(2007)의 연구와 일치하는 결과이다. 또한 반면 Anderson과 Tompson(1995)은 62개 임상시험을 검토한 결과 SSRI가 TCA계 약물보다 순응도가 좋긴 하지만 그 차이는 매우 작아 임상적 의미가 없다고 하였으며 Hotopf 등(1997)도 메타분석의 결과를 통해 이러한 작은 차이는 새로운 TCA를 사용한다면 상쇄될 것이라고 하였다. 김남순 등(2008)의 연구에서도 TCA와 비교를 통해 살펴본 결과 SSRI(Odds ratio 1.807), MAO-B-inhibitors(Odds ratio 1.747), SNRI(Odds ratio 1.462), 기타 항우울제(Odds ratio 1.308)간의 투약순응도의 차이가 모두 통계적으로 유의하였다. Demyttenaere(2003)는 새로운 항우울제의 순응도가 높다고 보고하였다.

이렇게 항우울제의 약물간의 순응도가 차이를 보이는 것은 항우울제 약물의 부작용, 투약 방법등의 차이로 기인한 것으로 볼 수 있다. Thompson 등(2000)은 TCA계 약물에 비해 SSRI 약물의 순응도가 높는데 이는 약물과 관련한 이상반응이 낮기 때문이라고 보았다. 또한 Cramer 등(1989)은 순응도는 처방받은 약물의 개수와 관련되기 보다는 처방받은 약물의 복용횟수와 관련이 있다고 보고하였다. 따라서 약물의 투여방법의 개선이 순응도를 개선시켰다는 연구결과들이 있다(Masand, 2003).

Hunot 등(2007)의 연구에서는 18-74세의 178명의 우울증 코호트 환자를 대상으로 항우울제 부작용에 대한 걱정이 항우울제 투약순응도에 어떠한 영향을 미치는지를 분석하였

다. 그 결과 Beliefs About Medicine Questionnaire(BMQ)의 문항 중 부작용에 대한 우려(Odds ratio 3.30)와, 항우울제를 복용하는 그 자체에 대한 전반적인 걱정(Odds ratio 1.65)이 항우울제 복용을 중단하는데 유의하게 영향을 주었다.

김영식 등(2002)의 연구에서는 비순응과 관련한 가장 중요한 요인을 이상반응의 발생으로 지적하였다. 이는 Demyttenaere 등(2001)이 중단의 가장 중요한 사유가 이상반응이라고 보고한 결과와도 일치한다. 따라서 항우울제를 처방할 때 이상반응을 잘 파악하고 이에 대한 환자교육을 통해 순응도를 높이는 노력이 필요하리라 판단된다고 강조하였다.

3) 동반질환

Tai-Seale 등(2000)은 불안장애가 동반된 환자의 항우울제 투약순응도가 높다고 하였으며 이는 불안상태가 약물치료에 대한 동기를 부여하고 불안장애와 우울증이 신경경로를 공유하고 있는데서 비롯된 것으로 해석하고 있다. Akincigil 등(2007)은 알코올 남용의 동반, 2개 이상의 심혈관 질환/대사성 질환이 동반된 경우 급성기(16주)의 투약순응도를 낮추는 것으로 보고하였다. 김남순 등(2008)의 연구에서는 Charlson 동반질환지수를 이용하여 분석하였으나 동반질환지수와 항우울제 순응도간에는 유의한 관계가 나타나지 않았다. 하지만 불안장애가 동반된 우울증 환자는 투약순응도가 다른 정신질환에 비해 높은 것으로 분석되었다. van Dijk 등(2007)의 연구에서는 환자들이 자기들의 건강을 비교적 좋다고 응답한 군에서 더 낮은 순응도를 보였다. 뿐만 아니라 신체적 동반질환이 환자들의 항우울제 순응도에 부정적인 영향을 주었다. 김영식 등(2002)의 연구에서 다른 약물을 병용하는 것이 항우울제 순응도를 높이는 유의한 요인으로 나타났다.

4) 기타 정신치료

정신치료와 항우울제 투약순응도의 연관성에 대해서 Croghan 등(1999)은 약물치료와 동시에 정신치료를 받은 경우 진료지침 권고안에 부합하는 치료기간 동안 약물치료를 받을 가능성을 높인다고 하였으며 Olfson 등(2006)의 연구에서도 정신치료는 3개월간 항우울제 사용에 있어서 중단 위험을 감소시킨다고 하였다. Tai-Seale 등(2000)은 정신치료 중에서 개인치료는 효과가 존재하지만 집단치료 혹은 가족치료의 효과에 대해서는 심층 연구가 필요하다고 결론을 제시하였다. 정신치료를 받는 경우 항우울제 투약순응도는 다소 낮았다(김남순 등, 2008). Hunot 등(2007)은 항우울제 환자들이 다른 치료에 대한 선호도가 높을수록 항우울제 수응도가 낮다고 보고하였다. Sawada 등(2009)은 불안완화제 benzodiazepines가 1개월째 항우울제 사용의 지속성(persistence)에 긍정적인 효과

가 있는 것으로 나타났다(Odds ratio 2.14).

2.2.2.3. 기타요인

1) 질병에 대한 정보

우울증의 질병 특성과 치료에 관한 지식의 결핍은 투약에 대한 비순응을 일으키는 요인으로 알려져 있다. Peveler 등(1999)도 항우울제에 대한 상담과 정보 인채물이 투약순응도에 어떤 영향을 미치는지에 대한 분석을 시행하였고 그 결과 상담을 받지 않은 군의 3개월 약물순응도가 39%인 것에 비해 상담을 받은 군의 순응도가 63%(Odds ratio 2.7)로 통계적 차이가 있는 것으로 보고하였다. 이에 비해 정보 인채물이 투약순응도에 미치는 영향은 유의하지 않았다. 또한 다학제적 치료의 제공, 보건의료인력을 대상으로 한 순응도에 대한 교육 등이 환자의 약물치료에 대한 순응도를 높이는데 긍정적인 역할을 하는 것으로 나타났다(Katon 등, 1995; Lin 등, 1999; Katon 등, 1999). 또한 Lin 등(1995)은 환자가 치료 초기 1개월 동안 항우울제 복용방법이나 증상이 좋아져도 약을 중단하면 안 된다는 교육을 받은 경우에 지속적으로 항우울제를 복용할 가능성이 높다고 하였으며 Katon 등(1992)도 우울증과 치료에 대한 교육을 많이 받은 경우에 순응도가 높은 것으로 보고하였다.

2) 환자와 의료인의 관계

Bull 등은 항우울제 복용의 조기 중단에는 다양한 요인에 의해 영향을 받는데 그 중 환자-의사간의 의사소통이 한 요인이라고 설명하며 항우울제 복용의 이상반응에 대한 상담은 항우울제 치료의 중단을 낮춘다고 보고하였다. Katon 등(1992)도 두 개의 무작위 임상 시험을 통해 정신과 의사에게 직접 치료받거나 자문을 받은 경우에 환자의 항우울제 복용시 치료기관과 용량이 적절한 경우가 많다고 기술하였는데, 이는 의사의 유형에 따른 진료, 상담 등에 차이로 인한 것일 수 있다. 의사와 환자간의 좋은 관계는 순응도를 증가시키는데 Bultman과 Svarstad(2000)는 임상 의사의 의사소통 방식이 환자의 항우울제에 대한 신념과 지식에 영향을 미치고 있으며 환자의 치료에 대한 긍정적 신념과 함께 투약순응도에 영향을 미친다고 하였다. 이 밖에 Hunot 등(2007)의 연구에서도 항우울제 순응도가 높은 군과 순응도가 낮은 군에서의 의사 상담의 만족도의 차이가 유의하게 나타났다. Sawada 등(2009)의 연구에서 항우울제 복용을 중단한 사람들의 63.1%가 의사와 상담 없이 중단한 것으로 조사되었다. 따라서 환자와 의사간의 보다 친밀한 의사소통은 항우

울제의 순응도를 개선할 가능성이 있다. Van Dijk 등(2007)은 비록 처방자의 특성이 환자들의 순응도에 영향을 미칠 수 있다는 사실이 아직 확실하지는 않지만 처방자의 역할에 대한 추가적인 연구의 필요성을 강조하였다. 또한 Fairman 등(1998)은 항우울제 선택과 정신과 의사의 상호작용을 탐색한 연구에서도 의사유형은 독립적으로 투약순응도에 영향을 미치고 있다고 하였다.

3) 사회적 인식 및 지지

Bull 등(2002)은 결혼상태가 항우울제 복용중단에 유의한 영향을 미친다고 보고하였다. 즉 별거, 이혼, 사별을 경험한 환자들이 기혼자들에 비해 중단할 확률이 높는데 이는 가족의 지지가 순응도에 긍정적인 영향을 준다는 것이다.

일반적으로 정신질환이나 정신치료에 대한 사회적 낙인은 우울증 치료에 있어 커다란 장애물로 작용하고 있다. Sirey 등(2001)의 연구에서 우울증 외래환자를 대상으로 한 연구에서 65세 미만 환자가 사회적 낙인에 대한 인식을 더 많이 하고 있으며 사회적 낙인과 약물치료 중단과의 연관성은 65세 이상 연령에서만 유의하게 나타났다고 보고하였다.

영국에서는 우울증에 대한 사회적 인식을 긍정적으로 변화시키기 위해서 일반인을 대상으로 한 교육적 캠페인을 전개한 후 일반인의 우울증, 관련 경험 및 항우울제에 대한 태도의 변화가 있었다(Paykel 등, 1998). 따라서 우울증의 질병특성에 대해 환자 뿐 아니라 가족 혹은 다른 사회적 지원 시스템의 충분한 이해가 순응도를 높일 수 있는 기초가 되며 환자나 가족, 의사의 투약에 대한 태도가 순응도에 영향을 미칠 수 있다(Frank, 1997).

4) 재정적 부담

Esposito 등(2009)의 연구에서는 첫 항우울제 처방에 있어서의 환자들의 비용 부담이 향후 이용 경향에 비록 작지만 유의한 영향을 미치는 것으로 조사되었다. 더 많은 비용을 부담하게 되면 더 적은 환자들이 그들의 첫 항우울제 사용을 지속하는 것으로 나타났다.

2.3. 투약순응도의 통계적 고찰

투약순응도를 측정하기 위해 다양한 지표가 개발되어 사용되고 있다. Hess 등(2006)에서 MEDLINE을 사용하여 1990년 1월에서 2006년 5월까지의 문헌을 검토하여 행정적인 데이터에서 계산하여 순응도(adherence)를 측정하는 방법을 고찰하였다. 이렇게 행정적인 자료로부터 투약순응도를 측정하는 방법은 기존의 자료를 가지고 평가할 수 있다는 장점이 있다.

<표 2-2>에 문헌고찰로부터 얻어진 11가지의 측정방법을 제시하였다.

Hess 등(2006)이 이러한 투약순응도를 측정한 여러 도구를 적용하여 실제 순응도 값을 산출하여 비교한 결과, CMA, MPR 및 MRA가 동일한 값을 보였으며, MPR은 다른 측정방법보다 높은 값을 나타냈다고 한다. Patricia 등(2006)은 투약순응도(persistence, adherence, compliance) 및 치료지속성(continuity)에 대한 다양한 지표를 이용한 정리를 통하여, 투약순응도를 정의하기 위한 방법으로서 anniversary models, minimum-refills models, refill-sequence models, proportion of days covered models, hybrid models의 5가지 방법을 제시하였다. Steiner & Prochazka(1997)에서 1969년 1월에서 1994년 6월까지의 문헌을 검토한 결과 refill compliance의 측정은 i) 순응도(compliance) 변수의 분포(연속변수와 이분변수), ii) refill 간격을 평가(단일간격과 다중간격), iii) 환자에게 약물을 사용할 수 있는 기간 뿐 아니라 치료가 이루어지는 동안 gap의 시간 간격에 접근하는 측정방법의 사용, 이 3가지에 의해 특성화된다고 하였다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 2-2. 순응도(adherence) 측정에 사용된 방법

방법	공식	값
CMA	누적조제일수/조제간격의 합	누적시간기간의 순응도
CMG	조제되지 않은 일수의 합/조제간격의 합	누적기간의 비순응도, 음수는 0으로 함
CMOS	(조제되지 않은 일수의 합+초과된 일수의 합)/관찰기간의 합	누적기간의 비순응도, 초과 허용
CR	(전체조제일수-최종 조제일수)/(최종청구일-처음청구일)*100	처방사이의 기간의 순응도
CSA	처방 일수/처방 간격	연구 참가자의 간격의 순응도
DBR	$1 - \frac{[(\text{최종청구일} - \text{처음청구일}) - \text{조제일수}]}{(\text{최종청구일} - \text{처음청구일})} * 100$	전체 순응도 백분율
MPR	조제일수와 관찰기간의 비(ratio)	약물사용의 비율
MPRm	조제일수의 합/(마지막청구일-처음청구일+마지막 청구건의 조제일수)*100	최종 재처방 기간을 조정한 순응도 비율
MRA	(조제일수의 합/평가기간 일수)*100	전체 순응도 백분율
PDC	(전체조제일수/평가기간 일수)*100% 『1.0을 최대로 함』	약물을 사용한 일수의 백분율
RCR	$[(\text{간격이상으로 조제된 누적총량}/\text{하루에 처방된 양}) * 100] / \text{최초와 최종 재처방사이의 간격의 총 일수}$	전체 순응도 백분율

Source: Hess 등(2006)

CMA: Continuous Measure of Medication Acquisition

CMG: Continuous Measure of Medication Gaps

CMOS: Continuous Multiple Interval Measure of Oversupply

CR: Compliance Ratio

CSA: Continuous, Single Interval Measure of Medication Acquisition

DBR: Days Between Fills Adherence Rate

MPR: Medication Possession Ratio

MPRm: Medication Possession Ratio, modified

MRA: Medication Refill Adherence

PDC: Proportion of Days Covered

RCR: Refill Compliance Rate

순응도에 해당하는 측정지표는 Medication Possession Ratio(MPR), Measure of Adherence(CMA), Continuous Measure of Medication Gaps(CMG) 등이 있다. Medication Possession Rate(MPR)는 '항우울제를 투약 받은 기간(일)/전체 지속적 항우울제 사용이 필요한 기간(일)'로, Andrade 등(1995)은 항고혈압제 투약 순응도에 대한 이전 연구에서는 분율(%)로 나타나는 MPR 지표 80%를 기준으로 poor/good compliance로 정의한 바 있다. 최근 우리나라 건강보험심사평가원에서 수

행된 연구(2008)는 MPR 75%를 순응도의 기준으로 하였고, Sawada 등(2009)의 연구에서는 80%를 기준으로 하였다. 여러 번 재처방을 받을 때(multiple refill measurement of adherence in pharmacy administrative databases) CMA는 처방간격 내에서 공급된 약물의 날짜수의 합을 재처방간격의 날짜수로 나눈 것으로, 재처방 간격은 처음과 마지막 재처방 사이의 날짜 수로 하는데 그러나 이것을 임의로 사용하는 경우도 있다. CMG는 환자가 약물을 소유하지 않은 기간의 시간비율을 의미한다.

지속성에서 빈번하게 사용하는 용어로는 Definition of continuous medication, Permissible gap, Time to Discontinuation, discontinuation date, Proportion of Days Covered(PDC) 등이 있다. Definition of continuous medication은 용어 그대로 연속적인 약물의 정의를 말하고, Permissible gap은 약물의 약리학적 특성에서 기본이 되는 지속성을 고려하여 재처방 간의 수용하기로 한 날짜의 범위이다. Index data와 처음 discontinuation date 간의 일, 개월, 년도 수를 Time to Discontinuation이라 하고, discontinuation date는 허용간극 내에서 약물을 재처방하는데 실패했다면 이전처방에 의해 기대되는 최종일수로 정의한다. Proportion of Days Covered(PDC)는 약물의 전체조제일수를 평가기간의 일수로 나눈 것으로 약물을 사용한 일수의 비율이다.

본 연구에서는 이러한 지표들 가운데 청구자료를 사용하여 순응도(compliance)의 지표로 MPR을 사용하여 75%로 구분하여 75% 미만인 군과 75% 이상인 군을 구별하여 확인하고, 지속성(persistency)의 지표로 우울증 약물의 복용을 지속한 평균 기간과 90일을 기준으로 하였을 때 약물을 지속하는 군과 지속하지 않은 군을 확인하였다.

2.4. 항우울제 순응도가 우울증 재발에 미치는 영향

Hardeveld 등(2010)은 체계적 문헌고찰을 통해 주요 우울증 장애(MDD) 치료 후 재발 위험의 관련 요인을 예측하고자 PsycINFO와 MEDLINE을 사용하여 MDD 재발의 이환율과 예측 변수에 대한 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 그 결과, 특수한 정신보건 의료 환경에서는 MDD의 재발이 매우 높았으며(5년 후 60%, 10년 후 67%, 15년 후 85%), 일반인의 경우에는 더 낮은(15년 후 35%) 것으로 나타났다. 또한, 우울증상 이후 MDD의 재발에 있어서는 이전 에피소드와 잠재적 잔여증상의 횡수와 같은 임상적 요인이 가장 중요한 예측변수인 것으로 나타났으며, 성별, 결혼여부, 사회경제학적 상태와 같은 인구통계학적 요인은 재발과 연관이 없는 것으로 나타났다.

우울증 장애 환자에서 재발 방지를 위해 오랜 기간 지속되어야 할 치료방법을 규명하기 위하여 Geddes 등(2003)은 MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycLIT, Psynindex, LILACS를 사용하여 급성치료에 대응하는 지속적 치료에 대한 항우울제 무작위 시험 연구의 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 수집된 31개의 무작위 시험 연구 데이터(4,410명)를 대상으로 분석한 결과, 지속적으로 항우울제를 복용할 경우 치료를 중단했을 때 보다 재발률이 70%까지 낮게 나타났으며(95% CI 62 - 78; $2p < 0.00001$), 위약(placebo)군의 평균재발률은 41%로 나타나 유효한(active) 치료의 재발률(19%)과는 차이를 보였다. 또한, 지속적으로 항우울제를 복용한 참가자들이 위약군에 비해 재발보다 다른 이유에 의한 중단(withdraw)이 훨씬 많았고(active drug 18%, placebo 15%; OR 1.30, 95% CI 1.07 - 1.59; $2p = 0.009$), 치료효과는 순응 환자군에서 더 크게 나타났다. 항우울제의 지속적인 치료는 우울증 재발위험을 약 2/3정도 감소시켰으며, 이는 근본적인 재발 위험, 무작위 추출(randomization) 전의 치료기간, 또는 임의 할당된 치료기간에는 크게 영향을 받지 않았다.

Soares-Weiser 등(2007)은 MEDLINE, PreMEDLINE, EMBASE, CINAHL, BIOSIS, PsycINFO, SCI, CENTRAL, LILACS, grey literature를 통해 양극성 장애 재발방지에 대한 유지요법으로 사용되는 Lithium, Valproate, Lamotrigine, Carbamazepine, Olanzapine, Imipramine, Quetiapine, Perphenazine에 대한 재발예방 효과(RCTs 연구로 제한)를 살펴보았다. 그 결과, valproate(OR=0.32, 95%CI=0.15-0.69, $p < 0.004$), lamotrigine(OR=0.69, 95%CI=0.49-0.95, $p = 0.02$)는 placebo-controlled trials와의 비교에서 우울증 예방에 효과가 있는 것으로 나타났으며, 실제로 임상현장에서 복합치료(combination therapy) 많이 사용되고

있음에도 불구하고 치료의 효과에 대한 무작위 시험의 근거는 없었다.

항우울제는 심한 우울증 에피소드에서 관해(remission) 후 재발 방지에 효과적이지만, 그것이 연속 단계에서 어느 정도 지속될지, 갑작스런 항우울제의 중지나 적절한 항우울제 예방효과를 보인 이전 에피소드의 수가 어느 정도 일지는 확실치 않다. Kaymaz 등 (2008)은 MDD 치료의 지속 또는 유지 단계에서 SSRIs나 TCAs의 효능(efficacy)을 알아보기 위하여 MEDLINE과 EMBASE, Cochrane Library를 이용하여 2007년 5월 문헌고찰이 가능한 모든 published randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials를 조사하였다. 이 때 급성 단계의 관해(remission) 후 유지 단계마다 모집된 환자를 모두 포함시켰다. 1, 2차 치료환경에서 얻어진 30개 연구 4,890명의 참여환자를 대상으로 분석한 결과, 항우울제 유지 단계에서의 재발위험률이 placebo군에 비해 낮았다(OR=0.30, 95%CI=0.25-0.35, $p<0.001$). 이는 SSRIs(OR=0.24, 95%CI=0.20-0.29, $p<0.001$)와 TCAs(OR=0.29, 95%CI=0.23-0.38, $p<0.001$) 모두에서 유의하게 높았으며, 지속 단계에서의 예방 효과도 변함이 없었다. 또한, 재발성 에피소드 환자(OR=0.37, 95%CI=0.31-0.44, $p<0.001$)가 단일 에피소드 환자(OR=0.12, 95%CI=0.06-0.26, $p<0.001$)보다 유지단계 이후의 항우울제로 인한 예방(protection)효과가 유의하게 더 낮았다. 이전 에피소드의 수와 항우울제 투약 중단 상태 간에는 유의한 상호작용이 발생하였다 (meta-regression coefficient=2.15, 95%CI=1.01-3.29, $p<0.001$). 따라서 재발 에피소드에서의 갑작스런 약물 중단은 항우울제의 재발예방 효과를 낮추게 되며 (OR=0.32, 95%CI=0.27-0.38, $p<0.001$), 이는 다중(multiple) 에피소드 환자에서의 순차적인 약물중단과는 차이를 보였다(OR=0.11, 95%CI=0.06-0.21, $p<0.001$). 단일 에피소드에서는 갑작스런 약물중단과 순차적인 약물중단에 있어 큰 차이가 없었으며, CI의 중복이 매우 크게 나타났다(abrupt: OR=0.10, 95%CI=0.03-0.28, $p<0.001$; gradual: OR=0.19, 95%CI=0.01-0.87, $p=0.032$).

Glue 등(2010)은 메타분석을 통해 양측 눈가림된(double-blind) 54개(환자수 9,268명)의 placebo-controlled 연구에서 우울증 재발방지 효능을 정량화하기 위하여 일차적인 우울증과 우울증의 subtype에 대한 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 일차적인 효능비교로는 Review Manager version 5.0을 사용하여 위약군과 효능군의 재발률(OR값)을 계산하였으며, 다른 통계방법을 사용하여 계산된 OR값과 환자의 연령, 약물 등급(drug class), 진단 시스템 및 치료기간의 영향도 함께 조사하였다. 분석 결과, 연속적인 항우울제 치료는 재발을 강력하게 낮추었다(OR = 0.35; 95%CI 0.32-0.39).

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

취합된 OR값 들은 환자의 연령, 약물등급, 우울증 타입, 치료기간과 관계없이 다른 통계적 방법으로 계산된 값과 유사하게 나타났지만, 일차 우울증 진단에 있어 다소 수월한 진단 시스템의 경우, DSM criteria를 사용한 진단에 비해 OR값이 조금 더 낮았다.

3. 선행 체계적 문헌고찰 (Overview of SR)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

본 연구에서는 선행 체계적 문헌고찰에 대한 체계적 문헌 고찰을 통하여 각 약물군 간의 순응도, 지속성 등을 포함한 효과를 확인하고 전 국민 자료와의 연관성을 살펴보고자 한다. 문헌고찰에서는 자살에 대한 결과(outcome)도 추가적으로 그 결과를 확인하였다.

3.1. 연구방법

3.1.1. 문헌검색전략

국내 및 해외 주요 데이터베이스에서 항우울제 약물요법에 대한 선행 체계적 문헌을 검색하였다(표 3-1).

표 3-1. 선행 체계적 문헌고찰의 체계적 문헌고찰을 위한 국내외 주요 검색엔진

구분	문헌검색	검색엔진
국내	▪ 코리아메드	http://www.koreamed.org
	▪ 학술데이터베이스	http://kiss.kstudy.com
	▪ 의학논문데이터베이스검색	http://kmbase.medric.or.kr
	▪ 정책연구정보서비스 (PRISM)	http://www.prism.go.kr
	▪ 국회도서관	http://www.nanet.go.kr
	▪ 국립중앙도서관	http://www.dlibrary.go.kr
	▪ 한국교육학술정보원 (RISS)	http://www.riss.kr
국외	▪ Cochrane library	http://www3.interscience.wiley.com/
	- Cochrane Systematic Reviews Database	
	- Database of Abstract of Reviews of Effects (DARE)	
	- HTA database	
	▪ TRIP database	http://www.tripdatabase.com
▪ CRD database	http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	
- DARE		
- NHS EED		
- HTA		
▪ PubMed Clinical Query	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/	

국내 주요 데이터베이스로는 코리아메드(Koreamed), 학술데이터베이스(KISS), 의학 논문데이터베이스(KMbase), 정책연구정보서비스(PRISM), 국회도서관, 국립중앙도서관, 한국교육학술정보원(RISS)을 확인하였다. 국외 데이터베이스는 Cochrane library, TRIP, CRD, PubMed Clinical Query의 검색을 실시하였다. 검색은 2010년 4월 13일에 완료 하였다. 자세한 검색전략은 <부록 12.2>에 제시하였다.

3.1.2. 문헌 선정기준과 선정방법

문헌선정 기준은 <표 3-2>와 같다. 연구디자인을 체계적 문헌고찰 연구로 한정하였으며, 항우울제를 복용하는 우울증 환자를 대상군으로 하였다. 항우울제 약물의 각 군간 비교를 목적으로 하므로 군간 비교에 대한 연구를 포함하였고 결과(outcome)로는 약물의 효과, 투약순응도, 재발률, 투약 지속성, 자살시도, 자살 생각 등 보다 넓은 범주의 결과지표를 포함하였다. 또한 동료심사를 거쳐 학술지에 발표된 전문을 대상으로 하였다.

선정 기준에 따라 체계적 문헌고찰 연구가 아닌 경우 배제하였고, 우울증 환자를 대상으로 하지 않은 경우도 배제하였다(표 3-3). 항우울제 약물의 각 군간의 효과를 비교하는 것이므로 약물군간의 비교가 아닌 경우 제외하였다. 동일한 군 내에서의 약물 효과 비교도 이에 해당하지 않으므로 제외하는 것으로 하였다. 또한 약물 이외 치료와의 효과를 비교하거나 약물간 직접비교가 아닌 naive한 비교나 간접비교인 경우 제외하였다. 확인하고자 하는 효과지표가 제시되어 있지 않은 경우 제외하였고, 체계적 문헌고찰에서 포함한 1차 연구에 대한 최종분석 결과를 제시하지 않은 경우 또는 최종분석 결과에 포함되는 연구가 명확하지 않은 경우 제외하였다. 문헌의 주요 결과가 중복되는 경우 역시 제외하였다.

환자대상군에 항우울제를 복용하는 우울증 환자 이외에는 제한을 두지 않았기 때문에 소아, 청소년, 노인 등 특정 범주로 한정되어 있는 경우 모두 포함하였으나 뇌졸중, 급성심근경색증, 신체장애 후 우울증, 암환자나 에이즈 환자의 우울증 등 이차적으로 발생한 우울증인 경우는 제외하였다. 기분부전증(dysthymia)이나 후기발병 우울증(late-life depression), 정신병적 우울증(psychotic depression), 치료가 어려운 우울증(treatment-resistant depression, difficult-to treat depression)으로 정의된 환자는 포함하였다. 환자의 중증도에 따라 분류한 환자군도 포함하였다. 효과의 경우 도구(Hamilton Depression Rating Scale, Montgomery - Asberg Depression Rating Scale, Clinical Global Impression scale 등)를 사용하여 항우울제 치료로 인해 최종 결과를 점수로 제시한 문헌에 대해서는 직접적인 효과로 분류하기 어려우므로 제외하였다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 3-2. 문헌선정 기준

구분	정의
Study design	체계적 문헌고찰
Patient	항우울제를 복용하는 우울증 환자
Intervention	항우울제
Comparison	항우울제 각 군간의 비교연구
Outcomes	약물의 효과, 투약순응도(adherence, discontinuation), 재발률(relapse, recurrence), 자살시도, 자살생각
기타	동료심사(peer-review)를 거쳐 학술지에 발표된 전문

표 3-3. 문헌배제 기준

번호	구분
①	체계적 문헌고찰 연구가 아님
②	대상군이 우울증 환자가 아님
③	항우울제 약물군간 비교가 아님
④	약물간 직접비교가 아님
⑤	해당 결과(outcome)가 제시되지 않음
⑥	최종분석 결과를 제시하지 않음
⑦	연구에 포함된 문헌이 명확하지 않음
⑧	중복문헌

3.1.3. 자료 추출전략

자료추출은 정해놓은 형식에 따라 세 명의 연구자(PJY, SHJ, SSJ)가 독립적으로 수행하고 그룹으로 나누어 의견일치를 이루는 방식으로 수행되었다. 의견 일치가 어려운 경우 제3자와 함께 논의하여 합의를 이루었다. 선행 체계적 문헌고찰 문헌에 대해 연구목표를 확인하였고, 선정기준으로 연구디자인, 대상 환자군, 중재, 효과지표를 추출하였다. 방법 부분에서는 검색 데이터베이스, 연구 선정, 질평가 도구, 데이터 분석방법, 하위그룹이나 민감도 분석, 연구재원 등을 확인하였다. 포함된 연구와 환자수도 확인하였다.

3.1.4. 자료 분석방법

선행 체계적문헌고찰의 결과를 먼저 효과(반응율, 재발, 관해 등)와 지속성(discontinuation), 자살로 나누었고, 약물을 각 군간 비교로 TCA와 SSRI, SSRI와 NADs, NADs와 TCA 세 가지로 나누어 확인하였다. 정량적인 합성이 가능한 경우 메타 분석을 시행하고, 가능하지 않은 경우 상세히 기술하는 것으로 하였다. 하위그룹으로 분류

가 가능한 경우 추가적으로 확인하는 것으로 한다.

3.1.5. 질평가 방법

선행 체계적문헌고찰의 질평가는 세 명의 연구자(PJY, SHJ, SSJ)가 각각 수행하였고 그룹을 나누어 의견일치를 이루는 것으로 하였다. 의견일치가 어려운 경우 제3자가 함께 논의하여 합의를 이루었다. 질평가 도구는 체계적문헌고찰의 질을 평가하는 도구인 Assessment of Multiple Systematic Review(AMSTAR)를 사용하였다(Shea 등, 2009). AMSTAR는 총 11개 항목으로 이루어졌으며 각 항목에 대해 예, 아니오, 대답불가, 적용안됨으로 평가할 수 있다. AMSTAR의 항목은 <표 3-4>와 같다.

표 3-4. 체계적문헌고찰 질평가 도구 AMSTAR

AMSTAR 항목	평가
Q1: Was an 'a priori' design provided?	
Q2: Was there duplicate study selection and data extraction?	
Q3: Was a comprehensive literature search performed?	
Q4: Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?	
Q5: Was a list of studies (included and excluded) provided?	Yes
Q6: Were the characteristics of the included studies provided?	/No
Q7: Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	/Can't answer
Q8: Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	/Not applicable
Q9: Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?	
Q10: Was the likelihood of publication bias assessed?	
Q11: Was the conflict of interest stated?	

자료원: Shea 등, 2009

3.2. 연구결과

3.2.1. 문헌검색 및 선정 결과

국내외 주요 데이터베이스에서 선행 체계적 문헌고찰 문헌검색결과 국내문헌 1,958건, 국외문헌 8,243건으로 총 10,201건이 검색되었다(그림 3-1). 문헌의 제목을 확인하여 1차 검토한 결과 국내문헌 0건, 국외문헌 196건이 선정되었고, 초록으로 검토하여 124

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

건이 2차로 선정되었다. 최종적으로 원문을 확인한 결과 100건이 배제되어 24건이 선정되었다. 선정문헌은 <부록 12.3>에 제시하였다.

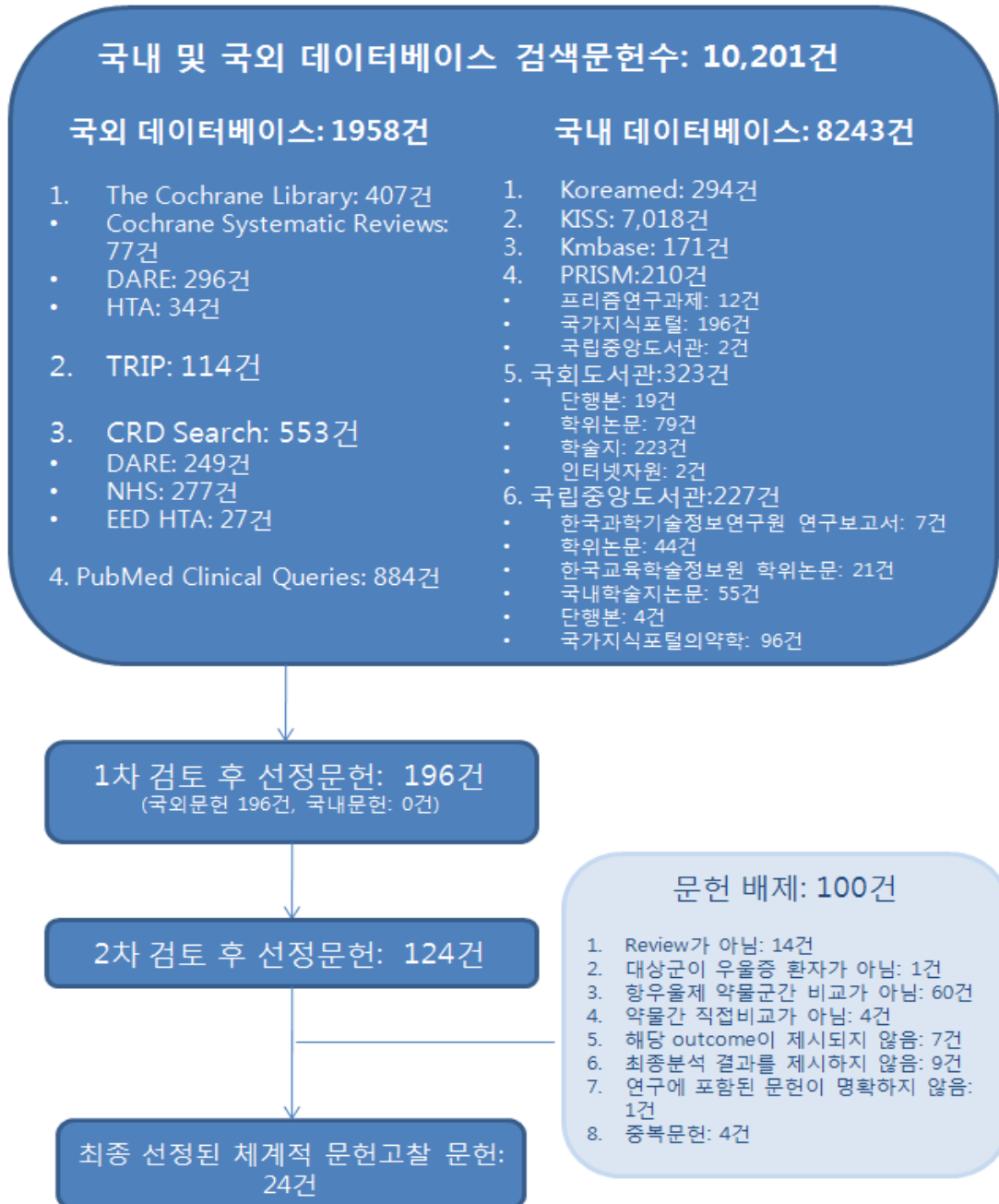


그림 3-1. 선행 체계적 문헌고찰의 문헌 선정과정

배제에서는 선행 체계적 문헌고찰 연구가 아닌 경우 14건, 대상군이 우울증 환자가 아닌 경우 1건이었다. 항우울제 약물의 약물군간 비교가 아닌 경우 60건으로 제외되었고,

약물간 직접 비교가 아닌 경우는 4건이었다. 본 연구에서 확인하고자 하는 결과가 아닌 경우 7건, 결과를 정량적으로 합한 최종분석결과가 제시되어 있지 않은 경우 9건으로 제외하였다. 연구에 포함된 문헌이 명확하게 제시되어 있지 않은 경우 1건, 중복문헌 4건도 배제하였다. 배제된 문헌목록은 배제사유와 함께 <부록 12.4>에 제시되어 있다.

3.2.2. 효능평가

프로토콜 단계에서 설정하였던 약물의 결과(outcome)로 포함된 효과, 재발(relapse, recurrence), 투약순응도(adherence, discontinuation), 자살시도, 자살생각을 최종 선정문헌에서 검토하였다. 효과, 재발에 대해 확인하였을 때 HDRS(Hamilton Depression Rating Scale), CGI, HAM-D, MARKS 등 도구를 사용하여 일정 수준이상 증가한 경우를 효과(response)나 관해(remission)가 있는 것으로 본 연구도 있었고, 감소한 것을 치료의 실패로 정의하여 효과를 파악한 연구도 있었다. 또한 기간에 따라 효과를 제시한 연구도 확인할 수 있었다. 투약순응도에 대해서는 순응도(adherence)를 확인한 문헌은 최종 선정문헌에는 없었고, 약물중단(discontinuation)을 결과로 확인한 문헌이 대부분을 차지하여서 이 결과를 따로 나누어 제시하였다. 자살생각과 자살시도에 대해서는 1건의 문헌이 검색되었는데 자살에 대한 검토를 수행한 문헌이 많지 않은 것으로 고려된다. 최종선정 문헌에 대한 자세한 근거 요약은 <부록 12.5>에 제시하였다.

또한 체계적 문헌고찰 연구에서 일차문헌을 포함하고 있는 범주가 어떠한 양상을 보이는지 확인하기 위하여 문헌건수가 가장 많은 TCA와 SSRI의 약물중단(discontinuation)에 대한 일차연구 포함여부 목록을 작성하였다(부록 12.6). TCA와 SSRI를 비교한 리뷰 문헌 16건에 대해 확인한 결과 한 연구가 최대 92건의 1차 연구를 포함하는 것을 볼 수 있었다. 그러나 1차 연구를 다수 포함하고 있다하더라도 포함된 연구가 서로 겹치는 부분이 적은 것을 확인할 수 있었다. 따라서 한 가지 문헌이 나머지 다른 문헌의 결과를 포함하고 있다고 단정하기 어려웠다. 리뷰 문헌이 포함하고 있는 1차 연구의 출판연도를 확인한 결과 1980년대 초반에서 최근 2006년까지 다양하게 포함하고 있었다. 포함된 연구수와 1차 연구에 표시한 연구수가 정확하게 일치하지 않을 수 있는데 이는 리뷰문헌에서 약물중단(discontinuation)에 대한 연구만을 따로 제시하지 않은 경우 전체 포함된 문헌을 목록으로 나열하였기 때문이다.

TCA, SSRI, NADs 세 군에 대해 각각 두 군간 비교를 효과, 순응도, 자살 관련 결

과를 기준으로 문헌을 정리하였다.

3.2.2.1. 효과

TCA와 SSRI의 효과 비교에서 10개 연구, 34건의 결과가 최종 확인되었다. 이 중 유의한 효과차이는 Anderson 등(1998) 1건에서만 확인할 수 있었는데, TCA가 SSRI에 비해서 유의하게 효과적인 것으로 나타났다(표 3-5).

표 3-5. TCA와 SSRI의 약물 효과 비교

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Anderson (2000)	SSRI vs TCA	efficacy	102	10,706	effect size	Random effect	-0.03 (95% CI -0.09, 0.03)
Anderson (1998)	SSRI vs TCA	HDRS 감소		1,377	effect size	random model	-0.23 (95% CI -0.40, -0.05)
Barbui 등 (2001)	AMI vs SSRI	Responders		1330	Peto odds ratio	Random effect	1.14 (95% CI 0.94, 1.38)
	Sertraline vs Amitriptyline	Failure to respond at end point (6-12 weeks)	7	1345	odds ratio	random model	1.23 (95% CI 0.99, 1.52)
	Sertraline vs Clomipramine	Failure to respond at end point (6-12 weeks)	3	304	odds ratio	random model	0.92 (95% CI 0.58, 1.46)
Cipriani 등 (2010)	Setraline vs Dothiepin	Failure to respond at end point (6-12 weeks)	1	207	odds ratio	random model	0.78 (95% CI 0.45, 1.35)
	Sertraline vs Imipramine	Failure to respond at end point (6-12 weeks)	5	641	odds ratio	random model	0.82 (95% CI 0.56, 1.21)
	Sertraline vs Nortriptyline	Failure to respond at end point (6-12 weeks)	1	210	odds ratio	random model	0.63 (95% CI 0.37, 1.09)

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
	Sertraline vs Maprotline	Failure to respond at end point (6-12 weeks)	1	64	odds ratio	random model	1.0 (95% CI 0.19, 5.37)
	Sertraline vs Imipramine	Failure to respond (16-24 weeks)	1	104	odds ratio	random model	1.25 (95% CI 0.58, 2.70)
	Sertraline vs Amitriptyline	failure to remission at end point (6-12 weeks)	4	989	odds ratio	random model	1.24 (95% CI 0.90, 1.73)
	Sertraline vs Clomipramine	failure to remission at end point (6-12 weeks)	2	272	odds ratio	random model	0.91 (95% CI 0.54, 1.52)
	Sertraline vs Impramine	failure to remission at end point (6-12 weeks)	5	641	odds ratio	random model	0.80 (95% CI 0.57, 1.12)
	Sertraline vs Dothiepine	failure to remission at end point (6-12 weeks)	1	207	odds ratio	random model	0.84 (95% CI 0.47, 1.48)
	Sertraline vs Maprotline	failure to remission at end point (6-12 weeks)	1	64	odds ratio	random model	1.29 (95% CI 0.48, 3.44)
	Sertraline vs Imipramine	Failure to respond (16-24 weeks)	1	104	odds ratio	random model	1.22 (95% CI 0.52, 2.89)
Ciprani 등 (2009)	Fluoxetine vs TCA	Failure to respond HDRS (50%)	21	2040	Petto Odds Ratio	fixed model	0.95 (95% CI 0.80, 1.14)
	Fluoxetine vs Maprotiline	Failure to respond HDRS (50%)	2	163	Petto Odds Ratio	fixed model	1.92 (95% CI 0.92, 3.98)
	Fluoxetine vs Mianserine	Failure to respond HDRS (50%)	1	53	Petto Odds Ratio	fixed model	0.81 (95% CI 0.27, 2.36)
	Fluoxetine vs Amineptine	Failure to respond HDRS (50%)	1	63	Petto Odds Ratio	fixed model	0.38 (95% CI 0.14, 1.04)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과	
Cipriani 등 (2008)	Sertraline vs TCA	efficacy (failure to respond)		2109	Relative Risk	Rando m effect	0.95 (99% CI 0.83-1.09)	
de Lima 등 (2009)	SSRIs vs TCA	non treatment response		270	Risk ratio	rando m model	1.14 (99% CI 0.84, 1.54)	
	SSRIs vs TCA	absence of full remission		270	Risk ratio	rando m model	1.01 (99% CI 0.80, 1.29)	
Mac- Gillivray 등 (2003)	SSRI vs TCA	response using the CGI score		2,951	relative risk	fixed effect model	1.11 (95% CI 0.86, 1.43)	
Omori 등 (2009)	Fluvoxamine vs TCA	acute phase Response (6 weeks)		935	Relative Risk	rando m model	0.99 (95% CI 0.86, 1.14)	
	Fluvoxamine vs TCA	acute phase Response (2 weeks)		1829	Relative Risk	rando m model	0.95 (95% CI 0.80, 1.14)	
	Fluvoxamine vs Heterocyclic s	acute phase Response (6 weeks)		125	Relative Risk	rando m model	1.09 (95% CI 0.86,1.40)	
	Fluvoxamine vs Heterocyclic s	acute phase Response (2 weeks)		122	Relative Risk	rando m model	0.97 (95% CI 0.60, 1.56)	
	Fluvoxamine vs TCA	acute phase Remission (6 weeks)		935	Relative Risk	rando m model	0.98 (95% CI 0.71, 1.35)	
	Fluvoxamine vs TCA	acute phase Remission (2 weeks)		1829	Relative Risk	rando m model	0.94 (95% CI 0.69, 1.26)	
	Fluvoxamine vs Heterocyclic s	acute phase Remission (6 weeks)		125	Relative Risk	rando m model	1.16 (95% CI 0.93,1.44)	
	Fluvoxamine vs Heterocyclic s	acute phase Remission (2 weeks)		122	Relative Risk	rando m model	1.18 (95% CI 0.47, 2.95)	
	Steffen 등 (1997)	SSRI vs TCA	Efficacy (all studies)		4076	Common risk difference	rando m model	0.007 (95% CI -0.042, 0.055)
		SSRI vs TCA	Efficacy (HDRS studies)		3185	Common risk difference	rando m model	0.031 (95% CI -0.026, 0.088)

CGI: clinical global impression, HDRS: Hamilton Depression Rating Scale

SSRI와 NADs의 효과 비교에서 10개의 연구에서 총 52건의 결과를 확인하였다. 이 결과 중 venlafaxine과 SSRI를 비교한 반응(response)과 관해(remission)에서 venlafaxine이 더 효과적인 유의한 차이를 확인할 수 있었다(Bauer 등, 2009; Smith 등, 2002). Weinmann 등(2008)의 반응(response rates)에서는 venlafaxine이 SSRI보다 약간 우월함을 확인할 수 있었다. 또한 sertraline과 mirtazapine을 비교한 결과(Failure to remission, 1-4 weeks)에서 유의하게 mirtazapine이 좋은 결과를 보이나 이를 제외한 효과(Failure to respond at end point, 6-12 weeks; Failure to respond, 1-4 weeks; Failure to remission at end point, 6-12 weeks)에서는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 또한 Cipriani 등(2009)에서 fluoxetine 과 mirtazapine, fluoxetine 과 venlafaxine를 비교한 결과에서 유의한 차이를 확인할 수 있었다(표 3-6).

표 3-6. SSRI와 NADs의 효과 비교

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과측정 단위	분석 모델	메타분석 결과
Bauer 등 (2009)	Venlafaxine vs SSRI	Response	29		Odds ratio	Random effect	1.15 (95% CI 1.02, 1.29)
	Venlafaxine vs SSRI	Remission	23		Odds ratio	Random effect	1.19 (95% CI 1.06, 1.34)
Cipriani 등 (2010)	Sertraline vs Bupropion	Failure to respond at end point (6-12 weeks)	3	727	odds ratio	M-H, random model	1.08 (95% CI 0.80, 1.47)
	Sertraline vs Mirtazapine	Failure to respond at end point (6-12 weeks)	2	596	odds ratio	M-H, random model	0.94 (95% CI 0.68, 1.32)
	Sertraline vs Nefazodone	Failure to respond at end point (6-12 weeks)	1	160	odds ratio	M-H, random model	1.17 (95% CI 0.63, 2.17)
	Sertraline vs Reboxetine	Failure to respond at end point (6-12 weeks)	1	49	odds ratio	M-H, random model	0.73 (95% CI 0.22, 2.43)
	Sertraline vs Tianeptine	Failure to respond at end point (6-12 weeks)	1	212	odds ratio	M-H, random model	0.96 (95% CI 0.54, 1.70)
	Sertraline vs Trazodone	Failure to respond at end point (6-12 weeks)	2	340	odds ratio	M-H, random model	1.36 (95% CI 0.87, 2.11)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과측정 단위	분석 모델	메타분석 결과
	Sertraline vs Venlafaxine	Failure to respond at end point (6-12 weeks)	5	611	odds ratio	M-H, random model	1.07 (95% CI 0.74, 1.54)
	Sertraline vs Bupropion	Failure to respond (1-4 weeks)	1	248	odds ratio	M-H, random model	0.94 (95% CI 0.55, 1.60)
	Sertraline vs Mirtazapine	Failure to respond (1-4 weeks)	2	596	odds ratio	M-H, random model	1.40 (95% CI 1.00, 1.94)
	Sertraline vs Reboxetine	Failure to respond (1-4 weeks)	1	23	odds ratio	M-H, random model	6.0 (95% CI 0.87, 41.21)
	Sertraline vs Trazodone	Failure to respond (1-4 weeks)	1	122	odds ratio	M-H, random model	1.24 (95%CI 0.55, 2.81)
	Sertraline vs Bupropion	Failure to respond (16-24weeks)	1	248	odds ratio	M-H, random model	0.63 (95% CI 0.36, 1.08)
	Sertraline vs Bupropion	Failure to remission at end point (6-12 weeks)	2	479	odds ratio	M-H, random model	1.10 (95% CI 0.74, 1.64)
	Sertraline vs Mirtazapine	Failure to remission at end point (6-12 weeks)	2	596	odds ratio	M-H, random model	1.15 (95% CI 0.82, 1.60)
	Sertraline vs Nefazodone	Failure to remission at end point (6-12 weeks)	1	160	odds ratio	M-H, random model	1.07 (95% CI 0.52, 2.21)
	Sertraline vs Reboxetine	Failure to remission at end point (6-12 weeks)	1	49	odds ratio	M-H, random model	2.55 (95% CI 0.80, 8.11)
	Sertraline vs Tianeptine	Failure to remission at end point (6-12 weeks)	1	212	odds ratio	M-H, random model	1.04 (95% CI 0.59, 1.85)
	Sertraline vs Trazodone	Failure to remission at end point (6-12 weeks)	2	340	odds ratio	M-H, random model	1.32 (95% CI 0.81, 2.13)
	Sertraline vs Venlafaxine	Failure to remission at end point (6-12 weeks)	3	412	odds ratio	M-H, random model	1.00 (95% CI 0.63, 1.60)
	Sertraline vs Mirtazapine	Failure to remission (1-4 weeks)	2	596	odds ratio	M-H, random model	1.92 (95% CI 1.18, 3.13)

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과측정 단위	분석 모델	메타분석 결과
Ciprani 등 (2009)	Sertraline vs Trazodone	Failure to remission (1-4 weeks)	1	122	odds ratio	M-H, random model	3.69 (95% CI 0.73, 18.54)
	Fluoxetine vs Bupropion	Failure to respond HDRS (50%)	1	123	Petto Odds Ratio	fixed model	1.19 (95% CI 0.58, 2.43)
	Fluoxetine vs Duloxetine	Failure to respond HDRS (50%)	1	103	Petto Odds Ratio	fixed model	1.41 (95% CI 0.64, 3.24)
	Fluoxetine vs Milnacipram	Failure to respond HDRS (50%)	1	300	Petto Odds Ratio	fixed model	1.15 (95% CI 0.71, 1.86)
	Fluoxetine vs Mirtazapine	Failure to respond HDRS (50%)	2	265	Petto Odds Ratio	fixed model	1.64 (95% CI 1.01, 2.65)
	Fluoxetine vs Reboxetine	Failure to respond HDRS (50%)	2	421	Petto Odds Ratio	fixed model	0.93 (95% CI 0.63, 1.37)
	Fluoxetine vs Tianeptine	Failure to respond HDRS (50%)	1	387	Petto Odds Ratio	fixed model	1.12 (95% CI 0.75, 1.66)
	Fluoxetine vs Trazodone	Failure to respond HDRS (50%)	3	110	Petto Odds Ratio	fixed model	0.55 (95% CI 0.26, 1.16)
	Fluoxetine vs Venlafaxine	Failure to respond HDRS (50%)	9	1891	Petto Odds Ratio	fixed model	1.40 (95% CI 1.15, 1.70)
Hansen 등 (2005)	Fluoxetine vs Venlafaxine	relative benefit(50% or greater improvement on the HAM-D)		1,340	Relative Benefit	random effects model	1.12 (95% CI: 1.02, 1.23)
Nakagawa 등 (2009)	Milnacipran vs SSRI	Response (6-12주)		1028	Odds ratio	Random effect	1.11 (95% CI 0.76, 1.64)
	Milnacipran vs SSRI	Remission (6-12주)		1028	Odds ratio	Random effect	0.98 (95% CI 0.73, 1.32)
	Milnacipran vs SSRI	Depression Scale-end point score (6-12주)		963	Std.Mean difference	Random effect	0.04 (95% CI -0.11, 0.19)
Nakagawa 등 (2008)	Milnacipran vs SSRI	response at acute phase		524	risk ratio	random model	1.04 (95% CI 0.86, 1.25)
Omori 등 (2009)	Fluvoxamine vs SNRI	acute phase Response (6 weeks)		224	Relative Risk	random model	0.76 (95% CI 0.56, 1.04)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과측정 단위	분석 모델	메타분석 결과
	Fluvoxamine vs SNRI	acute phase Response (2 weeks)		352	Relative Risk	random model	0.80 (95% CI 0.51, 1.25)
	Fluvoxamine vs NADs	acute phase Response (6 weeks)	1	412	Relative Risk	random model	0.95 (95% CI 0.78, 1.16)
	Fluvoxamine vs NADs	acute phase Response (2 weeks)		643	Relative Risk	random model	0.78 (95% CI 0.56, 1.08)
	Fluvoxamine vs SNRI	acute phase Remission (6 weeks)		224	Relative Risk	random model	0.73(95%CI0.45 ,1.20)
	Fluvoxamine vs SNRI	acute phase Remission (2 weeks)		352	Relative Risk	random model	0.82 (95% CI 0.30, 2.24)
	Fluvoxamine vs NADs	acute phase Remission (6 weeks)	1	412	Relative Risk	random model	1.1 (95% CI 0.83, 1.45)
	Fluvoxamine vs NADs	acute phase Remission (2 weeks)		643	Relative Risk	random model	0.65 (95% CI 0.34, 1.25)
Smith 등 (2002)	Venlafaxine vs SSRI	effect size	20	1857	Relative Risk	pooled random model	-0.38 (95% CI -0.57, -0.19)
	Venlafaxine vs SSRI	response rates	17		odds ratio	pooled random model	1.26 (95% CI 1.02, 1.58)
	Venlafaxine vs SSRI	Remission rates	16		odds ratio	pooled random model	1.43 (95% CI 1.21, 1.71)
Watanabe 등 (2008)	Mirtazapine vs SSRI	acute phase Response (6 weeks)	12	2626	Relative Risk	random model	1.06 (95% CI 0.97, 1.16)
	Mirtazapine vs SSRI	acute phase Remission (6 weeks)	12	2626	Relative Risk	random model	1.09 (95% CI 0.95, 1.26)
Weinman 등 (2008)	Venlafaxine vs SSRI	remission rates		3142	Risk ratio	random model	1.05 (95% CI 0.97, 1.13)
	Venlafaxine vs SSRI	response rates		3523	MH risk ratio	random model	1.06 (95% CI 1.01, 1.12)
	Venlafaxine vs SSRI	effect size		3565	SMD	random model	-0.09 (95% CI -0.16, -0.02)

6개 연구에서 14건의 NADs와 TCA를 비교한 효과가 최종 정리되었다. 이 결과 중 Bauer 등(2009)에서 최대우도 방법(conditional maximum likelihood

method)을 사용하여 분석했을 때, Venlafaxine이 TCA에 비해 유의하게 반응(response)이 좋은 것을 확인할 수 있었으나 변량효과(random effect) 모형으로 분석하였을 때는 유의하지 않은 결과를 나타냄을 알 수 있었다(표 3-7).

표 3-7. NADs와 TCA의 효과 비교

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Bauer 등 (2009)	Venlafaxine vs TCA	Response	16		Odds ratio	Random effect	1.22 (95% CI 0.96, 1.54)
	Venlafaxine vs TCA	Response	16		Odds ratio	conditional maximum likelihood method	1.21 (95% CI 1.03, 1.43)
	Venlafaxine vs TCA	Remission	7		Odds ratio	Random effect	1.06 (95% CI 0.74, 1.63)
	Venlafaxine vs TCA	Remission	7		Odds ratio	conditional maximum likelihood method	1.05 (95% CI 0.77, 1.63)
Nakagawa 등 (2009)	Milnacipran vs TCA	Response (6-12주)		537	Odds ratio	Random effect	0.87 (95% CI 0.59, 1.30)
	Milnacipran vs TCA	Remission (6-12주)		537	Odds ratio	Random effect	0.82 (95% CI 0.57, 1.19)
	Milnacipran vs TCA	Depression Scale end point score (6-12주)		820	Std. Mean difference	Random effect	0.07 (95% CI -0.07, 0.21)
Nakagawa 등 (2008)	Milnacipran vs TCAs	response at acute phase		297	Risk ratio	random model	0.95 (0.80, 1.13)
Smith 등 (2002)	Venlafaxine vs TCA	effect size	9	579	Relative Risk	pooled random model	-0.13 (95% CI -0.33, 0.09)
	Venlafaxine vs TCA	response rates	8		odds ratio	pooled random model	1.29 (95% CI 0.89, 1.85)
	Venlafaxine vs TCA	Remission rates	1		odds ratio	pooled random model	1.03 (95% CI 0.46, 2.32)
van den Broek 등 (2009)	Venlafaxine vs TCA	response rate	7	947	odds ratio	pooled random model	0.8776 (95% CI 0.6623, 1.1626)
Watamabe 등 (2008)	Mirtazapine vs TCA	acute phase Response (6 weeks)	9	1501	Relative Risk	random model	0.96 (95% CI 0.85, 1.07)
	Mirtazapine vs TCA	acute phase Remission (6 weeks)	9	1501	Relative Risk	random model	0.9 (95% CI 0.73, 1.11)

3.2.2.2. 약물치료중단(discontinuation)

TCA와 SSRI의 비교에서 부작용으로 인한 중단에 대한 결과는 유의한 차이를 보이는 연구 건수가 좀 더 높은 비율을 보였고, 효과로 인한 중단에서는 유의한 차이를 보이는 결과가 없었다. 결국 부작용이나 효과로 인한 약물중단을 모두 포함(overall drop out)하여 확인하였을 때, 유의한 차이가 있는 연구와 없는 연구의 건수가 유사한 경향을 나타낼 수 있었다.

전체 약물중단의 결과를 13개 연구, 31건에서 살펴보면, SSRI가 TCA에 비해 약물중단이 적게 나타남을 확인할 수 있었다(Anderson, 2000; Anderson 등, 2005(random effect model); Barbui 등, 2001; Steffen 등, 1997). Anderson 등(2005)에서는 고정효과 모형(fixed effect model)으로 분석하였을 경우는 유의한 차이가 없었으나, 변량효과 모형(random effect model)을 사용하였을 때 유의하게 SSRI의 약물중단이 TCA보다 적었다. Sertraline과 imipramine을 비교한 연구에서 확인할 때 sertraline이 유의하게 적은 약물중단을 보임을 알 수 있었다(Cipriani 등, 2010; de Lima 등, 2009). 또한 Bech 등(2000) 연구에서는 fluoxetine 과 TCA의 비교에 대하여 미국에서 수행된 연구와 수행되지 않은 연구를 결과로 제시하였다. 결론은 미국연구에서만 fluoxetine 의 약물중단이 유의하게 적은 것으로 확인되었고, 비미국연구를 메타 분석한 결과 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. Hotof 등(1997)은 SSRI와 TCA를 비교할 때 TCA를 old TCA와 newer TCA, heterocyclics로 나누어 분석하였다. 이 연구에서 old TCA는 Amitriptyline, imipramine이 포함되었고, clomipramine, desipramine, dothiepin, doxepin, nortriptyline은 newer TCA로, amineptine, bupropion, maprotiline, mianserin, nomifensine, trazodone은 heterocyclics으로 분류하였다. 본 연구에서는 bupropion과 trazodone은 NADs로 분류하였고 나머지 약물은 TCA로 분류되어 있다. Hotof 등(1997) 연구 결과 old TCA와 비교하였을 경우에만 유의하게 SSRI의 약물중단이 적음을 파악할 수 있었고 newer TCA, heterocyclics과 SSRI를 비교하였을 때 유의한 차이가 없음을 확인할 수 있었다. 따라서 분류한 세 가지를 모두 합하여 TCA와 SSRI를 비교하였을 때는 SSRI가 유의하게 약물중단이 적게 나타났다(표 3-8).

11개 연구에서 23건의 결과를 확인하였을 때, 부작용으로 인한 약물중단은 좀 더 많은 연구에서 SSRI가 TCA에 비해 유의하게 약물중단이 적음을 확인할 수 있었다(Anderson, 2000; Anderson, 1998; Anderson 등, 1995; montgomery 등, 1995; Montgomery 등, 1994; MacGillivray 등, 2003; Steffen 등,

1997). Bech 등(2000)의 연구에서는 전체약물중단의 결과와 동일하게 미국연구를 분석한 결과에서만 유의하게 SSRI의 약물중단이 적은 결과를 나타냈고, 비미국연구에서는 그렇지 않았다(표 3-9).

<표 3-10>와 같이 효과부족으로 인한 약물중단을 9개의 연구에서 18건을 확인한 결과 유의한 차이를 보이는 결과는 나타나지 않았다(Anderson, 2000; Anderson, 1998; Anderson 등, 1995; Bech 등, 2000; Cipriani 등, 2010; Cipriani 등, 2009; Montgomery 등, 1995; Montgomery 등, 1994; Steffen 등, 1997).

표 3-8. TCA와 SSRI의 전체 약물중단(overall discontinuation) 비교

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Anderson (2000)	SSRI vs TCA	Overall drop outs	95	10,553	Relative Risk	fixed effect	0.88 (95% CI 0.83, 0.93)
Anderson (1998)	SSRI vs TCA	Overall drop outs	22	1484	Relative Risk	random model	0.88 (95% CI 0.75, 1.03)
Anderson 등 (1995)	SSRI vs TCA	discontinuation	62	6029	Risk ratio	Fixed effect model	0.90 (95% CI 0.84, 0.97)
	SSRI vs TCA	discontinuation	62	6029	Odds ratio	Random effect	0.87(95% CI 0.75, 1.00)
Barbui 등 (2001)	AMI vs SSRI	Drop out	40	4706	Peto odds ratio	Random effect	0.86 (95% CI 0.75-0.98)
Bech 등 (2000)	Fluoxetine vs TCA	discontinuation (any reason) (미국연구)	11	1634	odds ratio	fixed effect	0.64 (95% CI 0.52, 0.80)
	Fluoxetine vs TCA	discontinuation (any reason) (비미국연구)	14	673	odds ratio	fixed effect	1.16 (95% CI 0.78, 1.70)
Cipriani 등 (2010)	Sertraline vs Amitriptyline	failure to complete (any cause)	7	1457	odds ratio	M-H, random model	0.94 (95% CI 0.74, 1.18)
	Sertraline vs Clomipramine	failure to complete (any cause)	2	272	odds ratio	M-H, random model	0.55 (95% CI 0.29, 1.07)
	Sertraline vs Desimipramine	failure to complete (any cause)	1	77	odds ratio	M-H, random model	0.71 (95% CI 0.28, 1.75)
	Sertraline vs Dothiepin	failure to complete (any cause)	1	207	odds ratio	M-H, random model	1.54 (95% CI 0.69, 3.45)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
	Sertraline vs Imipramine	failure to complete (any cause)	5	641	odds ratio	M-H, random model	0.62 (95% CI 0.40, 0.96)
	Sertraline vs Nortriptyline	failure to complete (any cause)	1	210	odds ratio	M-H, random model	0.84 (95% CI 0.47, 1.50)
Ciprani 등 (2009)	Fluoxetine vs TCA	Failure to complete (total)	47	4136	Petto Odds Ratio	fixed model	0.78 (95% CI 0.68, 0.89)
	Fluoxetine vs Maprotiline	Failure to complete (total)	4	351	Petto Odds Ratio	fixed model	1.75 (95% CI 0.93, 3.30)
	Fluoxetine vs Mianserine	Failure to complete (total)	2	93	Petto Odds Ratio	fixed model	0.67 (95% CI 0.27, 1.70)
	Fluoxetine vs Amineptine	Failure to complete (total)	2	232	Petto Odds Ratio	fixed model	0.71 (95% CI 0.37, 1.38)
Cipriani 등 (2008)	Sertraline vs TCA	Acceptability (all cause dropout rate)	17	2207	Relative Risk	Random effect	0.83 (99% CI 0.66, 1.04)
de Lima 등 (2009)	Sertraline vs Imipramine	number of drop outs	1	270	Risk ratio	random model	0.47 (95% CI 0.30, 0.75)
Hotopf 등 (1997)*	SSRI vs overall TCA	drop outs	94	8,618	Odds ratio	fixed effects model	0.86 (95% CI 0.78, 0.94)
	SSRI vs overall TCA	drop outs	94	8,618	Relative risk	fixed effects model	0.91 (95% CI 0.86, 0.96)
	SSRI vs old Tricyclics	drop outs	51	4,807	Odds ratio	fixed effects model	0.82 (95% CI 0.72, 0.92)
	SSRI vs old Tricyclics	drop outs	51	4,807	Relative risk	fixed effects model	0.88 (95% CI 0.82, 0.94)
	SSRI vs Newer Tricyclics	drop outs	24	2,676	Odds ratio	fixed effects model	0.89 (95% CI 0.74, 1.06)
	SSRI vs Newer Tricyclics	drop outs	24	2,676	Relative risk	fixed effects model	0.92 (95% CI 0.81, 1.03)
	SSRI vs hetero Tricyclics	drop outs	17	1,168	Odds ratio	fixed effects model	1.02 (95% CI 0.78, 1.35)
	SSRI vs hetero Tricyclics	drop outs	17	1,168	Relative risk	fixed effects model	1.02 (95% CI 0.83, 1.25)

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Mac-Gillivray 등 (2003)	SSRI vs TCA	withdrawing from treatment for any reason	6	2375	relative risk	fixed effects model	0.76 (95% CI 0.68, 0.90)
Omori 등 (2009)	Fluvoxamine vs TCA	drop out (any reason)	27	1949	Relative Risk	random model	0.99 (95% CI 0.87, 1.12)
	Fluvoxamine vs Heterocyclics	drop out (any reason)	5	247	Relative Risk	random model	0.67 (95% CI 0.33, 1.35)
Steffen 등 (1997)	SSRI vs TCA	Drop-out due to adverse event or lack of efficacy, all studies	33	4423	common risk difference	random model	0.048 (95% CI 0.012, 0.085)

표 3-9. TCA와 SSRI의 효과부족으로 인한 약물중단(discontinuation due to lack of efficacy) 비교

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Anderson(2000)	SSRI vs TCA	failure drop outs	82	9406	Relative Risk	fixed effect	1.10 (95% CI 0.95, 1.28)
Anderson(1998)	SSRI vs TCA	Drop outs due to treatment failure	19	1132	Relative Risk	random model	1.13 (95% CI 0.84, 1.51)
Anderson 등(1995)	SSRI vs TCA	discontinuation due to failure	52	5446	Risk ratio	Fixed effect model	1.11 (95% CI 0.91, 1.36)
	SSRI vs TCA	discontinuation due to failure	52	5446	Odds ratio	Random effect	1.13 (95% CI 0.90, 1.42)
Bech 등 (2000)	Fluoxetine vs TCA	discontinuation (lack of efficacy) (미국연구)	11	1634	odds ratio	fixed effect	1.27 (95% CI 0.88, 1.82)
	Fluoxetine vs TCA	discontinuation (lack of efficacy) (비미국연구)	14	673	odds ratio	fixed effect	1.06 (95% CI 0.54, 2.10)
Cipriani 등 (2010)	Sertraline vs Amitriptyline	failure to complete (due to inefficacy)	7	1457	odds ratio	M-H, random model	1.48 (95% CI 0.92, 2.38)
	Sertraline vs Clomipramine	failure to complete (due to inefficacy)	1	166	odds ratio	M-H, random model	1.02 (95% CI 0.06, 16.66)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
	Sertraline vs Imipramine	failure to complete (due to inefficacy)	2	258	odds ratio	M-H, random model	0.57 (95% CI 0.23, 1.40)
	Sertraline vs Nortriptyline	failure to complete (due to inefficacy)	1	210	odds ratio	M-H, random model	1.0 (95% CI 0.06, 16.20)
Ciprani 등 (2009)	Fluoxetine vs TCA	Failure to complete (Inefficacy)	32	2894	Peto Odds Ratio	fixed model	1.28 (95% CI 0.96, 1.69)
	Fluoxetine vs Maprotiline	Failure to complete (Inefficacy)	3	209	Peto Odds Ratio	fixed model	3.01 (95% CI 0.73, 12.41)
	Fluoxetine vs Mianserine	Failure to complete (Inefficacy)	1	53	Peto Odds Ratio	fixed model	2.18 (95% CI 0.40, 11.74)
	Fluoxetine vs Amineptine	Failure to complete (Inefficacy)	1	63	Peto Odds Ratio	fixed model	1.04 (95% CI 0.20, 5.49)
Montgomery 등 (1995)	SSRI vs TCA	efficacy 부족으로 인한 discontinuation rate	67	6852	Odds ratio	Random effect	1.09 (95% CI 0.91, 1.32)
	SSRI vs TCA	efficacy 부족으로 인한 discontinuation rate	67	6852	Risk difference	Random effect	-0.1% (95% CI -4.5%, 4.2%)
Montgomery 등 (1994)	SSRI vs TCA	efficacy 부족으로 인한 discontinuation rate	45	4481	Odds ratio	Random effect	1.18 (95% CI 0.89, 1.57)
Steffen 등 (1997)	SSRI vs TCA	Drop-out due to lack of efficacy, all studies	33	4423	common risk difference	random model	-0.007 (95% CI -0.020, 0.006)

표 3-10. TCA와 SSRI의 부작용으로 인한 약물중단(discontinuation due to side effect) 비교

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Anderson (2000)	SSRI vs TCA	side effect drop outs	95	10,553	Relative Risk	fixed effect	0.73 (95% CI 0.67, 0.80)
Anderson (1998)	SSRI vs TCA	Drop outs due to adverse effects	21	1228	Relative Risk	random model	0.66 (95% CI 0.50, 0.87)
	SSRI vs TCA	Discontinuation due to adverse event	19	1,132	Risk difference	Pooled random model	-4.9% (95% CI -8.1%, -1.7%)

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Anderson 등 (1995)	SSRI vs TCA	discontinuation due to side effect	60	5694	Risk ratio	Fixed effect model	0.75 (95% CI 0.66, 0.84)
	SSRI vs TCA	discontinuation due to side effect	60	5694	Odds ratio	Random effect	0.68 (95% CI 0.58, 0.79)
Bech 등 (2000)	Fluoxetine vs TCA	discontinuation (adverse event) (미국연구)	11	1634	odds ratio	fixed effect	0.47 (95% CI 0.36, 0.62)
	Fluoxetine vs TCA	discontinuation (adverse event) (비미국연구)	14	673	odds ratio	fixed effect	1.25 (95% CI 0.64, 2.46)
Cipriani 등 (2010)	Sertraline vs Amitriptyline	failure to complete (side effects)	7	147	odds ratio	M-H, random model	0.74 (95% CI 0.55, 1.01)
	Sertraline vs Clomipramine	failure to complete(side effects)	4	344	odds ratio	M-H, random model	0.62 (95% CI 0.25, 1.49)
	Sertraline vs Desimpramine	failure to complete (side effects)	1	77	odds ratio	M-H, random model	0.44 (95% CI 0.13, 1.48)
	Sertraline vs Imipramine	failure to complete (side effects)	4	586	odds ratio	M-H, random model	0.94 (95% CI 0.29, 3.12)
	Sertraline vs Nortriptyline	failure to complete (side effects)	1	210	odds ratio	M-H, random model	1.07 (95% CI 0.53, 2.14)
Cipriani 등 (2009)	Fluoxetine vs TCA	Failure to complete (side effect)	39	3630	Peto Odds Ratio	fixed model	0.54 (95% CI 0.45, 0.64)
	Fluoxetine vs Maprotiline	Failure to complete (side effect)	3	209	Peto Odds Ratio	fixed model	0.54 (95% CI 0.16, 1.83)
	Fluoxetine vs Mianserine	Failure to complete (side effect)	1	53	Peto Odds Ratio	fixed model	1.04 (95% CI 0.24, 4.64)
	Fluoxetine vs Amineptine	Failure to complete (side effect)	2	232	Peto Odds Ratio	fixed model	0.61 (95% CI 0.22, 1.69)
Montgomery 등 (1995)	SSRI vs TCA	side effect로 인한 discontinuation rate	67	6852	Odds ratio	Random effect	0.70 (95% CI 0.61, 0.79)
	SSRI vs TCA	side effect로 인한 discontinuation rate	67	6852	Risk difference	Random effect	-7.9% (95% CI -16.2%, -0.4%)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Montgomery 등 (1994)	SSRI vs TCA	side effect로 인한 discontinuation rate	45	4481	Odds ratio	Random effect	0.68 (95% CI 0.57, 0.80)
Mac-Gillivray 등 (2003)	SSRI vs TCA	withdrawing from treatment due to side effects	7	2,567	relative risk	fixed effects model	0.73 (95% CI 0.60, 0.88)
Omori 등 (2009)	Fluvoxamine vs TCA	drop out (side-effect)	24	1772	Relative Risk	random model	0.82 (95% CI 0.66, 1.03)
	Fluvoxamine vs Heterocyclics	drop out (side-effect)	5	247	Relative Risk	random model	0.84 (95% CI 0.39, 1.81)
Steffen 등 (1997)	SSRI vs TCA	Drop-out due to adverse event, all studies	34	4477	common risk difference	random model	0.053 (95% CI 0.021, 0.085)

SSRI와 NADs의 약물중단에 관한 결과에서 전체 약물중단은 <표 3-11>에서와 같이 7개 연구, 22건의 결과가 최종 산출되었다. 두 건에서 유의한 차이를 보였는데 sertraline이 mirtazapine보다 적은 약물 중단의 유의한 차이를 보였고(Cipriani 등, 2010), fluoxetine 과 reboxetine을 비교하였을 때 fluoxetine의 적은 약물중단이 유의한 차이를 나타냈다(Cipriani 등, 2009).

7개 연구 16건의 부작용으로 인한 중단 결과에서는 3건에서만 유의한 차이를 나타냈는데, venlafaxine과 SSRI에서 SSRI가 낮은 중단을 보였다(Bauer 등, 2009). 또한 Cipriani 등(2010)의 연구에서 sertraline과 mirtazapine, sertraline과 venlafaxine의 각각 비교하였을 때 두 건 모두 sertraline이 적은 약물중단을 보이는 유의한 차이를 나타냈다(표 3-12).

<표 3-13>의 6개 연구, 29건에서 효과부족으로 인한 중단 또한 venlafaxine과 SSRI를 비교하였을 때 venlafaxine의 약물중단이 적은 결과 1건에서 유의한 차이를 보였다(Bauer 등, 2009).

표 3-11. SSRI와 NADs의 부작용으로 인한 약물중단(discontinuation due to side effect)비교

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Bauer 등 (2009)	Venlafaxine vs SSRI	drop out (side effect)	30		Odds ratio	fixed effect	1.45 (95% CI 1.23, 1.70)

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Cipriani 등(2010)	Sertraline vs Bupropion	Failure to complete (due to side effect)	3	727	odds ratio	M-H, random model	1.48 (95% CI 0.43, 5.01)
	Sertraline vs Mirtazapine	Failure to complete (due to side effect)	2	596	odds ratio	M-H, random model	0.35 (95% CI 0.17, 0.74)
	Sertraline vs nefazodone	Failure to complete (due to side effect)	1	160	odds ratio	M-H, random model	0.58 (95% CI 0.24, 1.39)
	Sertraline vs Reboxetine	Failure to complete (due to side effect)	2	72	odds ratio	M-H, random model	2.00 (95% CI 0.11, 36.64)
	Sertraline vs Tianeptine	Failure to complete (due to side effect)	1	212	odds ratio	M-H, random model	1.43 (95% CI 0.23, 8.73)
	Sertraline vs trazodone	Failure to complete (due to side effect)	2	340	odds ratio	M-H, random model	1.99 (95% CI 0.97, 4.07)
	Sertraline vs Venlafaxine	Failure to complete (due to side effect)	5	611	odds ratio	M-H, random model	0.33 (95% CI 0.17, 0.64)
Cipriani 등 (2009)	Fluoxetine vs Bupropion	Failure to complete (side effect)	1	123	Peto Odds Ratio	fixed model	0.64 (95% CI 0.18, 2.31)
	Fluoxetine vs Duloxetine	Failure to complete (side effect)	1	103	Peto Odds Ratio	fixed model	0.38 (95% CI 0.08, 1.78)
	Fluoxetine vs Milnacipram	Failure to complete (side effect)	2	490	Peto Odds Ratio	fixed model	1.46 (95% CI 0.75, 2.84)
	Fluoxetine vs Mirtazapine	Failure to complete (side effect)	2	265	Peto Odds Ratio	fixed model	0.82 (95% CI 0.41, 1.65)
	Fluoxetine vs nefazodone	Failure to complete (side effect)	3	243	Peto Odds Ratio	fixed model	0.73 (95% CI 0.30, 1.76)
	Fluoxetine vs Reboxetine	Failure to complete (side effect)	1	168	Peto Odds Ratio	fixed model	0.57 (95% CI 0.20, 1.63)
	Fluoxetine vs Tianeptine	Failure to complete (side effect)	3	830	Peto Odds Ratio	fixed model	1.13 (95% CI 0.71, 1.80)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
	Fluoxetine vs trazodone	Failure to complete (side effect)	3	110	Peto Odds Ratio	fixed model	0.65 (95% CI 0.21, 2.03)
	Fluoxetine vs Venlafaxine	Failure to complete (side effect)	10	2036	Peto Odds Ratio	fixed model	0.76 (95% CI 0.57, 1.03)
Nakagawa 등(2009)	Milnacipran vs SSRI	drop out due to adverse event		1173	Odds ratio	Random effect	0.71 (95% CI 0.48, 1.04)
Nakagawa 등(2008)	Milnacipran vs SSRI	leaving the trial early due to adverse events		120	Risk ratio	random model	0.74 (95% CI 0.53, 1.04)
	SSRI vs Venlafaxine	discontinuation (because of adverse events)		4,772	Relative Risk	random effects model	1.21 (95% CI 0.90, 1.62)
Gartlehner 등 (2005)	SSRI vs Mirtazapine	discontinuation (because of adverse events)		4,772	Relative Risk	random effects model	1.49 (95% CI 0.79, 2.81)
	SSRI vs Bupropion	discontinuation (because of adverse events)		4,772	Relative Risk	random effects model	1.08 (95% CI 0.53, 2.18)
Omori 등 (2009)	Fluvoxamine vs SNRI	drop out (side effect)	3	241	Relative Risk	random model	2.18 (95% CI 0.67, 7.11)
	Fluvoxamine vs NADs	drop out (side effect)	5	643	Relative Risk	random model	0.89 (95% CI 0.54, 1.40)
Watamabe 등 (2008)	Mirtazapine vs SSRI	drop out (side effect)	11	2604	Relative Risk	random model	1.22 (95% CI 0.87, 1.73)

표 3-12. SSRI와 NADs의 전체 약물중단(overall discontinuation) 비교

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Bauer 등 (2009)	Venlafaxine vs SSRI	overall drop out rate	31		Odds ratio	fixed effect	1.06 (95% CI 0.95, 1.19)
	Sertraline vs Bupropion	Failure to complete (any cause)	3	727	odds ratio	M-H, random model	1.42 (95% CI 1.02, 1.99)
Cipriani 등 (2010)	Sertraline vs Mirtazapine	Failure to complete (any cause)	2	596	odds ratio	M-H, random model	0.68 (95% CI 0.47, 0.99)
	Sertraline vs Nefazodone	Failure to complete (any cause)	1	160	odds ratio	M-H, random model	1.15 (95% CI 0.60, 2.21)

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
	Sertraline vs Reboxetine	Failure to complete (any cause)	1	49	odds ratio	M-H, random model	0.57 (95% CI 0.12, 2.71)
	Sertraline vs Tianeptine	Failure to complete (any cause)	1	212	odds ratio	M-H, random model	1.12 (95% CI 0.49, 2.54)
	Sertraline vs Trazodone	Failure to complete (any cause)	2	340	odds ratio	M-H, random model	1.31 (95% CI 0.80, 2.14)
	Sertraline vs Venlafaxine	Failure to complete (any cause)	5	611	odds ratio	M-H, random model	0.58 (95% CI 0.25, 1.34)
	Fluoxetine vs Bupropion	Failure to complete (total)	1	123	Petto Odds Ratio	fixed model	1.15 (95% CI 0.52, 2.52)
	Fluoxetine vs Duloxetine	Failure to complete (total)	1	103	Petto Odds Ratio	fixed model	1.09 (95% CI 0.46, 2.60)
	Fluoxetine vs Milnacipram	Failure to complete (total)	2	490	Petto Odds Ratio	fixed model	0.93 (95% CI 0.63, 1.38)
	Fluoxetine vs Mirtazapine	Failure to complete (total)	2	265	Petto Odds Ratio	fixed model	0.86 (95% CI 0.52, 1.44)
Ciprani 등 (2009)	Fluoxetine vs Nefazodone	Failure to complete (total)	2	118	Petto Odds Ratio	fixed model	0.39 (95% CI 0.14, 1.06)
	Fluoxetine vs Reboxetine	Failure to complete (total)	2	421	Petto Odds Ratio	fixed model	0.61 (95% CI 0.40, 0.94)
	Fluoxetine vs Tianeptine	Failure to complete (total)	3	830	Petto Odds Ratio	fixed model	0.96 (95% CI 0.69, 1.33)
	Fluoxetine vs Trazodone	Failure to complete (total)	3	110	Petto Odds Ratio	fixed model	0.46 (95% CI 0.21, 1.03)
	Fluoxetine vs Venlafaxine	Failure to complete (total)	10	2036	Petto Odds Ratio	fixed model	0.94 (95% CI 0.76, 1.15)
Nakagawa 등(2009)	Milnacipran vs SSRI	drop out		1196	Odds ratio	Random effect	0.97 (95% CI 0.74, 1.26)
Omori 등(2009)	Fluvoxamine vs SNRI	drop out (any reason)	5	386	Relative Risk	random model	1.04 (95% CI 0.71, 1.54)
	Fluvoxamine vs NADs	drop out (any reason)	4	643	Relative Risk	random model	1.00 (95% CI 0.74, 1.35)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Watamabe 등(2008)	Mirtazapine vs SSRI	drop out (any reason)	11	2327	Relative Risk	random model	1.07 (95% CI 0.92, 1.26)
Weinmann 등(2008) ¹⁾	Venlafaxin vs SSRI	tolerability		-	risk ratio	random model	1.05 (95% CI 0.93, 1.20)

주: 1) 환자수에 대한 구체적인 언급없음

표 3-13. SSRI와 NADs의 효과부족으로 인한 약물중단(discontinuation due to lack of efficacy) 비교

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Bauer 등 (2009)	Venlafaxine vs SSRI	drop out (inefficacy)	25		Odds ratio	fixed effect	0.70 (95% CI 0.55, 0.90)
Cipriani 등 (2010)	sertraline vs Bupropion	Failure to complete (due to inefficacy)	3	727	odds ratio	M-H, random model	1.07 (95% CI 0.50, 2.28)
	Sertraline vs nefazodone	Failure to complete (due to inefficacy)	1	160	odds ratio	M-H, random model	4.88 (95% CI 0.23, 103.18)
	Sertraline vs Reboxetine	Failure to complete (due to inefficacy)	1	49	odds ratio	M-H, random model	0.33 (95% CI 0.01, 8.59)
	Sertraline vs Tianeptine	Failure to complete (due to inefficacy)	1	212	odds ratio	M-H, random model	0.62 (95% CI 0.10, 3.81)
	Sertraline vs trazodone	Failure to complete (due to inefficacy)	2	340	odds ratio	M-H, random model	0.64 (95% CI 0.23, 1.81)
	Sertraline vs Venlafaxine	Failure to complete (due to inefficacy)	1	147	odds ratio	M-H, random model	0.68 (95% CI 0.18, 2.50)
	Cipriani 등 (2009)	Fluoxetine vs Bupropion	Failure to complete (Inefficacy)	1	123	Peto Odds Ratio	fixed model
Fluoxetine vs Duloxetine		Failure to complete (Inefficacy)	1	103	Peto Odds Ratio	fixed model	3.81 (95% CI 0.56, 25.87)
Fluoxetine vs Milnacipram		Failure to complete (Inefficacy)	2	490	Peto Odds Ratio	fixed model	1.19 (95% CI 0.69, 2.02)

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
	Fluoxetine vs Mirtazapine	Failure to complete (Inefficacy)	2	265	Peto Odds Ratio	fixed model	2.28 (95% CI 0.64, 8.10)
	Fluoxetine vs nefazodone	Failure to complete (Inefficacy)	2	118	Peto Odds Ratio	fixed model	0.13 (95% CI 0.01, 2.15)
	Fluoxetine vs Reboxetine	Failure to complete (Inefficacy)	2	421	Peto Odds Ratio	fixed model	0.96 (95% CI 0.49, 1.87)
	Fluoxetine vs Tianeptine	Failure to complete (Inefficacy)	3	830	Peto Odds Ratio	fixed model	0.81 (95% CI 0.41, 1.60)
	Fluoxetine vs trazodone	Failure to complete (Inefficacy)	2	70	Peto Odds Ratio	fixed model	0.23 (95% CI 0.04, 1.19)
	Fluoxetine vs Venlafaxine	Failure to complete (Inefficacy)	10	2036	Peto Odds Ratio	fixed model	1.32 (95% CI 0.87, 1.99)
Nakagawa 등(2009)	Milnacipran vs SSRI	drop out due to inefficacy		1143	Odds ratio	Random effect	0.99 (95% CI 0.66, 1.48)
	SSRI vs Venlafaxine	discontinuation (because of lack of efficacy)		4,772	Relative Risk	random effects model	0.70 (95% CI 0.47, 1.03)
Gartlehner 등(2005)	SSRI vs Mirtazapine	discontinuation (because of lack of efficacy)		4,772	Relative Risk	random effects model	0.82 (95% CI 0.24, 2.86)
	SSRI vs Bupropion	discontinuation (because of lack of efficacy)		4,772	Relative Risk	random effects model	0.77 (95% CI 0.42, 1.43)

NADs와 TCA의 비교에서 4개 연구 5건의 전체 약물중단 결과에서 venlafaxine이 TCA와 비교하여 적은 약물중단을 나타내는 결과가 유의한 차이를 나타냈다(표 3-14).

5개 연구, 6건의 부작용으로 인한 중단에서는 venlafaxine과 TCA, milnacipran과 TCA를 비교하였을 때, 각각 venlafaxine과 milnacipran이 적은 약물중단을 나타내는 유의한 차이를 보였다(표 3-15).

효과부족으로 인한 약물중단에 대해서는 2개 연구 3건의 결과 중 유의한 차이가 발견되지 않았다(표 3-16).

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 3-14. NADs와 TCA의 전체 약물중단(overall discontinuation) 비교

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Bauer 등 (2009)	Venlafaxine vs TCA	overall drop out rate	15		Odds ratio	fixed effect	0.77 (95% CI 0.65, 0.90)
	Venlafaxine vs TCA	overall drop out rate	15		risk difference	fixed effect	-0.03 (95% CI 0.00, -0.07)
Nakagawa 등 (2009)	Milnacipran vs TCA	drop out		795	Odds ratio	Random effect	0.99 (95% CI 0.62, 1.33)
van den Broek 등 (2009)	Venlafaxine vs TCA	withdrawal rate (all cause)	7	947	odds ratio	pooled random model	1.21 (95% CI 0.89, 1.64)
Watamabe 등 (2008)	Mirtazapine vs TCA	drop out (any reason)	7	1166	Relative Risk	random model	0.87 (95% CI 0.70, 1.08)

표 3-15. NADs와 TCA의 부작용으로 인한 약물중단(discontinuation due to side effect) 비교

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Bauer 등 (2009)	Venlafaxine vs TCA	drop out (side effect)	16		Odds ratio	fixed effect	0.76 (95% CI 0.61, 0.94)
	Venlafaxine vs TCA	drop out (side effect)	16		risk differenc e	fixed effect	-0.01 (95% CI -0.04, 0.01)
Nakagawa 등 (2009)	Milnacipran vs TCA	drop out due to adverse event		756	Odds ratio	Rando m effect	0.55 (95% CI 0.35, 0.85)
Nakagawa 등 (2008)	Milnacipran vs TCAs	leaving the trial early due to adverse events		104	Risk ratio	random model	0.61 (95% CI 0.42, 0.88)
van den Broek 등 (2009)	Venlafaxine vs TCA	withdrawal rate (side effects)	7	947	odds ratio	pooled random model	1.26 (95% CI 0.82, 1.94)
Watamabe 등 (2008)	Mirtazapine vs TCA	drop out (side effect)	8	1266	Relative Risk	random model	0.68 (95% CI 0.45, 1.03)

표 3-16. NADs와 TCA의 효과부족으로 인한 약물중단(discontinuation due to lack of efficacy) 비교

연구	비교대안	효과지표	연구 (건)	환자수 (명)	효과 측정단위	분석 모델	메타분석 결과
Bauer 등(2009)	Venlafaxine vs TCA	drop out (inefficacy)	15		Odds ratio	fixed effect	1.07 (95% CI 0.78, 1.47)
	Venlafaxine vs TCA	drop out (inefficacy)	15		risk difference	fixed effect	0.00 (95% CI -0.02, 0.02)
Nakagawa 등 (2009)	Milnacipran vs TCA	drop out due to inefficacy		902	Odds ratio	Random effect	1.27 (95% CI 0.82, 1.99)

3.2.2.3. 자살

자살 관련 결과에 관하여 TCA와 SSRI, SSRI와 NADs를 비교한 문헌은 Cipriani 등(2010) 1건이었으며, NADs와 TCA를 비교한 문헌은 한 건도 없었다. 자살에 관련된 모든 결과에서 각 군 간에 유의한 차이는 없었다(표 3-17 ~ 표 3-18). 위약군 (placebo)과 비교하였을 때 유의한 차이가 있는 결과를 확인할 수 있었다.

표 3-17. TCA와 SSRI의 자살 관련 비교

연구	비교대안	효과지표	연구 수	환자수	효과측정 단위	분석 모델	메타분석 결과
Cipriani 등 (2010)	Sertraline vs Amitriptyline	suicide attempted	1	187	odds ratio	M-H, random model	0.33 (95% CI 0.01, 8.29)
	Sertraline vs Clomipramine	suicide attempted	1	166	odds ratio	M-H, random model	2.08 (95% CI 0.18, 23.34)
	Sertraline vs imipramine	suicide completed	1	154	odds ratio	M-H, random model	0.09 (95% CI 0.00, 1.85)

표 3-18. SSRI와 NADs의 자살 관련 비교

연구	비교대안	효과지표	연구 수	환자수	효과측정 단위	분석 모델	메타분석 결과
Cipriani 등 (2010)	sertraline vs Bupropion	suicide attempted	1	239	odds ratio	M-H, random model	0.33 (95% CI 0.01, 8.26)
	Sertraline vs Mirtazapine	suicide attempted	1	346	odds ratio	M-H, random model	0.20 (95% CI 0.01, 4.29)

3.2.3. 질평가 결과

AMSTAR 결과를 평가하는 방법에 대해 합의된 바는 없으나 김수영 등(2011)에서는 yes 개수를 기준으로 0-3개는 low, 4-7개는 moderate, 8-11개는 high로 보는 것이 적절하다고 하였다. NA는 총점에서 제외하는 것이 원칙이나 현재 yes의 개수로 count하는 방법에선 결과적으로는 큰 의미가 없다고 볼 수 있다. 각각의 문헌에 대해 AMSTAR 도구를 사용하여 질평가를 수행한 결과는 <표 3-19>와 같다. 본 연구에서는 총 24건의 최종선정 문헌에 대하여 질평가 수행 결과 문헌의 질이 low로 평가된 경우는 없었고, moderate는 9건 high는 15건으로 나타났다.

표 3-19. 선행 체계적 문헌고찰들의 AMSTAR를 이용한 질 평가 결과

연구	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	예의 개수
Anderson(2000)	예	예	아니오	아니오	아니오	예	아니오	예	예	예	아니오	6
Anderson(1998)	예	아니오	아니오	아니오	아니오	예	아니오	예	예	예	아니오	5
Anderson 등(1995)	예	예	아니오	아니오	아니오	예	예	예	예	예	아니오	7
Barbui 등(2001)	예	예	예	아니오	아니오	예	예	예	예	예	예	9
Bauer 등(2009)	예	예	예	예	아니오	예	예	예	예	예	예	10
Bech 등(2000)	예	대답불가	아니오	예	아니오	예	아니오	예	예	아니오	예	6
Cipriani 등(2010)	예	예	예	예	예	예	예	예	예	예	아니오	10
Cipriani 등(2009)	예	예	예	예	예	예	예	예	예	아니오	아니오	9
Cipriani 등(2008)	예	예	예	예	아니오	예	예	예	예	예	예	10
de Lima 등(2009)	예	예	예	예	예	예	예	예	아니오	아니오	아니오	8
Gartlehner 등(2005)	예	예	예	예	대답불가	예	예	예	예	대답불가	예	9
Hansen 등(2005)	예	예	예	예	예	예	예	예	예	대답불가	예	10
Hotopf 등(1996)	예	대답불가	아니오	예	대답불가	아니오	예	예	예	예	예	7
MacGillivray 등(2003)	예	예	예	예	예	예	예	예	예	대답불가	예	10
Montgomery 등(1994)	대답불가	예	예	예	아니오	예	예	예	예	아니오	아니오	7
Montgomery 등(1995)	대답불가	대답불가	예	예	아니오	예	예	예	예	아니오	아니오	6
Nakagawa 등(2009)	예	예	예	예	예	예	예	예	예	예	예	11
Nakagawa 등 (2008)	예	예	예	아니오	대답불가	예	예	예	예	예	아니오	8
Omori 등(2009)	예	예	예	아니오	대답불가	예	예	예	예	아니오	아니오	7
Smith 등(2002)	예	예	예	아니오	대답불가	예	예	예	예	예	아니오	8
Steffen 등(1997)	예	예	예	아니오	대답불가	예	예	예	아니오	아니오	아니오	6
van den Broek 등(2009)	예	예	예	아니오	대답불가	예	예	예	예	아니오	아니오	7
Watamabe 등(2008)	예	예	예	아니오	대답불가	예	예	예	예	예	아니오	8
Weinmann 등(2008)	예	예	예	예	대답불가	예	예	예	예	아니오	아니오	8

자료원: Shea 등, 2009

Q1: Was an 'a priori' design provided?

Q2: Was there duplicate study selection and data extraction?

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

-
- Q3: Was a comprehensive literature search performed?
Q4: Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?
Q5: Was a list of studies (included and excluded) provided?
Q6: Were the characteristics of the included studies provided?
Q7: Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?
Q8: Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?
Q9: Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?
Q10: Was the likelihood of publication bias assessed?
Q11: Was the conflict of interest stated?

4. 항우울제 사용현황

4.1. 자료원 및 연구대상

4.1.1. 자료원

2006년 1월~2008년 12월(3년) 사이 전국 의료기관 방문한 건강보험심사평가원 청구자료를 이용하였다.

진료기간 : 2006.1 ~ 2008.12월 (2009.3 심사까지)
 보험자 : 건강보험, 의료급여
 의료기관 : 종합전문병원, 종합병원, 병원, 의원
 요양종별 : 01(종합전문병원), 11(종합병원), 21(병원), 28(요양병원), 31(의원)
 진료형태 : 의과입원, 의과외래, 정신과낮병동, 정신과입원, 정신과외래
 상병 처리기준 : 주상병 or 부상병 (추가 부상병 10개)
 F06.32, F31.3, F31.4, F32*, F33*, F341, F38.1, F41.2
 청구형태 : 전체 (추가청구 제외)

건강보험자료의 각 데이터셋에 따른 포함 변수는 아래와 같다.

- 명세서
 - 명세서키, 보험자코드, 환자 동일식별대체키, 주민번호 앞 7자리, 요양종별코드, 요양기관대체키, 서식코드, 주상병, 부상병, 요양개시일자, 진료과목코드, 내원일수, 요양일수, 초진횟수, 초진가산횟수, 재진횟수, 재진가산횟수, 원외처방일수, 심결요양급여비용총액, 심결본인부담금, 심결보험자부담금, 심결CT총액, 심결MRI총액, 수진자연령, 성별, 가산율, 최초입원일자, 시도코드, 의료급여종별코드, 청구형태코드, 청구구분, 심사년월
- 수진자상병
 - 명세서키, 일련번호, 상병코드, 청구형태코드, 심사년월
- 진료내역
 - 명세서키, 줄번호, 항코드, 목코드, 분류유형코드, 분류코드, 단가, 일일투여량 또는 실시횟수, 총투여일수 또는 실시횟수, 금액, 1_2구분, 요양종별코드, 진료예외구분코드, 청구형태코드, 심사년월

○ 처방전상세내역

- 명세서키, 처방전교부번호, 처방전일련번호, 줄번호, 분류유형코드, 분류코드, 1회투약량, 1일투약량, 총투여일수 또는 실시횟수, 단가, 금액, 일반명코드, 청구형태코드

4.1.2. 연구대상

4.1.2.1. 우울증 환자특성 및 항우울제 처방양상 파악을 위한 연구대상

○ 선정기준

2006년 1월~2008년 12월 사이 우울증 진단을 받고 항우울제를 처방받은 18세 이상 85세 미만 환자를 대상으로 하였다.

○ 제외기준

- 1회 이상 보건기관 진료받은 환자, 1회 이상 의료급여로 청구된 환자
- 1회 이상 서면청구 또는 진단명 기준 환자군(Diagnosis Related Group, DRG) 청구된 환자

4.1.2.2. 항우울제 투약순응도 양상 분석을 위한 연구대상

○ 선정기준

- 2006년 1월~2008년 12월 사이 우울증 진단을 받은 환자
 - : '우울증 진단'은 주상병명과 제 1~9부상병에 다음 상병명을 포함하는 경우로 정의함; F32.x(우울증 에피소드), F33.x(재발성 우울증), F34.1(기분부전증), F41.2(혼합형 불안우울장애), F38.1(기타 재발성 기분[정동] 장애)
- 2007년 1월~2008년 6월 사이에 항우울제를 처방받은 18세 이상 85세 미만 환자
- 2007년 1월~2008년 6월 사이 첫 항우울제 처방이전 최소 1년 이내에 우울증으로 1회 이상 입원 또는 2회 이상 외래 방문한 사람을 대상으로 함

○ 제외기준

- 1회 이상 보건기관 진료받은 환자, 1회 이상 의료급여로 청구된 환자
- 1회 이상 서면청구 또는 DRG청구된 환자

4.2. 항우울제 분류

문헌검토 및 연구진 논의, 임상 참여연구진 자문을 거쳐 연구대상약물을 정리하였다(표 4-1). 참고한 자료는 WHO-ATC 분류, IMS 데이터의 약효군 분류, 복지부 분류코드 및 건강보험심사평가원 약가파일 등이었다. 단, 'Others'군은 항우울제 처방양상 분석시 처방건수가 미미하여, 순응도 분석시에는 제외하였다.

표 4-1. 항우울제 대상약물

분류	성분명	WHO-ATC classification code
TCA	Amitriptyline	N06AA09
	Clomipramine	N06AA04
	Dothiepin	ATC 코드 없음
	Doxepin	N06AA12
	Imipramine	N06AA02
	Nortryptiline (nortriptyline)	N06AA10
	Amoxapine	N06AA17
	Maprotiline	N06AA21
	Quinupramine	N06AA23
	Mianserin	N06AX03
SSRI	Citalopram	N06AB04
	Escitalopram	N06AB10
	Fluoxetine	N06AB03
	Fluvoxamine	N06AB08
	Paroxetine	N06AB05
	Sertraline	N06AB06
	Setiptilin	ATC 코드 없음
NADs	Milnacipran	N06AX17
	Trazodone	N06AX05
	Venlafaxine	N06AX16
	Nefazodone	N06AX05
	Bupropion	N06AX12
	Mirtazapine	N06AX11
	Tianeptine	N06AX14
Others	Medifoxamine	N06AX13
	Moclobemide	N06AG02

4.3. 통계분석

4.3.1. 우울증 환자 기초특성 파악

우울증 진단을 받은 환자의 성별 및 연령군(18-29세, 30-39세, 40-49세, 50-59세, 60-69세, 70-85세)에 따른 분포를 파악하였다.

4.3.2. 우울증 환자의 진료비 및 항우울제 처방양상 파악

현황자료 분석시 항우울제 처방양상은 명세서 건을 분석단위로 하였다.

입원 및 외래여부에 따라 의료기관 종별, 진료과목별, 의료기관 소재지에 따른 분포를 파악하였다. 또한 입원 및 외래여부에 따라 성별, 연령군별, 의료기관 종별, 진료과목별, 의료기관 소재지별로 우울증 환자에 대한 심결요양급여비용 총액을 산출하였다. 이는 우울증 진단명이 주상병 및 11개 부상병에 적어도 하나 이상 포함되어 있는 명세서건에 대한 비용과 주상병명에만 우울증 진단명이 포함된 명세서건으로 나누어 각각 파악하였다.

각 명세서에서 항우울제의 단일약물투여(monotherapy)와 복합약물투여(polytherapy)로 나누어 약효군별 처방양상을 파악하였다. 입원 및 외래여부에 따라 성별, 연령군별, 의료기관 종별, 진료과목별, 의료기관 소재지별로 처방된 약효군 차이를 분석하였다. 각 특성에 따른 차이에 대한 통계분석으로 카이제곱검정, 피셔의 정확검정, t-검정 등을 사용하였다.

4.4. 항우울제 사용현황 분석결과

4.4.1. 연구대상자 특성

서면청구나 DRG 청구건을 제외한 2006년부터 2008년까지 3년간 전체 환자수는 2,888,063명, 명세서는 186,378,396건이었다. 이 환자군에서 한번이라도 우울증 진단을 받고 항우울제를 처방받은 18세 이상 85세 미만 환자의 자료를 추출하기 위해 dataset을 구축하였다(그림 4-1). 한번이라도 의료급여로 청구되었거나 요양병원을 방문한 사람에 대한 명세서와 한번이라도 서면청구 되었거나 DRG로 청구된 환자는 제외하였다. 이들의 경우 약값이 무료이거나 싼 의료급여의 경우와 같이 편의가 발생할 우려가 있어 김남순 등(2008)과 같은 기존 투약순응도 연구들에서 보통 제외된다. 기준에 따라 제외된 대상군에서 한번이라도 우울증을 진단받았던 환자에 대한 명세서를 추출하고, 18세 이상 85세 미만의 환자를 대상군으로 하였다. 또한 동일 명세서 내 동일 상품명에 중복으로 청구된 경우 가장 긴 처방일을 남기고 중복건을 제거하여 1,563,186명의 환자, 13,399,537건의 명세서를 최종 분석 dataset으로 하였다.

<표 4-2>와 같이 추출된 대상자의 특성을 살펴보면 전체 대상자 수는 1,563,186명으로 남성이 33.4%, 여성이 66.6%로 여성이 높은 비중을 차지하였다. 연령별로는 50-59세까지 연령이 증가할수록 대상자의 비중이 높아졌으며, 50-59세가 전체의 21.6%로 가장 높은 비중을 차지하였다. 60-69세부터 다시 비율이 낮아지는 경향을 보였고 이는 성별에 따라 큰 차이는 보이지 않았다.

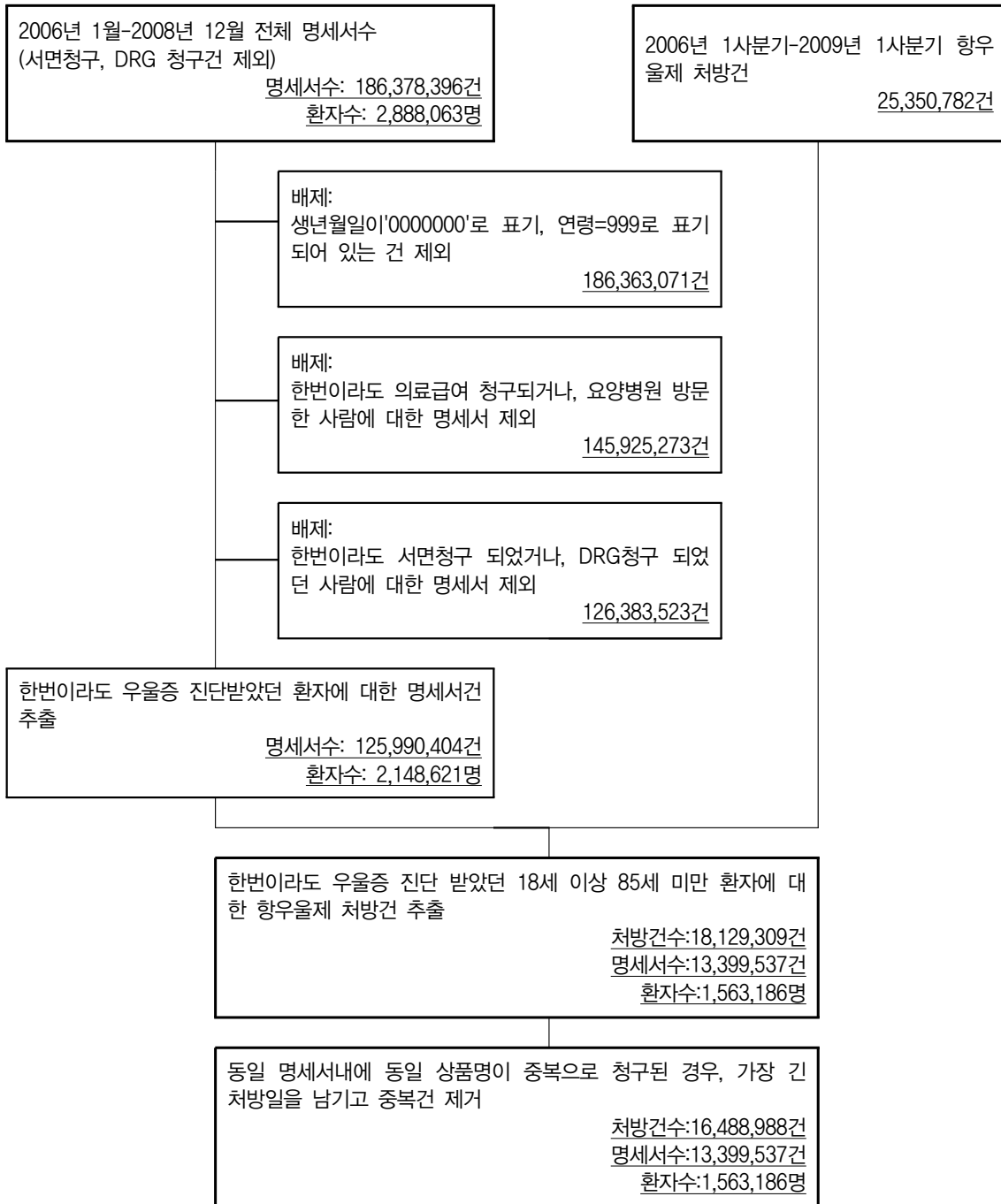


그림 4-1. 현황분석을 위한 Dataset 구축 Flowchart

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 4-2. 성별, 연령별 대상자 특성(2006 ~ 2008)

나이	전체		남성		여성	
	환자수(명)	비율(%)	환자수(명)	비율(%)	환자수(명)	비율(%)
18-29세	165,615	10.6	59,387	11.4	106,228	10.2
30-39세	223,007	14.3	75,810	14.5	147,197	14.1
40-49세	320,878	20.5	106,879	20.5	213,999	20.5
50-59세	337,244	21.6	106,898	20.5	230,346	22.1
60-69세	298,359	19.1	101,537	19.4	196,822	18.9
70-84세	218,083	13.9	71,578	13.7	146,505	14.1
계	1,563,186	100.0	522,089	100.0	1,041,397	100.0

4.4.2. 항우울제 사용현황 결과

4.4.2.1. 항우울제 청구건수

입원, 외래 진료유형별로 살펴본 결과 2006-2008년(3년간) 입원건수가 419,951건(3.13%), 외래가 12,979,586건(96.87%)으로 2006년 1사분기부터 2009년 1사 분기에 대부분이 외래진료를 통하여 항우울제를 처방받은 것으로 나타났다(표 4-3).

표 4-3. 성별, 연령별 청구건수(2006 ~ 2008)

구분		전체		입원		외래	
		명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)
성별	남성	4,589,241	34.2	200,187	47.7	4,389,054	33.8
	여성	8,810,296	65.8	219,764	52.3	8,590,532	66.2
연령	18-29세	996,523	7.4	27,977	6.7	968,546	7.5
	30-39세	1,671,416	12.5	41,830	10.0	1,629,586	12.6
	40-49세	2,547,909	19.0	70,908	16.9	2,477,001	19.1
	50-59세	2,920,688	21.8	89,704	21.4	2,830,984	21.8
	60-69세	2,965,044	22.1	95,705	22.8	2,869,339	22.1
	70-84세	2,297,957	17.1	93,827	22.3	2,204,130	17.0
	계	13,399,537	100.0	419,951	100.0	12,979,586	100.0

요양종별 청구건수를 살펴본 결과 의원에서의 비중이 전체의 약 65.4%로 가장 높았으며 종합병원, 종합전문병원, 병원 순으로 나타났다. 입원의 경우는 종합병원에서의 비중이 36.2%로 가장 높았으며 병원, 종합전문병원, 의원 순으로 나타났다(표 4-4).

표 4-4. 요양종별 청구건수(2006 ~ 2008)

요양종별	전체		입원		외래	
	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)
종합전문	1,528,982	11.4	88,674	21.1	1,440,308	11.1
종합병원	2,197,941	16.4	152,043	36.2	2,045,898	15.8
병원	907,905	6.8	139,569	33.2	768,336	5.9
의원	8,764,709	65.4	39,665	9.4	8,725,044	67.2
계	13,399,537	100.0	419,951	100.0	12,979,586	100.0

진료과목별로 청구건수를 살펴본 결과 정신과를 통한 청구건수가 전체의 58.4%로 가장 높았다. 이는 입원과 외래에서도 동일하였으며 그 뒤로 내과 순으로 높은 청구건수를 보였다(표 4-5).

표 4-5. 진료과목별 청구건수(2006 ~ 2008)

진료과목	전체		입원		외래	
	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)
일반의	1,176,552	8.8	12,342	2.9	1,164,210	9.0
내과	2,018,015	15.1	121,951	29.0	1,896,064	14.6
신경과	1,167,657	8.7	37,099	8.8	1,130,558	8.7
정신과	7,830,075	58.4	149,529	35.6	7,680,546	59.2
기타	1,207,238	9.0	99,030	23.6	1,108,208	8.5
계	13,399,537	100.0	419,951	100.0	12,979,586	100.0

4.4.2.2. 항우울제의 비용

항우울제의 비용은 전체 분석기간에 해당하는 2006년부터 2008년까지 3년간의 분석을 수행하였고, 환자 1인당 평균값과 중앙값을 확인하였다.

2006년-2008년의 항우울제를 처방받은 우울증 환자의 심결요양급여비용 총액은 약 1조 5,301억 원이었으며 입원비용은 약 8,453억 원, 외래비용은 약 6,848억 원으로 입원비용이 약 1.23배 높았다. 항우울제를 처방받은 우울증 환자의 1인당 평균비용은 114천원이고 중앙값은 3만원이었다(표 4-6). 3년간 항우울제를 처방받은 환자의 각각 연도별 비용을 살펴보면 2006년 약 4,401억 원, 2007년 5,108억 원, 2008년 5,793억 원으로 2006년부터 2008년까지 증가추세를 보였다. 연간 평균 비용은 약 5,100억 원 정도임을 알 수 있다(표 4-7).

항우울제를 처방받은 우울증 환자의 성별에 따른 비용을 살펴보면, 남성이 약 6,655억 원(43.49%), 여성이 8,646억 원(56.51%)으로 전체 비용 중 여성의 비중이 높게 나타났다. 그러나 환자 1인당 평균비용은 남성이 14만 5천원으로 여성의 9만 8천원보다 많고, 중앙값도 남성이 3만 1천원으로 여성의 2만 9천원보다 많음을 알 수 있다. 여성의 청구건수가 65.80%인데 반하여 비용은 56.51%를 차지하는 것으로도 알 수 있듯이 여성 환자가 비중은 높았지만 남성에 비하여 1인당 비용은 낮은 것으로 나타났다(표 4-8).

환자연령에 따른 비용은 '60-69세'가 약 3,662억 원으로 가장 많은 비용을 차지하였고, 다음으로 '50-59세'와 '70-84세'가 약 3,300억 원, 3,100억 원으로 높은 비용을 차지하였다. 환자 1인당 평균 비용은 '70-84세', '60-69세', '50-59세'의 순서로 각각 13만 5천원, 12만 4천원, 11만 3천원 순으로 높은 비용을 보인다(표 4-9).

진료과목별로 살펴보면, 정신과가 약 6,440억 원(42.09%)으로 가장 많은 비용을 보임을 알 수 있고, 다음으로 내과 약 3,883억 원(25.38%), 신경과 1,256억 원(8.21%) 순서임을 확인할 수 있었다. 정신과, 내과, 신경과의 진료과목이 전체 비용에서 차지하는 비율이 75.67%로 높은 비율을 보임을 알 수 있다(표 4-10).

지역별로 항우울제를 처방받은 우울증 환자의 비용을 살펴보면 서울이 약 4,478억 원으로 가장 많았고, 다음으로 경기(약 2,887억 원), 부산(약 1,378억 원) 순이므로 나타났다(표 4-11).

요양종별 비용은 종합병원이 약 5,128억 원, 종합전문이 약 4,282억 원이었고 의원 약 3,463억 원, 병원 약 2,428억 원 순서로 많은 비용을 차지하였다(표 4-12).

표 4-6. 항우울제를 처방받은 우울증 환자의 입원, 외래 비용(2006 ~ 2008)

단위: 천원

구분	심결요양급여비용총액			심결본인부담금			심결보험자부담금		
	합계	평균	중앙값	합계	평균	중앙값	합계	평균	중앙값
입원	845,260,492	2,013	1,407	170,175,786	405	295	672,206,003	1,601	1,088
외래	684,847,931	53	28	226,396,543	17	10	456,500,132	35	19
계	1,530,108,422	114	30	396,572,328	30	10	1,128,706,136	84	20

표 4-7. 항우울제 처방받은 우울증 환자의 연도별 비용(2006 ~ 2008)

단위: 천원

연도		심결요양급여비용총액			심결본인부담금			심결보험자부담금		
		합계	평균	중앙값	합계	평균	중앙값	합계	평균	중앙값
2006	입원	233,263,606	1,941	1,295	44,186,850	368	252	188,401,251	1,568	1,026
	외래	206,791,874	64	37	68,121,135	21	12	138,111,977	43	24
	총비용	440,055,480	-	-	112,307,986	-	-	326,513,228	-	-
2007	입원	277,009,256	2,021	1,439	53,464,403	390	291	222,624,040	1,625	1,131
	외래	233,748,265	46	26	77,100,311	15	10	155,996,166	35	19
	총비용	510,757,521	-	-	130,564,714	-	-	378,620,206	-	-
2008	입원	334,987,629	2,057	1,469	72,524,533	446	348	261,180,712	1,605	1,098
	외래	244,307,793	46	26	81,175,096	15	9	162,391,989	31	18
	총비용	579,295,422	-	-	153,699,629	-	-	423,572,701	-	-

표 4-8. 항우울제를 처방받은 우울증 환자의 성별에 따른 비용(2006 ~ 2008)

단위: 천원

성별		심결요양급여비용총액			심결본인부담금			심결보험자부담금		
		합계	평균	중앙값	합계	평균	중앙값	합계	평균	중앙값
남성	입원	409,869,993	2,047	1,478	80,449,326	402	302	326,546,393	1,631	1,140
	외래	255,616,361	58	30	82,424,280	19	10	171,245,690	39	20
	계	665,486,354	145	31	162,873,606	35	11	497,792,083	108	21
여성	입원	435,390,498	1,981	1,332	89,726,460	408	287	345,659,610	1,573	1,027
	외래	429,231,569	50	28	143,972,263	17	10	285,254,442	33	19
	계	864,622,068	98	29	233,698,723	27	10	630,914,052	72	19

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 4-9. 항우울제를 처방받은 우울증 환자의 연령에 따른 비용(2006 ~ 2008)

단위: 천원

구분		심결요양급여비용총액			심결본인부담금			심결보험자부담금		
		합계	평균	중앙값	합계	평균	중앙값	합계	평균	중앙값
18-29세	입원	48,440,805	1,731	1,308	10,485,682	375	286	37,948,583	1,356	1,014
	외래	60,774,844	63	39	20,181,985	21	12	40,584,870	42	26
	계	109,215,649	110	40	30,667,667	31	13	78,533,453	79	27
30-39세	입원	69,025,344	1,650	1,247	14,682,477	351	270	54,329,242	1,299	967
	외래	92,497,846	57	36	30,489,301	19	12	61,994,888	38	25
	계	161,523,190	97	37	45,171,778	27	12	116,324,130	70	25
40-49세	입원	124,597,019	1,757	1,263	25,272,054	356	266	99,274,929	1,400	982
	외래	128,575,754	52	32	43,630,273	18	11	84,909,497	34	21
	계	253,172,773	99	33	68,902,327	27	11	184,184,426	72	22
50-59세	입원	181,028,909	2,018	1,402	35,554,396	396	285	145,004,683	1,616	1,089
	외래	148,985,559	53	28	50,083,500	18	10	98,519,934	35	19
	계	330,014,468	113	29	85,637,896	29	10	243,524,617	83	19
60-69세	입원	216,578,627	2,263	1,522	41,997,736	439	311	173,362,156	1,811	1,176
	외래	149,667,245	52	24	48,449,024	17	8	100,322,674	35	17
	계	366,245,872	124	25	90,446,760	31	9	273,684,830	92	17
70-84세	입원	205,589,787	2,191	1,502	42,183,440	450	328	162,286,409	1,730	1,148
	외래	104,346,683	47	22	33,562,459	15	7	701,688,270	32	15
	계	309,936,470	135	23	75,745,900	33	8	863,974,679	101	15

표 4-10. 항우울제를 처방받은 우울증 환자의 진료과목에 따른 비용(2006 ~ 2008)

단위: 천원

진료과목	심결요양급여비용총액			심결본인부담금			심결보험자부담금			
	합계	평균	중앙값	합계	평균	중앙값	합계	평균	중앙값	
일반의	입원	11,725,314	950	969	2,645,367	214	208	9,079,948	736	752
	외래	35,955,907	31	18	9,459,033	8	5	26,496,017	23	13
	계	47,681,222	41	19	12,104,400	10	5	35,575,965	30	13
내과	입원	270,229,742	2,216	1,321	46,691,516	383	244	222,254,869	1,822	1,047
	외래	118,032,004	62	12	31,995,497	17	4	85,231,983	45	8
	계	388,261,746	192	12	78,687,013	39	5	307,486,852	152	8
신경과	입원	77,269,753	2,083	1,531	18,865,502	509	403	58,038,037	1,564	1,113
	외래	48,290,206	5	13	20,053,076	18	8	27,969,270	25	7
	계	125,559,959	108	14	38,918,579	33	8	86,007,306	74	8
정신과	입원	208,571,018	1,395	1,362	47,812,898	320	297	160,387,895	1,073	1,052
	외래	435,423,307	57	37	147,604,853	19	12	287,282,769	37	25
	계	643,994,325	82	37	195,417,751	25	12	447,670,664	57	25
일반 외과	입원	30,491,523	2,963	1,621	4,884,276	475	246	25,546,425	2,482	1,346
	외래	2,904,701	45	13	587,557	9	3	2,305,462	36	10
	계	33,396,224	447	14	5,471,833	73	3	27,851,887	372	11
정형 외과	입원	62,284,253	2,975	1,814	13,197,805	630	397	48,822,962	2,332	1,400
	외래	7,602,632	36	17	2,561,895	12	5	4,971,867	23	12
	계	69,886,886	298	19	15,759,700	67	6	53,794,830	230	13
신경 외과	입원	67,565,876	2,703	1,582	13,447,673	538	353	53,900,692	2,157	1,203
	외래	9,761,446	36	13	3,616,549	13	5	6,050,132	22	9
	계	77,327,322	260	14	17,064,222	57	5	59,950,824	201	10
흉부 외과	입원	13,342,052	6,160	3,391	1,873,869	865	620	11,444,223	5,284	2,716
	외래	266,431	46	13	82,914	14	5	182,368	32	9
	계	13,608,483	1,716	23	1,956,783	247	11	11,626,591	1,466	13
산부 인과	입원	11,387,031	2,558	1,782	1,483,908	333	253	9,903,123	2,224	1,499
	외래	1,399,844	106	14	254,387	19	6	1,145,457	87	9
	계	12,786,875	724	25	1,738,295	98	12	11,048,580	626	15
재활 의학과	입원	62,157,709	3,261	2,652	13,384,183	702	587	48,545,034	2,546	2,052
	외래	7,357,387	76	21	3,063,159	32	11	4,211,405	44	13
	계	69,515,096	300	32	16,447,341	142	12	52,756,439	455	18
가정 의학과	입원	7,318,213	1,376	1,072	1,515,475	285	231	5,777,050	1,086	820
	외래	5,326,017	26	12	2,231,425	11	5	3,070,029	15	8
	계	12,644,230	61	12	3,746,901	18	5	8,847,079	42	8
기타	입원	22,852,245	33,235	24,425	4,357,051	6,389	4,691	18,455,245	26,811	19,465
	외래	12,497,069	4,175	3,376	4,878,057	877	690	7,560,539	3,291	2,681
	계	35,349,314	14,120	9,430	9,235,108	2,958	1,985	26,015,784	11,150	7,330

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 4-11. 항우울제 처방받은 우울증환자의 지역별 비용(2006 ~ 2008)

단위: 천원

지역		심결요양급여비용총액			심결본인부담금			심결보험자부담금		
		합계	평균	중앙값	합계	평균	중앙값	합계	평균	중앙값
서울	입원	247,954,837	2,592	1,594	47,547,337	497	332	200,249,572	2,093	1,240
	외래	199,885,357	64	33	70,324,648	23	12	129,450,144	42	22
	계	447,840,195	140	34	117,871,985	37	12	329,699,716	103	22
부산	입원	73,796,281	2,027	1,449	14,853,192	408	298	58,923,513	1,618	1,129
	외래	64,002,949	56	31	20,789,603	18	11	43,201,029	38	21
	계	137,799,230	117	32	35,642,795	30	11	102,124,542	87	22
인천	입원	31,265,482	1,934	1,404	6,493,052	402	299	24,684,790	1,527	1,079
	외래	26,323,018	48	27	8,373,208	15	9	17,822,387	32	18
	계	57,588,500	101	27	14,866,261	26	9	42,507,177	75	19
대구	입원	43,046,549	1,951	1,394	9,194,362	417	306	33,852,187	1,534	1,073
	외래	37,927,252	46	26	12,779,763	15	9	25,147,489	30	17
	계	80,973,801	95	27	21,974,125	26	10	58,999,676	69	18
광주	입원	32,348,535	1,684	1,331	7,201,897	375	296	25,146,637	1,309	1,026
	외래	21,227,680	53	30	7,523,938	19	11	13,703,742	34	20
	계	53,576,215	128	32	14,725,836	35	11	38,850,380	93	21
대전	입원	33,936,761	2,192	1,442	6,872,487	444	309	27,064,274	1,748	1,106
	외래	26,928,722	45	26	9,006,944	15	9	17,921,779	30	18
	계	60,865,483	98	27	15,879,431	26	10	44,986,052	73	18
울산	입원	22,136,863	1,902	1,406	4,200,436	361	270	17,548,098	1,507	1,090
	외래	13,912,538	63	32	4,402,473	20	11	9,382,083	43	21
	계	36,049,401	156	34	8,602,909	37	11	26,930,181	116	23
경기	입원	160,329,798	2,042	1,443	32,443,626	413	304	127,483,684	1,624	1,111
	외래	128,335,965	54	31	40,775,615	17	10	87,179,863	37	21
	계	288,665,762	118	32	73,219,241	30	10	214,663,547	88	22
강원	입원	28,063,876	1,948	1,304	5,357,317	372	248	22,479,502	1,560	1,016
	외래	19,632,494	48	25	6,449,567	16	8	13,011,947	32	17
	계	47,696,369	112	25	11,806,884	28	9	35,491,449	84	17
충북	입원	20,566,446	1,727	1,374	4,553,439	382	305	15,932,174	1,338	1,052
	외래	18,744,630	44	26	5,862,711	14	8	12,789,175	30	18
	계	39,311,076	89	26	10,416,150	24	8	28,721,349	65	18
충남	입원	26,022,559	1,518	1,244	5,461,667	319	260	20,439,463	1,192	963
	외래	26,219,125	41	25	8,340,182	13	8	17,808,385	28	17
	계	52,241,684	79	25	13,801,848	21	8	38,247,848	58	17
전북	입원	22,544,750	1,644	1,163	4,606,828	336	236	17,683,908	1,289	904
	외래	22,950,052	42	25	7,294,650	135	8	15,414,346	28	17
	계	45,494,803	82	25	11,901,478	21	8	33,098,254	60	18
전남	입원	25,510,751	1,501	1,122	5,008,715	295	217	20,145,186	1,185	874
	외래	16,499,955	43	20	4,927,495	13	6	11,421,388	30	13
	계	42,010,706	105	21	9,936,210	25	6	31,566,574	79	13
경북	입원	30,148,462	1,549	1,383	6,398,133	329	283	23,292,233	1,197	1,067
	외래	27,535,476	47	25	8,681,204	15	8	18,639,103	32	18
	계	57,683,937	95	26	15,079,337	25	8	41,931,336	69	18
경남	입원	38,981,496	1,498	1,274	8,262,409	318	273	30,458,095	1,171	978
	외래	25,658,189	44	25	7,986,967	14	8	17,550,384	30	17
	계	64,639,684	107	26	16,249,376	27	9	48,008,479	80	18
제주	입원	8,607,046	1,676	1,227	1,720,888	335	260	6,822,688	1,328	942
	외래	9,064,529	48	27	2,877,575	15	9	6,076,888	32	18
	계	17,671,575	91	27	4,598,463	24	9	12,899,576	66	19

표 4-12. 항우울제 처방받은 우울증 환자의 요양종별 비용(2006 ~ 2008)

단위: 천원

요양종별	심결요양급여비용총액			심결본인부담금			심결보험자부담금			
	합계	평균	중앙값	합계	평균	중앙값	합계	평균	중앙값	
종합 전문	입원	276,888,613	3,123	1,898	51,533,071	581	381	225,269,235	2,540	1,499
	외래	151,287,278	105	47	60,362,116	42	26	90,855,641	63	18
	계	428,175,890	280	52	111,895,187	73	29	316,124,876	207	21
종합 병원	입원	340,174,893	2,237	1,479	66,816,038	439	299	270,903,038	1,782	1,146
	외래	172,651,908	84	36	60,327,205	29	16	110,682,003	54	19
	계	512,826,801	233	43	127,143,243	58	18	381,585,041	174	22
병원	입원	190,992,478	1,368	1,313	43,407,103	311	290	147,252,075	1,055	1,014
	외래	51,763,421	67	41	17,535,147	23	15	34,003,453	44	26
	계	242,755,899	267	54	60,942,250	67	19	181,255,528	200	34
의원	입원	37,204,507	938	896	8,419,574	212	196	28,781,654	726	691
	외래	309,145,324	35	27	88,172,075	10	8	220,959,036	25	19
	계	346,349,831	40	27	96,591,649	11	8	249,740,690	28	19

4.4.2.3. 항우울제 처방양상

항우울제 처방 양상을 살펴보면 항우울제의 분류별 명세서 건수는 단일요법에서는 TCA가 40.21%로 가장 많았고, SSRI가 25.96%로 두 번째로 높은 비율을 보였다. 그 다음으로 NADs, Others의 순서를 보였다. 병용요법에서는 SSRI+NADs가 5.79%로 가장 많았고, TCA+SSRI, TCA+NADs가 5.37%, 3.21%로 각각 나타났다(표 4-13).

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 4-13. 항우울제 처방양상별 3년간(2006 ~ 2008) 명세서 건수

	처방양상	명세서 건수(N)	비율(%)
단일요법	TCA	5,387,822	40.21
	SSRI	3,478,390	25.96
	NADs	2,390,256	14.19
	Others	28,587	3.75
병용요법	TCA+SSRI	719,804	5.37
	TCA+NADs	463,669	3.21
	TCA+Others	5,045	0.27
	SSRI+NADs	796,953	5.79
	SSRI+Others	969	0.14
	NADs+Others	3,467	0.14
	3+ or more	124,575	0.97
	계	13,399,537	100.00

방문형태별 양상에서는 단일요법에서 입원, 외래 동일하게 TCA(30.15%, 40.53%), SSRI(25.18%, 25.98%), NADs(24.82%, 13.84%) 순서로 높은 비율을 보였고, 병용요법에서도 SSRI+NADs(8.69%, 5.70%), TCA+SSRI(3.34%, 5.44%), TCA+NADs(3.07%, 3.22%)의 순서로 입원, 외래 동일하게 나타났다(표 4-14).

표 4-14. 방문형태별 항우울제 처방양상(2006 ~ 2008)

처방양상	방문형태				
	입원		외래		
	명세서 건수(N)	비율(%)	명세서 건수(N)	비율(%)	
단일요법	TCA	126,604	30.15	5,261,218	40.53
	SSRI	105,729	25.18	3,372,661	25.98
	NADs	115,752	24.82	2,274,504	13.84
	Others	247	2.61	28,340	3.79
병용요법	TCA+SSRI	14,039	3.34	705,765	5.44
	TCA+NADs	14,263	3.07	449,406	3.22
	TCA+Others	51	0.30	4,994	0.27
	SSRI+NADs	37,651	8.69	759,302	5.70
	SSRI+Others	33	0.20	936	0.14
	NADs+Others	65	0.21	3,402	0.14
	3+ or more	5,517	1.44	119,058	0.96
	계	419,951	100.00	12,979,586	100.00

2006년-2008년의 연도별 항우울제 처방양상을 보면, 단일요법에서 TCA군은 44.10%, 40.45%, 37.62%로 시간이 지날수록 비율이 감소하였고, SSRI(24.99%, 26.07%, 26.47%)와 NADs(14.71%, 14.30%, 13.77%)는 상대적으로 처방비율이 증가함을 볼 수 있었다. 병용요법에서는 가장 높은 비율을 차지하는 SSRI+NADs군이 2006년-2008년 각각 5.20%, 5.84%, 6.11%로 증가하는 경향을 보였고, 그 다음으로 높은 비율을 보이는 TCA+SSRI군(5.05%, 5.49%, 5.48%)과 TCA+NADs(3.21%, 3.25%, 3.18%)군은 연도별로 유사한 양상을 보였다(표 4-15).

표 4-15. 연도별 항우울제 처방양상(2006 ~ 2008)

처방양상	연도						
	2006년도		2007년도		2008년도		
	명세서 건수(N)	비율(%)	명세서 건수(N)	비율(%)	명세서 건수(N)	비율(%)	
단일요법	TCA	1,485,442	44.10	1,842,903	40.45	2,059,477	37.62
	SSRI	841,826	24.99	1,187,668	26.07	1,448,896	26.47
	NADs	537,415	14.71	788,291	14.30	1,064,550	13.77
	Others	8,699	1.41	10,119	3.12	9,769	5.72
병용요법	TCA+SSRI	170,030	5.05	250,022	5.49	299,752	5.48
	TCA+NADs	113,672	3.21	158,550	3.25	191,447	3.18
	TCA+Others	2,163	0.21	1,721	0.25	1,161	0.32
	SSRI+NADs	178,499	5.20	273,041	5.84	345,413	6.11
	SSRI+Others	462	0.09	365	0.14	142	0.16
	NADs+Others	1,087	0.13	1,162	0.13	1,218	0.16
	3+ or more	29,191	0.90	42,643	0.98	52,741	1.02
계	3,368,486	100.00	4,556,485	100.00	5,474,566	100.00	

의료기관 종별로 처방된 항우울제의 처방양상은 <표 4-16>와 같다. 종합전문병원에서 가장 단일요법에서 많이 이용된 약물군은 SSRI(34.08%)이었고, TCA와 NADs군이 27.29%, 21.12%로 그 다음을 차지하였다. 병용요법에서는 SSRI+NADs의 병용치료가 7.73%로 가장 높은 빈도를, TCA+SSRI와 TCA+NADs가 1.66%, 1.99%로 높은 빈도를 보였다. 이와 달리 종합병원, 병원, 의원에서 가장 많이 처방된 약물은 TCA군(32.89%, 35.50%, 44.79%)이었고, 다음으로 SSRI(29.87%, 25.60%, 23.60%)와 NADs군(17.41%, 18.85%, 11.69%)임을 알 수 있다. 병용요법에서는 종합병원과 병원에서는 종합전문병원과 같이 SSRI+NADs(7.80%, 6.35%)의 병용요법이 가장 높은 빈도를 차지한 반면, 의원에서는 TCA+SSRI(6.67%)의 병용요법

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

이 가장 높은 빈도를 보였다.

이러한 항우울제의 처방양상을 성별로 구분하여 살펴보았지만 성별로 처방양상이 크게 다르지 않았다. 처방양상은 단일요법에서 TCA, SSRI, NADs군 순서로, 병용요법에서 SSRI+NADs, TCA+SSRI, TCA+NADs군의 순서로 높은 비율을 보임을 알 수 있었다(표 4-17).

표 4-16. 의료기관 종별 항우울제 처방양상(2006 ~ 2008)

처방양상	의료기관종별								
	종합전문		종합병원		병원		의원		
	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	
단 일 요 법	TCA	417,323	27.29	722,818	32.89	322,264	35.50	3,925,417	44.79
	SSRI	521,006	34.08	656,547	29.87	232,404	25.60	2,068,433	23.60
	NADs	390,300	21.12	495,996	17.41	225,828	18.85	1,278,132	11.69
	Others	5,116	4.48	3,707	5.06	1,525	6.11	18,239	3.05
병 용 요 법	TCA+SSRI	30,503	1.99	68,431	3.11	36,303	4.00	584,567	6.67
	TCA+NADs	31,481	1.66	55,019	2.02	24,920	2.33	352,249	3.87
	TCA+Others	813	0.42	584	0.47	111	0.41	3,537	0.18
	SSRI+NADs	125,813	7.73	178,749	7.80	58,684	6.35	433,707	4.89
	SSRI+Others	208	0.46	175	0.25	55	0.11	531	0.06
	NADs+Others	597	0.29	362	0.28	77	0.09	2,431	0.08
	3+ or more	5,822	0.47	15,553	0.83	5,734	0.66	97,466	1.13
계	1,528,982	100.00	2,197,941	100.00	907,905	100.00	8,764,709	100.00	

표 4-17. 성별 항우울제 처방양상(2006 ~ 2008)

처방양상	성별				
	남성		여성		
	명세서 건수(N)	비율(%)	명세서 건수(N)	비율(%)	
단일요법	TCA	1,792,694	39.06	3,595,128	40.81
	SSRI	1,207,539	26.31	2,270,851	25.77
	NADs	879,198	15.66	1,511,058	13.42
	Others	10,810	3.62	17,777	3.82
병용요법	TCA+SSRI	231,743	5.05	488,061	5.54
	TCA+NADs	157,268	3.20	306,401	3.22
	TCA+Others	1,738	0.25	3,307	0.28
	SSRI+NADs	268,083	5.69	528,870	5.84
	SSRI+Others	357	0.14	612	0.14
	NADs+Others	1,364	0.14	2,103	0.14
	3+ or more	38,447	0.88	86,128	1.02
	계	4,589,241	100.00	8,810,296	100.00

진료과목별로 처방된 항우울제는 정신과에서 59.94%로 TCA계열 약물이 가장 높았으며, 복합치료에서는 TCA+SSRI의 병용요법이 2.02%로 높은 빈도를 보였다. 이에 비해 기타과에서는 SSRI가 전체 처방건수 중 33.48%를 차지하여 가장 높은 빈도를 차지하였고, 병용요법에서는 SSRI+NADs가 전체의 8.79%로 높은 비중을 차지하였다. 또한 정신과에서는 단일요법이 전체의 93.81%를 차지하는데 비해 기타과는 77.20%로 정신과에서 단일요법의 비율이 상대적으로 높게 나타남을 알 수 있다(표 4-18).

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 4-18. 진료과목별 항우울제 처방양상(2006 ~ 2008)

처방양상	진료과목				
	정신과		기타과		
	명세서 건수(N)	비율(%)	명세서 건수(N)	비율(%)	
단일요법	TCA	2,049,568	59.94	3,338,254	26.18
	SSRI	2,621,449	15.39	856,941	33.48
	NADs	1,365,473	10.44	1,024,783	16.86
	Others	18,224	8.05	10,363	0.69
병용요법	TCA+SSRI	607,098	2.02	112,706	7.75
	TCA+NADs	353,042	1.52	110,627	4.42
	TCA+Others	3,977	0.47	1,068	0.13
	SSRI+NADs	698,563	1.58	98,390	8.79
	SSRI+Others	848	0.18	121	0.11
	NADs+Others	2,946	0.11	521	0.16
	3+ or more	108,887	0.31	15,688	1.45
	계	7,830,075	100.00	5,569,462	100.00

항우울제의 처방양상을 연령별로 비교한 결과 65세 미만 환자군에서는 TCA계열 약물의 처방건수가 전체의 35.48%로 가장 높은 빈도를 차지하였으며 이러한 경향은 65세 이상 환자군에서 동일하였다. 다만 65세 이상군에서는 전체 처방건수 중 TCA군 단일요법이 51.86%로 65세 미만인 군에서보다 높은 비율을 차지하였다. 이는 아마도 신경병증성 통증 등 다른 병인에 대한 약물처방의 영향으로 보이고 잠재적으로 노년층에 위험한 약물도 포함되어 있어(Beers, 1997; Fick 등 2003) 좀 더 자세한 분석을 5.2.3절에서 하였다. 병용요법에서는 65세 미만, 이상군 모두에서 SSRI+NADs(6.49%, 4.17%)가 가장 높은 빈도를 보였다(표 4-19).

표 4-19. 연령별 항우울제 처방양상(2006 ~ 2008)

처방양상	연령				
	65세 미만		65세 이상		
	명세서 건수(N)	비율(%)	명세서 건수(N)	비율(%)	
단일요법	TCA	3,380,234	35.48	2,007,588	51.86
	SSRI	2,818,657	29.58	659,733	17.04
	NADs	1,641,932	13.94	748,324	14.81
	Others	22,297	3.43	6,290	4.53
병용요법	TCA+SSRI	592,050	6.21	127,754	3.30
	TCA+NADs	330,842	3.27	132,827	3.08
	TCA+Others	3,710	0.23	1,335	0.36
	SSRI+NADs	633,136	6.49	163,817	4.07
	SSRI+Others	821	0.14	148	0.14
	NADs+Others	2,596	0.12	871	0.18
	3+ or more	101,935	1.11	22,640	0.63
	계	9,528,210	100.00	3,871,327	100.00

연도에 따른 분류별 성분의 항우울제 처방양상을 살펴보면, TCA 계열의 Amitriptyline이 22.81%로 가장 높은 빈도를 차지하였고, 다음으로 NADs의 Trazodone이 12.85%, SSRI의 Fluoxetine 이 10.51%로 높은 빈도의 처방 비율을 보였음을 알 수 있다. 2006년-2008년의 각 연도별 처방도 비슷한 양상을 보였다. TCA계열의 Amitriptyline(25.30%, 22.72%, 21.36%)은 감소하였고, SSRI의 Citalopram(2.14%, 0.45%, 0.03%)이 감소한 반면 Escitalopram(2.76%, 5.45%, 6.76%)은 증가하는 양상을 보였다. NADs에서는 Trazodone(12.33%, 12.89%, 13.155)과 Tianeptine(1.24%, 2.77%, 5.05%)이 증가하고 있음을 알 수 있다(표 4-20).

<표 4-21>에 제시된 의료기관 종별에 따른 분류별 성분의 항우울제 처방양상에서 모든 의료기관에서 TCA군의 Amitriptyline(19.90%, 23.76%, 26.07%, 22.74%)의 처방비율이 가장 높게 나타났다. 다음으로 종합전문에서는 SSRI군의 Paroxetine과 Escitalopram이 14.30%와 12.04%로 높은 비율을 보였고, 종합병원은 SSRI의 Paroxetine(13.18%)과 NADs의 Trazodone(11.09%)이 높게 나타났다. 병원과 의원에서는 NADs의 Trazodone(15.45%)이 Amitriptyline(13.43%) 다음으로 높은 비율을 차지했다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 4-20. 연도에 따른 분류별 성분의 항우울제 처방양상 (2006 ~ 2008)

성분명	연도								
	전체		2006년		2007년		2008년		
	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	
TCA	Amitriptyline	3,761,286	22.81	1,045,615	25.30	1,276,901	22.72	1,438,770	21.36
	Amoxapine	2,585	0.02	705	0.02	860	0.02	1,020	0.02
	Clomipramine	161,419	0.98	41,618	1.01	55,120	0.98	64,681	0.96
	Dothiepin	18,971	0.12	5,653	0.14	6,023	0.11	7,295	0.11
	Doxepin	4,210	0.03	1,916	0.05	1,118	0.02	1,176	0.02
	Imipramine	960,660	5.83	246,361	5.96	333,064	5.93	381,235	5.66
	Mianserin	14,267	0.09	6,324	0.15	6,739	0.12	1,204	0.02
	Nortryptiline	1,074,869	6.52	285,962	6.92	374,778	6.67	414,129	6.15
	Quinupramine	994,541	6.03	250,880	6.07	342,787	6.10	400,874	5.95
SSRI	Citalopram	116,023	0.70	88,329	2.14	25,457	0.45	2,237	0.03
	Escitalopram	876,197	5.31	114,213	2.76	306,598	5.45	455,386	6.76
	Fluoxetine	1,733,749	10.51	447,790	10.83	600,254	10.68	685,705	10.18
	Fluvoxamine	238,118	1.44	59,571	1.44	83,651	1.49	94,896	1.41
	Paroxetine	1,450,468	8.80	333,909	8.08	495,374	8.81	621,185	9.22
	Sertraline	849,516	5.15	221,790	5.37	291,854	5.19	335,872	4.99
NADs	Bupropion	269,493	1.63	63,895	1.55	99,342	1.77	106,256	1.58
	Milnacipran	169,027	1.03	44,835	1.08	57,397	1.02	66,795	0.99
	Mirtazapine	473,544	2.87	138,782	3.36	157,960	2.81	176,802	2.62
	Nefazodone	1	0.00	1	0.00	-	-	-	-
	Trazodone	2,119,390	12.85	509,608	12.33	724,314	12.89	885,468	13.15
	Venlafaxine	614,659	3.73	161,290	3.90	211,494	3.76	241,875	3.59
	Tianeptine	546,555	3.31	51,051	1.24	155,638	2.77	339,863	5.05
Others	Medifoxamine	2	0.00	1	0.00	1	0.00	-	-
	Moclobemide	39,438	0.24	13,065	0.32	13,771	0.25	12,602	0.19
계	16,488,988	100.00	4,133,167	100.00	5,620,495	100.00	6,735,326	100.00	

표 4-21. 의료기관 종별에 따른 분류별 성분의 항우울제 처방양상 (2006 ~ 2008)

성분명	연도								
	종합전문		종합병원		병원		의원		
	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	
TCA	Amitriptyline	369,702	19.90	641,068	23.76	285,446	26.07	2,465,070	22.74
	Amoxapine	10	0.00	143	0.01	189	0.02	2,243	0.02
	Clomipramine	7,005	0.38	6,132	0.23	7,326	0.67	140,956	1.30
	Dothiepin	5,009	0.27	1,268	0.05	1,574	0.14	11,120	0.10
	Doxepin	397	0.02	522	0.02	286	0.03	3,005	0.03
	Imipramine	18,137	0.98	62,588	2.32	23,846	2.18	856,089	7.90
	Mianserin	1,074	0.06	3,916	0.15	293	0.03	8,984	0.08
	Nortryptiline	88,361	4.76	137,776	5.11	48,227	4.40	800,505	7.39
	Quinupramine	4,513	0.24	28,108	1.04	32,321	2.95	929,599	8.58
SSRI	Citalopram	18,173	0.98	37,164	1.38	12,384	1.13	48,302	0.45
	Escitalopram	223,655	12.04	269,817	10.00	75,407	6.89	307,318	2.84
	Fluoxetine	87,371	4.70	126,527	4.69	83,632	7.64	1,436,219	13.25
	Fluvoxamine	9,741	0.52	22,919	0.85	6,487	0.59	198,971	1.84
	Paroxetine	265,664	14.30	355,644	13.18	99,023	9.04	730,137	6.74
	Sertraline	93,575	5.04	129,711	4.81	63,736	5.82	562,494	5.19
NADs	Bupropion	63,941	3.44	86,477	3.20	14,710	1.34	104,365	0.96
	Milnacipran	30,259	1.63	42,089	1.56	8,846	0.81	87,833	0.81
	Mirtazapine	154,493	8.32	158,620	5.88	54,414	4.97	106,017	0.98
	Nefazodone	-	-	-	-	1	0.00	-	-
	Trazodone	195,100	10.50	299,288	11.09	169,214	15.45	1,455,788	13.43
	Venlafaxine	132,666	7.14	151,348	5.61	46,194	4.22	284,451	2.62
	Tianeptine	81,965	4.41	132,245	4.90	59,664	5.45	272,681	2.52
Others	Medifoxamine	-	-	-	-	-	-	2	0.00
	Moclobemide	6,896	0.37	4,953	0.18	1,790	0.16	25,799	0.24
계	1,857,707	100.00	2,698,323	100.00	1,095,010	100.00	10,837,948	100.00	

5. 항우울제 투약 순응도 현황분석

5.1. 연구방법

5.1.1. 연구대상자 정의

항우울제의 투약순응도 현황분석을 위한 분석대상자 정의를 위한 선정 및 제외기준은 아래와 같다.

○ 선정기준

- 2006년 1월~2008년 12월 사이 우울증 진단을 받은 환자
- : '우울증 진단'은 주상병명과 제 1~9부상병에 다음 상병명을 포함하는 경우로 정의함; F32.x(우울증 에피소드), F33.x(재발성 우울증), F34.1(기분부전증), F41.2(혼합형 불안우울장애), F38.1(기타 재발성 기분[정동] 장애)
- 2007년 1월~2008년 6월 사이에 항우울제를 처방받은 18세 이상 85세 미만 환자
- 2007년 1월~2008년 6월 사이 첫 항우울제 처방이전 최소 1년 이내에 우울증으로 1회 이상 입원 또는 2회 이상 외래 방문한 사람을 대상으로 함

○ 제외기준

- 1회 이상 보건기관 진료 받은 환자, 1회 이상 의료급여로 청구된 환자
- 1회 이상 서면청구 또는 DRG청구된 환자

5.1.2. 항우울제 분류

문헌검토 및 연구진 논의, 임상 참여연구원 자문을 거쳐 대상약물을 정리하였다(표 5-1). 참고한 자료는 WHO-ATC 분류, IMS 데이터의 약효군 분류, 복지부 분류코드 및 건강보험심사평가원 약가파일 등이었다. 단, 'Others'군은 항우울제 처방양상 분석 시 처방건수가 미미하여, 순응도 분석 시에는 제외하였다.

표 5-1. 항우울제 대상약물

분류	성분명	WHO-ATC classification code
TCA	Amitriptyline	N06AA09
	Clomipramine	N06AA04
	Dothiepin	ATC 코드 없음
	Doxepin	N06AA12
	Imipramine	N06AA02
	Nortryptiline (Nortriptyline)	N06AA10
	Amoxapine	N06AA17
	Maprotiline	N06AA21
	Quinupramine	N06AA23
	Mianserin	N06AX03
SSRI	Citalopram	N06AB04
	Escitalopram	N06AB10
	Fluoxetine	N06AB03
	Fluvoxamine	N06AB08
	Paroxetine	N06AB05
	Sertraline	N06AB06
	Setiptilin	ATC 코드 없음
NADs	Milnacipran	N06AX17
	Trazodone	N06AX05
	Venlafaxine	N06AX16
	Nefazodone	N06AX05
	Bupropion	N06AX12
	Mirtazapine	N06AX11
	Tianeptine	N06AX14

5.1.3. 순응도 지표에 대한 조작적 정의

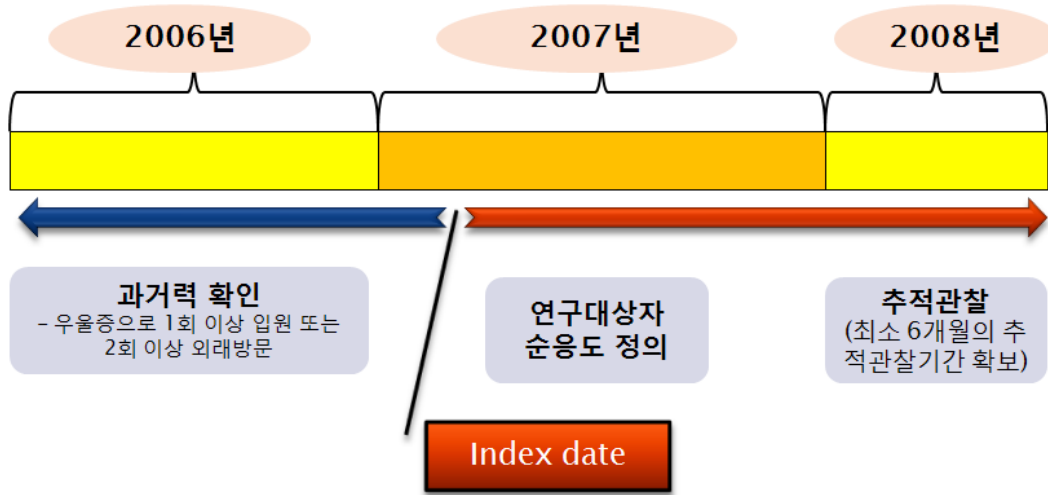


그림 5-1. 순응도 분석용 데이터베이스

5.1.3.1. 순응도 (Medication Possession Ratio, MPR)

2007년 1월~2008년 6월 사이 첫 항우울제 처방(index date) 후 180일 이내에 항우울제를 처방받은 총 투약일수로 정의하였다. 여러 청구건 간에 처방일이 중복되는 경우는 제외하였고, 마지막 청구건 중 항우울제 투약일수가 180일을 초과하는 경우는 투약일수에 반영하지 않았다.

MPR이 75% 미만인 경우 '비순응군'으로, 75% 이상인 경우 '순응군'으로 정의하였다.

5.1.3.2. 지속성 (Persistency)

2007년 1월~2008년 6월 사이 첫 항우울제 처방(index date) 후 항우울제를 중단없이 지속적으로 처방받은 기간(duration of uninterrupted therapy)으로 정의하였다. 이 때 지속성허용간격(permissible gap)은 14일로 하였다. 즉, 이전 처방의 마지막 날과 다음 처방 시점간 기간이 15일 미만일 때는 서로 이어진 처방으로 간주하였다.

지속처방일수가 90일 미만인 경우를 '비지속군'으로, 90일 이상인 경우 '지속군'으로 정의하였다.

5.1.3.3. 처방변화

2007년 1월~2008년 6월 사이 첫 항우울제 처방 후 처방받은 항우울제 약효군이 변화하는 경우 처방변화(switching)로 정의하였다.

5.1.4. 순응도 영향요인에 대한 정의

5.1.4.1. 인구학적 특성

순응도에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있는 인구학적 특성으로 성별, 연령군 분포를 파악하였으며, 특히 연령군은 65세 미만과 이상으로 나누어 순응도 양상을 비교분석하였다.

5.1.4.2. 동반질환

1) 정신과 동반질환

항우울제 투약순응도에 잠재적으로 영향을 미칠 가능성이 있는 정신과 동반질환으로서 기질성 장애, 정신병적 장애, 조증, 양극성장애, 그 외 기분장애, 불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애, 섭식장애, 비기질적 수면 장애, 인격장애, 습관 및 충동 장애, 성 주체성 장애 등을 포함하였다.

표 5-2. 정신과 동반질환

질환명	ICD-10 코드
기질성 장애	F07, F09, F10
정신병적 장애	F20, F21, F22, F23, F25, F28, F29
조증	F30
양극성장애	F31
그 외 기분장애	F32, F33, F34, F38, F39
불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	F40, F41, F42, F43, F44, F45, F48
섭식장애	F50
비기질적 수면 장애	F51
인격장애	F60, F61
습관 및 충동 장애	F63
성 주체성 장애	F64

2) Charlson comorbidity index에 포함된 동반질환

항우울제 투약순응도에 잠재적으로 영향을 미칠 가능성이 있는 만성질환으로서 Charlson comorbidity index(CCI) 목록에 포함된 동반질환을 정의하였다.

심평원 자료에서 상병명 정의에 사용하고 있는 ICD-10 코드로서 CCI를 정의한 연구로는 Halfon(2002), Sundararajan(2004), Quan(2005) 등이 있다. 이 중 Halfon 등은 ICD-9-CM 정의를 임상적 검토를 통해 ICD-10으로 변환한 것이고, Sundararajan 등은 ICD-9-CM과 ICD-10-AM의 컴퓨터 맵핑 파일을 활용한 후 임상적 검토를 거친 것으로서 각각 독립적으로 개발되었다. Quan의 정의는 이들의 강점을 반영하여 전문가 검토를 거친 것이다(Sundararajan 등, 2007).

본 연구에서 CCI 지표 산출 시에 정의한 질병코드 및 가중치는 아래 표와 같다. 본 연구 분석 시 동반질환은 그 특성이 만성적이므로 '연구기간 내 한번이라도 해당 질환으로 진단받은 적이 있는지' 여부로 정의하였다.

향우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 5-3. Charlson comorbidity index에 포함된 동반질환

질환명	가중치	ICD-10 코드
심근경색 (Myocardial Infarction)	1	I21, I22, I252
울혈성심부전 (Congestive Heart Failure)	1	I43, I50, I099, I110, I130, I132, I255, I420, I425, I426, I427, I428, I429, P290
말초혈관질환 (Peripheral Vascular Disease)	1	I70, I71, I731, I738, I739, I771, I790, I792, K551, K558, K559, Z958, Z959
뇌혈관질환 (Cerebrovascular Disease)	1	G45, G46, I60, I61, I62, I63, I64, I65, I66, I67, I68, I69, H340
치매 (Dementia)	1	F00, F01, F02, F03, G30, F051, G311
만성폐질환 (Chronic Pulmonary Disease)	1	J40, J41, J42, J43, J44, J45, J46, J47, J60, J61, J62, J63, J64, J65, J66, J67, I278, I279, J684, J701, J703
결합조직질환 (Connective Tissue Disease-Rheumatic Disease)	1	M05, M32, M33, M34, M06, M315, M351, M353, M360
소화궤양 (Peptic Ulcer Disease)	1	K25, K26, K27, K28
경증 간질환 (Mild Liver Disease)	1	B18, K73, K74, K700, K701, K702, K703, K709, K717, K713, K714, K715, K760, K762, K763, K764, K768, K769, Z944
합병증이 없는 당뇨병 (Diabetes without complications)	1	E100, E101, E106, E108, E109, E110, E111, E116, E118, E119, E120, E121, E126, E128, E129, E130, E131, E136, E138, E139, E140, E141, E146, E148, E149
합병증 동반 당뇨병 (Diabetes with complications)	2	E102, E103, E104, E105, E107, E112, E113, E114, E115, E117, E122, E123, E124, E125, E127, E132, E133, E134, E135, E137, E142, E143, E144, E145, E147
반신마비 (Paraplegia and Hemiplegia)	2	G81, G82, G041, G114, G801, G802, G830, G831, G832, G833, G834, G839
신장질환 (Renal Disease)	2	N18, N19, N052, N053, N054, N055, N056, N057, N250, I120, I131, N032, N033, N034, N035, N036, N037, Z490, Z491, Z492, Z940, Z992
암 (Cancer)	2	C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C30, C31, C32, C33, C34, C37, C38, C39, C40, C41, C43, C45, C46, C47, C48, C49, C50, C51, C52, C53, C54, C55, C56, C57, C58, C60, C61, C62, C63, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C81, C82, C83, C84, C85, C88, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C97
중등도 이상의 간질환 (Moderate or Severe Liver Disease)	3	K704, K711, K721, K729, K765, K766, K767, I850, I859, I864, I982
전이성 고형암 (Metastatic Carcinoma)	3	C77, C78, C79, C80
후천성면역결핍증 (AIDS/HIV)	6	B20, B21, B22, B24

자료원: Quan 등, 2005

3) Charlson comorbidity index에 포함되지 않은 주요 동반질환

CCI는 사망률에 영향을 미치는 만성질환을 정의한 것으로서, 만성적 관리가 필요한 다른 만성질환을 추가 고려할 필요성이 있었다. 따라서 순응도 및 지속성에 영향을 미칠 가능성이 있는 다른 동반질환으로서 고혈압과 고지혈증을 포함하였으며, 그 상병코드 정의는 아래 표와 같았다.

표 5-4. Charlson comorbidity index에 포함되지 않은 주요 동반질환

질환명	ICD-10 코드
고혈압	I10
고지혈증	E78

5.1.4.3. 의료이용 특성

첫 항우울제 처방 이전 입원/외래 방문여부, 순응도 관찰기간 내 입원/외래 방문여부를 파악하여, 이에 따른 순응도 및 지속성 정도를 비교하고자 하였다. 순응도 및 지속성에 영향 미치는 요인에 대한 다변량 분석시에는 각 입원 또는 외래 방문 횟수를 모델에 포함하였다.

5.1.5. 통계분석

5.1.5.1. 항우울제 투약순응도

항우울제 투약순응도 분석은 환자단위(person-based)의 데이터베이스를 구축하여 수행하였다.

1) 순응도

투약순응도 분석대상자에 대한 MPR 지표의 평균과 표준편차를 산출하고, 순응군(75% 이상)과 비순응군(75% 미만)에 해당되는 대상자 수와 분율을 파악하였다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

2) 지속성

투약순응도 분석대상자에 대한 지속투여기간의 평균과 표준편차를 산출하고, 지속군(90일 이상)과 비지속군(90일 미만)에 해당되는 대상자 수와 분율을 파악하였다.

3) 처방변화

2007년 1월~2008년 6월 사이 첫 항우울제 처방 후 처방받은 항우울제 약효군을 환자 단위로 산출하여 그 변화양상을 파악하고자 하였다. 처방된 항우울제 약효군 순서에 따른 대상자 수와 분율을 파악하였다.

5.1.5.2. 항우울제 투약순응도에 대한 영향요인

1) 순응도

성별, 연령군(65세 미만/이상), 첫 처방일에 입원여부, 첫 처방일 이전 입원 여부, 첫 처방 후 6개월 이내 입원여부, 처방약효군, 동반질환에 따른 순응도 평균과 표준편차 및 순응군과 비순응군 분율을 산출하였으며, 이들 요인에 따른 분율 차이를 카이제곱검정 또는 피셔의 정확검정을 통해 검정하였다.

순응도에 영향을 미치는 요인을 제시하기 위하여 다변량 로짓회귀모형을 구축하였다. 결과변수는 순응도 지표(MPR)가 75% 이상인 경우 순응군(adherent, $y=1$)으로, 75% 미만인 경우 비순응군(non-adherent, $y=0$)으로 정의하였다.

임상적으로 중요한 변수로 판단되는 성별, 연령군(65세 미만/이상), 첫 처방일 이전 외래방문 횟수, 첫 처방일 이전 입원 횟수, 첫 처방 후 6개월 이내 외래방문 횟수, 첫 처방 후 6개월 이내 입원 횟수, 단일군처방(monotherapy) 또는 복합처방(combination therapy) 여부, 처방약효군(TCA, SSRI, NADs, TCA+SSRI, TCA+NADs, SSRI+NADs, TCA+SSRI+NADs) 및 동반질환 등에 대한 단변량 로짓회귀분석을 실시하였으며, 이들 변수를 잠재적 설명변수로 포함 후 단계적 변수선택법(stepwise selection)을 이용하여 적합모형을 선정하였다. 동반질환의 경우 CCI 값을 연속형 변수로 포함한 모델과 CCI 목록에 포함된 각 질환유무를 별도의 변수로 포함한 모델을 각각 구축하였다.

2) 지속성

성별, 연령군(65세 미만/이상), 첫 처방일에 입원여부, 첫 처방일 이전 입원 여부, 첫 처방 후 6개월 이내 입원여부, 처방약효군, 동반질환에 따른 순응도 평균과 표준편차 및 순응군과 비순응군 분율을 산출하였으며, 이들 요인에 따른 분율 차이를 카이제곱검정 또는 피셔의 정확검정을 통해 검정하였다.

순응도에 영향을 미치는 요인을 제시하기 위하여 다변량 로짓회귀모형을 구축하였다. 결과변수는 지속사용일수가 90일 이상인 경우 지속군(continuer, $y=1$)으로, 90일 미만인 경우 중단군(early dropout, $y=0$)으로 정의하였다.

임상적으로 중요한 변수로 판단되는 성별, 연령군(65세 미만/이상), 첫 처방일 이전 외래방문 횟수, 첫 처방일 이전 입원 횟수, 첫 처방 후 6개월 이내 외래방문 횟수, 첫 처방 후 6개월 이내 입원 횟수, 단일군처방(monotherapy) 또는 복합처방(combination therapy) 여부, 처방약효군(TCA, SSRI, NADs, TCA+SSRI, TCA+NADs, SSRI+NADs, TCA+SSRI+NADs) 및 동반질환 등에 대한 단변량 로짓회귀분석을 실시하였으며, 이들 변수를 잠재적 설명변수로 포함 후 단계적 변수선택법(stepwise selection)을 이용하여 적합모형을 선정하였다. 동반질환의 경우 CCI 값을 연속형 변수로 포함한 모델과 CCI 목록에 포함된 각 질환유무를 별도의 변수로 포함한 모델을 각각 구축하였다.

5.2. 연구결과

5.2.1. 연구대상자 특성

항우울제를 복용한 환자의 투약순응도를 분석하기 위해 앞의 [그림 4-1]의 현황분석 데이터셋에서 투약순응도 분석에 적합하게 구체화하여 데이터셋을 별도로 생성하였다(그림 5-2). 4.1장의 항우울제를 사용한 전체 환자의 현황을 분석한 결과 Other군에서 처방건 수가 미비하여 순응도 분석에서는 제외하였다. Other군을 제외하고 항우울제를 처방한 index date를 2007년 1월에서 2008년 6월 항우울제 처방을 받은 환자로 추출하였고, 첫 처방일 당시 연령이 18세 이상에서 85세 미만으로 하여 1,561,506명이 범주안에 포함되었다. 이 환자에서 보다 중증의 우울증 환자를 추출하기 위해 index date 이전에 우울증으로 1회 이상 입원 또는 2회 이상 외래로 방문하지 않은 환자는 제외하였다. 또한 TCA군 중에서 Amitriptyline은 항우울제 치료 이외에 다른 치료에도 빈번하게 사용한다는 임상전문가의 자문에 따라 25mg 이하의 low-dose Amitriptyline 처방만을 계속 받은 환자는 제외하였다. 제외한 환자에 대해서도 5.2.3장에서 별도로 분석하였다. 두 가지 조건을 배제한 이후 데이터셋에 포함된 최종 환자수는 318,490명이었고, 약물처방 빈도는 2,286,467건, 명세서는 1,586,628건이었다. 이때 동일명세서 내에서 병용요법을 받은 경우는 가장 긴 처방일을 남기는 것으로 하였다.

순응도 분석 대상자는 318,490명으로 여성이 211,279명으로 전체 연구대상자의 66.34%를 차지하였다. 연령군으로는 60-69세가 전체의 22.82%로 가장 높은 빈도를 보였고, 21.54%, 19.26%로 50-59세 40-49세의 순서로 높은 비율을 나타냈다(그림 5-3).

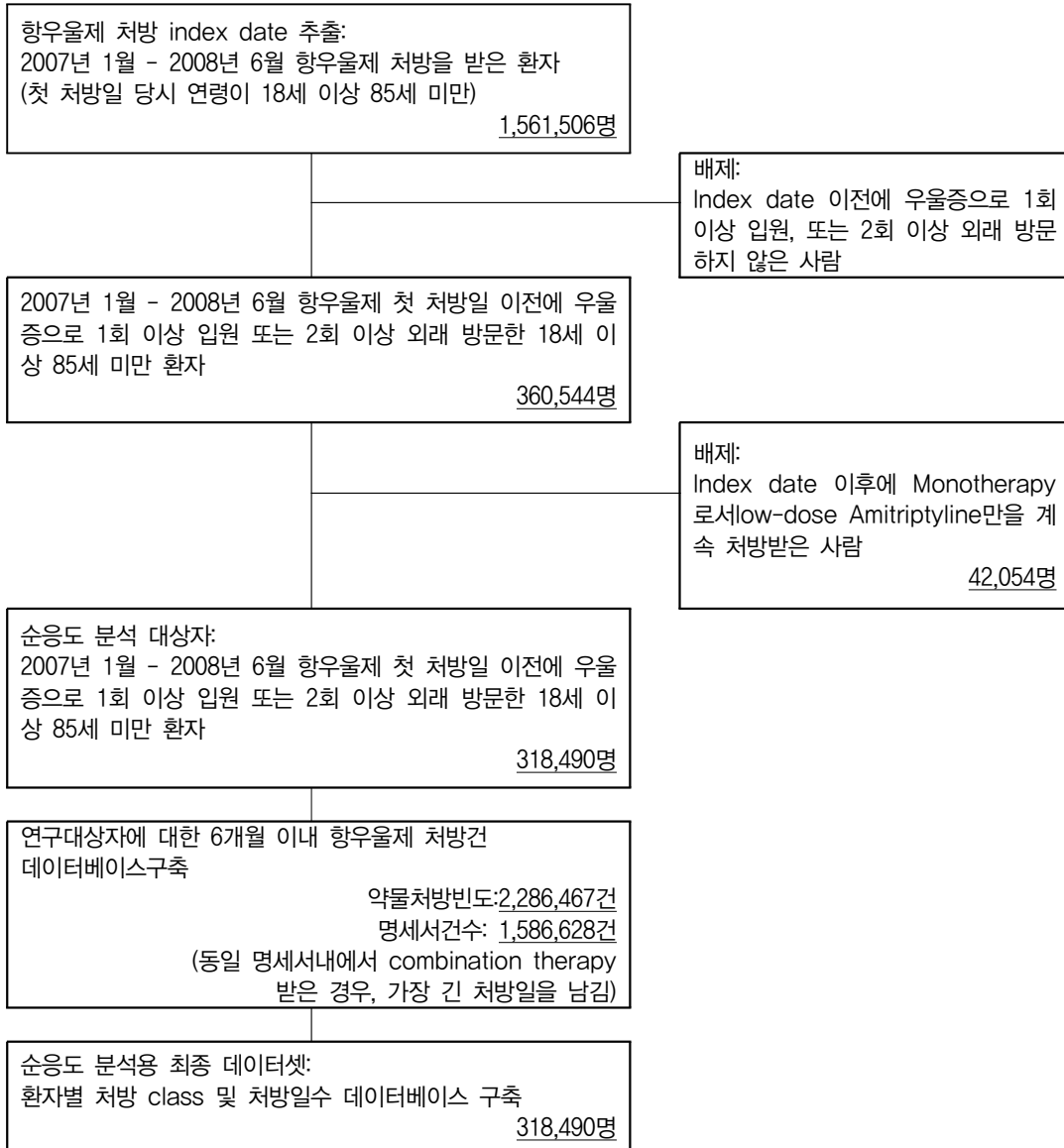


그림 5-2. 순응도 분석을 위한 dataset 구축 flowchart

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

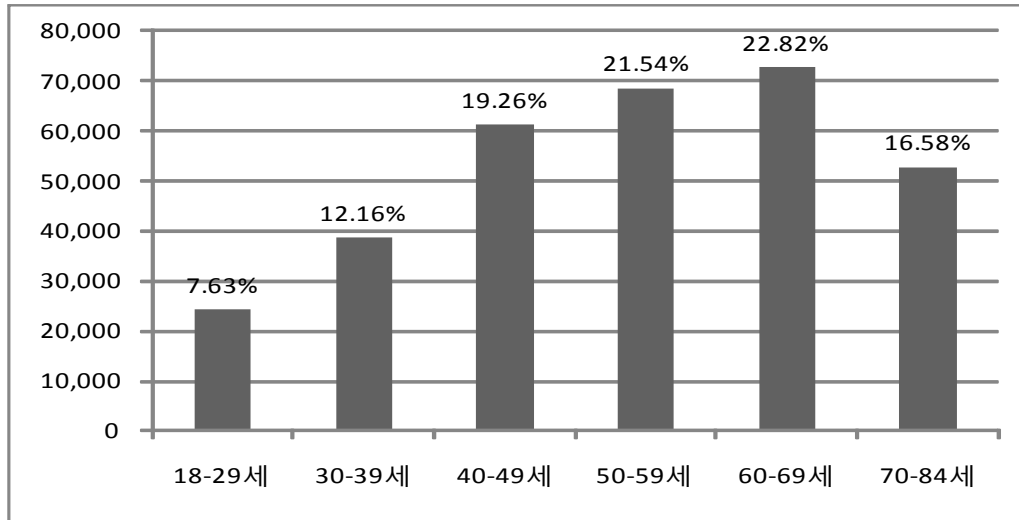


그림 5-3. 연구대상자의 연령별 분포

5.2.2. Index date 기준 항우울제 처방양상

2007년 1월-2008년 6월 사이에 첫 항우울제 처방일을 Index date로 하여 318,490명의 환자에 대한 항우울제 처방양상을 확인하였다(표 5-5~표 5-6).

환자수를 기준으로 Index date와 Index date 6개월 이내의 항우울제 처방양상을 비교한 결과 Index date에서는 TCA와 SSRI를 단독 요법으로 복용하는 경우가 각각 27.07%, 27.50%로 Index date 6개월 이내에서의 단독요법에 비해 높은 빈도를 보였다. 하지만 복합요법은 Index date에서 비해 Index date 6개월 이내에서 빈도가 더 높았다. TCA, SSRI, NADs 3개 이상 약물을 복용하는 군의 비율이 Index date에서는 1.85%인데 비해 Index date 6개월 이내에서는 6.12%로 약 3.3배 높게 나타났다. 성별로 구분한 경우의 Index date와 Index date 6개월 이내에서 남성은 SSRI(28.94%, 25.98%)를 단독요법으로 복용한 빈도가 높은 반면 여성은 큰 차이는 아니었지만 TCA(27.98%, 24.81%)의 빈도가 높았다. 병용요법의 경우 남성은 SSRI+NADs를 복용한 경우가 각각 10.05%, 11.60%로 가장 높은 비율을 차지하였고, 여성의 경우 TCA+SSRI군이 10.36%, 11.84%로 높았다(표 5-5~표 5-6, 그림 5-3).

표 5-5. Index date의 성별에 따른 항우울제 처방양상

구분		전체		남성		여성	
		환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)
단일 요법	TCA	86,220	27.07	27,105	25.28	59,115	27.98
	SSRI	87,576	27.50	31,024	28.94	56,552	26.77
	NADs	52,752	16.56	19,827	18.49	32,925	15.58
병용 요법	TCA+SSRI	31,211	9.80	9,321	8.69	21,890	10.36
	TCA+NADs	22,906	7.19	7,344	6.85	15,562	7.37
	SSRI+NADs	31,947	10.03	10,771	10.05	21,176	10.02
	TCA+SSRI+NADs	5,878	1.85	1,819	1.70	4,059	1.92
계		318,490	100.00	107,211	100.00	211,279	100.00

표 5-6. Index date 6개월동안의 성별에 따른 항우울제 처방양상

구분		전체		남성		여성	
		환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)
단일 요법	TCA	76,819	24.12	24,396	22.76	52,423	24.81
	SSRI	77,070	24.20	27,851	25.98	49,219	23.30
	NADs	45,820	14.39	17,462	16.29	28,358	13.42
병용 요법	TCA+SSRI	35,596	11.18	10,576	9.86	25,020	11.84
	TCA+NADs	27,204	8.54	8,757	8.17	18,447	8.73
	SSRI+NADs	36,481	11.45	12,438	11.60	24,043	11.38
	TCA+SSRI+NADs	19,500	6.12	5,731	5.35	13,769	6.52
계		318,490	100.00	107,211	100.00	211,279	100.00

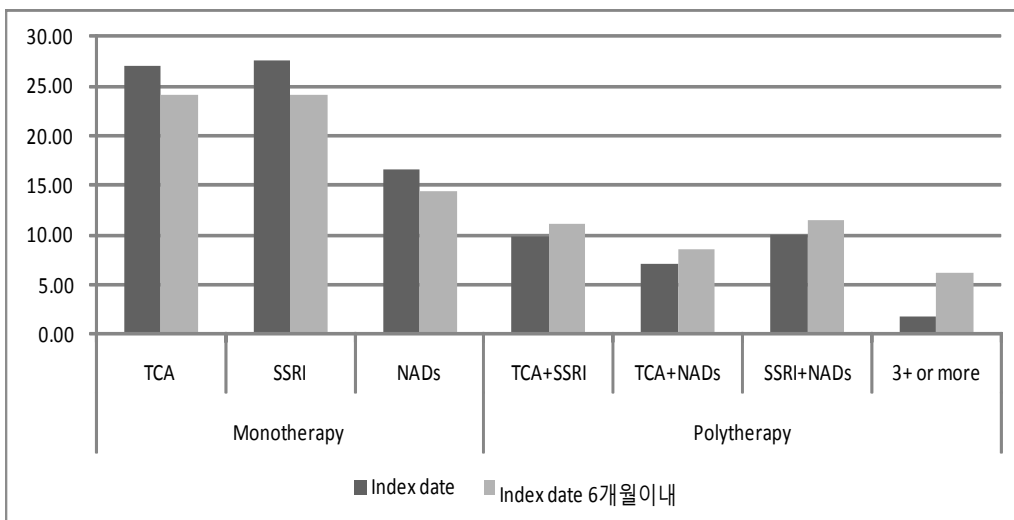


그림 5-4. Index date와 Index date 6개월 이내 항우울제 처방양상

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

연령에 따른 항우울제 처방양상은 Index date와 Index date 6개월 이내에서 모두 유사한 경향을 보였다. 50-59세 이상 연령군의 경우는 단일요법 중 TCA군이 가장 높은 비율을 보이는 반면, 40-49세 이하 연령군에서는 SSRI군의 비율이 가장 높게 나타남을 알 수 있다. 병용요법에서는 50-59세 이상 연령군의 경우 TCA+SSRI군의 비율이 가장 높고 70-79세의 경우에 TCA+NADs군이 가장 높은 비율을 차지함을 알 수 있다. 40-49세 이하 연령군의 경우는 SSRI+NADs군이 높은 비율을 보였다(표 5-7~표 5-8).

명세서 건수를 기준으로 확인한 약물별 처방은 Index date와 Index date 6개월 이내에서 TCA군의 Amitriptyline이 각각 15.31%, 15.50%로 가장 높은 비율을 보이고 다음으로 NADs군의 Trazodone(11.80%, 13.94%)과 SSRI의 Fluoxetine(11.66%, 11.52%) 순서를 보였다. 정신과와 기타과로 구분하여 살펴보면, Index date의 정신과에서는 SSRI의 Fluoxetine이 13.36%로 가장 높은 빈도로 처방되었고, 기타과는 TCA군의 Amitriptyline(29.41%)이 가장 높은 비율을 보였다. Index date 6개월 이내의 양상은 정신과에서는 조금 다르게 나타났는데 NADs의 Trazodone(15.34%)이 가장 높은 비율을 보였고, 기타과는 동일하게 TCA군의 Amitriptyline(30.35%)이 높게 나타났다(표 5-5~표 5-6).

이러한 처방양상을 65세 미만과 이상으로 구분한 결과 Index date에서 정신과의 경우 65세 미만과 65세 이상에서 동일하게 SSRI(48.14%, 36.22%)를 단독으로 복용한 비율이 가장 높았던 것에 비해 기타과에서는 TCA(47.44%, 55.25%)를 단독으로 복용한 비율이 높았다. Index date 6개월 이내에서는 기타과에서 TCA(47.55%, 56.57%)의 비율이 높은 것은 동일한 양상을 보이나, 정신과에서는 65세 미만의 군에서는 SSRI가 44.33%로 높으나 65세 이상에서는 세 군이 모두 유사하나 NADs(34.31%)의 비율이 높음을 알 수 있었다. 약물별 처방양상을 보면 65세 미만의 정신과에서 Index date는 SSRI군의 Fluoxetine(15.10%)이, Index date 6개월 이내에서는 NADs군의 Trazodone(14.73%)이 가장 높은 비율을 보이는 경우를 제외하면, 나머지 군에서는 Index date와 Index date 6개월이내에서 동일하게 65세 미만과 65세 이상의 기타과는 TCA군의 Amitriptyline(26.15%, 26.35%과 34.35%, 35.98%), 65세 이상 정신과는 NADs의 Trazodone(15.35%, 17.56%)이 가장 높은 비율을 차지함을 알 수 있다(표 5-9~표 5-10).

표 5-7. 연령에 따른 항우울제 처방양상

구분		연령											
		18-29세		30-39세		40-49세		50-59세		60-69세		70-79세	
		환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)
단일 요법	TCA	2,110	8.7	5,609	14.5	14,044	22.9	19,152	27.9	26,530	36.5	18,775	35.5
	SSRI	12,405	51.0	16,081	41.5	18,618	30.4	16,343	23.8	13,857	19.1	10,272	19.4
	NADs	2,863	11.8	5,130	13.2	9,574	15.6	12,073	17.6	12,669	17.4	10,443	19.8
병용 요법	TCA+ SSRI	2,510	10.3	4,512	11.7	6,781	11.1	7,066	10.3	6,236	8.6	4,106	7.8
	TCA+ NADs	767	3.2	1,860	4.8	4,076	6.6	5,599	8.2	6,170	8.5	4,434	8.4
	SSRI+ NADs	3,170	13.0	4,655	12.0	6,905	11.3	7,033	10.2	6,086	8.4	4,098	7.8
	TCA+ SSRI+ NADs	488	2.0	878	2.3	1,336	2.2	1,350	2.0	1,138	1.6	688	1.3
계		24,313	100.0	38,725	100.0	61,334	100.0	68,616	100.0	72,686	100.0	52,816	100.0

표 5-8. Index date 6개월 이내의 연령에 따른 항우울제 처방양상

구분		연령											
		18-29세		30-39세		40-49세		50-59세		60-69세		70-79세	
		환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)
단일 요법	TCA	1,752	7.2	4,811	12.4	12,341	20.1	16,839	24.5	24,096	33.2	16,980	32.1
	SSRI	11,039	45.4	14,271	36.9	16,429	26.8	14,311	20.9	12,008	16.5	9,012	17.1
	NADs	2,437	10.0	4,420	11.4	8,297	13.5	10,498	15.3	11,002	15.1	9,166	17.4
병용 요법	TCA+ SSRI	2,817	11.6	4,987	12.9	7,625	12.4	8,007	11.7	7,270	10.0	4,890	9.3
	TCA+ NADs	830	3.4	1,989	5.1	4,674	7.6	6,723	9.8	7,391	10.2	5,597	10.6
	SSRI+ NADs	3,955	16.3	5,586	14.4	7,826	12.8	7,755	11.3	6,758	9.3	4,601	8.7
	TCA+ SSRI+ NADs	1,483	6.1	2,661	6.9	4,142	6.8	4,483	6.5	4,161	5.7	2,570	4.9
계		24,313	100.0	38,725	100.0	61,334	100.0	68,616	100.0	72,686	100.0	52,816	100.0

표 5-9. Index date의 정신과와 기타과 약물별 처방양상

성분명	전체		정신과		기타과	
	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)
Amitriptyline	101,133	15.31	32,815	7.66	68,318	29.41
Amoxapine	81	0.01	64	0.01	17	0.01
Clomipramine	5,440	0.82	4,661	1.09	779	0.34
Dothiepin	840	0.13	747	0.17	93	0.04
TCA Doxepin	272	0.04	3	0.00	269	0.12
Imipramine	35,762	5.41	26,602	6.21	9,160	3.94
Mianserin	779	0.12	681	0.16	98	0.04
Nortryptiline	46,584	7.05	22,124	5.17	24,460	10.53
Quinupramine	39,563	5.99	25,328	5.92	14,235	6.13
Citalopram	6,573	1.00	4,949	1.16	1,624	0.70
Escitalopram	45,272	6.85	36,435	8.51	8,837	3.80
SSRI Fluoxetine	76,995	11.66	55,753	13.02	21,242	9.14
Fluvoxamine	10,785	1.63	8,141	1.90	2,644	1.14
Paroxetine	72,052	10.91	57,204	13.36	14,848	6.39
Sertraline	41,713	6.32	32,581	7.61	9,132	3.93
Bupropion	13,166	1.99	9,475	2.21	3,691	1.59
Milnacipran	8,390	1.27	4,816	1.12	3,574	1.54
NADs Mirtazapine	25,249	3.82	21,475	5.02	3,774	1.62
Nefazodone	21,808	3.30	2,736	0.64	19,072	8.21
Trazodone	77,954	11.80	56,136	13.11	21,818	9.39
Venlafaxine	30,065	4.55	25,440	5.94	4,625	1.99
계	660,476	100.00	428,166	100.00	232,310	100.00

표 5-10. Index date 6개월 이내의 정신과와 기타과 약물별 처방양상

성분명	전체		정신과		기타과	
	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)
Amitriptyline	324,719	15.50	135,566	9.20	189,153	30.35
Amoxapine	329	0.02	276	0.02	53	0.01
Clomipramine	21,473	1.02	18,689	1.27	2,784	0.45
Dothiepin	2,998	0.14	2,726	0.19	272	0.04
TCA Doxepin	408	0.02	7	0.00	401	0.06
Imipramine	122,775	5.86	96,218	6.53	26,557	4.26
Mianserin	2,983	0.14	3,471	0.24	312	0.05
Nortriptyline	134,848	6.44	73,413	4.98	61,435	9.86
Quinupramine	122,501	5.85	83,742	5.69	38,759	6.22
Citalopram	15,593	0.74	11,711	0.80	3,882	0.62
Escitalopram	132,890	6.34	111,027	7.54	21,863	3.51
SSRI Fluoxetine	241,350	11.52	185,656	12.61	55,694	8.94
Fluvoxamine	34,445	1.64	27,575	1.87	6,870	1.10
Paroxetine	216,537	10.33	178,209	12.10	38,328	6.15
Sertraline	127,227	6.07	102,984	6.99	24,243	3.89
Bupropion	43,427	2.07	34,388	2.33	9,039	1.45
Milnacipran	24,870	1.19	16,029	1.09	8,841	1.42
NADs Mirtazapine	80,961	3.86	70,148	4.76	10,813	1.73
Nefazodone	54,172	2.59	9,374	0.64	44,798	7.19
Trazodone	292,082	13.94	225,937	15.34	66,145	10.61
Venlafaxine	98,682	4.71	85,630	5.81	13,052	2.09
계	2,095,270	100.00	1,472,776	100.00	623,294	100.00

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 5-11. 65세 미만과 이상에서 정신과와 기타과 약물별 처방양상

성분명	65세 미만				65세 이상				
	정신과		기타과		정신과		기타과		
	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	
TCA	Amitriptyline	23,561	7.02	36,590	26.15	9,254	9.98	31,728	34.35
	Amoxapine	60	0.02	11	0.01	4	0.00	6	0.01
	Clomipramine	4,021	1.20	640	0.46	640	0.69	139	0.15
	Dothiepin	448	0.13	43	0.03	299	0.32	50	0.05
	Doxepin	2	0.00	177	0.13	1	0.00	92	0.10
	Imipramine	21,299	6.35	5,720	4.09	5,303	5.72	3,440	3.72
	Mianserin	376	0.11	42	0.03	305	0.33	56	0.06
	Nortryptiline	15,692	4.68	14,130	10.10	6,432	6.93	10,330	11.18
	Quinupramine	18,334	5.47	9,045	6.46	6,994	7.54	5,190	5.62
SSRI	Citalopram	3,659	1.09	952	0.68	1,290	1.39	1,356	1.47
	Escitalopram	28,049	8.36	5,345	3.82	8,386	9.04	672	0.73
	Fluoxetine	50,636	15.10	16,475	11.77	5,117	5.52	3,492	3.78
	Fluvoxamine	6,828	2.04	1,550	1.11	1,313	1.42	4,767	5.16
	Paroxetine	47,178	14.07	9,755	6.97	10,026	10.81	1,094	1.18
	Sertraline	25,119	7.49	5,676	4.06	7,462	8.05	5,093	5.51
NADs	Bupropion	7,929	2.36	2,330	1.66	1,546	1.67	3,456	3.74
	Milnacipran	3,565	1.06	2,165	1.55	1,251	1.35	1,361	1.47
	Mirtazapine	14,264	4.25	1,931	1.38	7,211	7.77	1,409	1.53
	Nefazodone	1,590	0.47	12,082	8.63	1,146	1.24	1,843	2.00
	Trazodone	41,895	12.49	12,021	8.59	14,241	15.35	6,990	7.57
	Venlafaxine	20,908	6.23	3,269	2.34	4,532	4.89	9,797	10.61
계	335,413	100.00	139,949	100.00	92,753	100.00	92,361	100.00	

표 5-12. Index date 6개월 이내의 65세 미만과 이상에서 정신과와 기타과 약물별 처방양상

성분명	65세 미만				65세 이상			
	정신과		기타과		정신과		기타과	
	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)
Amitriptyline	98,721	8.59	96,048	26.35	36,845	11.42	93,105	35.98
Amoxapine	264	0.02	33	0.01	12	0.00	20	0.01
Clomipramine	16,185	1.41	2,264	0.62	2,504	0.78	520	0.20
Dothiepin	1,716	0.15	126	0.03	1,010	0.31	146	0.06
TCA Doxepin	2	0.00	241	0.07	5	0.00	160	0.06
Imipramine	77,718	6.76	16,704	4.58	18,500	5.73	9,853	3.81
Mianserin	1,506	0.13	146	0.04	1,165	0.36	166	0.06
Nortriptyline	52,388	4.56	34,311	9.41	21,025	6.52	27,124	10.48
Quinupramine	60,553	5.27	23,455	6.44	23,189	7.19	15,304	5.91
Citalopram	8,639	0.75	2,221	0.61	3,072	0.95	1,661	0.64
Escitalopram	84,914	7.39	13,069	3.59	26,113	8.09	8,794	3.40
SSRI Fluoxetine	167,786	14.60	42,511	11.66	17,870	5.54	13,183	5.09
Fluvoxamine	23,021	2.00	3,992	1.10	4,554	1.41	2,878	1.11
Paroxetine	146,201	12.72	25,404	6.97	32,008	9.92	12,924	4.99
Sertraline	78,880	6.86	14,961	4.10	24,104	7.47	9,282	3.59
Bupropion	28,220	2.46	5,716	1.57	6,168	1.91	3,323	1.28
Milnacipran	11,674	1.02	5,122	1.41	4,355	1.35	3,719	1.44
NADs Mirtazapine	46,145	4.02	5,683	1.56	24,003	7.44	5,130	1.98
Nefazodone	5,398	0.47	26,398	7.24	3,976	1.23	18,400	7.11
Trazodone	169,281	14.73	36,804	10.10	56,656	17.56	29,341	11.34
Venlafaxine	70,078	6.10	9,282	2.55	15,552	4.82	3,770	1.46
계	1,149,290	100.00	364,491	100.00	322,686	100.00	258,803	100.00

요양기관종별 약물별 처방양상에서 Index date와 Index date 6개월 이내에서 종합 전문, 종합병원, 병원에서는 모두 SSRI군이 가장 높은 비율을 보였고, 의원에서만 TCA 군(44.70%, 43.55%)이 높은 비율을 나타내는 다른 양상을 보였다. 약물별로 살펴보면 Index date와 Index date 6개월 이내에서 종합전문과 종합병원은 SSRI의 Paroxetine(17.50%, 16.69%과 16.61%, 15.92%)이, 의원은 TCA군의 Amitriptyline(17.01%, 17.20%)이 높은 비율을 보였다. 병원에서는 Index date와 Index date 6개월 이내에서 각각 TCA군의 Amitriptyline(17.53%)이, NADs 군의 Nefazodone(17.91%)이 높은 비율을 보였다(표 5-13~표 5-14).

표 5-13. Index date의 요양기관종별 약물별 처방양상

성분명	종합전문		종합병원		병원		의원	
	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)
Amitriptyline	11,643	10.57	17,338	13.59	8,726	17.53	63,426	17.01
Amoxapine	1	0.00	5	0.00	7	0.01	68	0.02
Clomipramine	377	0.34	361	0.28	320	0.64	4,382	1.17
Dothiepin	327	0.30	92	0.07	76	0.15	345	0.09
TCA Doxepin	33	0.03	32	0.03	11	0.02	196	0.05
Imipramine	1,177	1.07	3,041	2.38	1,147	2.30	30,397	8.15
Mianserin	96	0.09	262	0.21	16	0.03	405	0.11
Nortryptiline	6,440	5.85	6,497	5.09	2,246	4.51	31,401	8.42
Quinupramine	281	0.26	1,499	1.17	1,706	3.43	36,077	9.67
Citalopram	787	0.71	1,897	1.49	795	1.60	3,094	0.83
Escitalopram	15,472	14.05	15,419	12.08	3,999	8.03	10,382	2.78
SSRI Fluoxetine	6,917	6.28	7,724	6.05	4,707	9.46	57,647	15.46
Fluvoxamine	735	0.67	1,529	1.20	421	0.85	8,100	2.17
Paroxetine	19,274	17.50	21,192	16.61	5,265	10.58	26,321	7.06
Sertraline	7,494	6.80	8,247	6.46	3,722	7.48	22,250	5.97
Bupropion	3,905	3.55	4,518	3.54	756	1.52	3,987	1.07
Milnacipran	1,944	1.77	2,403	1.88	471	0.95	3,572	0.96
NADs Mirtazapine	9,573	8.69	8,636	6.77	2,897	5.82	4,143	1.11
Nefazodone	4,763	4.32	5,891	4.62	2,407	4.84	8,747	2.35
Trazodone	10,031	9.11	12,442	9.75	7,779	15.63	47,702	12.79
Venlafaxine	8,868	8.05	8,597	6.74	2,303	4.63	10,297	2.76
계	110,138	100.00	127,622	100.00	49,777	100.00	372,939	100.00

표 5-14. Index date 6개월 이내의 요양기관종별 약물별 처방양상

성분명	종합전문		종합병원		병원		의원	
	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)
Amitriptyline	29,064	10.04	48,858	13.27	24,564	16.88	222,233	17.20
Amoxapine	2	0.00	20	0.01	38	0.03	269	0.02
Clomipramine	1,225	0.42	1,056	0.29	1,208	0.83	17,984	1.39
Dothiepin	1,006	0.35	267	0.07	263	0.18	1,462	0.11
TCA Doxepin	42	0.01	54	0.01	16	0.01	296	0.02
Imipramine	3,026	1.04	9,177	2.49	3,338	2.29	107,234	8.30
Mianserin	322	0.11	1,002	0.27	54	0.04	1,605	0.12
Nortryptiline	13,198	4.56	17,047	4.63	6,272	4.31	98,331	7.61
Quinupramine	672	0.23	3,723	1.01	4,811	3.31	113,295	8.77
Citalopram	1,147	0.40	4,012	1.09	1,987	1.37	8,447	0.65
Escitalopram	40,842	14.10	43,969	11.94	11,270	7.75	36,809	2.85
SSRI Fluoxetine	16,483	5.69	20,688	5.62	12,694	8.72	191,485	14.82
Fluvoxamine	1,757	0.61	3,851	1.05	1,149	0.79	27,688	2.14
Paroxetine	48,334	16.69	58,598	15.92	15,660	10.76	93,945	7.27
Sertraline	18,479	6.38	22,312	6.06	10,683	7.34	75,753	5.86
Bupropion	12,234	4.22	15,039	4.08	2,431	1.67	13,723	1.06
Milnacipran	5,009	1.73	6,118	1.66	1,236	0.85	12,507	0.97
NADs Mirtazapine	28,458	9.83	27,645	7.51	9,253	6.36	15,605	1.21
Nefazodone	10,661	3.68	14,290	3.88	4,940	3.40	24,281	1.88
Trazodone	32,484	11.22	44,062	11.97	26,056	17.91	189,480	14.67
Venlafaxine	25,175	8.69	26,368	7.16	7,584	5.21	39,555	3.06
계	289,620	100.00	368,156	100.00	145,507	100.00	1,291,987	100

우울증 상병을 가진 환자에 대한 전체 명세서의 주상병 빈도를 상위 57개까지 <표 5-15>에 나타냈다. 우울병 에피소드가 10.27%로 가장 높은 비율을 차지하였고, 다음으로 본태성 고혈압과 기타불안장애가 5.51%, 3.29%로 높게 나타났다.

표 5-15. 우울증 상병을 가진 환자에 대한 전체 명세서의 주상병 빈도

순위	상병 코드	상병명	명세서 건수(N)	비율(%)
1	F32	우울병 에피소드	2,717,016	10.27
2	I10	본태성(원발성) 고혈압	1,457,753	5.51
3	F41	기타 불안 장애	870,179	3.29
4	M54	배통	863,087	3.26
5	M17	무릎관절증	816,943	3.09
6	E11	인슐린-비의존 당뇨병	667,439	2.52
7	K29	위염 및 십이지장염	627,645	2.37
8	F33	재발성 우울성 장애	626,888	2.37
9	F34	지속성 기분[정동] 장애	538,628	2.03
10	M51	기타 추간판 장애	477,215	1.80
11	J20	급성 기관지염	467,960	1.77
12	K21	위-식도 역류질환	360,858	1.36
13	J03	급성 편도염	339,926	1.28
14	M47	척추증	332,846	1.26
15	M75	어깨 병터	330,939	1.25
16	M48	기타 척추병증	298,100	1.13
17	I63	뇌경색증	270,788	1.02
18	K25	위궤양	262,629	0.99
19	J06	다발성 및 상세불명 부위의 급성 상기도 감염	253,913	0.96
20	F20	정신분열병	224,898	0.85
21	L23	알레르기성 접촉피부염	224,795	0.85
22	M13	기타 관절염	211,600	0.80
23	S33	허리뼈 및 골반의 관절 및 인대의 탈구, 염좌 및 긴장	206,238	0.78
24	H10	결막염	200,426	0.76
25	H04	눈물기관의 장애	199,624	0.75
26	J02	급성 인두염	190,225	0.72
27	M50	목뼈원판 장애	185,677	0.70
28	J45	천식	183,022	0.69
29	N40	전립샘의 증식	179,556	0.68
30	F45	신체형 장애	179,507	0.68
31	N95	폐경기 및 기타 폐경기전후 장애	179,396	0.68
32	M79	달리 분류되지 않은 기타 연조직 장애	179,072	0.68
33	K58	자극성 장증후군	168,450	0.64
34	J04	급성 후두염 및 기관염	166,156	0.63
35	B35	백선증	162,835	0.62
36	N30	방광염	162,815	0.62
37	J00	급성 코인두염[감기]	161,380	0.61
38	I11	고혈압성 심장병	154,505	0.58
39	F51	비기질적 수면 장애	147,958	0.56
40	I20	협심증	147,648	0.56
41	M81	병적골절이 없는 골다공증	146,165	0.55
42	E78	지단백질 대사 장애 및 기타 지혈증	135,719	0.51
43	N76	질 및 외음부의 기타 염증	131,939	0.50
44	F31	양극성 정동 장애	129,747	0.49
45	H25	노년 백내장	125,476	0.47

순위	상병 코드	상병명	명세서 건수(N)	비율(%)
46	K27	상세불명 부위의 소화성 궤양	124,438	0.47
47	M72	섬유모세포 장애	117,398	0.44
48	F10	알코올사용에 의한 정신 및 행동 장애	113,788	0.43
49	J32	만성 골염	110,473	0.42
50	G44	기타 두통 증후군	110,432	0.42
51	N18	만성 콩팥(신장)기능상실	109,962	0.42
52	J01	급성 골염	109,157	0.41
53	M19	기타 관절증	107,457	0.41
54	M65	윤활막염 및 건초염	106,167	0.40
55	H81	전정기능의 장애	106,048	0.40
56	G47	수면 장애	105,811	0.40
57	K59	기타 기능적 창자 장애	102,528	0.39

5.2.3. Low-dose Amitriptyline만을 처방받는 환자 특성

앞에서 언급한 바와 같이 Amitriptyline은 노년층에 항우울제로 쓰기에는 위험한 약물로 정의되어 있다(Beers, 1997; Fick 등, 2003). 하지만 일부 환자들은 수면작용과 통증 완화의 효능을 선호하여 한번 쓰기 시작하면 쉽게 다른 약으로 대체하기 어려울 수도 있다.

저용량 Amitriptyline 단일요법 환자들을 배제하기 전 2007년 1월-2008년 6월 사이 항우울제 첫 처방일 이전에 우울증으로 1회 이상 입원 또는 2회 이상 외래 방문한 18세 이산 85세 미만 환자 360,544명 중, Index date 이후에 단일요법으로 Amitriptyline이 포함된 총 명세서 건수는 1,448,905건, 약물처방빈도는 1,887,993건이었다. 이 중 low-dose Amitriptyline은 야노증, 신경병증성 통증(김승민 등, 2002; Dworkin 등, 2003) 등 항우울제 치료 이외 다른 효능효과에 사용되는 경우가 빈번하다는 임상전문가의 자문을 통하여 Amitriptyline의 전체 분위수 별 용량을 살펴보았다. <표 5-16>와 같이 25mg용량 이하가 분위수 90%에 해당하므로 Amitriptyline 25mg용량을 기준으로 이 용량 이하의 처방을 받는 환자만을 대상으로 low-dose Amitriptyline 처방과 관련된 특성들을 살펴보았다. Low-dose Amitriptyline만을 계속 처방받은 환자는 42,054명으로 전체의 11.66%에 해당하는 것으로 나타났으며(그림 5-5), 명세서는 1,013,861건으로 나타났다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 5-16. Amitriptyline 분위수별 용량분포

분위수	각 처방전 당 용량 (mg)
100% (최대값)	365
99%	75
95%	35
90%	25
75%	20
50%	10
25%	10
10%	10
5%	10
1%	10
0% (최소값)	5

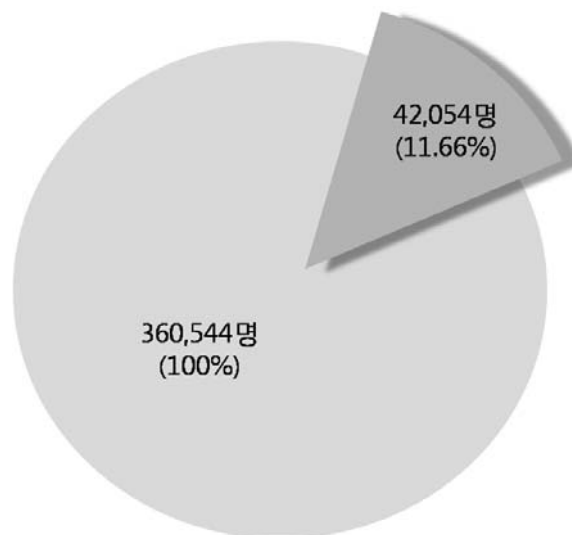


그림 5-5. 전체 환자 대비 Low-dose Amitriptyline 처방받은 환자 수

Low-dose Amitriptyline을 처방받은 환자의 특성을 살펴보면 전체 환자 42,054명 중 남성이 32.08%, 여성이 67.92%였으며, 연령별로는 50-59세가 29.76%로 가장 많았으며, 다음으로 60-69세 23.95%, 70-84세 22.86%, 40-49세 16.07% 순으로 50세 이상에서 높은 분포를 나타냈다(표 5-17).

표 5-17. Low-dose Amitriptyline 처방받은 환자 특성

구분		환자수(N)	비율(%)
성별	남성	13,489	32.08
	여성	28,565	67.92
연령	18-29세	807	1.92
	30-39세	2,288	5.44
	40-49세	6,757	16.07
	50-59세	12,517	29.76
	60-69세	10,071	23.95
	70-84세	9,614	22.86
전체		42,054	100.00

연령군에 따른 정신과 여부 처방분포에서는 <표 5-18>와 같이 정신과의 경우 65세 미만환자가 전체 환자의 69.82%로 기타과에 비해 높게 나타났으며, 의료기관종별 분포에서는 종합전문병원에서 의원으로 갈수록 65세 미만의 환자가 많고, 의원에서 종합전문병원으로 갈수록 65세 이상의 환자가 많은 것으로 나타났다(표 5-19, 그림 5-6).

표 5-18. 연령군에 따른 정신과 여부 분포

구분	정신과		기타과	
	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)
65세 미만	454,276	69.82	230,026	63.33
65세 이상	196,382	30.18	133,177	36.67
합계	650,658	100.00	363,203	100.00

표 5-19. 연령군에 따른 의료기관종별 분포

구분	종합전문		종합병원		병원		의원	
	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)
65세 미만	75,039	61.78	93,758	62.33	38,329	66.99	477,176	69.69
65세 이상	46,424	38.22	56,662	37.67	18,888	33.01	207,585	30.31
합계	121,463	100.00	150,420	100.00	57,217	100.00	684,761	100.00

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

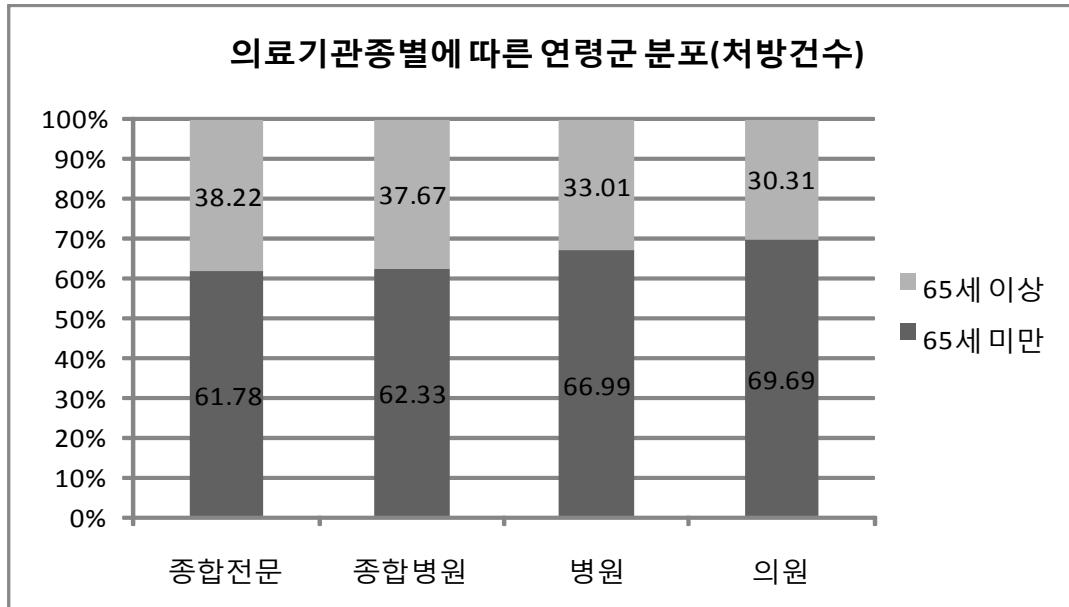


그림 5-6. 의료기관종별에 따른 연령군 분포(처방건수)

의료기관 종별 처방양상을 살펴보면 종합전문병원이나 종합병원에 비해 병원 또는 의원 급에서 low-dose Amitriptyline을 정신과에서 처방하는 것으로 나타났다. 특히 의원의 경우 80.43%가 정신과에서 처방되고 있는 것에 비해 종합전문병원의 경우 19.28%만이 정신과에서 처방된 것으로 나타나 큰 차이를 보였다. 이는 단일과목이 주를 이루는 의원에 비해 여러 진료과목들이 모여 있는 종합전문병원의 특성에 의한 것으로 해석될 수 있다(표 5-20).

표 5-20. 정신과여부에 따른 의료기관종별 분포

구분	종합전문		종합병원		병원		의원	
	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)	명세서 건수(N)	비율 (%)
정신과	23,420	19.28	42,242	28.08	34,254	59.87	550,742	80.43
기타과	98,043	80.72	108,178	71.92	22,963	40.13	134,019	19.57
합계	121,463	100.00	150,420	100.00	57,217	100.00	684,761	100.00

지역분포에서는 <표 5-21>과 같이 서울이 24.32%로 가장 높은 비중을 차지하였고 다음으로는 경기 15.42%, 부산 11.40%순으로 나타났으며, 그 외 지역에서는 큰 차이를 보이지는 않았다. 또한, 연령에 따라서도 별다른 차이를 보이지는 않았다. 한편, 정신과 여부에 따른 분포에서는 정신과의 경우 서울 21.46%, 경기 15.19%, 부산 13.49%

순으로 low-dose Amitriptyline를 많이 처방하는 것으로 나타났으며, 기타과에서는 서울 29.44%, 경기 15.82%를 제외하고는 큰 차이를 보이지는 않았다.

표 5-21. 정신과 여부에 따른 지역분포

구분	전체		정신과		기타과	
	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)
서울	246,537	24.32	139,618	21.46	106,919	29.44
부산	115,551	11.40	87,781	13.49	27,770	7.65
인천	38,812	3.83	25,983	3.99	12,829	3.53
대구	57,331	5.65	31,288	4.81	26,043	7.17
광주	26,189	2.58	16,603	2.55	9,586	2.64
대전	59,036	5.82	43,361	6.66	15,675	4.32
울산	18,787	1.85	12,259	1.88	6,528	1.80
경기	156,294	15.42	98,823	15.19	57,471	15.82
강원	33,368	3.29	14,440	2.22	18,928	5.21
충북	46,736	4.61	38,234	5.88	8,502	2.34
충남	50,534	4.98	37,012	5.69	13,522	3.72
전북	28,236	2.78	14,149	2.17	14,087	3.88
전남	21,907	2.16	8,327	1.28	13,580	3.74
경북	40,242	3.97	27,175	4.18	13,067	3.60
경남	50,269	4.96	36,574	5.62	13,695	3.77
제주	24,032	2.37	19,031	2.92	5,001	1.38
합계	1,013,861	100.00	650,658	100.00	363,203	100.00

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 5-22. 연령군에 따른 지역분포

구분	전체		65세 미만		65세 이상	
	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)	명세서건수(N)	비율(%)
서울	246,537	24.32	164,889	24.10	81,648	24.77
부산	115,551	11.40	76,825	11.23	38,726	11.75
인천	38,812	3.83	28,630	4.18	10,182	3.09
대구	57,331	5.65	39,538	5.78	17,793	5.40
광주	26,189	2.58	17,431	2.55	8,758	2.66
대전	59,036	5.82	39,753	5.81	19,283	5.85
울산	18,787	1.85	14,917	2.18	3,870	1.17
경기	156,294	15.42	110,616	16.16	45,678	13.86
강원	33,368	3.29	21,613	3.16	11,755	3.57
충북	46,736	4.61	30,480	4.45	16,256	4.93
충남	50,534	4.98	30,403	4.44	20,131	6.11
전북	28,236	2.78	18,053	2.64	10,183	3.09
전남	21,907	2.16	14,157	2.07	7,750	2.35
경북	40,242	3.97	26,710	3.90	13,532	4.11
경남	50,269	4.96	36,448	5.33	13,821	4.19
제주	24,032	2.37	13,839	2.02	10,193	3.09
합계	1,013,861	100.00	684,302	100.00	329,559	100.00

Low-dose Amitriptyline 처방건의 상위 50까지의 주상병명은 <표 5-23>와 같으며 F32(경도의 우울성 에피소드) 33.08%, F41(공황장애[우발적 발작성불안]) 10.15%, F34(순환성 기분장애) 9.53%, F33(재발성 우울성 장애, 현재 경도) 9.27% 순이었다.

표 5-23. Low-dose Amitriptyline 처방건의 주상병명

구분	상병 코드	상병	명세서 건수 (N)	비율 (%)
1	F32	경도의 우울성 에피소드	335,352	33.08
2	F41	공황장애[우발적 발작성불안]	102,845	10.15
3	F34	순환성 기분장애	96,640	9.53
4	F33	재발성 우울성 장애, 현재 경도	93,994	9.27
5	E11	혼수를 동반한 인슐린-비의존 당뇨병	33,999	3.35
6	F45	신체화 장애	27,239	2.69
7	I63	뇌전동맥의 혈전증에 의한 뇌경색증	27,296	2.69
8	I10	본태성(원발성) 고혈압	20,084	1.98
9	N18	말기 콩팥(신장)병	15,176	1.50
10	F51	비기질적 불면증	14,904	1.47
11	F20	편집성 정신분열병	8,892	0.88
12	G44	송이두통 증후군	8,731	0.86
13	F10	급성 알콜중독에 의한 정신 및 행동 장애	7,298	0.72
14	G43	조짐이 없는 편두통[일반 편두통]	6,708	0.66

구분	상병 코드	상병	명세서 건수 (N)	비율 (%)
15	F43	급성 스트레스 반응	5,910	0.58
16	F31	양극성 정동성 장애, 현재 경조병	5,642	0.56
17	K21	식도염을 동반한 위-식도역류질환	5,447	0.54
18	E14	혼수를 동반한 상세불명의 당뇨병	4,719	0.47
19	G20	파킨슨병	4,626	0.46
20	K29	급성 출혈성 위염	4,303	0.42
21	G40	소발병의 발작을 동반한 국소관련성(초점성, 부분적) 특발성 간질 및 간질성 증후군	4,155	0.41
22	I20	불안정성 협심증	3,961	0.39
23	F48	신경쇠약증(피로 증후군)	3,816	0.38
24	M54	목 또는 등을 침범하는 지방층염-척추의 다발 부위	3,895	0.38
25	F38	기타 단일 기분[정동] 장애	3,414	0.34
26	K25	출혈이 있는 급성위궤양	3,441	0.34
27	M48	척추 협착-척추의 다발 부위	3,428	0.34
28	M51	척수병증을 동반한 허리척추뼈 및 기타 추간판 장애	3,443	0.34
29	M79	상세불명의 류마티즘-다발 부위	3,195	0.32
30	R51	두통	3,134	0.31
31	I67	비파열성 대뇌동맥의 박리	3,088	0.30
32	M06	혈청검사 음성인 류마티스 관절염-다발부위	3,032	0.30
33	I69	거미막밑 출혈의 후유증	2,795	0.28
34	F42	강박적 사고 또는 되새김	2,764	0.27
35	G45	척추-뇌저 동맥 증후군	2,775	0.27
36	M17	양쪽성 원발성 무릎관절증	2,694	0.27
37	C34	주기관지의 악성신생물	2,518	0.25
38	F00	조발성 알츠하이머병에서의 치매	2,501	0.25
39	F40	광장공포증	2,576	0.25
40	H81	메니에르 병	2,540	0.25
41	E10	혼수를 동반한 인슐린 의존 당뇨병	2,402	0.24
42	G63	달리 분류된 감염성 및 기생충성 질환에서의 다발 신경병증	2,304	0.23
43	I11	(울혈성) 심장기능상실(심부전)을 동반한 고혈압성 심장병	2,323	0.23
44	M19	기타 관절의 원발성 관절증-다발 부위	2,344	0.23
45	M15	원발성 전신 (골)관절증	2,245	0.22
46	G56	팔목 터널 증후군	2,093	0.21
47	G62	약물유발성 다발 신경병증	2,086	0.21
48	K58	설사를 동반한 자극성 장증후군	2,143	0.21
49	M50	척수병증을 동반한 목뼈원판 장애	2,024	0.20
50	G47	수면 개시 및 유지 장애[불면증]	1,931	0.19

5.2.4. 순응도 (MPR)

전체 환자군 318,490명의 항우울제 MPR은 52%였다. MPR 75%를 기준으로 순응 여부를 구분한 경우 75% 미만은 65.88%, 75% 이상은 34.12%이었다. 75%를 기준으로 한 이러한 차이를 성별로 구분한 결과 남성에서의 순응도는 37.13%로 여성의 32.60%에 비해 높았다. 65세를 기준으로 연령군별 순응도는 65세 미만의 순응도가

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

32.55%인데 비해 65세 이상의 순응도는 38.07%로 65세 미만에 비해 높았다. Index date 이전에 입원한 환자와 이후에 입원한 환자군의 순응도는 각각 38.20%, 45.90%인데 비해 외래진료를 받았던 환자군의 순응도는 각각 33.67%, 33.08%로 우울증의 중증도가 낮은 환자군에서 순응도가 높았다. 처방된 약물별 순응도를 확인한 결과 단독요법에서는 NADs의 순응도가 가장 높았고 TCA 단독요법의 순응도가 가장 낮았다. 병용요법에서는 SSRI+NADs를 함께 복용한 군에서의 순응도가 44.23%로 가장 높았다. 이러한 순응도의 양상은 정신과 진료환자만을 대상으로 하는 분석에서 동일하게 나타났고, 기타과 진료군에서는 다른 양상은 모두 동일하였으나 Index date 이후 입원한 환자에서 다른 군과 거의 유사하였으나 22.80%로 순응도가 약간 높게 나타났고, 단일요법에서는 역시 세군이 유사한 수치를 나타내었으나 TCA군(25.99%)이 높은 비율을 보였다 (표 5-24~표 5-26).

표 5-24. 전체 환자군의 항우울제 투약순응도(MPR 기준)

구분	환자수 (명)	Medication Possession Ratio (MPR)						P-value	
		평균값	표준 편차	75%미만 (명)	비율 (%)	75%이 상 (명)	비율 (%)		
전체	318,490	0.52	0.34	209,813	65.88	108,677	34.12	-	
성별	남성	107,211	0.55	0.33	67,404	62.87	39,807	37.13	<0.01
	여성	211,279	0.50	0.34	142,409	67.40	68,870	32.60	
연령	65세 미만	227,538	0.51	0.34	153,485	67.45	74,053	32.55	<0.01
	65세 이상	90,952	0.55	0.35	56,328	61.93	34,624	38.07	
Index date에 입원여부 ¹⁾	입원	11,900	0.45	0.34	8,638	72.59	3,262	27.41	<0.01
	외래	306,590	0.52	0.34	201,175	65.62	105,415	34.38	
Index date 이전 입원 ¹⁾	Y	31,669	0.55	0.35	19,571	61.6	12,098	38.2	<.0001
	N	286,821	0.52	0.34	190,242	66.33	96,579	33.67	
Index date 이후 입원 ¹⁾	Y	25,964	0.64	0.30	14,047	54.1	11,917	45.9	<.0001
	N	292,526	0.51	0.34	195,766	66.92	96,760	33.08	
단일 요법	TCA	76,819	0.44	0.35	56,455	73.49	20,364	26.51	<0.01
	SSRI	77,070	0.53	0.33	51,033	66.22	26,037	33.78	
	NADs	45,820	0.53	0.36	28,494	62.19	17,326	37.81	
병용 요법	TCA+ SSRI	35,596	0.50	0.33	24,713	69.43	10,883	30.57	<0.01
	TCA+ NADs	27,204	0.52	0.34	17,797	65.42	9,407	34.58	
	SSRI+ NADs	36,481	0.61	0.33	20,345	55.77	16,136	44.23	
	TCA+ SSRI+ NADs	19,500	0.63	0.29	10,976	56.29	8,524	43.71	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시하였음

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 5-25. 정신과 진료 환자군의 항우울제 투약순응도(MPR 기준)

구분	환자수 (명)	Medication Possession Ratio (MPR)						P-value	
		평균값	표준 편차	75%미만 (명)	비율 (%)	75%이상 (명)	비율 (%)		
전체	208,791	0.54	0.33	134,131	64.24	74,660	35.76	-	
성별	남성	73,188	0.56	0.33	45,627	62.34	27,561	37.66	<0.01
	여성	135,603	0.53	0.34	88,504	65.27	47,099	34.73	
연령군	65세 미만	162,154	0.53	0.33	106,139	65.46	56,015	34.54	<0.01
	65세 이상	46,637	0.57	0.34	27,992	60.02	18,645	39.98	
Index date에 입원여부 ¹⁾	입원	6,758	0.47	0.33	4,798	71.00	1,960	29.00	<0.01
	외래	202,033	0.54	0.33	129,333	64.02	72,700	35.98	
Index date 이전입원 ¹⁾	Y	20,704	0.56	0.34	12,452	60.14	8,252	39.86	<.0001
	N	188,067	0.54	0.33	121,679	64.69	66,408	35.31	
Index date 이후 입원 ¹⁾	Y	19,106	0.61	0.31	10,869	56.89	8,237	43.11	<.0001
	N	189,685	0.53	0.33	123,262	64.98	66,423	35.02	
단일 요법	TCA	31,943	0.45	0.32	24,004	75.15	7,939	24.85	<0.01
	SSRI	58,148	0.54	0.33	37,663	64.77	20,485	35.23	
	NADs	27,488	0.59	0.34	15,490	56.35	11,998	43.65	
병용 요법	TCA+ SSRI	26,757	0.49	0.33	18,687	69.84	8,070	30.16	<0.01
	TCA+ NADs	16,877	0.53	0.35	10,702	63.41	6,175	36.59	
	SSRI+ NADs	30,737	0.61	0.33	17,271	56.19	13,466	43.81	
	TCA+ SSRI+ NADs	16,841	0.57	0.32	10,314	61.24	6,527	38.76	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시 하였음

표 5-26. 기타과 진료 환자군의 항우울제 투약순응도(MPR 기준)

구분	환자수 (명)	Medication Possession Ratio (MPR)						P-value	
		평균 값	표준 편차	75% 미만		75% 이상			
				환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)		
전체	138,363	0.40	0.34	106,996	77.33	31,367	22.67	-	
성별	남성	42,781	0.44	0.35	31,415	73.43	11,366	26.57	<.0001
	여성	95,582	0.38	0.34	75,581	79.07	20,001	20.93	
연령	65세 미만	84,286	0.36	0.33	68,022	80.70	16,264	19.30	<.0001
	65세 이상	54,077	0.45	0.35	38,974	72.07	15,103	27.93	
Index date에 입원여부 ¹⁾	입원	6,837	0.33	0.31	5,773	84.44	1,064	15.56	<.0001
	외래	131,526	0.40	0.34	101,223	76.96	30,303	23.04	
Index date 이전입원 ¹⁾	Y	14,985	0.40	0.34	11,650	77.74	3,335	22.26	0.1994
	N	123,378	0.40	0.34	95,346	77.28	28,032	22.72	
Index date 이후 입원 ¹⁾	Y	12,872	0.41	0.33	9,937	77.20	2,935	22.80	0.709
	N	125,491	0.39	0.34	97,059	77.34	20,432	22.66	
단일요법	TCA	47,317	0.41	0.36	35,021	74.01	12,296	25.99	0.004
	SSRI	21,545	0.43	0.33	16,461	76.40	5,064	23.60	
	NADs	19,939	0.41	0.35	14,871	74.58	5,068	25.42	
병용요법 ¹⁾	TCA+ SSRI	15,077	0.34	0.32	12,563	63.33	2,514	16.67	<.0001
	TCA+ NADs	15,171	0.37	0.33	12,192	80.36	2,979	19.64	
	SSRI+ NADs	9,931	0.39	0.33	7,876	79.31	2,055	20.69	
	TCA+ SSRI+ NADs	9,383	0.33	0.30	8,012	85.39	1,371	14.61	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시 하였음

순응도에 대해 각 요인에 대한 분을 차이를 카이제곱 검정 또는 각 항목에 대해서 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 피셔의 정확 검정(fisher's exact test)을 실시하였다. 이들 요인에 대한 분석을 실시한 후 다변량 로짓회귀모형을 구축하여 순응도에 영향을 미치는 요인에 대해 분석하였다. 임상적으로 중요한 변수로 판단 되는 항목을 넣고 단계적 변수선택법을 이용하여 적합 모형을 선정하였다. 동반질환의 경우 CCI 값을 연속형 변수로 포함한 모델과 CCI를 구성하는 각 항목을 포함하는 모델 두 가

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

지를 구축하여 확인하였다.

먼저 순응도의 각 요인에 대한 분석을 실시하였다.

정신과적 동반질환 유무에 따른 항우울제 투약순응도 MPR 75% 이상을 기준으로 보면, 전체 환자군에서는 불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애, 섭식장애, 습관 및 충동장애의 동반질환을 가진 환자에서 순응도가 낮게 나타났고, 다른 정신과적 동반질환을 가진 환자군에서는 질병이 없는 것보다 높은 순응도를 보였다(표 5-27).

표 5-27. 전체 환자군의 정신과적 동반질환 유무에 따른 항우울제 투약순응도(MPR 기준)

구분	환자수 (명)	Medication Possession Ratio (MPR)						P-value	
		평균값	표준 편차	75% 미만		75% 이상			
				환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)		
기질성 장애 ¹⁾	Y	11,702	0.56	0.32	7,289	62.29	4,413	37.71	<.0001
	N	306,788	0.52	0.34	202,524	66.01	104,264	33.99	
정신병적 장애 ¹⁾	Y	15,305	0.68	0.31	7,173	46.87	8,132	53.13	<.0001
	N	303,185	0.51	0.34	202,640	66.84	100,545	33.16	
조증 ¹⁾	Y	649	0.61	0.33	364	56.09	285	43.91	<.0001
	N	317,841	0.52	0.34	209,449	65.90	108,392	34.10	
양극성 장애 ¹⁾	Y	11,492	0.68	0.30	5,365	46.60	6,137	53.40	<.0001
	N	306,998	0.51	0.34	204,458	66.60	102,540	33.40	
그 외 기분 장애	Y	134,139	0.56	0.34	82,676	61.63	51,463	38.37	<.0001
	N	184,351	0.49	0.34	127,137	68.96	57,214	31.04	
기분 장애 ²⁾	Y	137,758	0.56	0.34	84,598	61.41	53,160	38.59	<.0001
	N	180,732	0.49	0.34	125,215	69.28	55,517	30.72	
불안 장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	Y	148,744	0.52	0.34	98,356	66.12	50,388	33.88	0.006
	N	169,746	0.52	0.34	111,457	65.66	58,289	34.34	
섭식 장애 ¹⁾	Y	1,594	0.50	0.31	1,138	71.39	456	28.61	<.0001
	N	316,896	0.52	0.34	208,675	65.85	108,221	34.15	
비기질적 수면장애	Y	51,947	0.57	0.34	31,283	60.22	20,664	39.78	<.0001
	N	266,543	0.51	0.34	178,530	66.98	88,013	33.02	
인격 장애 ¹⁾	Y	3,070	0.56	0.32	1,962	63.91	1,108	36.09	0.02
	N	315,420	0.52	0.34	207,851	65.90	107,569	34.10	
습관 및 충동 장애 ¹⁾	Y	336	0.52	0.32	223	66.37	113	33.63	0.91
	N	316,154	0.52	0.34	209,590	65.68	108,564	34.12	
성 주체성 장애 ¹⁾	Y	29	0.53	0.31	19	65.52	10	34.48	0.97
	N	318,461	0.52	0.34	209,794	65.88	108,667	34.12	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시하였음

2) 조증, 양극성 장애, 그 외 기분장애 포함

정신과 진료를 받는 환자로 제한했을 경우는 섭식장애, 인격장애, 습관 및 충동장애, 성주체성 장애의 경우에 이 질환을 가지지 않은 환자의 투약순응도가 더 높게 나타났다(표 5-28).

표 5-28. 정신과 진료 환자군의 정신과적 동반질환 유무에 따른 항우울제 투약순응도(MPR 기준)

구분	환자수 (명)	Medication Possession Ratio (MPR)						P-value	
		평균값	표준 편차	75% 미만		75% 이상			
				환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)		
기질성 장애 ¹⁾	Y	10,013	0.55	0.32	6,390	63.82	3,623	36.18	0.36
	N	198,778	0.54	0.33	127,741	64.25	71,037	35.74	
정신병적 장애 ¹⁾	Y	14,062	0.67	0.31	6,739	47.92	7,323	52.08	<.0001
	N	194,729	0.53	0.33	127,392	65.42	67,337	34.58	
조증 ¹⁾	Y	545	0.62	0.32	303	55.60	242	44.40	<.0001
	N	208,246	0.54	0.33	133,828	64.26	74,418	35.74	
양극성 장애 ¹⁾	Y	10,546	0.67	0.31	5,045	47.84	5,501	52.16	<.0001
	N	198,245	0.53	0.33	129,086	65.11	68,159	34.89	
그 외 기분 장애	Y	87,693	0.58	0.33	51,697	58.95	35,996	41.05	<.0001
	N	121,098	0.51	0.33	82,434	68.07	38,664	31.93	
불안 장애, 신체형 및 기타 신경성장애	Y	101,912	0.55	0.33	64,481	63.27	37,431	36.73	<.0001
	N	106,879	0.53	0.33	69,650	65.17	37,229	34.83	
섭식 장애 ¹⁾	Y	1,279	0.51	0.31	891	69.66	388	30.34	<.0001
	N	207,512	0.54	0.33	133,240	64.21	74,272	35.79	
비기질적 수면장애	Y	40,711	0.58	0.33	24,094	59.18	16,617	40.82	<.0001
	N	168,080	0.53	0.33	110,037	65.47	58,043	34.53	
인격 장애 ¹⁾	Y	2,812	0.55	0.32	1,818	64.65	994	35.35	<.0001
	N	205,979	0.54	0.33	132,313	64.24	73,666	35.76	
습관 및 충동 장애 ¹⁾	Y	306	0.52	0.32	206	67.32	100	32.68	<.0001
	N	208,485	0.54	0.33	133,935	64.24	74,560	35.76	
성주체성 장애 ¹⁾	Y	27	0.50	0.31	19	70.37	8	29.63	<.0001
	N	208,764	0.54	0.33	134,112	64.24	74,652	35.76	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시 하였음

기타과 진료 환자군은 반대로 조증, 성주체성 장애를 동반질환으로 가지고 있는 환자를 제외하고는 모두 동반질환을 가지고 있는 환자보다 순응도가 동반질환이 없는 경우 순응도가 높게 나타났다(표 5-29).

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 5-29. 기타과 진료 환자군의 정신과적 동반질환 유무에 따른 항우울제 투약순응도(MPR 기준)

구분	환자수 (명)	Medication Possession Ratio (MPR)							P-value
		평균	표준 편차	75% 미만		75% 이상			
				환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)		
기질성 장애 ¹⁾	Y	3,171	0.37	0.32	2,568	80.98	603	19.02	<.0001
	N	135,192	0.40	0.34	104,428	77.24	30,764	22.76	
정신병적 장애 ¹⁾	Y	3,037	0.37	0.33	2,441	80.38	596	19.62	<.0001
	N	135,326	0.40	0.34	104,555	77.26	30,771	22.74	
조증 ¹⁾	Y	164	0.41	0.35	123	75.00	41	25.00	0.46
	N	138,199	0.40	0.34	106,873	77.33	31,326	22.67	
양극성 장애 ¹⁾	Y	2,408	0.36	0.33	1,953	81.10	455	18.90	<.0001
	N	135,955	0.40	0.34	105,043	77.26	30,912	22.74	
그 외 기분 장애	Y	62,330	0.40	0.33	48,586	77.95	13,744	22.05	<.0001
	N	76,033	0.39	0.35	58,410	76.82	17,623	23.18	
불안 장애, 신체형 및 기타 신경성장애	Y	65,356	0.35	0.32	54,096	82.77	11,260	17.23	<.0001
	N	73,007	0.44	0.35	52,900	72.46	20,107	27.54	
섭식 장애 ¹⁾	Y	488	0.31	0.28	435	89.14	53	10.86	<.0001
	N	137,875	0.40	0.34	106,561	77.29	31,314	22.71	
비기질적 수면장애 ¹⁾	Y	19,440	0.34	0.31	16,239	83.53	3,201	16.47	<.0001
	N	118,923	0.40	0.35	90,757	76.32	28,166	23.68	
인격 장애 ¹⁾	Y	582	0.33	0.30	502	86.25	80	13.75	<.0001
	N	137,781	0.40	0.34	106,494	77.29	31,287	22.71	
습관 및 충동 장애 ¹⁾	Y	60	0.31	0.29	54	90.00	6	10.00	0.02
	N	138,303	0.40	0.34	106,942	77.32	31,361	22.68	
성 주체성 장애 ¹⁾	Y	3	0.58	0.48	1	33.33	2	66.67	0.13
	N	138,360	0.40	0.34	106,995	77.33	31,365	22.67	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시하였음

사망률에 영향을 미치는 동반질환의 정의로 Charlson comorbidity index에 포함된 동반질환과, 그 외에도 만성질환으로 관리가 필요한 동반질환인 고혈압과 고지혈증을 포함하여 분석을 수행하였다. MPR 75% 이상을 기준으로 투약순응도를 살펴보면, 전체 환자군에서는 말초혈관질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 결합조직 질환, 소화궤양, 경증 간질환, 중등도 이상의 간질환, 전이성 고형암, 후천성 면역 결핍증의 동반질환이 있는 경우 환자군의 75%이상 투약순응도가 낮아짐을 볼 수 있었다(표 5-30).

표 5-30. 전체 환자군의 Charlson comorbidity index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반 질환 유무에 따른 항우울제 투약순응도(MPR 기준)

구분	환자수 (명)	Medication Possession Ratio (MPR)						P-value	
		평균값	표준 편차	75% 미만		75% 이상			
				환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)		
심근경색 ¹⁾	Y	12,426	0.56	0.34	7,634	61.44	4,792	38.56	<.0001
	N	306,064	0.52	0.34	202,179	66.06	103,885	33.94	
울혈성 심부전 ¹⁾	Y	26,684	0.54	0.34	16,836	63.09	9,848	36.91	<.0001
	N	291,806	0.52	0.34	192,977	66.13	98,829	33.87	
말초혈관 질환	Y	69,179	0.50	0.34	46,712	67.52	22,467	32.48	<.0001
	N	249,311	0.52	0.34	163,101	65.42	86,210	34.58	
뇌혈관 질환	Y	78,834	0.56	0.34	47,863	60.71	30,971	39.29	<.0001
	N	239,656	0.51	0.34	161,950	67.58	77,706	32.42	
치매 ¹⁾	Y	22,776	0.64	0.33	11,820	51.90	10,956	48.10	<.0001
	N	295,714	0.51	0.34	197,993	66.95	97,721	33.05	
만성 폐쇄성 폐질환	Y	149,439	0.51	0.34	100,492	67.25	48,947	32.75	<.0001
	N	169,051	0.53	0.34	109,321	64.67	59,730	35.33	
결합조직 질환 ¹⁾	Y	36,810	0.51	0.34	24,723	67.16	12,087	32.84	<.0001
	N	281,680	0.52	0.34	185,090	65.71	96,590	34.29	
소화계양	Y	180,181	0.50	0.34	122,053	67.74	58,128	32.26	<.0001
	N	138,309	0.54	0.34	87,760	63.45	50,549	36.55	
경증 간질환	Y	131,366	0.50	0.34	89,001	67.75	42,365	32.25	<.0001
	N	187,124	0.53	0.34	120,812	64.56	66,312	35.44	
합병증이 없는 당뇨병	Y	86,785	0.55	0.34	53,616	61.78	33,169	38.22	<.0001
	N	231,705	0.51	0.34	156,197	67.41	75,508	32.59	
합병증 동반 당뇨병	Y	42,240	0.58	0.34	24,457	57.90	17,783	42.10	<.0001
	N	276,250	0.51	0.34	185,356	67.10	90,894	32.90	
반신마비 ¹⁾	Y	10,227	0.60	0.33	5,756	56.28	4,471	43.72	<.0001
	N	308,263	0.52	0.34	204,057	66.20	104,206	33.80	
신장질환 ¹⁾	Y	7,114	0.58	0.34	4,095	57.56	3,019	42.44	<.0001
	N	311,376	0.52	0.34	205,718	66.07	105,658	33.93	
암 ¹⁾	Y	28,202	0.52	0.34	18,365	65.12	9,837	34.88	0.005
	N	290,288	0.52	0.34	191,448	65.95	98,840	34.05	
중등도이상의 간질환 ¹⁾	Y	6,169	0.50	0.34	4,158	67.40	2,011	32.60	0.01
	N	312,321	0.52	0.34	205,655	65.85	106,666	34.15	
전이성 고형암 ¹⁾	Y	5,179	0.51	0.34	3,438	66.38	1,741	33.62	0.4387
	N	313,311	0.52	0.34	206,375	65.87	106,936	34.13	
후천성 면역결핍증 ¹⁾	Y	116	0.48	0.34	83	71.55	33	28.45	0.2047
	N	316,374	0.52	0.34	209,730	65. B8	108,644	34.12	
고혈압	Y	98,590	0.56	0.34	59,919	60.78	38,671	39.22	<.0001
	N	219,900	0.50	0.34	149,894	68.16	70,006	31.84	
고지혈증	Y	67,168	0.55	0.34	42,088	62.66	25,080	37.34	<.0001
	N	251,322	0.51	0.34	167,725	66.74	83,597	33.26	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시하였음

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 5-31. 정신과 진료 환자군의 Charlson comorbidity index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환 유무에 따른 항우울제 투약순응도(MPR 기준)

구분	환자수 (명)	Medication Possession Ratio (MPR)						P-value	
		평균값	표준 편차	75% 미만		75% 이상			
				환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)		
심근경색 ¹⁾	Y	6,941	0.56	0.34	4,285	61.73	2,656	38.27	<.0001
	N	201,850	0.54	0.33	129,846	64.33	72,004	35.67	
울혈성 심부전 ¹⁾	Y	13,024	0.55	0.34	8,130	62.42	4,894	37.58	<.0001
	N	195,767	0.54	0.33	126,001	64.36	69,766	35.64	
말초혈관 질환	Y	36,370	0.52	0.34	23,864	65.61	12,506	34.39	<.0001
	N	172,421	0.54	0.33	110,267	63.95	62,154	36.05	
뇌혈관 질환	Y	37,635	0.55	0.34	23,320	61.96	14,315	38.04	<.0001
	N	141,156	0.54	0.33	110,811	64.74	60,345	35.26	
치매 ¹⁾	Y	12,468	0.63	0.33	6,488	52.04	5,980	47.96	<.0001
	N	196,323	0.53	0.33	127,643	65.02	68,680	34.98	
만성 폐쇄성 폐질환	Y	91,331	0.53	0.34	59,483	65.13	31,848	34.87	<.0001
	N	117,460	0.55	0.33	74,648	63.55	42,812	36.45	
결합조직 질환 ¹⁾	Y	19,657	0.52	0.34	12,897	65.61	6,760	34.39	<.0001
	N	189,134	0.54	0.33	121,234	64.10	67,900	35.90	
소화계양	Y	110,024	0.53	0.34	71,829	65.28	38,195	34.72	<.0001
	N	98,767	0.55	0.33	62,302	63.08	36,465	36.92	
경증 간질환	Y	82,905	0.53	0.33	54,166	65.34	28,739	34.66	<.0001
	N	125,886	0.55	0.33	79,965	63.52	45,921	36.48	
합병증이 없는 당뇨병	Y	48,584	0.56	0.34	29,845	61.43	18,739	38.57	<.0001
	N	160,207	0.53	0.33	104,286	65.09	55,921	34.91	
합병증 동반 당뇨병 ¹⁾	Y	20,347	0.57	0.34	12,252	60.22	8,095	39.78	<.0001
	N	188,444	0.54	0.33	121,879	64.68	66,565	35.32	
반신마비 ¹⁾	Y	3,530	0.55	0.34	2,185	61.90	1,345	38.10	0.004
	N	205,261	0.54	0.33	131,946	64.28	73,313	35.72	
신장질환 ¹⁾	Y	3,419	0.58	0.34	2,009	58.76	1,410	41.24	<.0001
	N	205,372	0.54	0.33	132,122	64.33	73,250	35.67	
암 ¹⁾	Y	16,429	0.55	0.34	10,339	62.93	6,090	37.07	<.0001
	N	192,362	0.54	0.33	123,792	64.35	68,570	35.65	
중등도이상의 간질환 ¹⁾	Y	3,780	0.52	0.34	2,493	65.95	1,287	34.05	0.03
	N	205,011	0.54	0.33	131,638	64.21	73,373	35.79	
전이성 고형암 ¹⁾	Y	2,596	0.53	0.34	1,661	63.98	935	36.02	<.0001
	N	206,195	0.54	0.33	132,470	64.25	73,725	35.75	
후천성 면역결핍증 ¹⁾	Y	78	0.47	0.34	56	71.79	22	28.21	<.0001
	N	208,713	0.54	0.33	134,075	64.24	74,638	35.76	
고혈압	Y	52,107	0.56	0.34	31,857	61.14	20,250	38.86	<.0001
	N	156,684	0.53	0.33	102,274	65.27	54,410	34.73	
고지혈증	Y	40,158	0.56	0.33	24,687	61.47	15,471	38.53	<.0001
	N	168,633	0.53	0.33	109,444	64.90	59,189	35.10	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시하였음

표 5-32. 기타과 진료 환자군의 Charlson comorbidity index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환 유무에 따른 항우울제 투약순응도(MPR 기준)

구분	환자수 (명)	Medication Possession Ratio (MPR)						P-value	
		평균값	표준 편차	75% 미만		75% 이상			
				환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)		
심근경색 ¹⁾	Y	7,330	0.44	0.35	5,381	73.41	1,949	26.59	<.0001
	N	131,033	0.39	0.34	101,615	77.55	29,418	22.45	
울혈성 심부전 ¹⁾	Y	17,054	0.44	0.35	12,457	73.04	4,597	26.96	<.0001
	N	121,309	0.39	0.34	94,539	77.93	26,770	22.07	
말초혈관 질환	Y	41,364	0.39	0.34	32,115	77.64	9,249	22.36	0.07
	N	96,999	0.40	0.34	74,881	77.20	22,118	22.80	
뇌혈관 질환	Y	20,947	0.48	0.36	35,237	69.16	15,710	30.84	<.0001
	N	87,416	0.35	0.32	71,759	82.09	15,657	17.91	
치매 ¹⁾	Y	13,407	0.52	0.35	8,791	65.57	4,616	34.43	<.0001
	N	124,956	0.38	0.34	98,205	78.59	26,751	21.41	
만성 폐쇄성 폐질환	Y	74,278	0.38	0.34	58,620	78.92	15,658	21.08	<.0001
	N	64,085	0.41	0.35	48,376	75.49	15,709	24.51	
결합조직 질환 ¹⁾	Y	21,834	0.40	0.34	16,876	77.29	4,958	22.71	0.89
	N	116,529	0.40	0.34	90,120	77.34	26,409	22.66	
소화궤양	Y	90,398	0.37	0.33	72,257	79.93	18,141	20.07	<.0001
	N	47,965	0.44	0.35	34,739	72.43	13,226	27.57	
경증 간질환	Y	63,552	0.37	0.33	51,276	80.68	12,276	19.32	<.0001
	N	74,811	0.42	0.35	55,720	74.48	19,091	25.52	
합병증이 없는 당뇨병	Y	48,611	0.45	0.35	35,153	72.31	13,458	27.69	<.0001
	N	89,752	0.37	0.33	71,843	80.05	17,909	19.95	
합병증 동반 당뇨병	Y	27,058	0.51	0.35	17,839	65.93	9,219	34.07	<.0001
	N	111,305	0.37	0.33	89,157	80.10	22,148	19.90	
반신마비 ¹⁾	Y	7,902	0.55	0.34	4,925	62.33	2,977	37.67	<.0001
	N	130,461	0.39	0.34	102,071	78.24	28,390	21.76	
신장질환 ¹⁾	Y	4,619	0.49	0.35	3,112	37.37	1,507	32.63	<.0001
	N	133,744	0.39	0.34	103,884	77.67	29,860	22.33	
암 ¹⁾	Y	15,494	0.40	0.33	12,109	78.15	3,385	21.85	0.009
	N	122,869	0.40	0.34	94,887	77.23	27,982	22.77	
중등도이상의 간질환 ¹⁾	Y	3,242	0.37	0.32	2,613	80.60	629	19.40	<.0001
	N	135,121	0.40	0.34	104,383	77.25	30,738	22.75	
전이성 고형암 ¹⁾	Y	3,266	0.41	0.33	2,536	77.65	730	22.35	0.67
	N	135,097	0.40	0.34	104,460	77.32	30,637	22.68	
후천성 면역결핍증 ¹⁾	Y	53	0.37	0.33	43	81.13	10	18.87	0.62
	N	138,310	0.40	0.34	106,953	77.33	31,357	22.67	
고혈압	Y	57,844	0.47	0.35	40,549	70.10	17,295	29.90	<.0001
	N	80,519	0.35	0.32	66,447	82.52	14,072	17.48	
고지혈증	Y	34,860	0.43	0.35	25,961	74.47	8,899	25.53	<.0001
	N	103,503	0.39	0.34	81,035	78.29	22,468	21.71	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시하였음

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

정신과로 제한한 환자군에서는 말초혈관질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 경증 간질환, 중등도 이상의 간질환, 후천성 면역 결핍증을 동반질환으로 가진 환자에서 질환이 없는 환자보다 순응도가 낮아졌다(표 5-31). 기타과 진료 환자에서는 말초혈관질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 소화궤양, 경증 간질환, 암, 중등도 이상의 간질환, 전이성 고형암, 후천성 면역 결핍증을 가진 환자에서 순응도가 낮게 나타났다(표 5-32).

각각의 요인에 따른 분율 차이를 확인하고, 로짓회귀모형을 통한 분석 결과를 살펴보았다. 먼저 CCI 값을 연속형 변수로 하나의 값으로 포함하여 분석을 실시하였다.

전체 환자군에서 순응도 관련요인을 보면 여성, 기질성 장애, 불안장애·신체형 및 기타 신경성 장애, 섭식장애, 인격장애 요인이 있을 경우 항우울제의 낮은 투약순응도와 관련이 있는 결과를 보였고, 나머지 요인 65세 이상, 단일요법의 SSRI, NADs, 병용요법의 TCA+SSRI, TCA+NADs, SSRI+NADs, TCA+SSRI+NADs, Index date 이전의 입원, 외래, Index date 이후의 입원, 외래, 정신과 동반질환 중 정신병적 장애, 양극성 장애, 그 외 기분장애, 비기질적 수면장애와 CCI, 기타동반질환에서 고혈압, 고지혈증의 요인은 높은 투약순응도와 관련이 있는 것으로 나타났다(표 5-33).

정신과 진료 환자군과 기타과 진료 환자군으로 구분하였을 때, 상반된 결과를 보이는 요인이 많았다. 단일요법의 SSRI, 병용요법 전체에서는 정신과에서는 높은 투약순응도와 관련이 있는 것으로 나타났는데(표 5-34), 기타과에서는 낮은 순응도와 관련이 있는 것으로 보였다(표 5-35). 또한 정신과 동반질환에서 정신과로 제한한 군에서는 기질성 장애와 섭식장애에서만 낮은 순응도와 관련이 있고 나머지 요인에서는 높은 순응도와 관련이 있는 것으로 나타났으나(표 5-34), 기타과는 정신과 동반질환 전체가 투약순응도를 낮추는 것과 관련이 있는 결과를 보였다(표 5-35). CCI도 정신과에서는 낮은 순응도와, 기타과에서는 높은 순응도와 관련이 있는 요인으로 나타났다.

표 5-33. 전체 환자군의 순응도 관련 요인(MPR 기준)

영향요인	75% 이하		75% 이상		Odds Ratio	95% 신뢰구간		
	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)				
여성	142,409	67.40	68,870	32.60	0.798	0.785	0.812	
65세 이상	56,328	61.93	34,624	38.07	1.269	1.245	1.293	
단일 요법	SSRI	51,033	66.22	26,037	33.78	1.561	1.524	1.599
	NADs	28,494	62.19	17,326	37.81	1.751	1.704	1.798
병용 요법	TCA + SSRI	24,713	69.43	10,883	30.57	1.115	1.082	1.149
	TCA + NADs	17,797	65.42	9,407	34.58	1.259	1.219	1.300
	SSRI + NADs	20,345	55.77	16,136	44.23	2.064	2.006	2.125
	TCA + SSRI + NADs	10,976	56.29	8,524	43.71	1.547	1.492	1.604
입원/외래	Index date 이전 입원횟수	19,571	61.6	12,098	38.2	1.059	1.048	1.071
	Index date 이전 외래횟수	190,242	66.33	96,579	33.67	1.052	1.050	1.053
	Index date 이후 입원횟수	14,047	54.1	11,917	45.9	1.070	1.062	1.078
	Index date 이후 외래횟수	195,766	66.92	96,760	33.08	1.042	1.041	1.042
정신과 동반 질환	기질성 장애	7,289	62.29	4,413	37.71	0.879	0.843	0.917
	정신병적 장애	7,173	46.87	8,132	53.13	1.763	1.701	1.827
	양극성 장애	5,365	46.60	6,137	53.40	1.670	1.603	1.740
	그 외 기분장애	82,676	61.63	51,463	38.37	1.288	1.267	1.309
	불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	98,356	66.12	50,388	33.88	0.874	0.860	0.888
	섭식장애	1,138	71.39	456	28.61	0.643	0.570	0.724
	비기질적 수면장애	31,283	60.22	20,664	39.78	1.090	1.067	1.114
	인격장애	1,962	63.91	1,108	36.09	0.787	0.726	0.854
Charlson Comorbidity Index ¹⁾		3.14±2.68		3.32±2.80		1.004	1.001	1.007
기타 동반 질환	고혈압	59,919	60.78	38,671	39.22	1.416	1.389	1.443
	고지혈증	42,088	62.66	25,080	37.34	1.109	1.087	1.131

주: 1) 평균±표준편차

향우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 5-34. 정신과 진료 환자군의 순응도 관련 요인(MPR 기준)

영향요인		75% 이하		75% 이상		Odds Ratio	95% 신뢰구간	
		환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)			
여성		88,504	65.27	47,099	34.73	0.854	0.836	0.871
65세 이상		27,992	60.02	18,645	39.98	1.283	1.251	1.316
단일 요법	SSRI	37,663	64.77	20,485	35.23	2.288	2.210	2.368
	NADs	15,490	56.35	11,998	43.65	2.885	2.775	2.999
병용 요법	TCA + SSRI	18,687	69.84	8,070	30.16	1.430	1.374	1.489
	TCA + NADs	10,702	63.41	6,175	36.59	1.674	1.601	1.751
	SSRI + NADs	17,271	56.19	13,466	43.81	2.790	2.685	2.898
	TCA + SSRI + NADs	10,314	61.24	6,527	38.76	1.623	1.551	1.698
입원/ 외래	Index date 이전 입원횟수	12,452	60.14	8,252	39.86	1.065	1.052	1.079
	Index date 이전 외래횟수	121,679	64.69	66,408	35.31	1.062	1.059	1.064
	Index date 이후 입원횟수	10,869	56.89	8,237	43.11	1.044	1.036	1.053
	Index date 이후 외래횟수	123,262	64.98	66,423	35.02	1.046	1.045	1.047
정신과 동반 질환	기질성 장애	6,390	63.82	3,623	36.18	0.857	0.818	0.898
	정신병적 장애	6,739	47.92	7,323	52.08	1.677	1.614	1.742
	양극성 장애	5,045	47.84	5,501	52.16	1.574	1.507	1.644
	그 외 기분장애	51,697	58.95	35,996	41.05	1.403	1.375	1.432
	섭식장애	891	69.66	388	30.34	0.631	0.552	0.720
	비기질적 수면장애	24,094	59.18	16,617	40.82	1.141	1.114	1.170
	인격장애	1,818	64.65	994	35.35	0.746	0.687	0.816
Charlson Comorbidity Index ¹⁾		2.73±2.51		2.79±2.53		0.970	0.965	0.974
기타 동반 질환	고혈압	31,857	61.14	20,250	38.86	1.136	1.108	1.165
	고지혈증	24,687	61.47	15,471	38.53	1.101	1.073	1.130

주: 1) 평균±표준편차

표 5-35. 기타과 진료 환자군의 순응도 관련 요인(MPR 기준)

영향요인	75% 미만		75% 이상		Odds Ratio	95% 신뢰구간		
	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)				
여성	75,581	79.07	20,001	20.93	0.758	0.737	0.779	
65세 이상	38,974	72.07	15,103	27.93	1.306	1.270	1.343	
단일 요법	SSRI	16,461	76.40	5,064	23.60	0.946	0.910	0.964
	NADs	14,871	74.58	5,068	25.42	1.011	0.972	1.052
병용 요법	TCA + SSRI	12,563	63.33	2,514	16.67	0.599	0.570	0.630
	TCA + NADs	12,192	80.36	2,979	19.64	0.708	0.675	0.742
	SSRI + NADs	7,876	79.31	2,055	20.69	0.795	0.752	0.840
	TCA + SSRI + NADs	8,012	85.39	1,371	14.61	0.482	0.451	0.514
입원/ 외래	Index date 이전 입원횟수	11,650	77.74	3,335	22.26	1.025	1.006	1.044
	Index date 이전 외래횟수	95,346	77.28	28,032	22.72	1.026	1.023	1.029
	Index date 이후 입원횟수	9,937	77.20	2,935	22.80	1.041	1.029	1.053
	Index date 이후 외래횟수	97,059	77.34	20,432	22.66	1.020	1.019	1.021
정신과 동반 질환	기질성 장애	2,568	80.98	603	19.02	0.815	0.742	0.896
	정신병적 장애	2,441	80.38	596	19.62	0.887	0.806	0.976
	양극성 장애	1,953	81.10	455	18.90	0.875	0.785	0.976
	불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	54,096	82.77	11,260	17.23	0.573	0.557	0.589
	섭식장애	435	89.14	53	10.86	0.532	0.396	0.714
	비기질적 수면장애	16,239	83.53	3,201	16.47	0.679	0.651	0.709
	인격장애	502	86.25	80	13.75	0.722	0.565	0.922
	습관 및 충동장애	54	90.00	6	10.00	0.399	0.169	0.941
	Charlson Comorbidity Index ¹⁾	3.40±2.85		4.50±2.98		1.022	1.017	1.027
	기타 동반 질환	고혈압	40,549	70.10	17,295	29.90	1.789	1.739
고지혈증		25,961	74.47	8,899	25.53	1.134	1.101	1.169

주: 1) 평균±표준편차

다음으로 CCI의 각각에 해당하는 질환을 모두 포함하여 확인하였다. 전체 환자군을 보면, 여성, 정신과 동반질환에서 기질성 장애, 불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애, 섭식장애, 인격장애, CCI에서 만성폐쇄성폐질환, 소화궤양, 경증 간질환, 중등도 이상의 간질환이 항우울제의 낮은 투약순응도와 관련이 있는 것으로 확인되었다(표 5-36).

표 5-36. 전체 환자군의 Charlson Comorbidity Index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반 질환 대한 순응도 관련 요인(MPR 기준)

영향요인	75% 미만		75% 이상		Odds Ratio	95% 신뢰구간		
	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)				
여성	142,409	67.40	68,870	32.60	0.817	0.803	0.831	
65세 이상	56,328	61.93	34,624	38.07	1.154	1.132	1.177	
단일 요법	SSRI	51,033	66.22	26,037	33.78	1.499	1.463	1.535
	NADs	28,494	62.19	17,326	37.81	1.727	1.681	1.775
병용 요법	TCA + SSRI	24,713	69.43	10,883	30.57	1.107	1.074	1.141
	TCA + NADs	17,797	65.42	9,407	34.58	1.274	1.233	1.316
	SSRI + NADs	20,345	55.77	16,136	44.23	2.046	1.988	2.107
	TCA + SSRI + NADs	10,976	56.29	8,524	43.71	1.560	1.504	1.618
입원/외래	Index date 이전 입원횟수	19,571	61.6	12,098	38.2	1.051	1.040	1.063
	Index date 이전 외래횟수	190,242	66.33	96,579	33.67	1.052	1.050	1.054
	Index date 이후 입원횟수	14,047	54.1	11,917	45.9	1.066	1.058	1.074
	Index date 이후 외래횟수	195,766	66.92	96,760	33.08	1.043	1.042	1.044
정신과 동반 질환	기질성 장애	7,289	62.29	4,413	37.71	0.910	0.872	0.950
	정신병적 장애	7,173	46.87	8,132	53.13	1.670	1.611	1.732
	양극성 장애	5,365	46.60	6,137	53.40	1.624	1.559	1.693
	그 외 기분장애	82,676	61.63	51,463	38.37	1.290	1.268	1.311
	불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	98,356	66.12	50,388	33.88	0.935	0.920	0.950
	섭식장애	1,138	71.39	456	28.61	0.643	0.571	0.725
	비기질적 수면장애	31,283	60.22	20,664	39.78	1.134	1.109	1.158
	인격장애	1,962	63.91	1,108	36.09	0.802	0.739	0.870
CCI	말초혈관 질환	46,712	67.52	22,467	32.48	0.814	0.797	0.832
	뇌혈관 질환	47,863	60.71	30,971	39.29	1.268	1.242	1.295
	치매	11,820	51.90	10,956	48.10	1.386	1.343	1.430
	만성폐쇄성 폐질환	100,492	67.25	48,947	32.75	0.880	0.865	0.895
	결합조직 질환	122,053	67.74	58,128	32.26	0.821	0.807	0.835
	소화궤양	89,001	67.75	42,365	32.25	0.796	0.782	0.810
	경증 간질환	53,616	61.78	33,169	38.22	1.088	1.066	1.111
	합병증이 없는 당뇨병	24,457	57.90	17,783	42.10	1.399	1.363	1.435
	합병증 동반 당뇨병	5,756	56.28	4,471	43.72	1.234	1.180	1.290
	반신마비	4,095	57.56	3,019	42.44	1.196	1.135	1.261
	신장질환	4,158	67.40	2,011	32.60	0.884	0.633	0.938
	중등도 이상의 간질환	3,438	66.38	1,741	33.62	1.103	1.035	1.175
	후천성 면역결핍증	59,919	60.78	38,671	39.22	1.314	1.289	1.340
기타 동반질환	고혈압	42,088	62.66	25,080	37.34	1.139	1.116	1.163
	고지혈증	24,687	61.47	15,471	38.53	1.126	1.097	1.156

표 5-37. 정신과 진료 환자군의 Charlson Comorbidity Index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환 대한 순응도 관련 요인(MPR 기준)

영향요인		75% 미만		75% 이상		Odds Ratio	95% 신뢰구간	
		환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)			
여성		88,504	65.27	47,099	34.73	0.860	0.843	0.879
65세 이상		27,992	60.02	18,645	39.98	1.200	1.169	1.232
단일 요법	SSRI	37,663	64.77	20,485	35.23	2.230	2.154	2.308
	NADs	15,490	56.35	11,998	43.65	2.843	2.734	2.955
병용 요법	TCA + SSRI	18,687	69.84	8,070	30.16	1.423	1.367	1.482
	TCA + NADs	10,702	63.41	6,175	36.59	1.678	1.605	1.755
	SSRI + NADs	17,271	56.19	13,466	43.81	2.760	2.657	2.868
	TCA + SSRI + NADs	10,314	61.24	6,527	38.76	1.627	1.555	1.702
입원/ 외래	Index date 이전 입원횟수	12,452	60.14	8,252	39.86	1.064	1.051	1.078
	Index date 이전 외래횟수	121,679	64.69	66,408	35.31	1.061	1.059	1.064
	Index date 이후 입원횟수	10,869	56.89	8,237	43.11	1.041	1.033	1.050
	Index date 이후 외래횟수	123,262	64.98	66,423	35.02	1.047	1.046	1.048
정신과 동반 질환	기질성 장애	6,390	63.82	3,623	36.18	0.869	0.829	0.910
	정신병적 장애	6,739	47.92	7,323	52.08	1.615	1.554	1.678
	양극성 장애	5,045	47.84	5,501	52.16	1.547	1.481	1.615
	그 외 기분장애	51,697	58.95	35,996	41.05	1.383	1.354	1.412
	불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	64,481	63.27	37,431	36.73	1.050	1.030	1.072
	섭식장애	891	69.66	388	30.34	0.632	0.553	0.722
	비기질적 수면장애	24,094	59.18	16,617	40.82	1.159	1.131	1.188
	인격장애	1,818	64.65	994	35.35	0.757	0.695	0.826
CCI	말초혈관 질환	23,864	65.61	12,506	34.39	0.851	0.828	0.875
	뇌혈관 질환	23,320	61.96	14,315	38.04	0.966	0.939	0.994
	치매	6,488	52.04	5,980	47.96	1.401	1.342	1.462
	만성폐쇄성 폐질환	59,483	65.13	31,848	34.87	0.909	0.890	0.928
	결합조직 질환	12,897	65.61	6,760	34.39	0.950	0.918	0.984
	소화궤양	71,829	65.28	38,195	34.72	0.883	0.864	0.902
	경증 간질환	54,166	65.34	28,739	34.66	0.854	0.836	0.873
	합병증이 없는 당뇨병	29,845	61.43	18,739	38.57	1.059	1.031	1.087
	합병증 동반 당뇨병	12,252	60.22	8,095	39.78	1.065	1.026	1.104
	반신마비	2,185	61.90	1,345	38.10	0.913	0.846	0.986
	신장질환	2,009	58.76	1,410	41.24	1.086	1.006	1.172
	중등도 이상의 간질환	2,493	65.95	1,287	34.05	0.896	0.832	0.966
	후천성 면역결핍증	56	71.79	22	28.21	0.568	0.332	0.974
기타 동반질환	고혈압	31,857	61.14	20,250	38.86	1.121	1.093	1.150
	고지혈증	24,687	61.47	15,471	38.53	1.126	1.097	1.156

표 5-38. 기타과 진료 환자군의 Charlson Comorbidity Index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환 대한 순응도 관련 요인(MPR 기준)

영향요인	75% 미만		75% 이상		Odds Ratio	95% 신뢰구간		
	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)				
여성	75,581	79.07	20,001	20.93	0.785	0.762	0.808	
65세 이상	38,974	72.07	15,103	27.93	1.158	1.125	1.193	
단일 요법	SSRI	16,461	76.40	5,064	23.60	0.867	0.832	0.903
	NADs	14,871	74.58	5,068	25.42	0.989	0.950	1.030
병용 요법	TCA + SSRI	12,563	63.33	2,514	16.67	0.581	0.552	0.611
	TCA + NADs	12,192	80.36	2,979	19.64	0.712	0.679	0.747
	SSRI + NADs	7,876	79.31	2,055	20.69	0.756	0.714	0.800
	TCA + SSRI + NADs	8,012	85.39	1,371	14.61	0.470	0.440	0.502
입원/외래	Index date 이전 외래횟수	95,346	77.28	28,032	22.72	1.026	1.023	1.029
	Index date 이후 입원횟수	9,937	77.20	2,935	22.80	1.035	1.024	1.046
	Index date 이후 외래횟수	97,059	77.34	20,432	22.66	1.022	1.021	1.023
정신과 동반 질환	기질성 장애	2,568	80.98	603	19.02	0.843	0.765	0.927
	정신병적 장애	2,441	80.38	596	19.62	0.795	0.721	0.877
	양극성 장애	1,953	81.10	455	18.90	0.814	0.729	0.910
	그 외 기분장애	48,586	77.95	13,744	22.05	1.049	1.020	1.078
	불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	54,096	82.77	11,260	17.23	0.647	0.629	0.666
	섭식장애	435	89.14	53	10.86	0.545	0.405	0.735
	비기질적 수면장애	16,239	83.53	3,201	16.47	0.721	0.691	0.753
	인격장애	502	86.25	80	13.75	0.769	0.600	0.985
	습관 및 충동장애	54	90.00	6	10.00	0.391	0.163	0.934
CCI	말초혈관 질환	32,115	77.64	9,249	22.36	0.808	0.783	0.833
	뇌혈관 질환	35,237	69.16	15,710	30.84	1.640	1.591	1.690
	치매	8,791	65.57	4,616	34.43	1.331	1.274	1.390
	만성폐쇄성 폐질환	58,620	78.92	15,658	21.08	0.831	0.808	0.854
	결합조직 질환	16,876	77.29	4,958	22.71	1.156	1.114	1.200
	소화궤양	72,257	79.93	18,141	20.07	0.710	0.690	0.730
	경증 간질환	51,276	80.68	12,276	19.32	0.726	0.706	0.747
	합병증이 없는 당뇨병	35,153	72.31	13,458	27.69	1.093	1.059	1.129
	합병증 동반 당뇨병	17,839	65.93	9,219	34.07	1.589	1.533	1.646
	반신마비	4,925	62.33	2,977	37.67	1.265	1.200	1.334
	신장질환	3,112	37.37	1,507	32.63	1.145	1.070	1.226
	암	12,109	78.15	3,385	21.85	0.948	0.904	0.995
	중등도 이상의 간질환	2,613	80.60	629	19.40	0.855	0.779	0.938
	전이성 고형암	2,536	77.65	730	22.35	1.145	1.040	1.261
기타 동반질환	고혈압	40,549	70.10	17,295	29.90	1.535	1.490	1.581
	고지혈증	25,961	74.47	8,899	25.53	1.153	1.117	1.189

이를 정신과와 기타과로 나누어 보면(표 5-37, 표 5-38), 단일요법의 SSRI, NADs 군과 병용요법 전체가 정신과 환자에서는 높은 투약순응도와 관련이 있는 것으로 나타났으나, 기타과에서는 낮은 투약순응도와 관련성을 가진 것으로 나타났다. 정신과 동반질환에서는 기질성 장애와 섭식장애, 인격장애에서 동일하게 정신과와 기타과 모두에서 낮은 투약순응도와 관련이 있는 것으로 나타났고, 정신병적 장애, 양극성 장애, 불안장애·신체형 및 기타 신경성 장애에서는 정신과에서 높은 투약순응도와 관련이 있으나 기타과에서 낮은 순응도와 관련성을 가진 것으로 보였다. CCI의 말초혈관질환, 만성폐쇄성폐질환, 소화궤양, 경증 간질환, 중등도 이상의 간질환에서 정신과와 기타과 동일하게 낮은 투약순응도와 관련이 있는 것으로 나타났으며, 뇌혈관 질환, 결합조직질환, 반신마비에서는 정신과에서는 높은 투약순응도와 관련이 있는 것으로 나타났으나 기타과에서는 높은 투약순응도와 관련성을 보였다. 기타 동반질환인 고혈압과 고지혈증은 동일하게 두 군에서는 높은 투약순응도와 관련이 있는 것으로 나타났다.

5.2.5. 지속성(Persistency)

우울증 환자에서 지속적으로 약물을 사용한 기간을 확인하면 정신과에서 가장 높고 전체 환자군, 기타과의 순서임을 알 수 있다. 이는 우울증이 정신과 질환이므로 정신과로 내원했을 때 질병을 가장 잘 인식하고 치료를 받고 있음을 보여준다. 90일 미만 약물을 지속하는 환자는 전체, 정신과, 기타과에서 각각 64.30%, 68.64%, 55.38%임을 알 수 있고, 150일 이상 지속하는 환자는 각각 36.94%, 40.63%, 27.82%를 보였다(그림 5-7, 표 5-39).

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

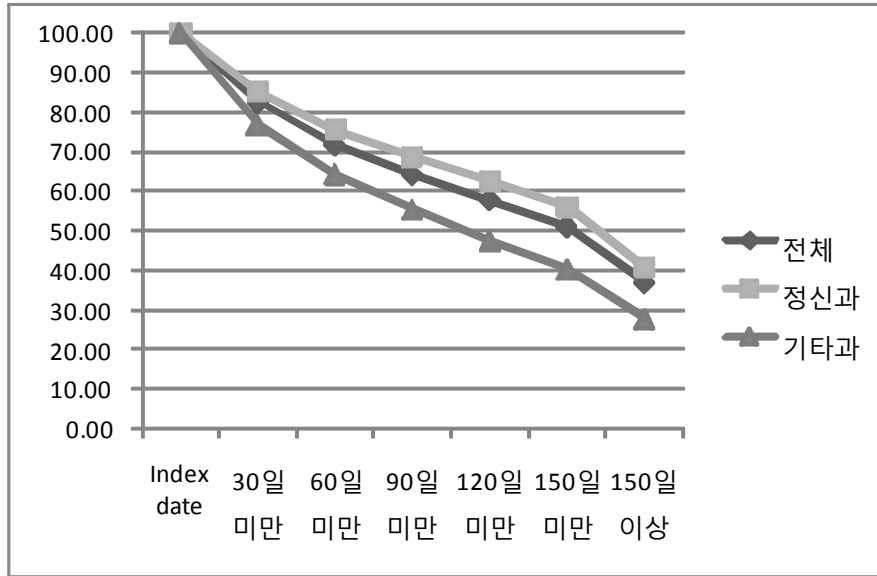


그림 5-7. 항우울제 복용 지속기간

표 5-39. 항우울제 복용 지속기간

지속일수	전체(%)	정신과(%)	기타과(%)
Index date	100.00	100.00	100.00
Index date - 30일 미만	82.47	85.20	76.84
30일 이상 - 60일 미만	71.80	75.47	64.32
60일 이상 - 90일 미만	64.30	68.64	55.38
90일 이상 - 120일 미만	57.82	62.58	47.61
120일 이상 - 150일 미만	51.25	55.96	40.35
150일 이상	36.94	40.63	27.82

전체 환자군 318,490명의 항우울제 평균 투약일수는 118.08일로 나타났으며 90일을 기준으로 90일 이상을 순응군으로 정의한 결과 약 64.3%가 항우울제 투약순응도를 보이는 것으로 나타났다. MPR을 기준으로 순응도를 평가한 결과(52%)에 비해 Persistency를 기준으로 측정한 순응도가 높았다. 항우울제를 90일 이상 중단하지 않고 복용한 군을 순응도군으로 정의한 결과에서도 남성(67.07%)이 여성에 비해, 65세 이상 노인군(66.32%)이 65세 미만인군에 비해 순응도가 높았다. 그리고 Index date에서 입원한 군이나 이전에 입원한 군에서 외래를 이용한 환자에 비해 낮은 순응도를 보였다. Index date 이후 입원한 환자군에서는 반대로 외래보다 입원이 69.74%로 높은 순응도를 나타냈다. 처방약물별로 살펴보면 단독요법에서는 SSRI군(63.50%)이, 복합요법에

서는 TCA+SSRI+NADs 세 성분의 약물을 함께 복용한 군(72.93%)에서의 순응도가 가장 높았다(표 5-40). 정신과와 기타과에서도 단일요법을 제외한 나머지는 유사한 경향을 보였다. 단일요법에서 정신과는 NADs군이 68.56%로 가장 높았고, 기타과에서는 56.53%로 TCA군이 가장 높은 비율을 나타냈다(표 5-41~표 5-42).

표 5-40. 전체 환자군의 항우울제 복용 지속성

구분	전체		항우울제 복용 지속기간						P-value	
	환자수 (명)	비율 (%)	평균	표준 편차	90일 이하 (명)	비율 (%)	90일 이상 (명)	비율 (%)		
전체	318,490	100.00	118.08	67.67	113,690	35.70	204,800	64.30	-	
성별	남성	107,211	33.66	122.80	65.83	35,308	32.93	71,903	67.07	<.0001
	여성	211,279	66.34	115.68	68.47	78,382	37.10	132,897	62.90	
연령	65세 미만	227,538	71.44	116.84	68.03	83,059	36.50	144,479	63.50	<.0001
	65세 이상	90,952	28.56	121.16	66.67	30,631	33.68	60,321	66.32	
Index date에 입원여부 ¹⁾	입원	11,900	3.74	94.07	68.41	6,201	52.11	2,699	22.68	<.0001
	외래	306,590	96.26	119.01	67.47	107,489	35.06	199,101	64.94	
Index date 이전입원 ¹⁾	Y	31,669	9.94	111.30	68.12	13,009	41.08	18,660	58.92	<.0001
	N	286,821	90.06	118.82	67.58	100,681	35.10	186,140	64.90	
Index date 이후입원 ¹⁾	Y	25,964	8.15	128.56	61.19	7,856	30.26	16,108	69.74	<.0001
	N	292,526	91.85	117.15	68.14	105,834	36.18	186,692	63.82	
단일 요법	TCA	76,819	24.12	113.08	71.23	28,721	37.39	48,098	62.61	<.0001
	SSRI	77,070	24.20	117.61	67.33	28,134	36.50	48,936	63.50	
	NADs	45,820	14.39	113.56	69.88	17,778	38.80	28,042	61.20	
병용 요법	TCA+ SSRI	35,596	11.18	119.60	65.74	12,410	34.86	23,186	65.14	<.0001
	TCA+ NADs	27,204	8.54	118.76	65.83	9,624	35.38	17,580	64.62	
	SSRI+ NADs	36,481	11.45	125.57	63.72	11,744	32.19	24,737	67.81	
	TCA+ SSRI+ NADs	19,500	6.12	132.49	58.51	5,279	27.07	14,221	72.93	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시하였음

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 5-41. 정신과 진료 환자군의 항우울제 복용 지속성

구분	전체			항우울제 복용 지속기간					P-value	
	환자수 (명)	비율 (%)	평균	표준 편차	90일 이하 (명)	비율 (%)	90일 이상 (명)	비율 (%)		
전체	208,791	100.00	125.43	65.06	65,467	31.36	143,324	68.64	-	
성별	남성	73,188	22.98	128.58	63.51	21,595	29.51	51,593	70.49	<.0001
	여성	135,603	42.58	123.73	65.82	43,872	32.35	91,731	67.65	
연령	65세 미만	162,154	50.91	123.95	65.60	52,371	32.30	109,783	67.70	<.0001
	65세 이상	46,637	14.64	130.57	62.90	13,096	28.08	33,541	71.92	
Index date에 입원 여부 ¹⁾	입원	6,758	2.12	104.73	67.25	3,067	45.38	3,691	54.62	<.0001
	외래	202,033	63.43	126.12	64.88	62,400	30.89	139,633	69.11	
Index date 이전 입원 ¹⁾	Y	20,704	9.92	119.44	66.24	7,450	35.98	13,254	64.02	<.0001
	N	188,087	90.08	126.08	64.90	58,017	30.85	130,070	69.15	
Index date 이후 입원 ¹⁾	Y	19,106	9.16	132.80	60.10	5,263	27.55	13,843	72.45	<.0001
	N	189,585	90.84	124.68	65.50	60,204	31.74	129,481	68.26	
단일 요법	TCA	31,943	10.03	125.82	66.40	9,409	29.46	22,534	70.54	<.0001
	SSRI	58,148	18.26	122.06	66.06	19,601	33.71	38,547	66.29	
	NADs	27,488	8.63	125.99	65.59	8,643	31.44	18,845	68.56	
병용 요법	TCA+ SSRI	26,757	8.40	122.77	65.91	8,791	32.85	17,966	67.15	<.0001
	TCA+ NADs	16,877	5.30	126.79	64.65	5,158	30.56	11,719	69.44	
	SSRI+ NADs	30,737	9.65	127.71	63.21	9,460	30.78	21,277	69.22	
	TCA+ SSRI+ NADs	16,841	5.29	134.05	59.27	4,405	26.16	12,436	73.84	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시 하였음

표 5-42. 기타과 진료 환자군의 항우울제 복용 지속성

구분	환자수 (명)	Duration of uninterrupted therapy						P-value	
		평균값	표준 편차	90일 미만		90일 이상			
				환자수 (N)	비율(%)	환자수 (N)	비율(%)		
전체	138,363	102.67	69.46	61,734	44.62	76,629	55.38	-	
성별	남성	42,781	108.65	68.34	17,597	41.13	25,184	58.87	<.0001
	여성	95,582	100.00	69.79	44,137	46.18	51,445	53.82	
연령	65세 미만	84,286	97.85	69.64	40,112	47.59	44,174	52.41	<.0001
	65세 이상	54,077	110.19	68.51	21,622	39.98	32,455	60.02	
Index date에 입원여부 ¹⁾	입원	6,837	80.25	66.18	4,134	60.47	2,703	39.53	<.0001
	외래	131,526	103.84	69.43	57,600	43.79	73,926	56.21	
Index date 이전입원	Y	14,985	97.54	67.73	7,336	48.96	7,649	51.04	<.0001
	N	123,378	103.30	69.64	54,398	44.09	68,980	55.91	
Index date 이후입원 ¹⁾	Y	12,872	114.31	62.14	4,839	37.59	8,033	62.41	<.0001
	N	125,491	101.48	70.06	56,895	45.34	68,596	54.66	
단일요법	TCA	47,317	103.30	72.98	20,568	43.47	26,749	56.53	<.0001
	SSRI	21,545	101.79	68.60	9,984	46.34	11,561	53.66	
	NADs	19,939	94.95	71.35	9,932	49.81	10,007	50.19	
병용요법	TCA+ SSRI	15,077	101.40	66.17	6,868	45.55	8,209	54.45	<.0001
	TCA+ NADs	15,171	104.83	66.37	6,539	43.10	8,632	56.90	
	SSRI + NADs	9,931	106.46	65.42	4,299	43.29	5,632	56.71	
	TCA+ SSRI+ NADs	9,383	112.48	61.06	3,544	37.77	5,639	62.23	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시하였음

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

정신과적 동반질환 유무에 따른 90일 이상 지속한 투약순응도를 살펴보면, 대부분의 질환이 동반질환으로 있는 경우 투약순응도가 높은 반면, 습관 및 충동장애와 성주체성 장애가 있는 환자는 투약순응도가 낮은 것을 알 수 있다(표 5-43).

표 5-43. 전체 환자군의 정신과적 동반질환 유무에 따른 항우울제 복용 지속성

구분	환자수 (명)	Duration of uninterrupted therapy						P-value	
		평균값	표준 편차	90일 미만		90일 이상			
				환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)		
기질성 장애 ¹⁾	Y	11,702	123.75	64.47	3,804	32.51	7,898	67.49	<.0001
	N	306,788	117.86	67.78	109,886	35.82	196,902	64.18	
정신병적 장애 ¹⁾	Y	15,305	132.68	60.94	4,279	27.96	11,026	72.04	<.0001
	N	303,165	117.34	67.91	109,411	36.09	193,774	63.91	
조증 ¹⁾	Y	649	124.78	64.15	213	32.82	436	67.18	<.0001
	N	317,841	116.06	67.68	113,477	35.70	204,364	64.30	
양극성 장애 ¹⁾	Y	11,492	133.94	60.44	3,123	27.18	8,369	72.82	<.0001
	N	306,998	117.48	67.86	110,567	36.02	196,431	63.98	
그 외 기분 장애	Y	134,139	121.55	65.85	45,260	33.74	88,879	66.26	<.0001
	N	184,351	115.54	68.86	68,430	37.12	115,921	62.88	
기분 장애	Y	137,758	121.70	65.80	46,407	33.69	91,351	66.31	<.0001
	N	180,732	115.31	68.94	67,283	37.23	113,449	62.77	
불안 장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	Y	148,744	118.82	67.24	52,420	35.24	96,324	64.76	<.0001
	N	169,746	117.43	68.04	61,270	36.10	108,476	63.90	
섭식 장애 ¹⁾	Y	1,594	118.71	66.29	565	35.45	1,029	64.55	<.0001
	N	316,896	118.07	67.66	113,125	35.70	203,771	64.30	
비기질적 수면장애	Y	51,947	122.15	65.62	17,514	33.72	34,433	66.28	<.0001
	N	266,543	117.28	68.04	96,176	36.08	170,367	63.92	
인격 장애 ¹⁾	Y	3,070	123.02	64.42	1,004	32.70	2,066	67.30	0.0005
	N	315,420	118.03	67.70	112,686	35.73	202,734	64.27	
습관 및 충동 장애 ¹⁾	Y	336	116.23	66.48	129	38.39	207	61.61	0.3055
	N	318,154	118.08	67.68	113,561	35.69	204,593	64.31	
성 주체성 장애 ¹⁾	Y	29	115.00	62.31	11	37.93	16	62.07	0.8471
	N	318,461	116.08	67.67	113,679	35.70	204,782	64.30	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시하였음

2) 조증, 양극성 장애, 그 외 기분장애 포함

표 5-44. 정신과 진료 환자군의 정신과적 동반질환 유무에 따른 항우울제 복용 지속성

구분	환자수 (명)	Duration of uninterrupted therapy						P-value	
		평균값	표준 편차	90일 미만		90일 이상			
				환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)		
기질성 장애 ¹⁾	Y	10,013	0.69	0.46	3,117	31.13	6,896	68.87	0.6272
	N	198,778	0.69	0.46	62,350	31.37	136,428	68.63	
정신병적 장애 ¹⁾	Y	14,062	0.74	0.44	3,668	26.08	10,394	73.92	〈.0001
	N	194,729	0.68	0.47	61,799	31.74	132,930	68.26	
조증 ¹⁾	Y	545	0.69	0.46	170	31.19	375	68.81	0.9631
	N	208,246	0.69	0.46	65,297	31.36	142,949	68.64	
양극성 장애 ¹⁾	Y	10,546	0.74	0.44	2,731	25.90	7,815	74.10	〈.0001
	N	198,245	0.68	0.47	62,736	31.65	135,509	68.35	
그 외 기분 장애	Y	87,693	0.71	0.46	25,855	29.45	61,871	70.55	〈.0001
	N	121,098	0.67	0.47	39,645	32.74	81,453	67.26	
불안 장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	Y	101,912	0.70	0.46	31,054	30.47	70,858	69.53	〈.0001
	N	106,879	0.68	0.47	34,413	32.20	72,466	67.80	
섭식 장애 ¹⁾	Y	1,279	0.66	0.47	434	33.93	845	66.07	0.0494
	N	207,512	0.69	0.46	65,033	31.34	142,479	68.66	
비기질적 수면장애	Y	40,711	0.69	0.46	12,527	30.77	28,184	69.23	0.0046
	N	168,080	0.69	0.46	52,940	31.50	115,140	68.50	
인격 장애 ¹⁾	Y	2,812	0.68	0.47	911	32.40	1,901	67.60	0.2353
	N	205,979	0.69	0.46	64,556	31.34	141,423	68.66	
습관 및 충동 장애 ¹⁾	Y	306	0.63	0.48	114	37.25	192	62.75	0.0307
	N	208,485	0.69	0.46	65,353	31.35	143,132	68.65	
성 주체성 장애	Y	27	0.59	0.50	11	40.74	16	59.26	0.3033
	N	208,764	0.69	0.46	65,456	31.35	143,308	68.65	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시하였음

이에 대해 정신과와 기타과로 나누어 살펴보면, 정신과 진료 환자군에서는 섭식장애, 비기질적 수면장애, 인격장애, 습관 및 충동장애, 성 주체성 장애가 있는 경우 투약순응도가 낮아지는 반면, 기타과 진료 환자군에서는 불안장애·신체형 및 기타 신경성 장애가 동반질환으로 있을 경우 투약순응도가 낮아짐을 알 수 있었다(표 5-44 ~ 표 5-45).

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 5-45. 기타과 진료 환자군의 정신과적 동반질환 유무에 따른 항우울제 복용 지속성

구분	환자수 (명)	Duration of uninterrupted therapy						P-value	
		평균값	표준 편차	90일 미만		90일 이상			
				환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)		
기질성 장애 ¹⁾	Y	3,171	0.59	0.49	1,304	41.12	1,867	58.88	<.0001
	N	135,192	0.55	0.50	60,430	44.70	74,762	55.30	
정신병적 장애 ¹⁾	Y	3,037	0.60	0.49	1,220	40.17	1,817	59.83	<.0001
	N	135,326	0.55	0.50	60,514	44.72	74,812	55.28	
조증 ¹⁾	Y	164	0.59	0.49	68	41.46	96	58.54	0.4328
	N	138,199	0.55	0.50	61,666	44.62	76,533	55.38	
양극성 장애 ¹⁾	Y	2,408	0.60	0.49	953	39.58	1,455	60.42	<.0001
	N	135,955	0.55	0.50	60,781	44.71	75,174	55.29	
그 외 기분 장애	Y	62,330	0.58	0.49	26,313	42.22	36,017	57.78	<.0001
	N	76,033	0.53	0.50	35,421	46.59	40,612	53.41	
불안 장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	Y	65,356	0.54	0.50	29,887	45.73	35,469	54.27	<.0001
	N	73,007	0.56	0.50	31,847	43.62	41,160	56.38	
섭식 장애 ¹⁾	Y	488	0.57	0.50	212	43.44	276	56.56	0.616
	N	137,875	0.55	0.50	61,522	44.62	76,353	55.38	
비기질적 수면장애	Y	19,440	0.57	0.50	8,425	43.34	11,015	56.66	0.0001
	N	118,923	0.55	0.50	53,309	44.83	65,614	55.17	
인격 장애 ¹⁾	Y	582	0.57	0.50	249	42.78	333	57.22	0.3805
	N	137,781	0.55	0.50	61,485	44.63	76,296	55.37	
습관 및 충동 장애 ¹⁾	Y	60	0.62	0.49	23	38.33	37	61.67	0.3645
	N	138,303	0.55	0.50	61,711	44.62	76,592	55.38	
성 주체성 장애	Y	3	0.67	0.58	1	33.33	2	66.67	1.0000
	N	138,360	0.55	0.50	61,733	44.62	76,627	55.38	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시 하였음

CCI에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환인 고혈압과 고지혈증이 순응도에 미치는 영향을 보면, 전체 환자군에서는 뇌혈관질환, 치매, 소화궤양, 경증 간질환, 반신마비, 고혈압, 고지혈증을 동반질환으로 가진 군에서 투약순응도가 높게 나타났다(표 5-46). 정신과와 기타과로 구분하였을 때, 말초혈관질환에서만 정신과의 경우 투약순응도가 낮고, 기타과에서는 높게 나타났다. 나머지 질환에 대해서는 같은 방향성을 보였는데, 만성폐쇄성폐질환, 결합조직질환, 소화궤양, 경증 간질환, 합병증이 없는 당뇨병, 암, 중등도 이상의 간질환, 전이성 고형암, 후천성면역결핍증의 질환이 있을 경우 정신과 진료환자군이나 기타과 진료 환자군에서 동일하게 투약순응도가 낮아지는 것을 볼 수 있었다(표 5-47, 표 5-48).

표 5-46. 전체 환자군의 Charlson Comorbidity Index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반 질환 대한 지속성 관련요인

구분	환자수 (명)	Duration of uninterrupted therapy						P-value	
		평균값	표준 편차	90일 미만		90일 이상			
				환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)		
심근경색 ¹⁾	Y	12,426	117.74	66.19	4,545	36.58	7,881	63.42	0.0373
	N	306,064	118.09	67.73	109,145	35.66	196,919	64.34	
울혈성 심부전 ¹⁾	Y	26,684	117.16	67.32	9,751	36.54	16,933	63.46	0.0027
	N	291,806	118.16	67.71	103,939	35.62	187,867	64.38	
말초혈관 질환	Y	69,179	115.07	68.15	25,921	37.47	43,258	62.53	<.0001
	N	249,311	116.91	67.52	87,769	35.20	161,542	64.80	
뇌혈관 질환	Y	78,834	119.07	66.43	27,827	35.30	51,007	64.70	0.0071
	N	239,656	117.75	68.08	85,863	35.83	153,793	64.17	
치매 ¹⁾	Y	22,776	126.29	63.29	7,107	31.20	15,669	68.80	<.0001
	N	295,714	117.44	67.96	106,583	36.04	189,131	63.96	
만성 폐쇄성 폐질환	Y	149,439	115.66	68.16	55,486	37.13	93,951	62.87	<.0001
	N	169,051	120.21	67.17	58,202	34.43	110,849	65.57	
결합조직 질환 ¹⁾	Y	36,810	113.66	67.98	14,135	38.40	22,675	61.60	<.0001
	N	281,680	118.65	67.61	99,555	35.34	182,125	64.66	
소화계양	Y	180,181	114.79	68.39	67,984	37.73	112,197	62.27	<.0001
	N	138,309	122.36	66.48	45,706	33.05	92,603	66.95	
경증 간질환	Y	131,366	115.75	68.14	48,879	37.21	82,487	62.79	<.0001
	N	187,124	119.71	67.30	64,811	34.64	122,313	65.36	
합병증이 없는 당뇨병	Y	86,785	120.05	66.62	30,113	34.70	56,672	65.30	<.0001
	N	231,705	117.34	68.05	83,577	36.07	148,128	63.93	
합병증 동반 당뇨병 ¹⁾	Y	42,240	122.06	65.53	14,189	33.59	28,051	66.41	<.0001
	N	276,250	117.47	67.97	99,501	36.02	176,749	63.98	
반신마비 ¹⁾	Y	10,227	120.21	64.45	3,576	34.97	6,651	65.03	0.1181
	N	308,263	118.01	67.78	110,114	35.72	198,149	64.28	
신장질환 ¹⁾	Y	7,114	116.88	66.18	2,553	35.89	4,561	64.11	0.7355
	N	311,376	118.06	67.71	111,137	35.69	200,239	64.31	
암 ¹⁾	Y	28,202	115.02	67.65	10,677	37.86	17,525	62.14	<.0001
	N	290,288	118.37	67.67	103,013	35.49	187,275	64.51	
중등도이상의 간질환 ¹⁾	Y	6,169	112.73	67.80	2,407	39.02	3,762	60.98	<.0001
	N	312,321	118.18	67.67	111,283	35.63	201,038	64.37	
전이성 고형암 ¹⁾	Y	5,179	108.43	67.94	2,202	42.52	2,977	57.48	<.0001
	N	313,311	118.24	67.66	111,488	35.58	201,823	64.42	
후천성 면역결핍증 ¹⁾	Y	116	116.32	68.85	43	37.07	73	62.93	0.7716
	N	318,374	118.08	67.67	113,647	35.70	204,727	64.30	
고혈압	Y	98,590	121.10	66.30	33,507	33.99	65,083	66.01	<.0001
	N	219,900	116.72	68.24	80,183	36.46	139,717	63.54	
고지혈증	Y	67,168	119.86	66.64	23,280	34.66	43,888	65.34	<.0001
	N	251,322	117.60	67.94	90,410	35.97	160,912	64.03	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시하였음

표 5-47. 정신과 진료 환자군의 Charlson Comorbidity Index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환 대한 지속성 관련요인

구분	환자수 (명)	Duration of uninterrupted therapy						P-value	
		평균값	표준 편차	90일 미만		90일 이상			
				환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)		
심근경색 ¹⁾	Y	6,941	0.69	0.46	2,142	30.86	4,799	69.14	0.371
	N	201,850	0.69	0.46	63,325	31.37	138,525	68.63	
울혈성 심부전 ¹⁾	Y	13,024	0.70	0.46	3,967	30.46	9,057	69.54	0.0231
	N	195,767	0.69	0.46	61,500	31.41	134,267	68.59	
말초혈관 질환	Y	36,370	0.69	0.46	11,418	31.39	24,952	68.61	0.8618
	N	172,421	0.69	0.46	54,049	31.35	118,372	68.65	
뇌혈관 질환	Y	37,635	0.69	0.46	11,560	30.72	26,075	69.28	0.0032
	N	171,156	0.69	0.46	53,907	31.50	117,249	68.50	
치매 ¹⁾	Y	12,468	0.73	0.44	3,377	27.09	9,091	72.91	<.0001
	N	196,323	0.68	0.47	62,090	31.63	134,233	68.37	
만성 폐쇄성 폐질환	Y	91,331	0.68	0.47	29,058	31.82	62,273	68.18	<.0001
	N	117,460	0.69	0.46	36,409	31.00	81,051	69.00	
결합조직 질환 ¹⁾	Y	19,657	0.68	0.47	6,332	32.21	13,325	67.79	0.0067
	N	189,134	0.69	0.46	59,135	31.27	129,999	68.73	
소화궤양	Y	110,024	0.68	0.47	35,345	32.12	74,679	67.88	<.0001
	N	98,767	0.70	0.46	30,122	30.50	68,645	69.50	
경증 간질환	Y	82,905	0.68	0.47	26,566	32.04	56,339	67.96	<.0001
	N	125,886	0.69	0.46	38,901	30.90	86,985	69.10	
합병증이 없는 당뇨병	Y	48,584	0.70	0.46	14,394	29.63	34,190	70.37	<.0001
	N	160,207	0.68	0.47	510,763	31.88	109,134	68.12	
합병증 동반 당뇨병 ¹⁾	Y	20,347	0.71	0.45	5,939	29.19	14,408	70.81	<.0001
	N	188,444	0.68	0.46	59,528	31.59	128,916	68.41	
반신마비 ¹⁾	Y	3,530	0.69	0.46	1,105	31.30	2,425	68.70	0.9562
	N	205,261	0.69	0.46	64,362	31.36	140,899	68.64	
신장질환 ¹⁾	Y	3,419	0.70	0.46	1,039	30.39	2,380	69.61	0.227
	N	205,372	0.69	0.46	64,428	31.37	140,944	68.63	
암 ¹⁾	Y	16,429	0.68	0.47	5,203	31.67	11,226	68.33	0.3669
	N	192,362	0.69	0.46	60,264	31.33	132,098	68.67	
중등도이상의 간질환 ¹⁾	Y	3,780	0.66	0.47	1,274	33.70	2,506	66.30	0.0018
	N	205,011	0.69	0.46	64,193	31.31	140,818	68.67	
전이성 고형암 ¹⁾	Y	2,596	0.64	0.48	933	35.94	1,663	64.06	<.0001
	N	206,195	0.69	0.46	64,534	31.30	141,661	68.70	
후천성 면역결핍증 ¹⁾	Y	78	0.64	0.48	28	35.90	50	64.10	0.3941
	N	208,713	0.69	0.46	65,439	31.35	143,274	68.65	
고혈압	Y	52,107	0.71	0.45	15,128	29.03	36,979	70.97	<.0001
	N	156,684	0.68	0.47	50,339	32.13	106,345	67.87	
고지혈증	Y	40,158	0.71	0.45	11,682	29.09	28,476	70.91	<.0001
	N	168,633	0.68	0.47	53,785	31.89	114,848	68.11	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시하였음

표 5-48. 기타과 진료 환자군의 Charlson Comorbidity Index에 포함된 동반질환과 그 외 주요 동반질환 대한 지속성 관련요인

구분	환자수 (명)	Duration of uninterrupted therapy						P-value	
		평균값	표준 편차	90일 미만		90일 이상			
				환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)		
심근경색 ¹⁾	Y	7,330	0.57	0.50	3,156	43.06	4,174	56.94	0.0057
	N	131,033	0.55	0.50	58,578	44.70	72,455	55.30	
울혈성 심부전	Y	17,054	0.58	0.49	7,164	42.01	9,890	57.99	〈.0001
	N	121,309	0.55	0.50	54,570	44.98	66,739	55.02	
말초혈관 질환	Y	41,364	0.55	0.50	18,431	44.56	22,933	55.44	0.7723
	N	96,999	0.55	0.50	43,303	44.64	53,696	55.36	
뇌혈관 질환	Y	50,947	0.60	0.49	20,287	39.82	30,660	60.18	〈.0001
	N	87,416	0.53	0.50	41,447	47.41	45,969	52.59	
치매 ¹⁾	Y	13,407	0.64	0.48	4,790	35.73	8,617	64.27	〈.0001
	N	124,956	0.54	0.50	56,944	45.57	68,012	54.43	
만성 폐쇄성 폐질환	Y	74,278	0.55	0.50	33,756	45.45	40,522	54.55	〈.0001
	N	64,085	0.56	0.50	27,978	43.66	36,107	56.34	
결합조직 질환	Y	21,834	0.55	0.50	9,790	44.84	12,044	55.16	0.4764
	N	116,539	0.55	0.50	51,944	44.58	64,585	55.42	
소화계양	Y	90,398	0.54	0.50	42,023	46.49	48,375	53.51	〈.0001
	N	47,965	0.59	0.49	19,711	41.09	28,254	58.91	
경증 간질환	Y	63,552	0.54	0.50	29,342	46.17	34,210	53.83	〈.0001
	N	74,811	0.57	0.50	32,392	43.30	42,419	56.70	
합병증이 없는 당뇨병	Y	48,611	0.59	0.49	20,004	41.15	28,607	58.85	〈.0001
	N	89,752	0.54	0.50	41,730	46.49	48,022	53.51	
합병증 동반 당뇨병	Y	27,058	0.63	0.48	10,144	37.49	16,914	62.51	〈.0001
	N	111,305	0.54	0.50	51,590	46.35	59,715	53.65	
반신마비 ¹⁾	Y	7,902	0.63	0.48	2,898	36.67	5,004	63.33	〈.0001
	N	130,461	0.55	0.50	58,836	45.10	71,625	54.90	
신장질환 ¹⁾	Y	4,619	0.60	0.49	1,866	40.40	2,753	59.60	〈.0001
	N	133,744	0.55	0.50	59,868	44.76	73,876	55.24	
암	Y	15,494	0.54	0.50	7,061	45.57	8,433	54.43	0.0114
	N	122,869	0.56	0.50	54,673	44.50	68,196	55.50	
중등도이상의 간질환 ¹⁾	Y	3,242	0.54	0.50	1,492	46.02	1,750	53.98	0.1038
	N	135,121	0.55	0.50	60,242	44.58	74,879	55.42	
전이성 고형암 ¹⁾	Y	3,266	0.53	0.50	1,545	47.31	1,721	52.69	0.0018
	N	135,097	0.55	0.50	60,189	44.55	74,908	55.45	
후천성 면역결핍증 ¹⁾	Y	53	0.53	0.50	25	47.17	28	52.83	0.7826
	N	138,310	0.55	0.50	61,709	44.62	76,601	55.38	
고혈압	Y	57,844	0.60	0.49	22,974	39.72	34,870	60.28	〈.0001
	N	80,519	0.52	0.50	38,760	48.14	41,759	51.86	
고지혈증	Y	34,860	0.57	0.49	14,920	42.80	19,940	57.20	〈.0001
	N	103,503	0.55	0.50	46,814	45.23	56,689	54.77	

주: 1) 각 항목을 구성하는 셀 중 하나라도 전체 환자수의 5% 미만일 경우 fisher's exact test를 실시하였음

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

MPR의 투약순응도와 동일하게 지속성(Persistency)에서도 두 가지 로짓회귀모형을 구축하였다. CCI 값을 연속형 변수로 포함한 모델과 CCI 목록에 포함된 각 질환 유무를 별도의 변수로 포함한 모델이다.

먼저 CCI값을 연속형 변수로 포함한 모델의 결과를 확인하면, 전체 환자군(표 5-49)에서 여성, 단일요법의 NADs군, 병용요법의 TCA+SSRI, TCA+NADs, SSRI+NADs군, Index date 이전 입원, 정신과 동반질환에서 불안장애·신체형 및 기타 신경성 장애, 섭식장애, 비기질적 수면장애, CCI의 요인이 낮은 투약순응도와 관련이 있음을 알 수 있다. 정신과와 기타과로 구분하였을 때(표 5-50, 표 5-51), 동일하게 여성, 병용요법 전체, 정신과 동반질환의 비기질적 수면장애가 낮은 투약순응도와 관련이 있는 것으로 보였고, 정신과에서는 섭식장애, 인격장애가, 기타과에서는 단일요법의 SSRI, NADs군과 Index date 이전입원, 정신과 동반질환의 불안장애·신체형 및 기타 신경성 장애가 낮은 투약순응도와의 관련성을 나타냈다. 기타과에서 단계적 변수선택법을 사용하였을 때 CCI가 제외되었다. 이에 CCI를 직접 입력하고 산출한 결과와 비교했을 때(표 5-52), 달라지는 결과는 CCI가 포함되어 투약순응도를 높이는 요인과 관련이 있는 것으로 나타났고, 병용요법의 TCA+NADs, SSRI+NADs군에서 앞의 결과와는 반대로 투약순응도를 높이는 것과 관련이 있는 것으로 나타났다.

다음으로 CCI의 각 질환을 포함하였을 때, 전체 환자군에서는 여성, 병용요법의 TCA+SSRI, TCA+NADs, SSRI+NADs군, Index date 이전 입원, 정신과 동반질환에서 섭식장애와 비기질적 수면장애, CCI의 울혈성심부전, 말초혈관질환, 만성폐쇄성폐질환, 소화궤양, 경증간질환, 중등도 이상의 간질환의 요인이 낮은 투약순응도와의 관련성을 보였다. 여성, 단일요법의 SSRI군, 병용요법 전체, 정신과 동반질환의 비기질적 수면장애, CCI의 말초혈관질환, 만성폐쇄성폐질환, 소화궤양, 경증간질환의 요인이 정신과와 기타과에서 동일하게 낮은 투약순응도와 관련이 있는 것으로 나타났다. 정신과 동반질환의 섭식장애와 인격장애, CCI의 뇌혈관질환과 중등도 이상의 간질환, 전이성 고형암은 정신과에서 낮은 투약순응도와의 관련성을 보였고, 단일요법의 NADs, Index date 이전 입원, 정신과 동반질환의 정신병적 장애, 불안장애·신체형 및 기타 신경성 장애, CCI의 심근경색이 기타과에서 낮은 투약순응도와 관련이 있는 요인으로 나타났다(표 5-53~표 5-55).

표 5-49. 전체 환자군의 지속성 관련요인

영향요인		90일 미만		90일 이상		Odds Ratio	95% 신뢰구간	
		환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)			
여성		78,382	37.10	132,897	62.90	0.786	0.773	0.800
65세 이상		30,631	33.68	60,321	66.32	1.172	1.150	1.194
단일 요법	SSRI	28,134	36.50	48,936	63.50	1.030	1.006	1.053
	NADs	17,778	38.80	28,042	61.20	0.934	0.910	0.958
병용 요법	TCA + SSRI	12,410	34.86	23,186	65.14	0.948	0.921	0.975
	TCA + NADs	9,624	35.38	17,580	64.62	0.921	0.893	0.951
	SSRI + NADs	11,744	32.19	24,737	67.81	1.048	1.018	1.079
	TCA + SSRI + NADs	5,279	27.07	14,221	72.93	1.028	0.989	1.068
입원/ 외래	Index date 이전 입원횟수	13,009	41.08	18,660	58.92	0.988	0.977	0.999
	Index date 이전 외래횟수	100,681	35.10	186,140	64.90	1.027	1.025	1.030
	Index date 이후 입원횟수	7,856	30.26	16,108	69.74	1.070	1.061	1.079
	Index date 이후 외래횟수	105,834	36.18	186,692	63.82	1.077	1.076	1.078
정신과 동반 질환	정신병적 장애	4,279	27.96	11,026	72.04	1.212	1.165	1.261
	양극성 장애	3,123	27.18	8,369	72.82	1.243	1.188	1.300
	그 외 기분장애	45,260	33.74	88,879	66.26	1.137	1.119	1.155
	불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	52,420	35.24	96,324	64.76	0.958	0.943	0.974
	섭식장애	565	35.45	1,029	64.55	0.871	0.779	0.975
	비기질적 수면장애	17,514	33.72	34,433	66.28	0.930	0.910	0.950
Charlson Comorbidity Index ¹⁾		3.29±2.77		3.15±2.69		0.974	0.971	0.977
기타 동반질환	고혈압	33,507	33.99	65,083	66.01	1.165	1.143	1.187
	고지혈증	23,280	34.66	43,888	65.34	1.046	1.026	1.068

주: 1) 평균±표준편차

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 5-50. 정신과 진료 환자군의 지속성 관련요인

영향요인		90일 미만		90일 이상		Odds Ratio	95% 신뢰구간	
		환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)			
여성		43,872	32.35	91,731	67.65	0.808	0.791	0.826
65세 이상		13,096	28.08	33,541	71.92	1.162	1.132	1.194
단일 요법	SSRI	19,601	33.71	38,547	66.29	1.010	0.978	1.044
	NADs	8,643	31.44	18,845	68.56	1.012	0.974	1.052
병용 요법	TCA + SSRI	8,791	32.85	17,966	67.15	0.857	0.825	0.891
	TCA + NADs	5,158	30.56	11,719	69.44	0.852	0.815	0.891
	SSRI + NADs	9,460	30.78	21,277	69.22	0.971	0.935	1.008
	TCA + SSRI + NADs	4,405	26.16	12,436	73.84	0.918	0.876	0.963
입원/ 외래	Index date 이전 외래횟수	58,017	30.85	130,070	69.15	1.037	1.034	1.040
	Index date 이후 입원횟수	5,263	27.55	13,843	72.45	1.065	1.056	1.074
	Index date 이후 외래횟수	60,204	31.74	129,481	68.26	1.078	1.076	1.079
정신과 동반 질환	정신병적 장애	3,668	26.08	10,394	73.92	1.216	1.165	1.268
	양극성 장애	2,731	25.90	7,815	74.10	1.194	1.138	1.254
	그 외 기분장애	25,855	29.45	61,871	70.55	1.195	1.170	1.221
	불안장애, 신체형 및 기타 신 경성 장애	31,054	30.47	70,858	69.53	1.029	1.009	1.050
	섭식장애	434	33.93	845	66.07	0.818	0.720	0.930
	비기질적 수면장애	12,527	30.77	28,184	69.23	0.926	0.903	0.951
	인격장애	911	32.40	1,901	67.60	0.875	0.803	0.955
Charlson Comorbidity Index ¹⁾		2.75±2.54		2.75±2.50		0.967	0.963	0.971
기타 동반 질환	고혈압	15,128	29.03	36,979	70.97	1.075	1.047	1.103
	고지혈증	11,682	29.09	28,476	70.91	1.077	1.048	1.107

주: 1) 평균±표준편차

표 5-51. 기타과 진료 환자군의 지속성 관련요인

영향요인		90일 미만		90일 이상		Odds Ratio	95% 신뢰구간	
		환자수(N)	비율(%)	환자수(N)	비율(%)			
여성		44,137	46.18	51,445	53.82	0.795	0.776	0.814
65세 이상		21,622	39.98	32,455	60.02	1.240	1.211	1.270
단일 요법	SSRI	9,984	46.34	11,561	53.66	0.881	0.851	0.912
	NADs	9,932	49.81	10,007	50.19	0.796	0.769	0.824
병용 요법	TCA + SSRI	6,868	45.55	8,209	54.45	0.815	0.783	0.848
	TCA + NADs	6,539	43.10	8,632	56.90	0.912	0.677	0.949
	SSRI + NADs	4,299	43.29	5,632	56.71	0.866	0.627	0.908
	TCA + SSRI + NADs	3,544	37.77	5,639	62.23	0.866	0.823	0.910
입원/ 외래	Index date 이전 입원횟수	7,336	48.96	7,649	51.04	0.968	0.951	0.984
	Index date 이전 외래횟수	54,398	44.09	68,980	55.91	1.019	1.016	1.022
	Index date 이후 입원횟수	4,839	37.59	8,033	62.41	1.073	1.060	1.086
	Index date 이후 외래횟수	56,895	45.34	68,596	54.66	1.053	1.052	1.054
정신과 동반 질환	그 외 기분장애	26,313	42.22	36,017	57.78	1.133	1.108	1.159
	불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	29,887	45.73	35,469	54.27	0.844	0.825	0.863
	비기질적 수면장애	8,425	43.34	11,015	56.66	0.892	0.863	0.923
기타 동반 질환	고혈압	22,974	39.72	34,870	60.28	1.335	1.304	1.367
	고지혈증	14,920	42.80	19,940	57.20	1.039	1.012	1.066

향우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 5-52. 기타과 진료환자군의 Charlson Comorbidity Index포함 지속성 관련요인

영향요인	90일 미만		90일 이상		Odds Ratio	95% 신뢰구간		
	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)				
여성	44,137	46.18	51,445	53.82	0.796	0.777	0.816	
65세 이상	21,622	39.98	32,455	60.02	1.236	1.207	1.267	
단일요법	40,484	45.59	48,317	54.41	1.156	1.100	1.216	
단일 요법	SSRI	9,984	46.34	11,561	53.66	0.882	0.852	0.912
	NADs	9,932	49.81	10,007	50.19	0.796	0.769	0.825
병용 요법	TCA + SSRI	6,868	45.55	8,209	54.45	0.942	0.890	0.996
	TCA + NADs	6,539	43.10	8,632	56.90	1.053	0.995	1.115
	SSRI + NADs	4,299	43.29	5,632	56.71	1.002	0.942	1.065
입원/ 외래	Index date 이전 입원횟수	7,336	48.96	7,649	51.04	0.966	0.950	0.983
	Index date 이전 외래횟수	54,398	44.09	68,980	55.91	1.019	1.016	1.022
	Index date 이후 입원횟수	4,839	37.59	8,033	62.41	1.072	1.060	1.085
	Index date 이후 외래횟수	56,895	45.34	68,596	54.66	1.053	1.052	1.055
정신과 동반 질환	그 외 기분장애	26,313	42.22	36,017	57.78	1.133	1.108	1.160
	불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	29,887	45.73	35,469	54.27	0.644	0.825	0.663
	비기질적 수면장애	8,425	43.34	11,015	56.66	0.892	0.863	0.922
Charlson Comorbidity Index ¹⁾		3.99±2.86		4.20±2.91		1.003	0.999	1.007
기타 동반 질환	고혈압	22,974	39.72	34,870	60.28	1.329	1.297	1.362
	고지혈증	14,920	42.80	19,940	57.20	1.036	1.009	1.063

주: 1) 평균±표준편차

표 5-53. 전체 환자군의 Charlson Comorbidity 각각의 동반질환과 그 외 주요 동반질환을 포함한 지속성 관련요인

영향요인	90일 미만		90일 이상		Odds Ratio	95% 신뢰구간			
	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)					
여성	78,382	37.10	132,897	62.90	0.799	0.786	0.813		
65세 이상	30,631	33.68	60,321	66.32	1.131	1.109	1.153		
단일 요법	SSRI	28,134	36.50	48,936	63.50	1.003	0.980	1.026	
	NADs	17,778	38.80	28,042	61.20	0.925	0.901	0.949	
병용 요법	TCA + SSRI	12,410	34.86	23,186	65.14	0.944	0.917	0.972	
	TCA + NADs	9,624	35.38	17,580	64.62	0.926	0.898	0.956	
	SSRI + NADs	11,744	32.19	24,737	67.81	1.037	1.008	1.068	
	TCA + SSRI + NADs	5,279	27.07	14,221	72.93	1.029	0.990	1.070	
입원/외래	Index date 이전 입원횟수	13,009	41.08	18,660	58.92	0.983	0.972	0.993	
	Index date 이전 외래횟수	100,681	35.10	186,140	64.90	1.027	1.025	1.029	
	Index date 이후 입원횟수	7,856	30.26	16,108	69.74	1.067	1.059	1.076	
	Index date 이후 외래횟수	105,834	36.18	186,692	63.82	1.077	1.076	1.078	
정신과 동반 질환	정신병적 장애	4,279	27.96	11,026	72.04	1.174	1.128	1.221	
	양극성 장애	3,123	27.18	8,369	72.82	1.220	1.165	1.276	
	그 외 기분장애	45,260	33.74	88,879	66.26	1.139	1.121	1.158	
	섭식장애	565	35.45	1,029	64.55	0.871	0.778	0.975	
	비기질적 수면장애	17,514	33.72	34,433	66.28	0.946	0.925	0.967	
CCI	울혈성 심부전	9,751	36.54	16,933	63.46	0.959	0.931	0.987	
	말초혈관 질환	25,921	37.47	43,258	62.53	0.896	0.878	0.914	
	뇌혈관 질환	27,827	35.30	51,007	64.70	1.047	1.025	1.068	
	치매	7,107	31.20	15,669	68.80	1.128	1.091	1.166	
	만성폐쇄성 폐질환	55,486	37.13	93,951	62.87	0.914	0.899	0.929	
	소화궤양	67,984	37.73	112,197	62.27	0.840	0.826	0.654	
	경증 간질환	48,879	37.21	82,487	62.79	0.884	0.869	0.899	
	합병증 동반 당뇨병	30,113	34.70	56,672	65.30	1.142	1.114	1.171	
	반신마비	3,576	34.97	6,651	65.03	1.087	1.038	1.137	
	암	10,677	37.86	17,525	62.14	0.961	0.935	0.988	
	중등도 이상의 간질환	2,407	39.02	3,762	60.98	0.913	0.863	0.966	
	기타 동반 질환	고혈압	33,507	33.99	65,083	66.01	1.127	1.105	1.149
		고지혈증	23,280	34.66	43,888	65.34	1.060	1.039	1.082

표 5-54. 정신과 진료 환자군의 Charlson Comorbidity 각각의 동반질환과 그 외 주요 동반 질환을 포함한 지속성 관련요인

영향요인	90일 미만		90일 이상		Odds Ratio	95% 신뢰구간		
	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)				
여성	43,872	32.35	91,731	67.65	0.812	0.795	0.829	
65세 이상	13,096	28.08	33,541	71.92	1.133	1.103	1.165	
단일 요법	SSRI	19,601	33.71	38,547	66.29	0.996	0.964	1.029
	NADs	8,643	31.44	18,845	68.56	1.003	0.965	1.043
병용 요법	TCA + SSRI	8,791	32.85	17,966	67.15	0.857	0.825	0.891
	TCA + NADs	5,158	30.56	11,719	69.44	0.853	0.816	0.892
	SSRI + NADs	9,460	30.78	21,277	69.22	0.965	0.929	1.002
	TCA + SSRI + NADs	4,405	26.16	12,436	73.84	0.921	0.879	0.965
입원/외래	Index date 이전 외래횟수	58,017	30.85	130,070	69.15	1.037	1.034	1.039
	Index date 이후 입원횟수	5,263	27.55	13,843	72.45	1.064	1.055	1.072
	Index date 이후 외래횟수	60,204	31.74	129,481	68.26	1.078	1.077	1.079
정신과 동반 질환	정신병적 장애	3,668	26.08	10,394	73.92	1.192	1.143	1.244
	양극성 장애	2,731	25.90	7,815	74.10	1.183	1.127	1.242
	그 외 기분장애	25,855	29.45	61,871	70.55	1.190	1.165	1.216
	불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	31,054	30.47	70,858	69.53	1.046	1.025	1.068
	섭식장애	434	33.93	845	66.07	0.817	0.719	0.928
	비기질적 수면장애	12,527	30.77	28,184	69.23	0.933	0.909	0.957
	인격장애	911	32.40	1,901	67.60	0.879	0.806	0.959
CCI	말초혈관 질환	11,418	31.39	24,952	68.61	0.925	0.900	0.952
	뇌혈관 질환	11,560	30.72	26,075	69.28	0.932	0.906	0.960
	치매	3,377	27.09	9,091	72.91	1.112	1.061	1.165
	만성폐쇄성 폐질환	29,058	31.82	62,273	68.18	0.945	0.925	0.965
	소화궤양	35,345	32.12	74,679	67.88	0.898	0.879	0.918
	경증 간질환	26,566	32.04	56,339	67.96	0.898	0.879	0.918
	중등도 이상의 간질환	1,274	33.70	2,506	66.30	0.925	0.859	0.997
	전이성 고형암	933	35.94	1,663	64.06	0.900	0.825	0.982
기타 동반 질환	고혈압	15,128	29.03	36,979	70.97	1.070	1.043	1.098
	고지혈증	11,682	29.09	28,476	70.91	1.093	1.064	1.124

표 5-55. 기타과 진료 환자군의 Charlson Comorbidity 각각의 동반질환과 그 외 주요 동반질환을 포함한 지속성 관련요인

영향요인	90일 미만		90일 이상		Odds Ratio	95% 신뢰구간		
	환자수 (N)	비율 (%)	환자수 (N)	비율 (%)				
여성	44,137	46.18	51,445	53.82	0.813	0.793	0.833	
65세 이상	21,622	39.98	32,455	60.02	1.166	1.137	1.196	
단일 요법	SSRI	9,984	46.34	11,561	53.66	0.844	0.815	0.874
	NADs	9,932	49.81	10,007	50.19	0.787	0.759	0.815
병용 요법	TCA + SSRI	6,868	45.55	8,209	54.45	0.809	0.777	0.841
	TCA + NADs	6,539	43.10	8,632	56.90	0.920	0.884	0.957
	SSRI + NADs	4,299	43.29	5,632	56.71	0.849	0.810	0.891
	TCA + SSRI + NADs	3,544	37.77	5,639	62.23	0.865	0.822	0.910
입원/ 외래	Index date 이전 입원횟수	7,336	48.96	7,649	51.04	0.956	0.939	0.973
	Index date 이전 외래횟수	54,398	44.09	68,980	55.91	1.019	1.016	1.022
	Index date 이후 입원횟수	4,839	37.59	8,033	62.41	1.067	1.054	1.080
	Index date 이후 외래횟수	56,895	45.34	68,596	54.66	1.054	1.052	1.055
정신과 동반 질환	정신병적 장애	1,220	40.17	1,817	59.83	0.901	0.833	0.975
	그 외 기분장애	26,313	42.22	36,017	57.78	1.148	1.122	1.174
	불안장애, 신체형 및 기타 신경성 장애	29,887	45.73	35,469	54.27	0.901	0.881	0.923
	비기질적 수면장애	8,425	43.34	11,015	56.66	0.920	0.890	0.951
CCI	심근경색	3,156	43.06	4,174	56.94	0.937	0.891	0.986
	말초혈관 질환	18,431	44.56	22,933	55.44	0.890	0.867	0.913
	뇌혈관 질환	20,287	39.82	30,660	60.18	1.215	1.183	1.247
	치매	4,790	35.73	8,617	64.27	1.210	1.161	1.261
	만성폐쇄성 폐질환	33,756	45.45	40,522	54.55	0.913	0.892	0.935
	결합조직 질환	9,790	44.84	12,044	55.16	1.067	1.034	1.101
	소화궤양	42,023	46.49	48,375	53.51	0.805	0.785	0.825
	경증 간질환	29,342	46.17	34,210	53.83	0.875	0.855	0.896
	합병증이 없는 당뇨병	20,004	41.15	28,607	58.85	1.033	1.005	1.061
	합병증 동반 당뇨병	10,144	37.49	16,914	62.51	1.268	1.227	1.310
	반신마비	2,898	36.67	5,004	63.33	1.174	1.115	1.237
	기타 동반 질환	고혈압	22,974	39.72	34,870	60.28	1.238	1.207
고지혈증		14,920	42.80	19,940	57.20	1.042	1.015	1.071

6. 항우울제 투약순응도와 재발관련성

6.1. 연구방법

투약순응도와 재발 관련성 분석을 위하여 심평원 청구자료를 이용한 후향적 코호트연구를 수행하였다. 이전 6개월 동안 항우울제 사용 및 우울증으로 인한 의료기관 방문이 없는 우울증 환자를 대상으로 하여, 첫 항우울제 사용시점으로부터 3개월 동안의 투약순응도를 파악하고, 이후 재발 여부와 그 시점을 추적관찰하였다. 이를 통하여 투약순응도 수준에 따른 재발 위험도를 비교하고자 하였다.

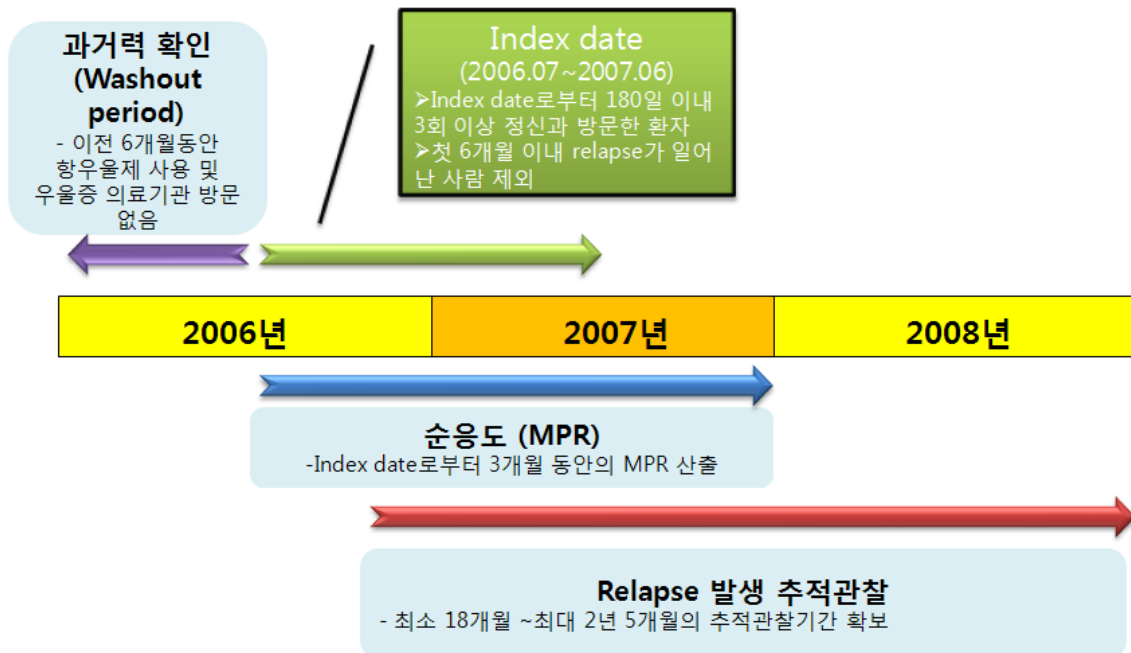


그림 6-1. 항우울제 투약순응도와 재발 관련성 분석을 위한 연구설계

6.1.1. 연구대상자 정의

투약순응도와 재발 관련성 분석을 위한 대상자 선정기준과 제외기준은 아래와 같았다.

○ 선정기준

- 2006년 7월~2007년 6월 사이 전국 의료기관을 내원하여 항우울제를 처방받은 18세 이상 84세 이하 우울증 환자로서, 첫 항우울제 사용(Index date) 이전 최근 6개월 이내 우울증 치료받지 않은 우울증 신환자
- 첫 항우울제 사용일로부터 90일 이내 3회 이상 정신과 방문한 환자

○ 제외기준

- 이전 6개월동안 항우울제 사용 및 우울증으로 인한 의료기관 방문이 있는 환자
- 첫 항우울제 사용일로부터 첫 6개월 이내 재발건이 발생한 환자
(항우울제 사용과 동일에피소드인지, 재발인지 여부 구분이 어려우므로)
- 1회 이상 보건기관 진료받은 환자, 1회 이상 의료급여로 청구된 환자
- 1회 이상 서면청구 또는 DRG청구된 환자

위 조건을 만족하는 대상자들을, 경제성분석 모델링에 적합한 첫 3개월동안 사용한 항우울제 약효군에 따라서 아래와 같이 세 가지 유형으로 분류하였으며, monotherapy군과 switching군의 투약순응도 현황과 재발 현황에 대한 값이 경제성분석의 전이확률로 활용되었다.

○ Monotherapy군

- 첫 처방시점에 한 개의 항우울제 약효군을 사용하였고, 90일 이내에 약효군 변화가 없는 환자

○ Switching군

- 첫 처방시점에 한 개의 항우울제 약효군을 사용하였고, 90일 이내에 다른 약효군으로의 처방 변화가 1회 이상 있는 환자

○ 기타

- 첫 처방시점에 두 개 이상의 항우울제 약효군을 사용한 환자

6.1.2. 투약순응도 정의

6.1.2.1. 90일 순응도 (MPR)

2007년 1월~2008년 6월 사이 첫 항우울제 처방(index date) 후 90일 이내에 항우울제를 처방받은 총 투약일수'로 정의하였다. 여러 청구건 간에 처방일이 중복되는 경우는 제외하였고, 마지막 청구건 중 항우울제 투약일수가 90일을 초과하는 경우는 투약일수에 반영하지 않았다.

MPR이 75% 미만인 경우 '비순응군'으로, 75% 이상인 경우 '순응군'으로 정의하였다.

6.1.2.2. 90일 지속성(처방중단, discontinuation)

첫 항우울제 처방 후 항우울제를 중단없이 지속적으로 처방받은 기간을 '지속처방일수(duration of uninterrupted therapy)'로 정의하였다. 이 때 지속성허용간격(permissible gap)은 14일로 하였다. 즉, 이전 처방의 마지막 날과 다음 처방 시점간 기간이 15일 미만일 때는 서로 이어진 처방으로 간주하였다. 지속처방일수가 90일 미만인 경우를 '비지속군'으로, 90일 이상인 경우 '지속군'으로 정의하였다.

6.1.3. 재발 정의

문헌검토 및 임상 연구진 자문 등을 통해 재발건은 아래와 같이 정의하였다. 단, 재발 정의 중 '전기경련치료를 받은 경우'가 포함되어 있었으나, 이 치료에 해당하는 환자가 없었다.

① 우울증(F32.x(우울증 에피소드), F33.x(재발성 우울증), F34.1(기분부전증), F41.2(혼합형 불안우울장애), F38.1(기타 재발성 기분[정동] 장애))으로 인해 정신과에 입원하여 치료를 받은 경우

② 우울증으로 인한 응급실 방문: 응급의학과 방문

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

③ 자살시도

- 자살시도에 대한 상병코드(ICD-10)는 아래와 같다.

T40 Poisoning by narcotics and psychodysleptics [hallucinogens]

T41 Poisoning by anaesthetics and therapeutic gases

T42 Poisoning by antiepileptic, sedative-hypnotic and antiparkinsonism drugs

T43 Poisoning by psychotropic drugs, not elsewhere classified

T54 Toxic effect of corrosive substances

T60 Toxic effect of pesticides

X60-X84 Intentional self-harm

④ 우울삽화 시작부터 항우울제 복용을 중단하고 6개월 이후 다시 항우울제 복용 시작한 경우

한 환자 당 여러 건의 재발 에피소드 발생이 가능하므로, 환자단위의 자료구축시 환자 당 '재발 발생 시점'은 재발 정의 중 가장 먼저 발생한 시점으로 정의하였다.

6.1.4. 통계분석

6.1.4.1. 연구대상자 특성 및 투약순응도 현황

연구대상자에 대한 순응도(MPR) 지표의 평균과 표준편차를 산출하고, 순응군(75% 이상)과 비순응군(75% 미만)에 해당되는 대상자 수와 분율을 파악하였다. 또한 90일 이내 처방 중단한 비지속군과 지속군의 환자 수와 분율을 파악하였다. 투약순응도 산출의 기준시점은 monotherapy군과 기타군의 경우 첫 항우울제 처방일로부터 90일이었고, switching군의 경우는 첫 번째 약효군 변경이 이루어진 시점으로부터 90일로 정의하였다.

6.1.4.2. 투약순응도에 따른 재발 양상 및 재발관련요인

투약순응도 지표에 따른 각 유형별 재발 건수 및 분율을 파악하였다. 재발 여부에 따른 투약순응군, 지속군 환자 분포로서 환자 수와 분율을 비교 제시하였다.

재발률을 순응도 여부, 지속성 여부 및 약효군별, 성별, 연령군별로 산출하여 카이제곱검정을 이용하여 비교하였으며, Kaplan-Meier 생존곡선과 로그순위검정을 통하여 순응군과 비순응군에서의 재발까지 소요되는 기간을 비교하였다. 이 때, 각 환자의 추적관찰 시작시점은 첫 항우울제 처방일(index date)이었고, 추적관찰 종료시점은 첫 번째 재발 발생시점 또는 2008년 12월 31일이었다.

재발 관련요인으로서 순응도 이외에 성별, 항우울제 약효군, 다른 동반질환 등을 잠재적 공변량으로 고려한 다항로지회귀모형을 구축하였다. 이를 통하여 투약순응도 및 지속성 수준에 따른 재발 대응위험도(odds ratio, OR)와 그 95% 신뢰구간을 산출하였다. 또한, 재발까지의 기간을 고려하여 다항 Cox 비례위험모형을 구축하였으며, 투약순응도 및 지속성 수준에 따른 재발 위험도비(hazard ratio, HR)와 그 95% 신뢰구간을 산출하였다.

6.2. 연구결과

6.2.1. 연구대상자 특성

6.2.1.1. 데이터베이스 구축

2006년 7월~2007년 6월 사이 1회 이상 항우울제 처방을 받았고, 최근 6개월 이내 항우울제 처방 또는 우울증으로 인한 의료기관 방문 없으며, 첫 3개월 동안 정신과방문 3회 이상인 환자는 88,079 명이었다. 이 중 첫 6개월 이내에 재발건이 발생한 환자를 제외한 83,545명이 최종 분석대상자로 정의되었다. 첫 항우울제 처방일로부터 3개월 이내의 약물사용양상에 따라 대상자의 군을 분류하였을 때, 49,020명(58.7%)이 단일약효군 사용군(Monotherapy 군), 17,821명(21.3%)이 단일 약효군으로부터 약효군 변경군(Switching군)이었고, 16,704명(20.0%)은 첫 항우울제 처방일 당시 두 개 이상의 약효군을 처방받은 것으로(기타군) 나타났다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

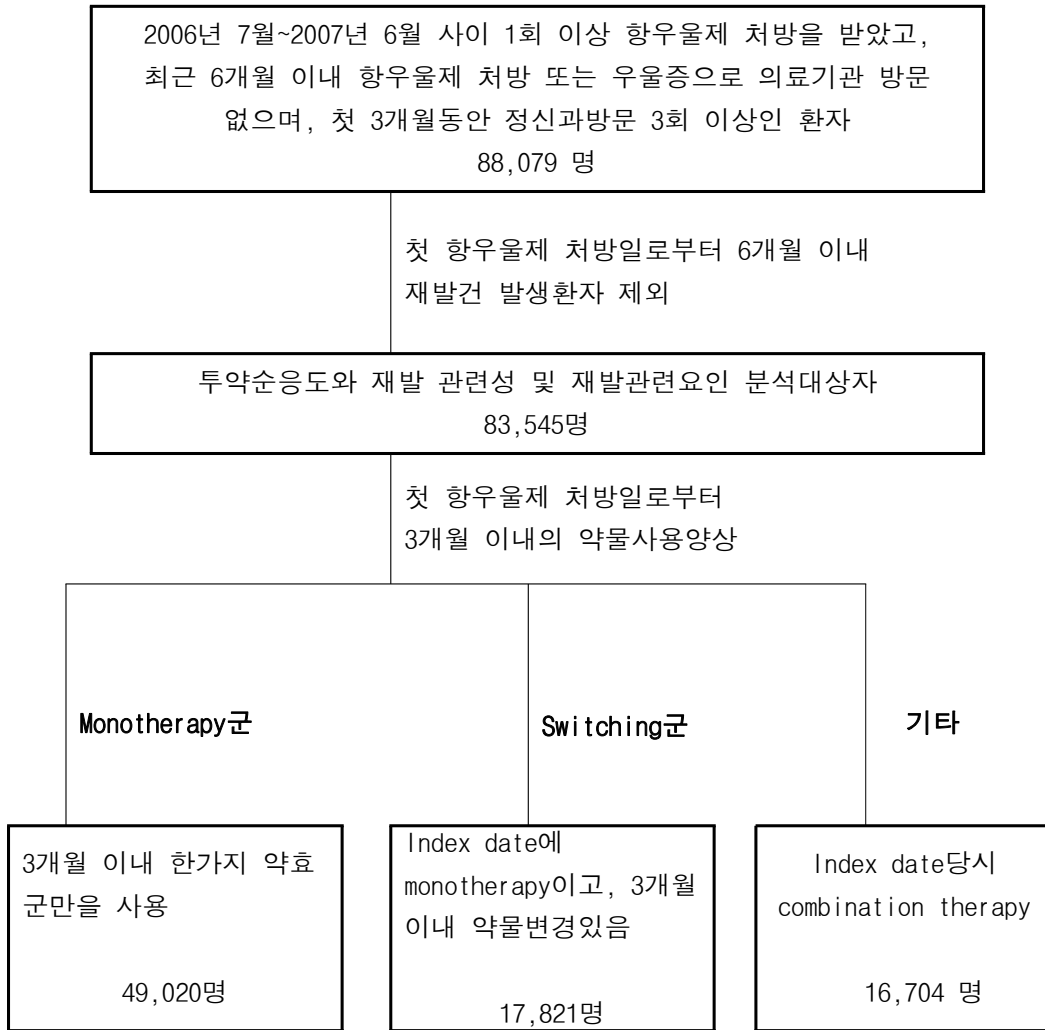


그림 6-2. 항우울제 투약순응도와 재발관련성 분석을 위한 데이터베이스 구축

6.2.1.2. 일반적 특성

전체 환자군 83,545명의 평균 연령은 45.1(±15.29)세이고, 여성이 67.19%를 차지하였다. 첫 3개월 이내 처방받은 항우울제 특성에 따른 분류별로 살펴보면, 각 군 대상자의 평균 연령은 monotherapy군에서 45.32(±15.58)세, switching군에서 45.59(±15.16)세, 기타군에서 44.11(±14.47)세이었다. 여성이 차지하는 비율은 monotherapy군에서 65.76%, switching군에서 68.83%, 기타군에서 69.61%이었다.

표 6-1. 투약순응도와 재발 분석 전체 대상자와 항우울제 처방유형 각 군의 일반적 특성

		전체 (N=83,545)		Monotherapy군 (N=49,020)		Switching군 (N=17,821)		기타군 (N=16,704)	
		대상자 수(명)	비율(%)	대상자 수(명)	비율(%)	대상자 수(명)	비율(%)	대상자 수(명)	비율(%)
	Mean ± SD	45.14	±15.29	45.32	±15.58	45.59	±15.16	44.11	±14.47
연령	18-29세	14,821	17.74	8,837	18.03	2,968	16.65	3,016	18.06
	30-39세	18,026	21.58	10,411	21.24	3,773	21.17	3,842	23.00
	40-49세	19,094	22.85	10,986	22.41	4,066	22.82	4,042	24.20
	50-59세	15,131	18.11	8,651	17.65	3,386	19.00	3,094	18.52
	60-69세	10,659	12.76	6,390	13.04	2,401	13.47	1,868	11.18
	70-84세	5,814	6.96	3,745	7.64	1,227	6.89	842	5.04
성별	남성	27,412	32.81	16,782	34.24	5,554	31.17	5,076	30.39
	여성	56,133	67.19	32,238	65.76	12,267	68.83	11,628	69.61

6.2.1.3. 항우울제 사용 특성

항우울제 처방유형 각 군별로 첫 처방일로부터 3개월 이내 처방받은 항우울제 약효군 사용특성을 파악하였다. Monotherapy군 대상자 중에서 54.48%(26,707명)가 SSRI를 처방받았고, 29.02%가 TCA를, 16.5%가 NADs를 처방받았다. Switching군 중에서도 첫 처방 약효군은 SSRI(42.4%), TCA(34.4%), NADs(23.2%)의 순으로 나타났다. 처방변경 유형을 보면, SSRI에서 SSRI를 포함한 복합처방으로의 변경이 22.74%, TCA에서 이외 다른 약효군(SSRI, NADs)으로의 변경이 21.55%, SSRI에서 다른 약효군(TCA, NADs)으로의 변경이 19.62%를 차지하였다. 첫 항우울제 처방시점에 복합처방이었던 기타군에서는 TCA와 SSRI의 병용처방이 35.57%로 가장 많았고, 다음으로는 SSRI와 NADs의 병용처방이 34.81%를 차지하였다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 6-2. 투약순응도와 재발 분석 항우울제 처방유형 각 군별 항우울제 사용특성

		Total	
		대상자수(명)	비율(%)
Monotherapy군 (N=49,020)	TCA	14,224	29.02
	SSRI	26,707	54.48
	NADs	8,089	16.50
Switching군 (N=17,821)	TCA → TCA+Other	2,296	12.88
	TCA → Other(SSRI, NADs)	3,841	21.55
	SSRI → SSRI+Other	4,052	22.74
	SSRI → Other(TCA, NADs)	3,497	19.62
	NADs → NADs+Other	1,609	9.03
	NADs → Other(TCA, SSRI)	2,526	14.17
기타군 (N=16,704)	TCA + SSRI	5,942	35.57
	TCA + NADs	1,691	10.12
	SSRI + NADs	5,814	34.81
	TCA + SSRI + NADs	3,257	19.50

6.2.2. 투약순응도 현황

6.2.2.1. 전체 대상자에서의 투약순응도

분석대상자의 평균 90일 MPR은 53%이었으며, 75%를 기준으로 순응여부를 구분하였을 때 29.0%가 순응군에 해당하였다. 평균 투약지속기간은 56.21일 이었고, 78.69%의 대상자가 90일 이내에 항우울제 투약을 중단하는 것으로 나타났다. 따라서 지속군에 해당하는 환자는 21.31%이었다.

표 6-3. 전체 대상자의 투약순응도 및 투약지속기간

		전체 대상자	
		대상자수(명)	비율(%)
90일 순응도(MPR)	Mean±SD	0.53	± 0.29
	비순응(<75%)	59,317	71.0
	순응(≥75%)	24,228	29.0
투약지속기간 (Time to discontinuation)	Mean±SD	56.21	± 60.10
	투약중단(≤90 days)	65,742	78.69
	지속(>90 days)	17,802	21.31

6.2.2.2. 항우울제 처방유형별 투약순응도

항우울제 각 처방유형군별 순응도 분석결과, monotherapy군 환자의 28.08%가 순응군에 해당하였다. 약효군별로 보면, NADs 처방환자의 34.18%, SSRI 처방환자의 32.57%가 순응군인 것에 반해 TCA 처방환자의 16.17%만이 순응군에 해당하였다.

표 6-4. Monotherapy군 약물군별 90일 순응도(MPR)

		대상자수(명)	비율(%)
TCA	순응	2,300	16.17%
	비순응	11,923	83.83%
SSRI	순응	8,697	32.57%
	비순응	18,008	67.43%
NADs	순응	2,765	34.18%
	비순응	5,324	65.82%
전체	순응	13,762	28.08%
	비순응	35,255	71.92%

Switching군의 경우 전체 환자의 31.87%가 순응군에 해당하였다. 약효군별로 보면, 첫 처방약효군이 NADs이고 NADs 포함한 다른 약효군으로 변경한 환자에서 순응군이 40.09%, 첫 처방이 SSRI이고 이후 SSRI를 포함한 다른 약효군으로 변경한 환자에서 순응군이 38.5%로 다른 변경유형 환자들보다 높은 순응도를 보였다.

표 6-5. Switching 군 약효군별 90일 순응도(MPR)

			대상자수 (명)	비율(%)
TCA	1.TCA -> TCA+Other	순응	720	31.36
		비순응	1,576	68.64
	2.TCA -> Other(SSRI, NADs)	순응	1,117	29.09
		비순응	2,724	70.92
SSRI	3.SSRI -> SSRI+Other	순응	1,560	38.50
		비순응	2,492	61.50
	4.SSRI -> Other(TCA, NADs)	순응	903	25.82
		비순응	2,594	74.18
NADs	5.NADs -> NADs +Other	순응	645	40.09
		비순응	964	59.91
	6.NADs -> Other(TCA, SSRI)	순응	734	29.06
		비순응	1,792	70.94
전체		순응	5,679	31.87
		비순응	12,142	68.13

6.2.2.3. 항우울제 처방유형별 투약지속성

항우울제 각 처방유형군별 90일 투약지속성 분석결과, monotherapy군 환자의 20.33%가 지속군에 해당하였다. 약효군별로 보면, NADs 처방환자의 24.45%, SSRI 처방환자의 23.02%가 지속군인 것에 반해 TCA 처방환자의 12.94%만이 지속군에 해당하였다.

표 6-6. Monotherapy군 약물군별 90일 투약지속성

		대상자수(명)	비율(%)
TCA	지속	1,841	12.94
	중단	12,383	87.06
SSRI	지속	6,147	23.02
	중단	20,560	76.98
NAD	지속	1,978	24.45
	중단	6,111	75.55
전체	지속	9,966	20.33
	중단	39,054	79.67

Switching군의 경우 전체 환자의 21.69%가 지속군에 해당하였다. 약효군별로 보면, 첫 처방약효군이 SSRI이고 SSRI 포함 다른 약효군으로 변경한 환자에서 지속군이 29.12%, 첫 처방이 NADs이고 이후 NADs를 포함한 다른 약효군으로 변경한 환자에서 지속군이 28.46%로 다른 변경유형 환자들보다 높은 90일 투약지속성을 보였다.

표 6-7. Switching 군 약효군별 90일 투약지속성

			대상자수(명)	비율(%)
TCA	1.TCA → TCA+Other	지속	507	22.08
		중단	1,789	77.92
	2.TCA → Other(SSRI, NADs)	지속	621	16.17
		중단	3,220	83.83
SSRI	3.SSRI → SSRI+Other	지속	1,180	29.12
		중단	2,872	70.88
	4.SSRI → Other(TCA, NADs)	지속	625	17.87
		중단	2,872	82.13
NADs	5.NADs → NADs +Other	지속	458	28.46
		중단	1,151	71.54
	6.NADs → Other(TCA, SSRI)	지속	475	18.80
		중단	2,051	81.20
전체		지속	3,866	21.69
		중단	13,955	78.31

6.2.3. 투약순응도에 따른 재발률

6.2.3.1. 전체 대상자에서의 재발률

전체 83,545명의 분석대상자 중 21,423명(25.64%)에서 연구기간 내 1회 이상 재발 에피소드가 발생하였다. 재발 여부에 따라 일반적 특성 현황을 파악한 결과, 재발군의 평균 연령은 46.9(± 15.20)세, 재발하지 않은 군의 연령은 44.5(± 15.27)세이고, 여성이 차지하는 비율은 재발군에서 70.28%, 비재발군에서 66.12%이었다.

표 6-8. 전체 대상자 일반적 특성에 따른 재발률

		전체 (N=83,545)		비재발 (N=62,122)		재발 (N=21,423)	
		대상자수 (명)	비율(%)	대상자수 (명)	비율(%)	대상자수 (명)	비율(%)
연령	Mean±SD*	45.14	± 15.29	44.53	± 15.27	46.91	± 15.20
	18-29	14,821	17.74	11,643	18.74	3,178	14.83
	30-39	18,026	21.58	13,924	22.41	4,102	19.15
	40-49	19,094	22.85	14,184	22.83	4,910	22.92
	50-59	15,131	18.11	10,815	17.41	4,316	20.15
	60-69	10,659	12.76	7,384	11.89	3,275	15.29
	70-84	5,814	6.96	4,172	6.72	1,642	7.66
	성별*	남성	27,412	32.81	21,045	33.88	6,367
	여성	56,133	67.19	41,077	66.12	15,056	70.28
동반 질환	뇌혈관질환*	4,677	5.6	3,417	5.5	1,260	5.88
	치매	1,676	2.01	1,278	2.06	398	1.86
	당뇨병	7,260	8.69	5,424	8.73	1,836	8.57
	암	2,520	3.02	1,824	2.94	696	3.25

* p-value < 0.05

6.2.3.2. 항우울제 처방유형별 재발률

항우울제 각 처방유형별 재발률은 monotherapy군에서 25.61%, switching군에서 26.17%, 기타군에서 25.17% 이었다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 6-9. 항우울제 처방유형에 따른 재발률

	전체 대상자수 (명)	비재발		재발	
		대상자수 (명)	비율(%)	대상자수 (명)	비율(%)
Monotherapy군	49,020	36,464	74.39	12,556	25.61
Switching군	17,821	13,158	73.83	4,663	26.17
기타군	16,704	12,500	74.83	4,204	25.17

Monotherapy군 순응여부에 따른 재발률을 보면, 순응군에서 재발률이 18.32%, 비순응군에서 재발률은 28.45%이었다. 약효군별로 분석하였을 때, SSRI와 NADs 처방군의 경우, 순응군보다 비순응군에서 재발률이 더 높게 나타난 반면, TCA 처방군에서는 순응군의 재발률이 더 높게 나타났다.

표 6-10. Monotherapy군 약물군별 순응여부(90일 기준)에 따른 재발률

구분		전체 대상자수(명)	재발(명)	비재발(명)	재발률
TCA	순응	2,300	827	1,847	35.96%
	비순응	11,923	3,450	8,099	28.94%
SSRI	순응	8,697	1,280	7,050	14.72%
	비순응	18,008	4,957	13,418	27.53%
NADs	순응	2,765	414	2,258	14.97%
	비순응	5,324	1,623	3,794	30.48%
전체	순응	13,762	2,521	11,155	18.32%
	비순응	35,255	10,030	25,311	28.45%

Switching군 순응여부에 따른 재발률을 보면, 순응군에서 재발률이 19.95%, 비순응군에서 재발률은 29.06%이었다. 처방변경 유형별로 분석하였을 때, 모든 약효군에서 순응군에 비하여 비순응군에서 재발률이 더 높은 것으로 나타났다.

표 6-11. Switching군 처방변경 유형별 순응여부(90일 기준)에 따른 재발률

			전체 대상자수(명)	재발(명)	비재발(명)	재발률
TCA	TCA->TCA+Other	순응	720	138	582	19.2%
		비순응	1,576	483	1,093	30.6%
	TCA->Other	순응	1,117	230	887	20.6%
		비순응	2,724	841	1,883	30.9%
SSRI	SSRI->SSRI+Other	순응	1,560	352	1,208	22.6%
		비순응	2,492	691	1,801	27.7%
	SSRI->Other	순응	903	149	754	16.5%
		비순응	2,594	733	1,861	29.3%
NADs	NADs->NADs+Other	순응	645	127	518	19.7%
		비순응	964	262	702	27.2%
	NADs->Other	순응	734	137	597	18.7%
		비순응	1,792	519	1,273	29.0%
전체		순응	5,679	1,133	4,546	19.95%
		비순응	12,142	3,529	8,613	29.06%

Monotherapy군 투약지속성 여부에 따른 재발률을 보면, 지속군에서 재발률이 17.41%, 90일 이내 중단군에서 재발률은 27.71%이었다. 약효군별로 분석하였을 때, 모든 약효군에서 지속군의 재발률이 중단군보다 더 높게 나타났다.

표 6-12. Monotherapy군 약물군별 90일 투약지속성에 따른 재발률

구분	전체 대상자수(명)	재발(명)	비재발(명)	재발률	
TCA	지속	1,841	343	1,498	18.63%
	중단	12,383	3,936	8,447	31.79%
SSRI	지속	6,147	1,055	5,092	17.16%
	중단	20,560	5,185	15,375	25.22%
NADs	지속	1,978	337	1,641	17.04%
	중단	6,111	1,700	4,411	27.82%
전체	지속	9,966	1,735	8,231	17.41%
	중단	39,054	10,821	28,233	27.71%

Switching군 90일 투약지속성 여부에 따른 재발률을 보면, 순응군에서 재발률이 19.71%, 비순응군에서 재발률은 27.91%이었다. 처방변경 유형별로 분석하였을 때, 모든 약효군에서 순응군에 비하여 비순응군에서 재발률이 더 높은 것으로 나타났다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 6-13. Switching군 처방변경 유형별 90일 투약지속성에 따른 재발률

			전체 대상자수(명)	재발 (명)	비재발 (명)	재발률
TCA	TCA→TCA+Other	지속	507	96	411	18.93%
		중단	1,789	525	1,264	29.35%
	TCA→Other	지속	621	132	489	21.26%
		중단	3,220	939	2,281	29.16%
SSRI	SSRI→SSRI+Other	지속	1,180	264	916	22.37%
		중단	2,872	779	2,093	27.12%
	SSRI→Other	지속	625	94	531	15.04%
		중단	2,872	788	2,084	27.44%
NADs	NADs→NADs+Other	지속	458	88	370	19.21%
		중단	1,151	301	850	26.15%
	NADs→Other	지속	475	88	387	18.53%
		중단	2,051	569	1,482	27.74%
전체		지속	3,866	762	3,104	19.71%
		중단	13,955	3,901	10,054	27.95%

6.2.4. 투약순응도에 따른 재발까지의 기간

전체 83,545명에서 첫 처방일로부터 추적관찰 종료시점(재발 또는 연구기간 종료)까지의 기간은 추적관찰기간은 평균 659.1(\pm 163.7)일, 최소 181~최대 914일 이었다.

항우울제 처방유형에 따른 추적관찰기간은 Monotherapy군, Switching군, 기타군에서 각각 평균 658.82일, 658.15일, 660.96일 이었다.

표 6-14. 항우울제 처방유형에 따른 추적관찰기간(첫 처방일 ~ 재발 또는 연구종료)

	전체 대상자수 (명)	추적관찰기간(일)				
		평균	표준편차	중위수	(Q1, Q3)	
Monotherapy군	49,020	658.82	164.53	673	(576, 786)	
Switching군	17,821	658.15	161.96	673	(576, 782)	
기타군	16,704	660.96	163.09	678	(583, 783)	

재발을 관찰하기 위한 추적관찰기간을 90일 투약순응도(MPR)에 따라 분류하면, 투약순응도가 낮은 비순응군에서는 평균 651.1일, 순응군에서는 평균 678.68일로 나타나, 순응군에서 재발 발생까지의 기간이 더 길었다. 비순응군과 순응군에서 재발까지의 기간에 대한 생존곡선 차이에 대한 로그순위검정 결과 p값이 0.001 미만으로, 두 군에서 유의한 차이를 보였다.

표 6-15. 항우울제 투약순응도에 따른 추적관찰기간(첫 처방일 ~ 재발 또는 연구종료)

	전체 대상자수 (명)	추적관찰기간(일)			
		평균	표준편차	중위수	(Q1, Q3)
비순응(MPR<75%)	59,317	651.11	170.07	670	(569, 782)
순응(MPR≥75%)	24,228	678.68	145.11	685	(595, 791)

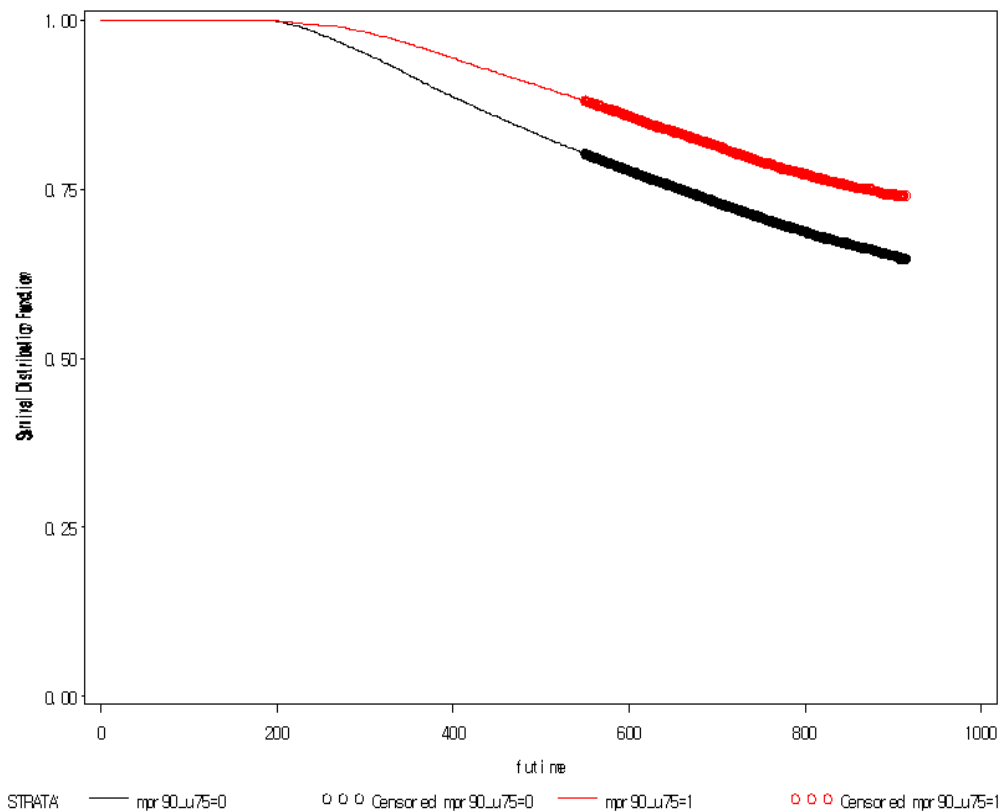


그림 6-3. 투약순응 여부에 따른 재발까지의 기간
(Black=비순응군, Red=순응군)

투약지속성에 따라 분류하면, 재발을 관찰하기 위한 추적관찰기간은 90일 이내 항우울제 처방이 중단된 비지속군에서는 평균 653.31일, 지속군에서는 평균 680.09일로 나타나, 지속군에서 재발 발생까지의 기간이 더 길었다. 비지속군과 지속군에서 재발까지의 기간에 대한 생존곡선 차이에 대한 로그순위검정 결과 p값이 0.001 미만으로, 두 군에서 유의한 차이를 보였다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 6-16. 항우울제 투약지속성에 따른 추적관찰기간(첫 처방일 ~ 재발 또는 연구종료)

	전체 대상자수 (명)	추적관찰기간(일)			
		평균	표준편차	중위수	(Q1, Q3)
중단(≤90일)	65,472	653.31	168.90	672	(572, 784)
지속(>90일)	18,073	680.09	141.31	685	(595, 789)

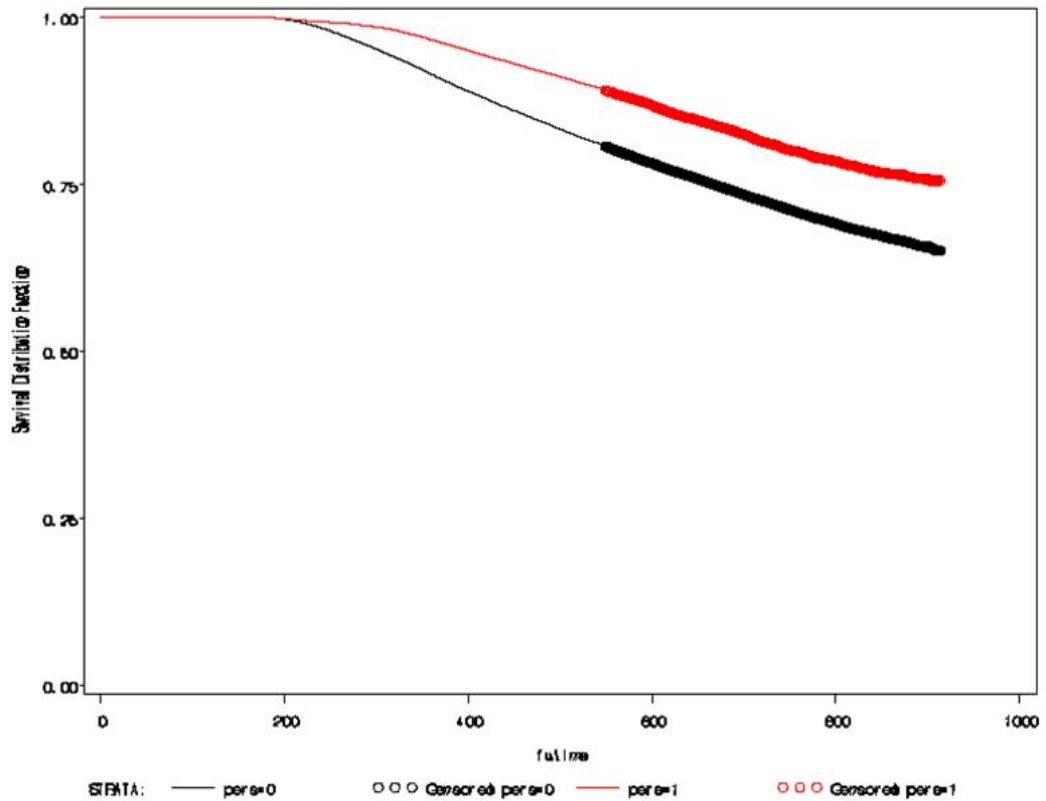


그림 6-4. 투약순응 여부에 따른 재발까지의 기간
(Black=비지속군, Red=지속군)

6.2.5. 재발에 영향을 미치는 요인

6.2.5.1. 재발 관련요인

연구대상자 일반적 특성으로서 연령, 성별 및 각 동반질환에 따른 재발 대응위험도(OR)를 산출하여 그 관련성을 분석하였다. 연령은 1세 증가에 따라 재발 위험도가 1.01 (95% 신뢰구간 1.009-1.011)배 증가하는 것으로 나타났고, 18-29세 연령군을 기준으로 하였을 때 그 이상의 연령군에서 모두 유의하게 높은 재발 위험도 증가가 나타났다. 남성에 비하여 여성에서 재발에 대하여 1.211배(95% 신뢰구간 1.17-1.25) 높은 관련성이 관찰되었다. 동반질환 중에서는 뇌혈관질환을 동반한 경우(odds ratio=1.07)와 암을 동반한 경우(odds ratio=1.11)에 재발과 유의한 관련성을 나타내었다.

표 6-17. 일반적 특성과 재발 관련성

		No relapse (N=62,122)		Relapse (N=21,423)		재발 관련성		
		N	%	N	%	OR	95% CI	
연령	Mean±SD	44.53	±15.27	46.91	±15.20	1.01	1.009	1.011
	18-29	11,643	18.74	3,178	14.83	1	(ref)	
	30-39	13,924	22.41	4,102	19.15	1.079	1.024	1.137
	40-49	14,184	22.83	4,910	22.92	1.268	1.205	1.334
	50-59	10,815	17.41	4,316	20.15	1.462	1.387	1.541
	60-69	7,384	11.89	3,275	15.29	1.625	1.535	1.72
	70-84	4,172	6.72	1,642	7.66	1.442	1.345	1.545
성별	남성	21,045	33.88	6,367	29.72	1	(ref)	
	여성	41,077	66.12	15,056	70.28	1.211	1.171	1.253
동반 질환	심근경색	331	0.53	113	0.53	0.99	0.799	1.226
	뇌혈관질환	3,417	5.5	1,260	5.88	1.074	1.004	1.147
	치매	1278	2.06	398	1.86	0.901	0.804	1.01
	당뇨병	5424	8.73	1,836	8.57	0.980	0.927	1.036
	암	1,824	2.94	696	3.25	1.11	1.016	1.213
	고혈압	17	0.03	9	0.04	1.536	0.685	3.446

6.2.5.2. 투약순응도와 재발 관련성

투약순응도 수준에 따라 재발 관련성에 대한 대응위험도와 그 95% 신뢰구간을 산출하였다. 다항로지트회귀모형에는 재발과 관련성이 있는 것으로 나타난 일반적 특성인 연령, 성별, 심근경색, 뇌혈관질환, 당뇨병, 암, 고혈압과, 정신과 동반질환 및 항우울제 약효군을 포함하였다. 그 결과, 90일 순응도가 높은 군에서는 순응도가 낮은 군에 비하여 재발과의 관련성이 38.6% 감소하는 것으로 나타났다(즉, 대응위험도 0.614, 95% 신뢰구간 0.592-0.638).

표 6-18. 90일 순응도(MPR)와 재발 관련성

순응도 (MPR)	No relapse		Relapse		Crude			Adjusted*		
	N	%	N	%	OR	95% CI		OR*	95% CI	
Mean±SD	0.55	0.29	0.48	0.28						
비순응 (MPR<75%)	42,633	68.63	16,684	77.88	1	(ref)		1	(ref)	
순응 (MPR≥75%)	19,489	31.37	4,739	22.12	0.622	0.599	0.645	0.614	0.592	0.638

* adjusted for age, sex, age, sex, cerebrovascular disease, mental disorders due to brain disease, damage, dysfunction, and due to use of alcohol, neurotic, stress-related and somatoform disorders, myocardial infarction, dementia, diabetes mellitus, cancer, hypertension and antidepressant classes.

투약순응도 수준에 따라 재발까지의 기간을 고려한 재발 위험도비(hazard ratio)와 그 95% 신뢰구간을 산출하였다. 다항 Cox 비례위험모형에는 재발과 관련성이 있는 것으로 나타난 일반적 특성인 연령, 성별, 심근경색, 뇌혈관질환, 당뇨병, 암, 고혈압과, 정신과 동반질환 및 항우울제 약효군을 포함하였다. 그 결과, 90일 순응도가 높은 군에서는 순응도가 낮은 군에 비하여 재발까지 소요된 기간을 고려한 재발 위험이 35.4% 감소하는 것으로 나타났다(즉, 위험도비 0.645, 95% 신뢰구간 0.624-0.666).

표 6-19. 90일 순응 여부에 따른 재발 위험도비

순응도 (MPR)	N	Time to relapse		HR	Crude		Adjusted*	
		Mean	SD		95% CI	HR	95% CI	
비순응 (MPR<75%)	59,317	651.11	170.07	1	(ref)		1 (ref)	
순응 (MPR≥75%)	24,228	678.68	145.11	0.654	0.633	0.675	0.646	0.626 0.668

* adjusted for age, sex, cerebrovascular disease, mental disorders due to brain disease, damage, dysfunction, and due to use of alcohol, neurotic, stress-related and somatoform disorders, myocardial infarction, dementia, diabetes mellitus, cancer, hypertension and antidepressant classes.

6.2.5.3. 투약지속성과 재발 관련성

투약지속성 수준에 따른 재발 관련성 분석결과, 연령, 성별, 심근경색, 뇌혈관질환, 당뇨병, 암, 고혈압과, 정신과 동반질환 및 항우울제 약효군을 보정하였을 때, 90일 이내 항우울제 투약을 지속하는 군이 투약 중단하는 군에 비하여 재발과의 관련성이 42.6% 감소하는 것으로 나타났다(즉, 대응위험도 0.574, 95% 신뢰구간 0.550-0.599).

표 6-20. 투약지속성과 재발 관련성

투약지속성	No relapse		Relapse		OR	Crude		Adjusted*	
	N	%	N	%		95% CI	OR*	95% CI	
Mean±SD	59.73	46.75	46.01	50.27					
중단(≤90일)	47564	76.57	18179	84.86	1	(ref)		1 (ref)	
지속(>90일)	14558	23.43	3244	15.14	0.583	0.559	0.608	0.574	0.550 0.599

* adjusted for age, sex, cerebrovascular disease, mental disorders due to brain disease, damage, dysfunction, and due to use of alcohol, neurotic, stress-related and somatoform disorders, myocardial infarction, dementia, diabetes mellitus, cancer, hypertension and antidepressant classes.

투약지속성 수준에 따라 재발까지의 기간을 고려한 재발 위험도비(hazard ratio)와 그 95% 신뢰구간을 산출하였다. 다항 Cox 비례위험모형에는 재발과 관련성이 있는 것으로 나타난 일반적 특성인 연령, 성별, 심근경색, 뇌혈관질환, 당뇨병, 암, 고혈압과, 정신과 동반질환 및 항우울제 약효군을 포함하였다. 그 결과, 90일 순응도가 높은 군에서는 순응도가 낮은 군에 비하여 재발까지 소요된 기간을 고려한 재발 위험이 38.9% 감소하는 것으로 나타났다(즉, 위험도비 0.611, 95% 신뢰구간 0.588-0.634).

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 6-21. 투약지속 여부에 따른 재발 위험도비

투약지속성	N	Time to relapse		HR	Crude		Adjusted*	
		Mean	SD		95% CI		HR	95% CI
중단 (≤90일)	65,472	653.31	168.90	1	(ref)		1 (ref)	
지속 (>90일)	18,073	680.09	141.31	0.620	0.597	0.643	0.611	0.588 0.634

* adjusted for age, sex, cerebrovascular disease, mental disorders due to brain disease, damage, dysfunction, and due to use of alcohol, neurotic, stress-related and somatoform disorders, myocardial infarction, dementia, diabetes mellitus, cancer, hypertension and antidepressant classes.

7. 우울증 코호트 분석

본 장에서는 임상연구센터 우울증 코호트 자료(Clinical Research Center for Depression of South Korea, CRESCEND)에서 조사되고 있는 주요 임상정보들과 건강보험심사평가원 청구자료 연계를 통한 자료분석으로 우울증의 중증도 등 앞서 기술된 청구자료에서 확인할 수 없었던 투약순응도 및 우울증 재발률의 중요 인자들을 파악하고자 하였다. 또한 우울증 코호트 자료의 높은 추적관찰의 손실의 타당한 이유를 검증하고 낮은 치료순응도에 따른 재발률 증가 여부 파악, 치료효과를 기대할 수 있는 집단의 특성과 연관하여 생물학적(biological)이거나 임상적(clinical) 지표(biomarker)를 파악하는 것이 가능할 것으로 기대된다. 이에 우울증 임상연구센터 우울증 코호트자료와 심평원 청구자료를 연계하여 환자 우울증 중증도 정도에 따른 현황을 본 연구자료와 비교하고자 하였다.

7.1. 연구방법

7.1.1. 자료원

한국인 우울증 코호트 연구는 한국인 우울증의 진단, 치료, 예후인자 등을 규명하기 위한 목적으로 2006년부터 구축된 자료로서 1,240명을 포함하고 있으며, 그 선정제외기준은 다음과 같다.

1) 선정기준

- 만 7세 이상의 남녀환자
- DSM-IV의 주요 우울증(major depressive disorder), 기분불쾌성 장애(dysthymic disorder), 또는 미분류성 우울증애(depressive diorder, NOS) 진단기준을 만족시키는 재발 또는 초발환자
- 본 연구에 대한 설명을 들은 후 시험참여에 서면 동의한 환자

2) 배제기준

- 다음 질환의 기왕력이 있는 환자
: 정신분열증/기질성 정신 장애/간질 혹은 발작 장애 및 과거에 항경련제를 복용한 경험이 있는 환자
- 다음의 질환을 현재 가지고 있는 환자
: 기질성 정신 장애/간질 혹은 발작 장애/섭식 장애/정신분열병, 단기정신병, 정신분열

형장애 혹은 분열정동장애를 포함한 정신병적 장애가 동반되는 환자

- 임상적으로 의미있는 신장, 간장, 심혈관계, 호흡기계, 뇌혈관계, 내분비계 질환 혹은 기타 심각한 급성 신체질환으로 정신과적 평가 및 치료유지가 어려운 환자

우울증 코호트 자료의 정보항목들은 아래와 같았다.

- 치료관련정보: 사용 중인 항우울제, 병용약물, 부작용
- 인구학적 자료: 신상정보, 사회 인구학적 자료
- 과거력 정보: 정신과적 장애의 과거력, 내외과적 질환의 과거력
- 객관적 평가자료 객관적 평가자료 (우울증의 risk factor로 사용가능): HAMD-17 (Hamilton Depression Scale-17), BDI-II (Brief Psychiatric Rating Scale), CGI-S (Clinical Global Impression Scale), HAMA (Hamilton Anxiety Scale), 자살 시도의 과거력, 현재 자살 위험 평가(SSI-Beck, Beck Scale for Suicide Ideation), 장애 (WHODAS, WHO Disability Assessment Schedule), SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment Scale), 도움정도 (MSPSS, Multidimensional scale of perceived social support), 여성생리주기 등

우울증 임상연구센터 코호트 대상자 1,183명에 대하여, 요양개시일을 기준으로 2005년 1월부터 2009년 12월까지의 청구명세서 중 2010년 6월까지의 심사결정자료를 연계하였다.

코호트 자료와 심평원 청구자료 연계 후, '코호트 입적일'과 심평원 청구자료의 '당월요양개시일' 정보를 비교하여 코호트 입적 시점 이후 심평원에 요양급여청구가 있는 대상자 중 코호트 입적 90일 이내에 연구대상 항우울제를 1회 이상 처방받은 환자를 분석대상자로 정의하였다. 또한, 중등도 이상의 우울증 환자를 정의하기 위하여 HAMD-17 점수가 14점 이상인 환자(Moderate~Severe~Very Severe depression)를 연구대상으로 하였다.

7.1.2. 통계분석

연구대상자 성별, 연령군, 동반질환 등의 빈도 및 분율을 산출하였다. 우울증 중증도와

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

관련된 임상지표로서, 면접조사원에 의한 조사항목인 HAMD-17 및 HAMA와 환자 직접 보고 항목인 BDI-II, 임상의 응답항목인 CGI-S의 점수체계에 따른 중증도 각 구간에 해당하는 환자 수와 분율을 산출하였다. 또한, 사회직업적 기능평가척도인 SOFAS, 자살 위험 평가를 위한 환자 자가보고척도인 SSI-Beck, 사회적 도움정도에 대한 MSPSS의 평균과 표준편차 및 범위를 산출하였다.

코호트 입적일 이후 심평원에 요양급여 청구된 항우울제 청구정보를 이용하여 투약순응도로서 MPR을 산출하였으며, MPR 75% 미만인 경우 '비순응군'으로 정의하였다. 일반적 특성 및 우울증 중증도에 따른 MPR 평균, 표준편차, 중위수, 제1사분위수(Q1), 제3사분위수(Q3)를 분석하고, 순응군의 분율을 제시하였다. 투약순응 환자의 군별 분율차이검정(chi-square test 또는 Fisher's exact test) 또는 평균차이검정(Student t-test)을 실시하였다.

7.2. 연구결과

7.2.1. 연구대상자 특성

우울증 코호트 대상자 1,183명에 대한 심평원 청구자료를 연계한 후, 코호트 입적 시점 이후 심평원에 요양급여청구가 없는 환자를 제외하였을 때 1,156명이 정의되었다. 이 중 HAMD-17 점수가 14점 이상이며, 연구대상 항우울제를 처방받아 심평원 자료로 청구된 최종 분석대상 우울증 환자는 834명이었다.

우울증 임상연구센터 코호트 대상자 1,183명	코호트 입적일과 심평원 청구자료 연계
코호트 입적시점 이후 요양급여청구가 있는 우울증 임상연구센터 코호트 대상자 1,156명	HAMD-17 \geq 14
코호트 입적시점 이후 요양급여청구가 있는 우울증 임상연구센터 코호트 우울증 환자 981명	코호트 입적일 이후 항우울제 청구 확인
코호트 입적시점 이후 요양급여청구 및 항우울제 청구가 있는 우울증 임상연구센터 코호트 우울증 환자 834명	

그림 7-1. 우울증임상연구센터 코호트와 심평원 청구자료 연계 분석대상자 dataset 구축

코호트 분석대상자 834명은 평균 49.0(\pm 16.0)세로 여성이 76.14%(635명)를 차지하였다. HAMD-17 점수의 분포를 보면, Moderate Depression (14-18점)에 해당하는 환자가 33.09%, Severe Depression (19-22점)에 해당하는 환자가 30.58%, Very Severe Depression (23점 이상)인 환자가 36.33%를 차지하였다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 7-1. 심평원 청구자료 연계 우울증 코호트 대상자 특성

		N	%
Age	Mean±SD (range)	834	49.0±16.0 (12-82)
	<30	124	14.87
	30-39	122	14.63
	40-49	150	17.99
	50-59	196	23.5
	60-69	165	19.78
	≥70	77	9.23
Sex	Female	635	76.14
	Male	199	23.86
HAMD-17 (rater)	Normal (0-7)	-	-
	Mild Depression (8-13)	-	-
	Moderate Depression (14-18)	276	33.09
	Severe Depression (19-22)	255	30.58
	Very Severe Depression (≥23)	303	36.33
BDI-II (patient)	Minimal (0-13)	38	5.14
	Mild (14-19)	97	13.11
	Moderate (20-28)	209	28.24
	Severe (29-63)	396	53.51
CGI-S (clinician)	Not ill	-	-
	Very Mild	2	0.24
	Mild	66	8.02
	Moderate	286	34.75
	Marked	241	29.28
	Severe	215	26.12
HAMA (rater)	Mild (0-17)	380	45.73
	Mild-moderate (18-24)	265	31.89
	Moderate-Sever (≥25)	186	22.38
SOFAS	Mean±SD (range)	826	57.4±10.7 (25-87)
SSI-Beck (patient)	Mean±SD (range)	707	11.0± 8.8 (0-36)
	0-8	323	45.69
	9-11	71	10.04
	12-14	69	9.76
	≥15	244	34.51
도움정도	Mean±SD (range)	589	45.0±17.4 (12-84)
도움만족정도	Mean±SD (range)	589	43.7±17.6 (12-84)

* HAMD-17, no missing; BDI-II, missing=94; CGI-S, missing=11 ; HAMA, missing=3 ; SOFAS, missing=8; SSI-Beck, missing=127; 도움정도 및 도움만족정도, missing=245

코호트 분석대상자가 코호트 입적일 이후 가장 처음으로 처방받은 항우울제 약효군과 90일 이내에 처방받은 항우울제 약효군 분포를 파악한 결과, 90일 이내에 NADs 한 가지 약효군을 처방받은 환자가 전체의 28.66%(239명)으로 가장 많았고, 다음으로는

SSRI 한 가지 약효군을 처방받은 환자가 25.90%(216명)을 차지하였다. 첫 처방일 항우울제 약효군이 SSRI+NADs 병용처방이고 90일 이내에도 동일 약효군 처방이 관찰된 군이 12.35%(103명)이었다. 90일 이내 TCA 한 가지 약효군을 처방받은 환자는 24명으로, 전체의 2.88%로 나타났다.

표 7-2. 우울증 코호트 대상자의 항우울제 첫 처방과 90일 이내 처방 약효군 현황

첫 처방 항우울제	90일 이내 처방 항우울제	대상자수(명)	비율(%)
TCA		24	2.88
SSRI		216	25.90
NADs		239	28.66
TCA	TCA+SSRI	4	0.48
	TCA+NADs	5	0.60
	TCA+SSRI+NADs	2	0.24
SSRI	TCA+SSRI	14	1.68
	SSRI+NADs	53	6.35
	TCA+SSRI+NADs	8	0.96
NADs	TCA+NADs	42	5.04
	SSRI+NADs	30	3.60
	TCA+SSRI+NADs	14	1.68
TCA+SSRI	TCA+SSRI	13	1.56
	TCA+SSRI+NADs	2	0.24
TCA+NADs	TCA+NADs	37	4.44
	TCA+SSRI+NADs	9	1.08
SSRI+NADs	SSRI+NADs	103	12.35
	TCA+SSRI+NADs	11	1.32
TCA+SSRI+NADs	TCA+SSRI+NADs	8	0.96
전체		834	100.00

7.2.2. 투약순응도

코호트 분석대상자의 일반적 특성 및 우울증 중증도 지표에 따른 90일 MPR 평균과 MPR 75% 기준으로 한 투약순응 여부에 따른 분포는 <표 7-3>과 같다. 전체 코호트 분석대상자의 평균 MPR은 65%이었고, 47.36%(395명)가 순응군에 해당되었다. 성별 투약순응도 수준에 유의한 차이를 보이지 않았고, HAMD-17, BDI-II, CGI-S 기준에 따른 우울증 중증도 수준에 따른 투약순응도 증가 또는 감소 경향성은 관찰되지 않았다.

표 7-3. 우울증 코호트 대상자의 일반적 특성 및 우울증 중증도에 따른 90일 투약순응도

	N	평균	SD	중위수	Q1	Q3	비순응 (75% 미만)		순응 (75% 이상)	
							N	%	N	%
전체	834	0.65	0.31	0.71	0.40	0.92	439	52.64	395	47.36
성별										
남성	199	0.64	0.32	0.72	0.40	0.91	104	52.26	95	47.74
여성	635	0.65	0.31	0.71	0.41	0.93	335	52.76	300	47.24
연령										
<30	124	0.61	0.32	0.62	0.35	0.92	74	59.68	50	40.32
30-39	122	0.64	0.32	0.71	0.33	0.92	68	55.74	54	44.26
40-49	150	0.61	0.34	0.69	0.31	0.92	85	56.67	65	43.33
50-59	196	0.66	0.29	0.73	0.44	0.92	101	51.53	95	48.47
60-69	165	0.69	0.31	0.80	0.47	0.94	75	45.45	90	54.55
≥70	77	0.68	0.30	0.79	0.46	0.92	36	46.75	41	53.25
HAMD-17										
Moderate Depression (14-18)	276	0.67	0.32	0.73	0.43	0.94	140	50.72	136	49.28
Severe Depression (19-22)	255	0.63	0.32	0.71	0.37	0.92	137	53.73	118	46.27
Very Severe Depression (≥ 23)	303	0.64	0.31	0.71	0.42	0.90	162	53.47	141	46.53
BDI-II										
Minimal (0-13)	38	0.61	0.33	0.68	0.26	0.93	22	57.89	16	42.11
Mild (14-19)	97	0.67	0.29	0.73	0.49	0.92	51	52.58	46	47.42
Moderate (20-28)	209	0.62	0.33	0.70	0.34	0.93	121	57.89	88	42.11
Severe (29-63)	396	0.67	0.31	0.77	0.43	0.92	194	48.99	202	51.01
CGI-S										
Very Mild	2	0.97	0.05	0.97	0.93	1.01	0	0.0	2	100.0
Mild	66	0.67	0.32	0.76	0.47	0.94	32	48.48	34	51.52
Moderate	286	0.65	0.31	0.70	0.40	0.93	153	53.50	133	46.50
Marked	241	0.64	0.32	0.73	0.38	0.92	123	51.04	118	48.96
Severe	215	0.63	0.30	0.70	0.42	0.90	122	56.74	93	43.26
Extremely severe	13	0.91	0.11	0.93	0.89	0.98	2	15.38	11	84.6

코호트 분석대상자의 첫 처방 및 90일 이내 처방된 항우울제 약효군에 따른 90일 MPR 평균과 MPR 75% 기준으로 한 투약순응 여부에 따른 분포는 <표 7-4>와 같다. 90일 이내에 한 가지 약효군만을 사용한 대상자에서 약효군에 따른 평균 MPR은 TCA 군에서 48%, SSRI 군에서 58%, NAD 군에서 63%이었다.

표 7-4. 우울증 코호트 대상자의 항우울제 약효군에 따른 90일 투약순응도

첫 처방	90일 이내 처방							비순응 (75% 미만)		순응 (75% 이상)	
		N	평균	SD	중위수	Q1	Q3	N	%	N	%
전체		834	0.65	0.31	0.71	0.40	0.92	439	52.64	395	47.36
TCA		24	0.48	0.34	0.46	0.15	0.76	18	75.00	6	25.00
SSRI		216	0.58	0.33	0.64	0.23	0.91	128	59.26	88	40.74
NADs		239	0.63	0.34	0.71	0.31	0.93	122	51.05	117	48.95
TCA	TCA+SSRI	4	0.90	0.14	0.90	0.80	0.99	1	25.00	3	75.00
	TCA+NADs	5	0.59	0.23	0.60	0.40	0.80	3	60.00	2	40.00
	TCA+SSRI+NADs	2	0.79	0.23	0.79	0.63	0.96	1	50.00	1	50.00
SSRI	TCA+SSRI	14	0.75	0.20	0.86	0.54	0.92	6	42.86	8	57.14
	SSRI+NADs	53	0.69	0.25	0.70	0.53	0.89	33	62.26	20	37.74
	TCA+SSRI+NADs	8	0.76	0.26	0.79	0.56	0.94	4	50.00	4	50.00
NADs	TCA+NADs	42	0.82	0.21	0.91	0.79	0.96	9	21.43	33	78.57
	SSRI+NADs	30	0.78	0.27	0.88	0.62	1.00	12	40.00	18	60.00
	TCA+SSRI+NADs	14	0.85	0.19	0.89	0.69	1.00	5	35.71	9	64.29
TCA+SSRI	TCA+SSRI	13	0.79	0.32	0.91	0.82	1.00	3	23.08	10	76.92
	TCA+SSRI+NADs	2	0.83	0.19	0.83	0.70	0.97	1	50.00	1	50.00
TCA+NADs	TCA+NADs	37	0.68	0.30	0.79	0.47	0.94	18	48.65	19	51.35
	TCA+SSRI+NADs	9	0.73	0.26	0.81	0.60	0.90	4	44.44	5	55.56
SSRI+NADs	SSRI+NADs	103	0.63	0.28	0.67	0.43	0.86	60	58.25	43	41.75
	TCA+SSRI+NADs	11	0.61	0.21	0.60	0.43	0.73	9	81.82	2	18.18
TCA+SSRI+NADs	TCA+SSRI+NADs	8	0.82	0.14	0.83	0.76	0.93	2	25.00	6	75.00

7.2.3. 제한점

우울증 임상연구센터에서 구축된 코호트 자료는 기존 건강보험심사평가원 청구자료에서 확인할 수 없는 환자들의 임상적 상태에 대한 여러 변수를 확인할 수 있다는 장점을 가진다. 하지만 현재 포함된 환자수가 너무 적어 임상연구에 활용하기에는 한계가 있는 것으로 파악된다. 특히 HAMD-17 기준 14점 이상만 등록된 점, 종합병원을 중심으로 연구가 진행된 점 등에 의해 연구 결과 해석에 주의가 필요하다.

8. 우울증 치료를 위한 정신요법 현황

본 연구에서는 항우울제의 투약순응도가 우울증 환자들이 정신요법 치료여부에 따라 영향을 받는지 그 관련성을 파악하고자 건강보험심사평가원 자료를 이용하여 우울증 환자에서 항우울제와 정신요법의 처방현황을 살펴보았다.

선행연구들에 따르면 우울증 치료에서 정신요법에 대한 요구도가 높고 임상적으로도 효과가 있는 것으로 나타난다. 오홍석 등(2007)은 임상지침개발의 일환으로 12개 대학병원 자료를 모아 한국에서 우울증의 비약물적 치료의 현황과 치료 요구도에 대한 연구를 수행하였다. 그 결과 236명 중 50.8%가 우울증 치료를 위해 약물요법 이외의 방법을 경험한 것으로 조사되었다. 또한 한국에서 개발된 우울증 비약물적 치료지침서(2010)에 따르면 경도, 중증도의 우울증에서 short-term psychodynamic supportive psychotherapy(SPSP)는 항우울제 단독치료와 비슷한 수준의 치료적 이득을 기대할 수 있다. SPSP와 약물치료의 병합요법은 우울증상 호전외의 사회적 기능향성과 치료중도 탈락률을 낮추는 측면에서 여러 장점이 부가될 수 있음을 언급하고 있다(근거수준 1+). 또한 대안관계치료의 경우는 약물치료와의 병합치료로 인한 치료적 이득이 단독 약물치료에 비해 크지는 않지만 심각한 우울증에서 병합치료가 효과적이라는 결과를 제시하고 있다(근거수준 1+).

따라서 본 연구에서는 우울증 치료를 위해 한국에서 처방된 정신요법의 현황을 살펴보고 이와 치료성과 측면에서 약물치료와의 관련성, 자살시도와의 관련성을 파악하고자 하였다.

8.1. 분석방법

8.1.1. 자료원

2006년 1월-2008년 12월(3년)사이 전국 의료기관을 방문하여 한 번이라도 우울증 진단을 받은 환자들의 건강보험심사평가원 청구자료를 이용하여 분석하였다. 우울증은 주상병명 또는 제1-9부상병이 우울증 에피소드(F32.x), 재발성 우울증(F33.x), 기분부전증(F34.1), 혼합형 불안우울장애(F41.2), 기타 재발성 기분(정동) 장애(F38.1)에 해당하는 경우로 정의하였다.

8.1.2. 정신요법

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

본 연구에 포함된 정신요법은 <표 8-1>과 같다. 이 중 개인정신치료 중 지지요법 (NN011)은 우울증 치료의 비용청구 측면에서 정기적으로 포함되는 코드의 가능성이 높아 분석에서 제외하고 분석하였다.

표 8-1. 정신요법 청구코드

정신요법	
개인정신치료	
NN011	가. 지지요법 Supportive
NN013	나. 집중요법 Intensive
NN012	다. 심층분석요법 Intensive Analytic
집단정신치료 Group Psychotherapy	
NN021	가. 일반집단정신치료 General
NN022	나. 분석집단정신치료 Analytic
NN023	다. 정신치료극 Psychodrama
가족치료 Family Therapy	
NN031	가. 개인 Individual
NN032	나. 집단 Group
NN040	작업 및 오락요법 [음악, 서화, 조각, 운동, 작업 등] Occupational or Recreation Therapy
NN050	약물이용면담 Narcosynthesis
전기충격요법 Electroconvulsive Therapy	
NN071	가. 일반전기충격요법 Simple ETC
NN072	나. 특수전기충격요법 [마취하] Modified ETC
지속적 수면요법 Continuous Sleep Treatment	
NN081	가. 전기 Electro Sleep Treatment
NN082	나. 약물 Drug Induced Sleep Treatment
NN083	다. 마취 Sleep Treatment with Anesthesia
NN090	정신과적재활요법 Psychiatric Rehabilitation
NN100	정신과적응급처치 Psychiatric Emergency Treatment
정신의학적사회사업 Psychiatric Social Work	
NN111	가. 개인력조사 Individual History Taking
NN112	나. 사회사업지도 Social Work Guidance
NN113	다. 사회조사 Social Investigation
NN114	라. 가정방문 Home Visiting

8.1.3. 투약순응도 정의

본 연구에서 투약순응도는 MPR(Medication Possession Ratio)를 기준으로 산출하였다. MPR은 180일 이내에 항우울제를 처방받은 총 투여일수로 정의하였으며 MPR이 75% 이상이면 항우울제 투약 순응군으로 정의하였다.

8.2. 정신요법의 연도별 처방양상

8.2.1. 연도별 양상

2006년에서 2008년까지 항우울제 처방건수와 정신요법 처방건수를 살펴보았다. 정신요법의 연도별 처방양상을 확인할 결과 2006년 1,541,351건, 2007년 1,860,879건 이던 것이 2008년 1,691,489건으로 다소 감소한 양상이 나타났다. 이는 3년간 항우울제 처방건수는 지속적으로 증가하는 양상과 대조적인 결과이다(그림 8-1).

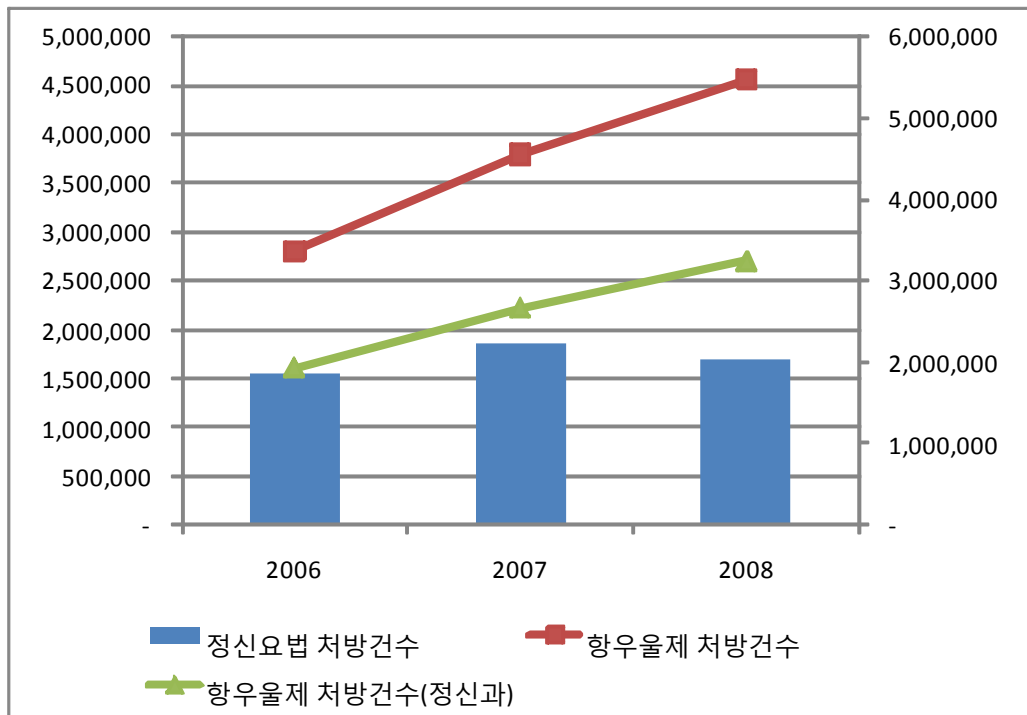


그림 8-1. 연도별 처방양상(건수)

8.2.2. 종류별 양상

정신요법의 세부분류별로 추이를 확인할 결과 개인정신치료의 처방건수가 전체 정신요법의 75%를 차지하였고 그 다음으로 가족치료, 집단정신치료, 정신의학적 사회사업, 지속적 수면요법 순으로 나타났다. 개인정신치료와 가족치료의 경우 2006년에 비해 2007년

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

에 조금 증가했다가 2008년에 다시 감소하는 경향이 나타났다. 집단정신치료와 지속적 수면요법, 정신의학적사회사업은 연도별로 점차 감소하였다. 정신요법내에서의 각 치료법의 비중은 연도별로 큰 차이가 없었으며 2008년에 모든 정신요법의 처방빈도가 낮아지는 경향을 보였다.

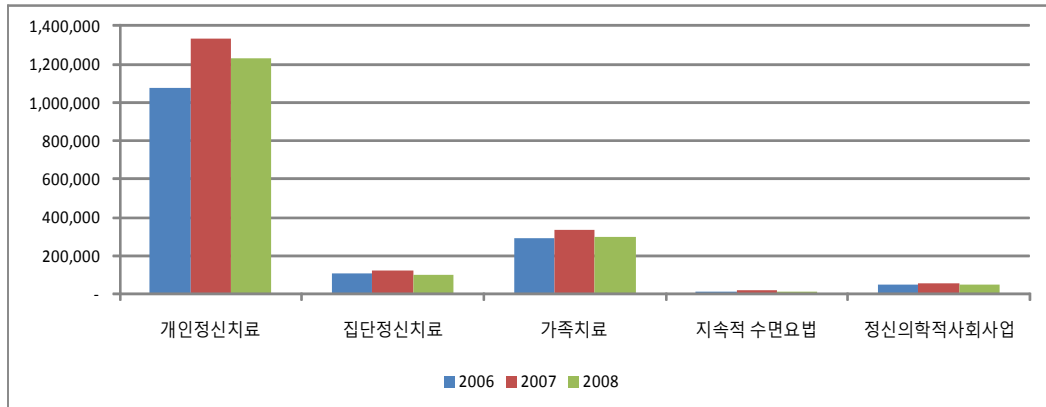


그림 8-2. 정신요법의 종류별 변화추이

8.2.3. 성별분포

성별에 따라 정신요법의 빈도를 비교한 결과 여성에서의 정신요법의 처방빈도가 남성에 비해 높았다. 세부 치료법 중에서는 집단정신치료, 지속적 수면요법, 정신의학적 사회사업에서는 남성의 빈도가 높았고 여성에서는 개인정신치료, 가족치료의 빈도가 높은 것으로 나타났다.

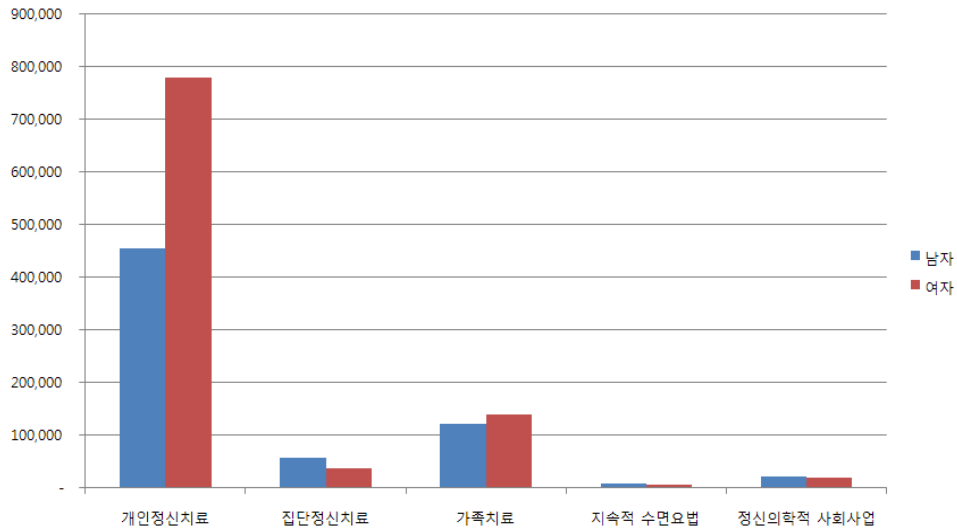


그림 8-3. 정신요법을 받은 환자의 성별분포

8.2.4. 의료기관별 분포

의료기관종별로 정신요법의 처방분포를 살펴본 경우에는 개인정신치료의 처방빈도는 종합전문병원, 병원, 의원, 종합병원 순으로 나타났으나 집단정신치료, 지속적 수면요법, 정신의학적 사회사업에서는 종합병원에서의 처방빈도가 가장 높았다.

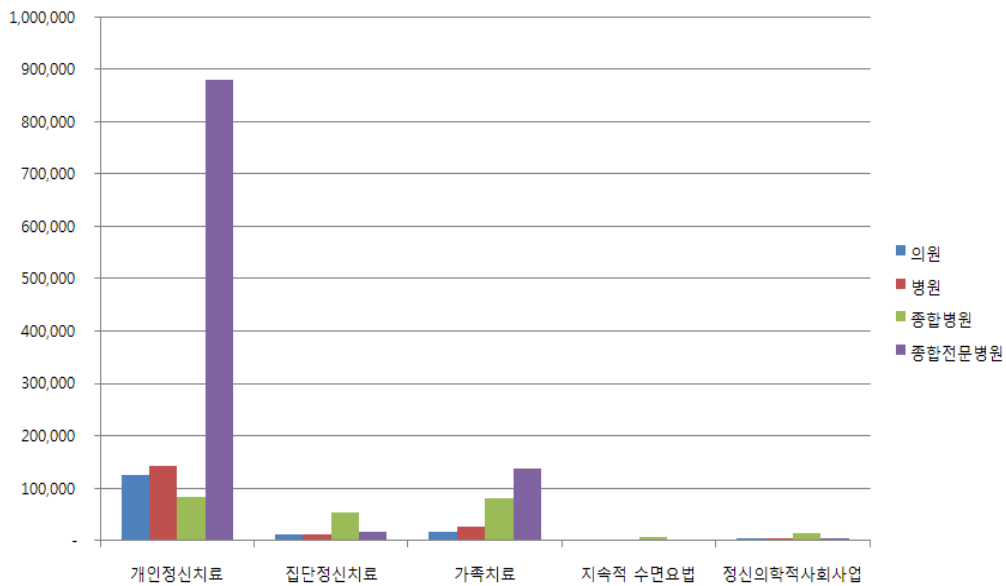


그림 8-4. 정신요법의 의료기관 종별분포

8.2.5. 정신요법과 약물요법의 순응도

8.2.5.1. 정신요법횟수와 약물요법 순응도간의 관련성

연구대상자는 최소 1년 이내에 우울증으로 1회 이상 입원 또는 2회 외래 방문한 사람으로 정의하였다. index period를 2007년 한해로 한정하여 분석대상자는 290,188명이었다.

전체 환자 290,188명 중 정신요법을 1회 이상 받은 환자는 87,380명으로 30.1%를 차지하였다(개인정신치료 중 지지요법을 포함한 경우는 203,037명(70.0%)이 정신요법을 1회 이상 받은 것으로 나타났다). 정신요법을 받은 환자 중 환자당 치료횟수는 평균 4회 정도인 것으로 분석되었다(개인정신치료 중 지지요법을 포함한 경우 평균 5.5회).

정신요법의 치료횟수에 따른 항우울제 투약순응도를 살펴본 결과 남성에서는 정신요법을 4회 이상 받은 경우 투약순응도가 정신요법을 받지 않은 군에 비해 높아지는 경향성을 보였고, 여성의 경우는 3회 이상이면 투약순응도가 높아지는 경향을 보였다¹⁾(그림 8-5). 다시 말해 일정 횟수 이상 정신요법을 항우울제 치료와 병행할 경우 항우울제 투약순응도를 높이는 효과를 보이는 것으로 나타났다.

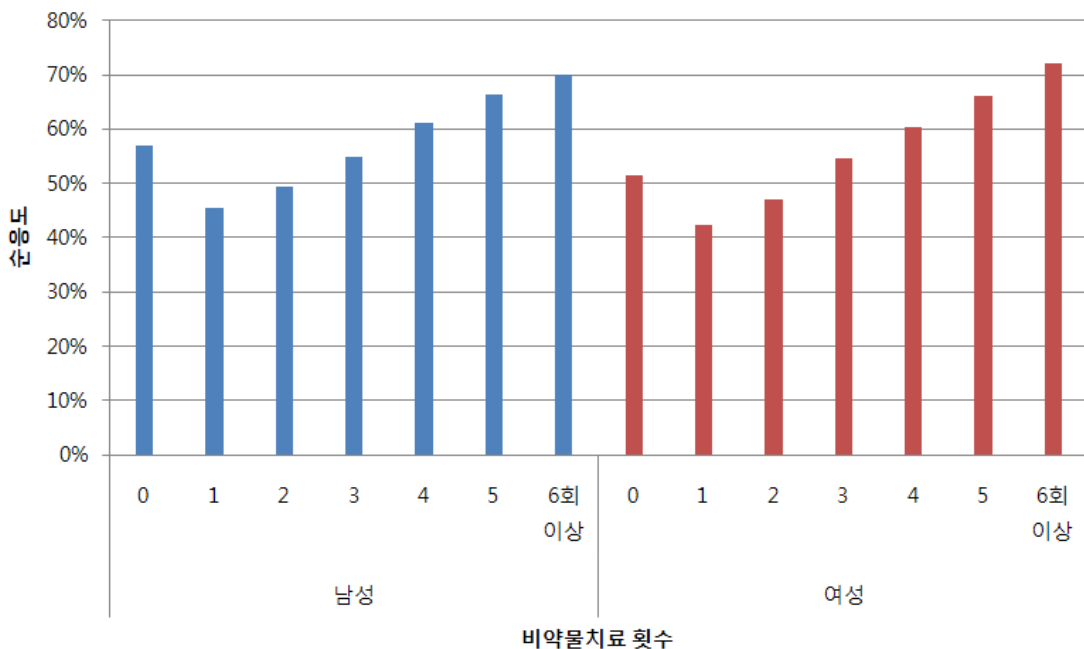


그림 8-5. 정신요법의 치료횟수에 따른 항우울제 투약순응도

1) 개인정신치료 중 지지요법을 제외한 분석결과

8.2.5.2. 약물치료 순응여부와 우울증 재발 관련성

항우울제 투약순응 여부와 우울증의 재발추정 변수들간의 관련성을 살펴보았다. 본 분석에서는 첫째 우울증 혹은 다른 정신과적 질환으로 인해 정신과에 입원하여 치료를 받은 경우, 둘째 우울증으로 인한 응급실 방문 혹은 항우울제를 처방받은 경우, 셋째 자살을 시도한 경우 넷째, 우울 삽화 시작부터 6개월 이후 마지막 항우울제를 처방받은 이후 다시 항우울제 치료를 시작한 경우 중 한 가지 경우라도 발생하면 우울증이 재발한 것으로 조작적 정의하였다.

항우울제 투약에 순응한 군에서 우울증 재발 변수 중 정신질환입원과 우울증 및 기타 정신질환으로 인한 응급실방문이 높게 나타났다. 본 연구에서는 조작적으로 우울증으로 인해 정신과 입원을 하거나, 우울증으로 인해 응급실방문, 자살시도, 약물 투약 중단 6개월 이후 항우울제를 투약을 새로 시작한 환자는 우울증이 재발한 경우로 정의하였다. 항우울제 투약에 순응한 군에서 우울증 재발 변수 중 정신질환입원과 우울증 및 기타 정신질환으로 인한 응급실방문이 높게 나타났다. 이와 반대로 투약순응군에서 자살시도와 항우울제를 6개월 이후 재사용의 빈도는 낮았다. 항우울제 투약순응군에서 1,000명당 약 1건의 자살 시도 감소효과를 보였다.

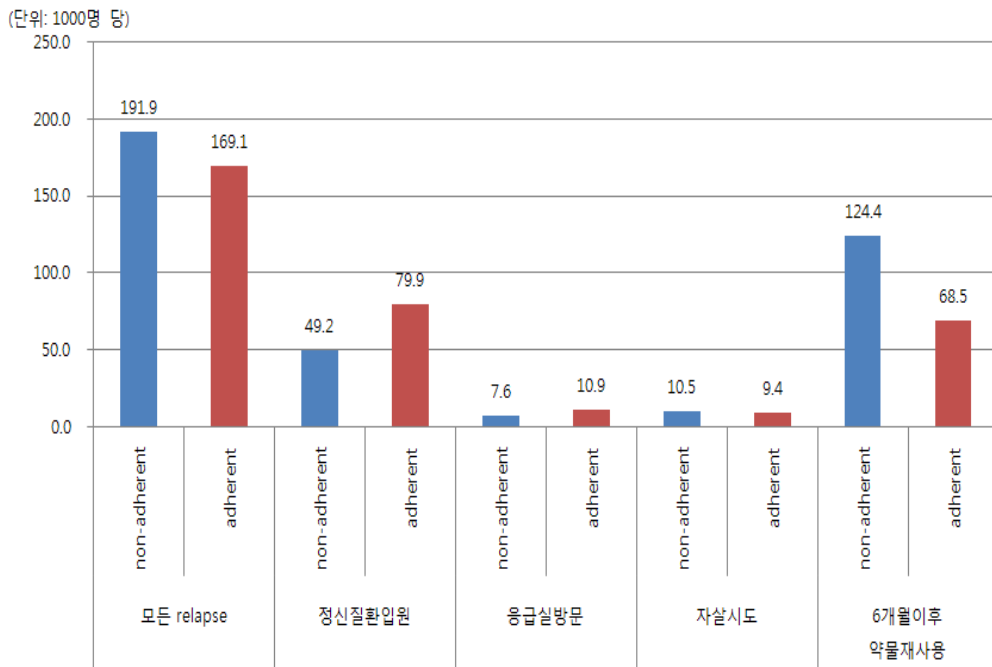


그림 8-6. 약물치료 순응여부와 재발추정 변수들

8.3. 논의

위의 분석결과들은 제한된 자료를 이용한 분석들로 한계점을 가진다. 특히 정신요법의 청구자료가 부족하고, 타당도 문제 등으로 인해 자료 해석에 주의를 기울여야 한다. 자료의 한계로 인과관계로 해석하기에는 어려움이 있지만 일정횟수 이상의 정신요법을 받는 것은 항우울제 투약순응도를 높이는 효과가 있는 것으로 나타났고 항우울제 투약순응군에서 자살시도의 횟수가 낮아지는 경향성을 보였다. 즉, 항우울제 치료시 정신요법의 병행치료로 투약순응도가 높일 수 있으면 자살시도를 낮출 수 있을 것까지 기대할 수 있다는 것이다. 하지만 항우울제 사용은 증가하고 있는 반면 정신요법은 2008년에 급격히 줄어들고 있는 점을 확인할 수 있어 우울증 치료에서 정신요법을 활성화할 수 있는 개선책이 필요할 것으로 판단된다.

9. 항우울제 사용경로에 대한 경제성 분석

9.1. Monotherapy

9.1.1. 분석대상

우울증 환자는 정신과 방문을 3회 이상한 사람으로 조작적으로 정의하였으며, 우울증 신환을 정의하기 위해서 최근 6개월 이내 우울증 치료를 위해 항우울제 처방 또는 우울증으로 의료기관 방문이 없는 사람으로 제한하였다. 또한 본 연구에서는 여러 항우울제를 바꿔가면서 복용한 환자군은 일단 배제하고 3개월 이내 한 가지 약효군만을 사용한 환자들만으로 제한하여 분석대상자를 선정하였다.

해당 조건을 충족하는 환자군은 49,017명이며 이중 남성은 16,780명(34.23%), 여성은 32,237명(65.77%)이었다. 이 환자군의 평균 연령은 45.32세(SD: 15.58)이었으며 평균 MPR은 51.75% 수준이었다.

표 9-1. Monotherapy군의 기본특성

항목			
성별	남성	16,780 명	34.23%
	여성	32,237 명	65.77%
연령		Mean: 45.32 세	SD: 15.58(range: 18-84)
순응도(90일 기준 MPR)		Mean: 51.75%	SD: 29.46%
Charson Comorbidity index		Mean: 1.80	SDL 2.06

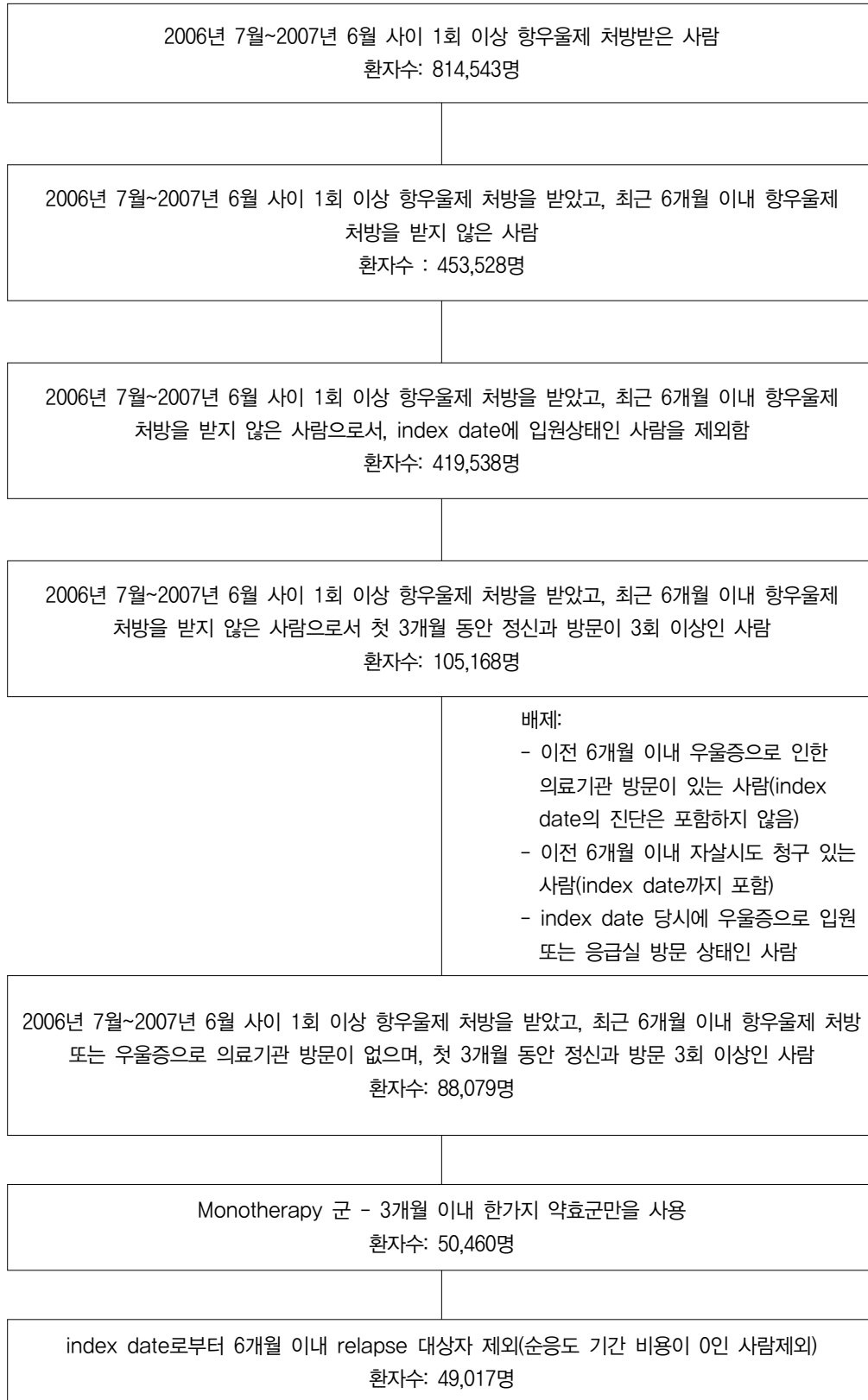


그림 9-1. 경제성분석을 위한 DB구축 flowchart(Monotherapy군)

9.1.2. 비교대안

본 연구에서의 비교대안은 개별 약물이 아니라 TCA 계열, SSRI 계열, NADs 계열로 구분하였다. 각 계열별로 포함된 약물은 <표 9-2>과 같다.

표 9-2. 항우울제 대상약물

분류	성분명	WHO-ATC classification code
TCA	Amitriptyline	N06AA09
	Clomipramine	N06AA04
	Dothiepin	ATC 코드 없음
	Doxepin	N06AA12
	Imipramine	N06AA02
	Nortryptiline (Nortriptyline)	N06AA10
	Amoxapine	N06AA17
	Maprotiline	N06AA21
	Quinupramine	N06AA23
	Mianserin	N06AX03
SSRI	Citalopram	N06AB04
	Escitalopram	N06AB10
	Fluoxetine	N06AB03
	Fluvoxamine	N06AB08
	Paroxetine	N06AB05
	Sertraline	N06AB06
	Setiptilin	ATC 코드 없음
NADs	Milnacipran	N06AX17
	Trazodone	N06AX05
	Venlafaxine	N06AX16
	Nefazodone	N06AX05
	Bupropion	N06AX12
	Mirtazapine	N06AX11
	Tianeptine	N06AX14

9.1.3. 분석관점

본 경제성분석은 사회적 관점에서 시행하고자 한다. 따라서 건강보험심사평가원에 청구된 급여비용 추정뿐만 아니라 비급여자료²⁾를 이용하여 비급여비용까지 포함하였다. 또한 환자들이 우울증 치료를 위해 의료기관 방문시 발생하는 교통비용과 시간비용까지 포함하였다.

9.1.4. 분석방법

경제성분석은 우울증 신환자를 대상으로 3개월의 약물 투약기간 동안 항우울제 복용에 순응여부와 순응여부에 따른 재발률을 이용하였다.

9.1.4.1. 전이확률 추정

1) 순응확률

순응확률은 3개의 약효군(TCA계열, SSRI계열, NADs계열)별로 90일 기준으로 MPR이 75% 이상인 경우 순응군으로, 75% 미만인 군을 비순응군으로 정의하여 추정하였다.

2) 재발확률

본 연구에서는 3개월 동안 항우울제 복용 후 3개월 이후(즉, index date로부터 6개월 시점) 우울증으로 인해 정신과를 입원하거나, 응급실을 방문한다거나, 자살시도 및 항우울제를 재사용하는 경우를 우울증의 재발로 정의하였다. 이러한 재발이 일어날 확률을 세 개의 약효군 별로 순응여부에 따라 각각 추정하였다.

9.1.4.2. 비용추정

1) 순응기간 치료비용

순응도 분석기간인 3개월 동안 치료비용을 순응여부에 따라 각각 계산하였다. 이를 위해

2) 최기춘, 이호용, 이선미. 2008년도 건강보험환자 진료비 실태조사. 국민건강보험공단 건강보험정책연구원, 2009

첫째, TCA, SSRI, NADs 계열별로 순응여부에 따라 6개의 모형을 구성하여 정신과 입내원 비용과 기타 진료과 입내원비용에 대한 연령(square), 성별, Charlson Comorbidity Index(고혈압, 고지혈증 추가)의 회귀모형에서의 절편(constant)값을 추정하였다. 둘째 각 계열별 순응여부에 따라 입원, 외래 진료확률을 각각 추정하였다. 이렇게 추정된 단위비용과 확률값을 적용하여 정신과 입원/외래, 기타과 입원/외래의 비용을 각각 추정하여 전체 순응기간 치료비용을 추정하였다.

2) 재발 발생시 치료비용

재발 발생시 치료비용은 입원여부에 따라 변이가 클 것으로 판단되어 입원이 동반되는 재발과 입원이 동반되지 않는 재발이 일어날 각각의 확률, 재발시 비용, 재발 건수를 계산하여 추정하였다.

- $HOSPITAL_{ij}$ = 입원이 있는 재발
- $NOHOSPITAL_{ij}$ = 입원이 없는 재발
- $NUMBER_{ijh}$ = 재발 평균건수
- $UNITCOST_{ijh}$ = 재발 단위당 비용
 - i= 약효군(1=TCA, 10=SSRI, 100=NADs)
 - j= 순응여부(1=MPR \geq 75%, 0=MPR<75%)
 - h= 재발에 입원 포함여부(1=입원이 있는 재발, 0=입원이 없는 재발)

재발 비용

$$= (HOSPITAL_{ij} \times NUMBER_{ijh} \times UNITCOST_{ijh}) + (NOHOSPITAL_{ij} \times NUMBER_{ijh} \times UNITCOST_{ijh})$$

3) 우울증 치료로 인한 교통비용

우울증 치료를 위한 외래 방문과 입원에 소요된 교통비를 산출하여 병원진료로 인한 비용을 포함하였다.

4) 우울증 치료로 인한 시간비용

우울증 치료로 인한 외래 방문과 입원으로 인한 시간 비용을 계산하여 분석에 적용하였다.

9.1.5. 모형의 개요

9.1.5.1. 분석모형

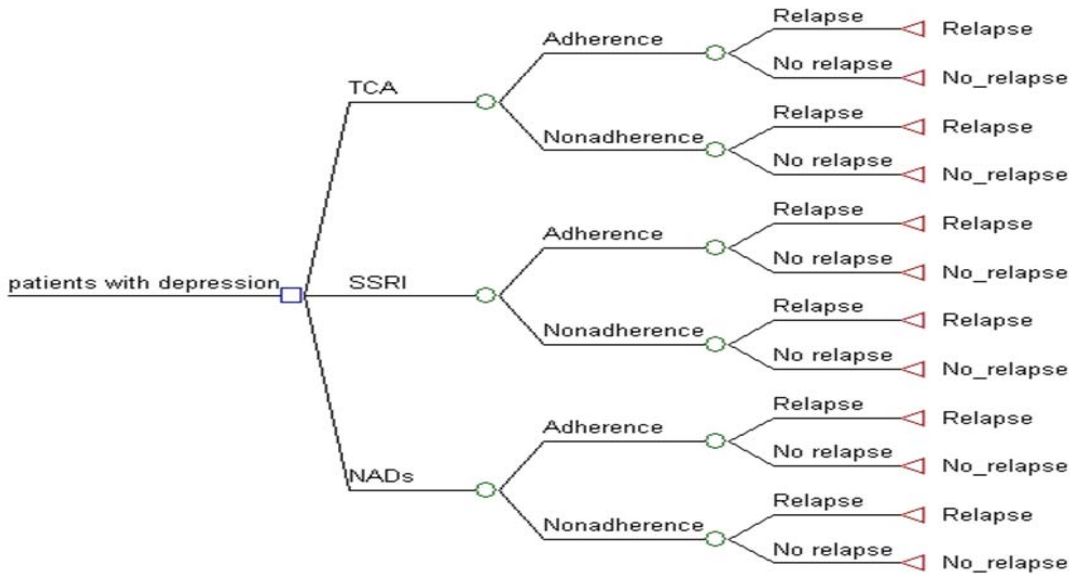


그림 9-2. Monotherapy군의 분석모형

본 연구에서 3개월 동안 항우울제 변경없이 하나의 계열만 지속적으로 사용한 환자를 대상으로 각 약효군별로 순응여부, 재발여부를 이용하여 항우울제 약효군의 경제성을 분석하고자 한다. 이 분석모형에서 효과는 우울증의 재발을 예방하는 것이다.

9.1.5.2. 분석기간

약물복용기간인 3개월 동안 순응여부를 확인하고, 약물 복용기간이 종료된 3개월 이후 재발이 일어난 경우 재발의 에피소드가 최대 9회까지 일어난 환자가 있었다. 에피소드는 요양개시일 기준으로 한 달 안에 일어난 경우를 같은 에피소드로 정의하였으므로 재발을 파악하는 기간은 9개월로 전체 분석기간은 1년이 된다.

9.1.6. 전이확률

9.1.6.1. 순응도(adherence)

MPR 75% 이상인 경우를 순응군으로 정의한 경우 각 약물군별로 복용기간 3개월 동안의 순응여부를 추정한 결과는 <표 9-3>과 같다. 우울증으로 처방받은 항우울제에 순응확률은 28.08%로 추정되었다. 약물군별로 살펴보면, TCA계열 약물을 복용한 경우 순응할 확률은 16.17%, SSRI계열은 32.57%, NADs계열은 34.18%로 분석되었다.

표 9-3. 약물군별 순응도(3개월)

		대상자수(명)	비율(%)
TCA	순응	2,300	16.17%
	비순응	11,923	83.83%
SSRI	순응	8,697	32.57%
	비순응	18,008	67.43%
NADs	순응	2,765	34.18%
	비순응	5,324	65.82%
전체	순응	13,762	28.08%
	비순응	35,255	71.92%

표 9-4. 약물군별 순응도(4-6개월)

		대상자수(명)	비율(%)
TCA	순응	1,496	20.69%
	비순응	5,734	76.31%
SSRI	순응	4,819	38.76%
	비순응	7,613	61.24%
NADs	순응	1,497	39.80%
	비순응	2,264	60.20%
전체	순응	7,812	33.35%
	비순응	15,611	66.65%

치료 시작 후 4-6개월의 항우울제 순응여부를 확인한 결과 3개월에 비해 순응확률이 높은 것으로 분석되었다. 하지만 약물군별 차이는 사라지지 않았다.

9.1.6.2. 재발 확률

3개월 동안 항우울제를 복용한 6개월 이후에 우울증의 증세가 다시 일어난 환자들의 비율을 분석하였다. TCA계열 약물의 복용 순응군에서는 36.0%가, 비순응군에서 28.9%가 우울증 증세가 재발하였다. SSRI계열은 순응군과 비순응군에서 각각 14.7%, 27.5%, NADs계열은 각각 15.0%, 30.5%로 분석되었다.

표 9-5. 약물군별 순응여부(90일 기준)에 따른 재발 확률

구분		전체 대상자수(명)	재발(명)	비재발(명)	재발 확률
TCA	순응	2,300	827	1,847	35.96%
	비순응	11,923	3,450	8,099	28.94%
SSRI	순응	8,697	1,280	7,050	14.72%
	비순응	18,008	4,957	13,418	27.53%
NADs	순응	2,765	414	2,258	14.97%
	비순응	5,324	1,623	3,794	30.48%
전체	순응	13,762	2,521	11,155	18.32%
	비순응	35,255	10,030	25,311	28.45%

표 9-6. 약물군별 순응여부(90-180일 기준)에 따른 재발 확률

구분		전체 대상자수(명)	재발(명)	비재발(명)	재발 확률
TCA	순응	1,496	228	1,268	15.2%
	비순응	5,734	1,445	4,289	25.2%
SSRI	순응	4,819	357	4,462	7.4%
	비순응	7,613	2,175	5,438	28.6%
NADs	순응	1,497	137	1,360	9.2%
	비순응	2,264	704	1,560	31.1%
전체	순응	7,812	722	7,090	9.2%
	비순응	15,611	4,324	11,287	27.7%

비순응군에서의 재발은 약효군의 효과로 보기 어렵다. 즉 약을 충분히 복용하지 않은 군에서 약효로 인한 재발의 차이로 가정하기 어려우므로 본 연구에서는 비순응군의 재발률은 약효군간의 차이를 두지 않고 동일하게 28.45%로 가정하였다. 또한 TCA군은 순응군에서 재발률이 35.96%로 비순응군에 비해 오히려 높게 나타났다. 이는 우울증 치료라는 약효가 명확하지 않지만 TCA를 지속적으로 사용하는 것의 문제로 기인한 것으로 볼 수

있을 것이다. 또한 유효용량으로 사용되지 않았을 가능성 역시 고려해야 할 것으로 판단된다. 또한 노인 혹은 중증도가 높은 환자군 등 선택적 비뚤림(Selection bias)로 기인했을 가능성 역시 고려해야 한다.

9.1.7. 비용

9.1.7.1. 순응기간동안 치료비용

앞서 설명하였듯이 순응도 분석기간인 3개월 동안 치료비용을 단위비용과 확률을 이용하여 추정하였다. 그 결과 TCA 순응군의 비용은 약 45만원, 비순응군은 약 25만원으로 순응군에서 치료비용이 다소 높게 나타났다. 이는 순응군에서 약물비용이 더 높기 때문으로 판단된다. 순응기간동안 SSRI군의 치료비용은 순응여부에 따라 각각 52만원, 30만원으로 분석되었으며 NADs군은 각각 49만원, 34만원으로 분석되었다.

세 약효군 중 순응군의 치료비용이 가장 높은 군은 SSRI군이었으며 비순응군의 치료비용이 가장 높은 군은 NADs군으로 나타났다. 순응여부에 따라 치료비용의 차이가 가장 큰 군은 SSRI군으로 나타났다.

표 9-7. 순응도 분석기간(3개월) 동안 단위비용 및 치료확률

		정신과				기타과			
		입원		외래		입원		외래	
		단위비용	확률	단위비용	확률	단위비용	확률	단위비용	확률
TCA	순응	2,837,338	0.26%	297,527	100%	1,619,011	3.48%	73,819	99.84%
	비순응	3,876,611	0.13%	155,815	100%	689,818	4.63%	62,076	99.85%
SSRI	순응	2,640,877	0.43%	375,437	100%	949,807	3.03%	99,639	99.97%
	비순응	2,253,963	0.50%	216,232	99.99%	780,212	4.12%	42,282	99.84%
NADs	순응	1,070,145	0.58%	403,469	99.96%	964,255	4.02%	50,642	99.91%
	비순응	2,292,900	0.81%	231,945	100%	431,054	5.36%	63,013	99.74%

표 9-8. 순응도 분석기간(4-6개월) 동안 단위비용 및 치료확률

		정신과				기타과			
		입원		외래		입원		외래	
		단위비용	확률	단위비용	확률	단위비용	확률	단위비용	확률
TCA	순응	1,195,279	0.35%	193,054	99.95%	2,404,896	4.47%	56,116	100%
	비순응	2,146,951	0.53%	132,547	99.92%	1,194,828	4.16%	61,645	99.85%
SSRI	순응	2,791,160	0.51%	240,050	99.85%	1,548,356	3.38%	84,890	99.87%
	비순응	2,529,986	0.87%	154,229	99.78%	936,532	3.62%	31,406	99.85%
NADs	순응	3,980,320	0.95%	242,588	99.91%	1,540,756	4.50%	53,950	99.81%
	비순응	2,989,940	1.61%	182,390	99.39%	659,515	5.28%	57,660	99.85%

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 9-9. 순응도 분석기간(3개월) 동안 치료비용

		정신과		기타과		합계		
		입원	외래	입원	외래	입원	외래	합계
TCA	순응	7,377	297,527	56,342	73,700	63,719	371,227	434,946
	비순응	5,040	155,815	31,939	61,983	36,978	217,798	254,776
SSRI	순응	11,356	375,437	28,779	99,609	40,135	475,045	515,180
	비순응	11,270	216,210	32,145	42,214	43,415	258,425	301,839
NADs	순응	6,207	403,308	38,763	50,596	44,970	453,904	498,874
	비순응	18,572	231,945	23,105	62,850	41,677	294,795	336,472

표 9-10. 순응도 분석기간(4-6개월) 동안 치료비용

		정신과		기타과		합계		
		입원	외래	입원	외래	입원	외래	합계
TCA	순응	4,183	192,961	107,499	56,116	111,682	249,077	360,760
	비순응	11,379	132,441	49,705	61,552	61,084	193,994	255,077
SSRI	순응	14,235	239,690	52,334	84,780	66,569	324,470	391,039
	비순응	22,011	153,890	33,902	31,359	55,913	185,249	241,162
NADs	순응	37,813	242,369	69,334	53,848	107,147	296,217	403,364
	비순응	48,138	181,277	34,822	57,574	82,960	238,851	321,811

9.1.7.2. 재발로 인한 비용

앞서 언급하였듯이 본 연구에서는 재발을 우울증으로 인한 정신과 입원, 응급실 방문, 자살시도, 항우울제 복용 중단 6개월 이후 항우울제 재사용 중 하나의 사건이라도 발생한 경우 재발로 정의하였다. 그런데 이때 정신과 입원이 발생한 경우와 항우울제를 재복용하기 시작하는 경우 비용의 차이가 클 것으로 판단되어 본 연구에서는 입원을 동반하는 재발이 일어난 경우와 입원을 동반하지 않는 재발이 일어난 경우를 구분하여 재발의 비용을 추정하였다.

1) 입원을 동반하는 재발 여부

재발이 발생한 사람 중 각 약효군별 입원을 동반하는 재발이 발생할 확률은 <표 9-11>와 같다. 입원이 있는 재발은 본 연구에서 정의한 4개의 조건 중 우울증으로 인한 정신과 입원이 있는 경우 해당하는 것으로 정의하였다. 그런데 한 사람에게 재발이 여러 번 반복하여 나타날 수 있으므로 예컨대 한 사람이 처음 재발에서는 우울증으로 정신과 입원과 자살시도가 나타나고, 두 번째 재발에서는 항우울제 복용 중단 6개월 이후에 항우울제 재사용이 나타났다고 가정하면, 해당 사람은 입원이 있는 재발과 입원이 없는 재발이

모두 일어난 경우가 된다. 따라서 재발이 일어난 발생자 수와 재발이 일어난 건수는 일치하지 않으며 재발이 일어난 건수가 발생자 수에 비해 많다. 4개의 사건으로 정의한 재발이 한번이라도 발생한 환자 수는 12,551명이었고, 입원이 있는 재발과 입원이 없는 재발이 일어난 건수는 12,858건이었다.

표 9-11. 입원을 동반한 재발 여부(3개월 순응도 기준)

구분		재발 발생수 (명)	입원이 있는 재발 (단위: 건)		입원이 없는 재발 (단위: 건)		합계 (단위: 건)
			명	비율	명	비율	
TCA	순응	827	80	9.67%	765	92.50%	845
	비순응	3,450	375	10.87%	3,167	91.80%	3,542
SSRI	순응	1,280	156	12.19%	1,151	89.92%	1,307
	비순응	4,957	656	13.23%	4,417	89.11%	5,073
NADs	순응	414	81	19.57%	348	84.06%	429
	비순응	1,623	261	16.08%	1,401	86.32%	1,662
전체	순응	2,521	317	12.57%	2,264	89.81%	2,581
	비순응	10,030	1,292	12.88%	8,985	89.58%	10,277

표 9-12. 입원을 동반한 재발 여부(4-6개월 순응도 기준)

구분		재발 발생수 (명)	입원이 있는 재발 (단위: 건)		입원이 없는 재발 (단위: 건)		합계 (단위: 건)
			명	비율	명	비율	
TCA	순응	228	23	1.54%	208	13.90%	231
	비순응	1,445	160	2.79%	1,318	22.99%	1,478
SSRI	순응	357	39	0.81%	362	6.76%	365
	비순응	2,175	280	3.68%	1,934	35.40%	2,214
NADs	순응	137	30	2.00%	112	7.48%	142
	비순응	704	118	5.21%	608	26.86%	726
전체	순응	722	92	1.18%	646	8.27%	738
	비순응	4,324	558	3.57%	3,860	24.73%	4,418

2) 재발 평균 건수

약효군별 순응여부에 따라 재발 평균 발생건수를 비교하였다.

입원이 있는 재발이 한번이라도 발생한 경우 모든 약효군에서 비순응군에서 평균 재발 건수가 많은 것으로 나타났다. 입원이 없는 재발의 경우는 SSRI 군에서는 순응군에서 재발 발생 평균 건수가 더 많았다. 하지만 약효군별 순응여부에 따른 재발 발생 건수 (t-test)는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

표 9-13. 재발 건수

구분		입원이 있는 재발		입원이 없는 재발	
		평균	표준편차	평균	표준편차
TCA	순응	1.664	0.780	1.149	0.406
	비순응	1.725	0.842	1.158	0.396
SSRI	순응	1.649	0.812	1.125	0.382
	비순응	1.666	0.814	1.109	0.348
NADs	순응	1.567	0.750	1.144	0.394
	비순응	1.716	1.227	1.193	0.644
전체	순응	1.637	0.795	1.136	0.399
	비순응	1.694	0.940	1.138	0.423

3) 재발 건당 비용

입원이 있는 재발의 경우 순응군의 재발 건당 평균 비용은 280만원, 비순응군에서는 290만원으로 비순응군의 건당 비용이 더 높게 나타났다. 입원이 없는 재발에서도 순응군에서 건당비용이 더 낮은 것으로 분석되었다. 하지만 이 역시 통계적으로 유의한 차이는 아니었다(t-test).

표 9-14. 재발 건당 비용

구분		입원이 있는 재발		입원이 없는 재발	
		평균	표준편차	평균	표준편차
TCA	순응	2,813,960	3,262,137	99,465	442,379
	비순응	2,922,979	3,654,362	109,837	625,432
SSRI	순응	2,918,826	4,393,377	101,215	443,658
	비순응	2,920,616	3,682,981	126,056	688,408
NADs	순응	2,646,235	2,875,417	151,893	682,081
	비순응	2,890,581	3,089,063	133,652	859,419
전체	순응	2,822,709	3,772,765	108,414	487,622
	비순응	2,915,234	3,559,865	121,523	697,116

4) 재발 비용 추정

앞서 계산한 입원을 동반하는 재발 여부, 재발 평균 건수, 재발 건당 비용을 활용하여 재발 비용을 추정하였다.

표 9-15. 재발비용

구분		입원이 있는 재발비용	입원이 없는 재발비용	재발비용
TCA	순응	452,791	105,714	558,505
	비순응	548,080	116,762	664,842
SSRI	순응	586,722	102,389	689,111
	비순응	643,738	124,572	768,311
NADs	순응	811,499	146,067	957,567
	비순응	797,606	137,635	935,241
전체	순응	580,831	110,608	691,440
	비순응	636,067	123,883	759,950

NADs의 경우 순응군에서 비순응군에 비해 재발비용이 높게 추정되었는데 이는 NADs가 종합병원 이상에서 상대적으로 중증의 환자에게 사용되었을 가능성 역시 있을 수 있을 것으로 해석된다.

9.1.7.3. 비급여비용

본 연구에서는 비급여비용 추정을 위해 2008년 건강보험환자 진료비 실태조사 자료를 이용하였다. 해당 자료에서는 정신과 진료의 비급여 비율을 의료기관 종별로 제시하고 있어 분석대상 기준을 충족하는 진료의 종별 비율을 적용하여 정신과의 비급여 비율을 추정하였다.

표 9-16. 의료기관 종별 정신과 비급여비율

	건	비급여비율
종합전문병원	12,228	20.50%
종합병원	19,884	16.10%
병원	6,901	0.50%
의원	97,921	1.10%
		4.98%

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

9.1.7.4. 교통비용

의료기관 방문시 발생하는 환자의 교통비는 국민건강영양조사 2005년도 평균 편도 교통비 8,600원, 왕복 교통비 10,600원을 기준으로 하여 통계청의 2008년 교통부문 물가지수를 반영하여 2008년 비용으로 환산한 결과 입원, 외래 각각 9,099원과 11,215원이었다. 이를 방문 1건당 왕복 교통비 외래 18,198원과 입원 22,430원으로 하였고, 심평원 데이터 분석을 통해 <표 9-17> ~ <표 9-18>과 같이 각 군의 한 환자당 평균 외래 방문횟수와 입원횟수를 산출하여 1년간의 교통비를 계산한 결과 <표 9-19>과 같다.

표 9-17. 외래방문 횟수(Monotherapy)

구분		순응도 기간 (3개월) 외래방문 횟수			재발 기간 (9개월) 외래방문 횟수		
		환자수 (명)	평균값 (일)	표준편차 (일)	환자수 (명)	평균값 (일)	표준편차 (일)
TCA	순응군	2,300	8.08	4.71	453	0.91	0.46
	비순응군	11,923	6.80	4.20	3,824	1.06	0.49
SSRI	순응군	8,697	6.76	3.68	1,647	0.93	0.50
	비순응군	18,008	5.68	3.46	4,590	1.02	0.46
NADs	순응군	2,765	7.21	4.31	507	0.83	0.52
	비순응군	5,324	6.29	4.16	1,530	1.03	0.57

표 9-18. 입원 횟수(Monotherapy)

구분		재발 기간(9개월) 입원		
		입원이 있는 재발 환자수 (명)	입원횟수 (건)	한 환자당 입원횟수 (건)
TCA	순응군	80	88	1.10
	비순응군	375	419	1.12
SSRI	순응군	156	180	1.15
	비순응군	656	749	1.14
NADs	순응군	81	85	1.05
	비순응군	261	302	1.16

표 9-19. 연간 교통비용(Monotherapy)

구분		외래+입원 교통비용 (12개월)	
		재발이 발생한 경우	재발이 발생하지 않은 경우
TCA	순응군	188,347	147,124
	비순응군	168,158	123,719
SSRI	순응군	165,709	122,935
	비순응군	147,618	103,446
NADs	순응군	169,770	131,194
	비순응군	159,108	114,470

9.1.7.5. 시간비용

외래방문과 입원으로 인한 생산성손실을 측정하기 위해 2008년 통계청 고용형태별 임금 및 근로시간 자료를 사용하였다. 2008년의 월 급여액은 1,945천원이고 총 근로시간은 184.5시간이었다. 월 급여액을 총 근로시간으로 나누어 한시간당 비용을 계산한 결과 10,542원이 산출되었다. 외래는 반차를 사용하는 것으로 가정하여 4시간의 손실비용을 계산하였고, 입원은 1일 8시간으로 가정하여 산출하였다. 이에 2008년 통계청의 경제활동 참가율 61.5%를 적용한 결과 외래와 입원 각각 25,933원과 51,867원이 산출되었다. 이에 <표 9-17>의 외래방문 횟수를 곱하여 외래방문으로 인한 시간비용을 계산하였고, <표 9-20>의 평균 입원기간과 재발 환자 중 입원한 환자비율을 곱하여 입원으로 인한 시간비용을 산출하였다. 그 결과 각 군의 외래방문과 입원으로 인한 시간비용은 <표 9-21>과 같았다.

표 9-20. 입원기간과 비율(Monotherapy)

재발 기간 (9개월)의 입원		환자수 (명)	평균 입원기간 (일)	표준편차 (일)	재발 환자 중 입원한 환자비율
TCA	순응군	80	25.8	34.1	9.67%
	비순응군	375	25.0	40.3	10.87%
SSRI	순응군	156	26.8	47.0	12.19%
	비순응군	656	27.7	49.7	13.23%
NADs	순응군	81	24.3	32.6	19.57%
	비순응군	261	25.0	32.3	16.08%

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 9-21. 연간 시간비용(Monotherapy)

구분		외래+입원으로 인한 시간비용 (12개월)	
		재발이 있는 경우	재발이 없는 경우
TCA	순응군	362,401	209,665
	비순응군	344,817	176,311
SSRI	순응군	368,713	175,194
	비순응군	363,950	147,420
NADs	순응군	455,048	186,964
	비순응군	398,263	163,131

9.1.8. 경제성분석 결과

앞에서 추정된 비용과 효과를 이용하여 비용효과분석을 시행한 결과 TCA군이 재발 1건을 예방할 확률이 가장 낮았고, 비용역시 가장 낮았다. TCA 대비 SSRI의 점증적 비용효과비는 65만원 수준이었다. TCA 대비 NADs의 점증적 비용효과비는 235만원 수준으로 TCA를 기준으로 SSRI와 NADs는 모두 비용 효과적으로 판단된다. SSRI 대비 NADs군은 우울증 재발을 예방하는 효과의 개선이 있었지만 그 크기가 미비한데 비해 비용의 증가가 커 점증적 비용효과비가 약 7,312만원의 수준으로 나타났다. 하지만 SSRI와 NADs의 효과차이가 매우 미비한 수준이므로 비용최소화 분석이 더 타당한 해석이라고 볼 수도 있다. 이 경우 NADs가 SSRI에 비해 우울증 재발 한건을 예방하는데 약 10만원의 비용이 더 소요된다. 이러한 결과에 기초하여 우울증 치료를 위한 항우울제를 선택하는 다른 조건이 모두 동일한 경우라면 SSRI를 우울증 치료약물로 선택하는 것이 비용효과적일 것으로 판단된다.

표 9-22. Monotherapy군의 비용효과분석결과

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
TCA	871,114		0.7034		1,238,512	
SSRI	908,259	37,145	0.7602	0.0569	1,194,741	653,285
NADs	1,007,935	99,675	0.7616	0.0014	1,323,483	73,116,766

표 9-23. Monotherapy군의 비용효과분석결과(TCA 대비 SSRI)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
TCA	871,114		0.7034		1,238,512	
NADs	1,007,935	136,821	0.7616	0.0582	1,323,483	2,350,876

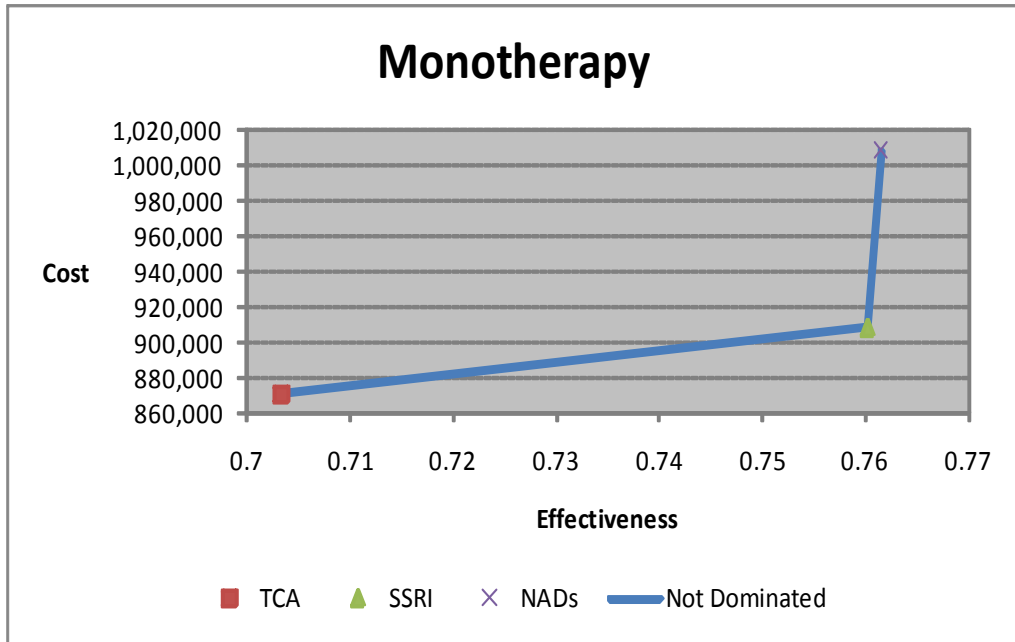


그림 9-3. Monotherapy군의 비용효과분석결과

9.1.9. 민감도 분석

경제성분석에 반영된 여러 가지 가정들과 모수(parameter)에 대한 민감도 분석 수행을 통해 결과의 불확실성을 평가하고자 하였다.

9.1.9.1. 분석관점변경

본 연구는 사회적 관점에서 시행되었다. 사회적 관점에서 시행하기 위해 청구자료로 조사된 의료비용에 비급여 의료비용을 별도로 추정하였으며, 비의료직접비용으로 교통비용과 우울증으로 인해 외래 진료와 입원진료로 인해 환자들에게 발생한 시간비용을 추정하였다. 사회적 관점에서 경제성 분석을 수행하는 것이 최선이지만 이로 인해 추가적으로 가정이

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

필요하였다. 이에 본 연구에서는 청구자료만으로 경제성분석을 수행하는 보험자 관점 (healthcare system perspective excluding unobservable out-of-pocket payment)에서 평가를 수행하였다.

표 9-24. Monotherapy군의 민감도분석결과(보험자관점)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
TCA	474,949		0.7034		675,262	
SSRI	551,742	76,793	0.7602	0.0569	725,772	1,350,599
NADs	616,101	64,359	0.7616	0.0014	808,980	47,210,325

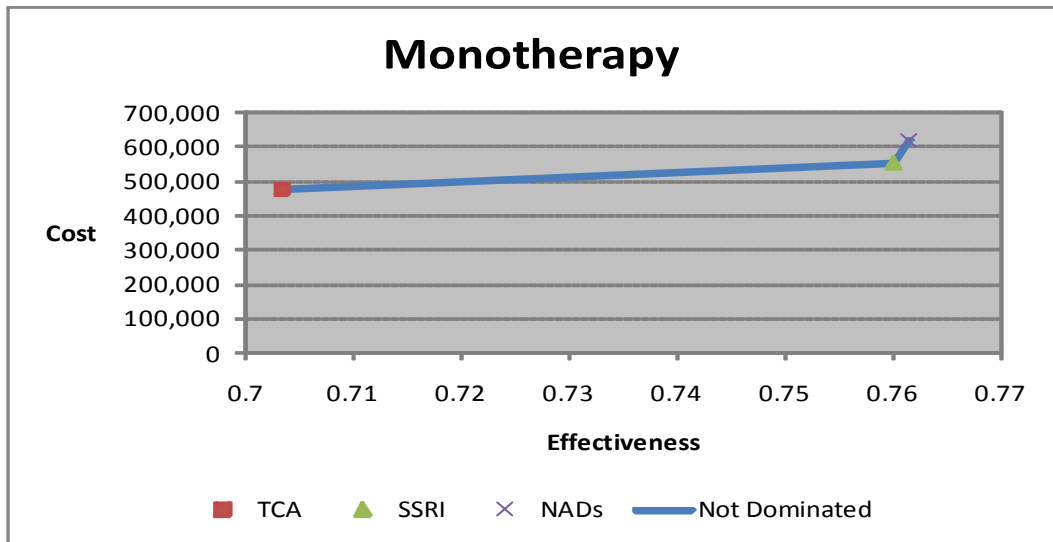


그림 9-4. 민감도분석결과(관점변경)

그 결과 사회적 관점에 비해 각 약효군별 비용이 감소하였으며 TCA와 SSRI간의 비용의 차이는 오히려 더 커지는 결과를 보였다. 이 때 TCA 대비 SSRI의 점증적 비용효과비는 135만원, SSRI 대비 NADs의 점증적 비용효과비는 4,721만원으로 나타났다. 앞서 논의했던 것처럼 SSRI와 NADs의 효과차이가 매우 작기 때문에 비용최소화 분석으로 접근한다면 NADs가 SSRI에 비해 우울증 재발 한건을 예방하는데 약 6만원의 비용이 더 소요된다. 따라서 분석관점을 변경하는 민감도 분석의 결과에서도 항우울제를 선택하는 다른 임상적 특성이 모두 동일한 경우 SSRI를 우울증 치료약물로 선택하는 것이 가장 비용효과적일 것으로 판단된다.

9.1.9.2. 의료기관 종별

우울증의 치료 패턴이 의료기관 종별로 다를 것이라는 임상자문의견에 따라 본 연구에서는 의료기관 종별로 순응도 확률을 추정해보았다. 그 결과 병원과 의원에서 분석된 순응확률이 기본분석결과와 유사하였다.

종합전문요양기관 및 종합병원의 경우 SSRI 군의 순응도가 46.0%로 가장 높았으며, NADs, TCA 순으로 나타났다. 또한 종합전문요양기관 및 종합병원에서 우울증 진료를 받은 환자군은 병원, 의원에서 진료를 받은 환자군에 비해 순응도가 전체적으로 높은 것으로 나타났다.

표 9-25. 의료기관 종별에 따른 순응확률

		비순응	순응	전체	순응확률
종합전문+ 종합병원	TCA	357	221	578	38.24%
	SSRI	4,750	4,041	8,791	45.97%
	NADs	1,876	1,473	3,349	43.98%
	Total	6,983	5,735	12,718	45.09%
병원+의원	TCA	11,566	2,079	13,645	15.24%
	SSRI	13,258	4,656	17,914	25.99%
	NADs	3,448	1,292	4,740	27.26%
	Total	28,272	8,027	36,299	22.11%

표 9-26. 의료기관 종별에 따른 재발 확률

		약물군	순응여부	대상자수	재발(명)	재발확률
종합전문+ 종합병원	TCA	순응군		221	46	20.81%
		비순응군		357	98	27.45%
	SSRI	순응군		4,041	728	18.02%
		비순응군		4,750	1,145	24.11%
	NADs	순응군		1,473	268	18.19%
		비순응군		1,876	493	26.28%
	Total	순응군		5,735	1,072	18.69%
		비순응군		6,983	1,736	24.86%
병원+의원	TCA	순응군		2,079	407	19.58%
		비순응군		11,566	3,726	32.22%
	SSRI	순응군		4,656	919	19.74%
		비순응군		13,258	3,445	25.98%
	NADs	순응군		1,292	239	18.50%
		비순응군		3,448	1,037	30.08%
	Total	순응군		8,027	1,565	19.50%
		비순응군		28,272	8,208	29.03%

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

약물군별 순응여부에 따른 재발확률을 의료기관 종별에 따라 비교한 결과 종합전문요양기관 및 종합병원에서 우울증 치료를 위해 항우울제를 복용한 환자들 중 해당 항우울제 복용에 비순응한 군에서의 재발확률이 병원, 의원의 경우보다 낮게 나타났다. Monotherapy군의 환자들 중 병원에서 진료를 받은 환자군의 비중이 높아 전체 결과와 종합전문요양기관 및 종합병원으로 한정하여 분석한 결과가 다른 것으로 판단된다. 따라서 본 민감도 분석에서는 의료기관 종별에 따라 수행하였다. 이 경우에서도 비순응군의 재발확률은 TCA, SSRI, NADs의 약효군별로 차이를 두지 않고 전체 비순응군에서의 재발확률을 적용하였다.

1) 종합병원 이상

표 9-27. Monotherapy군의 민감도분석결과(종합전문+종합병원 대상)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
TCA	864,697		0.7669		1,127,541	
SSRI	916,732	52,036	0.7828	0.0160	1,171,029	3,261,137
NADs	1,005,896	89,164	0.7807	-0.0021	1,288,397	(Dominated)

종합전문 및 종합병원을 대상으로 제한하여 민감도 분석을 시행한 결과에서는 기본 분석과 달리 SSRI가 다른 약효군에 비해 우울증 재발 한건을 예방하는데 가장 효과적인 약물이었으며 또한 가장 비용효과적인 약물로 분석되었다. SSRI와 NADs의 효과의 차이가 매우 낮은 수준이므로 이 경우도 비용최소화분석으로 접근한다면 NADs가 SSRI보다 우울증 재발 한 건을 예방하는데 약 9만원의 비용이 더 소요되는 것으로 나타났다.

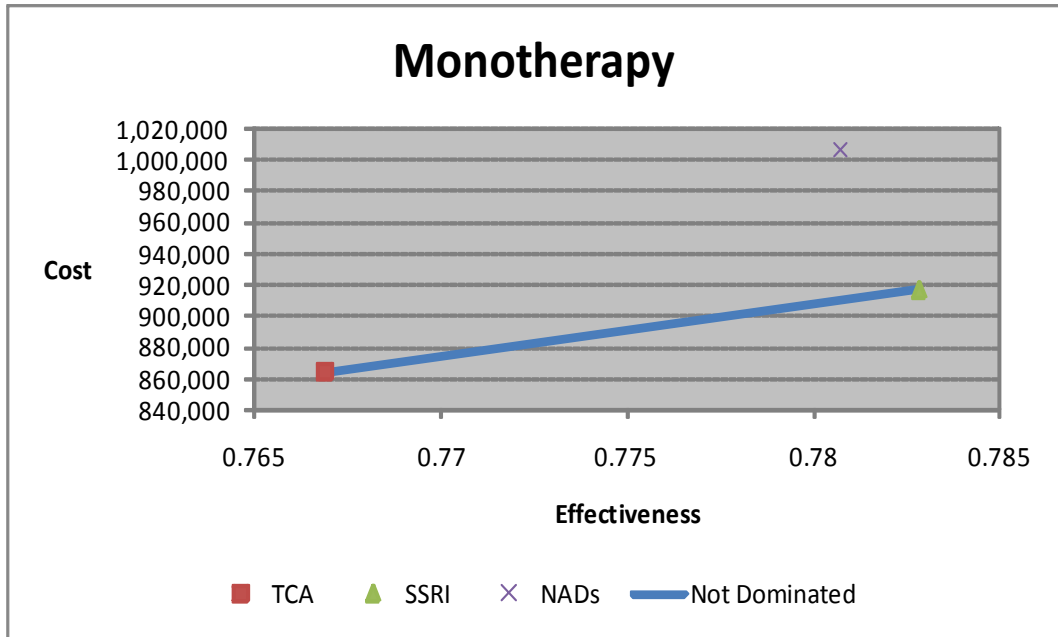


그림 9-5. 민감도분석결과(종합전문+종합병원 대상)

2) 병원이하

표 9-28. Monotherapy군의 민감도분석결과(병원+의원 대상)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
TCA	853,596		0.7241		1,178,834	
SSRI	918,217	64,621	0.7338	0.0097	1,251,242	6,632,644
NADs	1,022,549	104,332	0.7384	0.0046	1,384,808	22,879,373

병원과 의원만으로 제한하여 민감도 분석한 결과 이 때 가장 효과적인 약물은 기본분석과 일관되게 NADs였으며 점증적 비용효과비는 2,288만원으로 분석되어 SSRI가 가장 비용효과적인 것으로 분석되었다. 여기서도 SSRI와 NADs의 효과의 차이가 매우 낮은 수준이므로 비용최소화분석으로 접근한다면 NADs가 SSRI보다 우울증 재발 한 것을 예방하는데 약 10만원의 비용이 더 소요되는 것으로 나타났다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

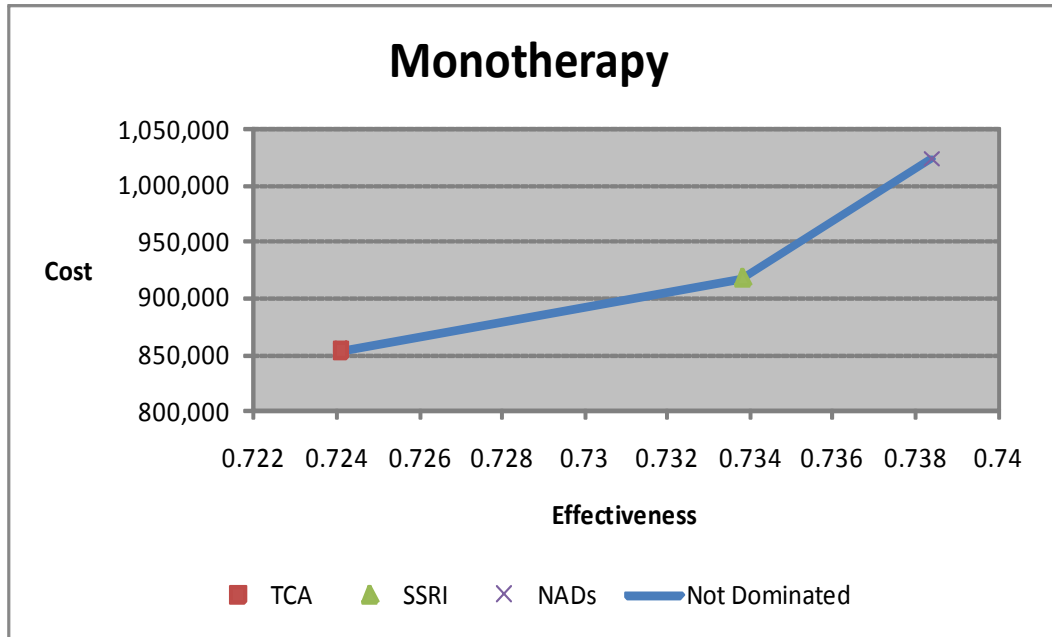


그림 9-6. 민감도분석결과(병원+의원 대상)

9.1.9.3. 정신요법

우울증의 치료에서 약물치료와 정신요법을 병행한 경우 약물치료의 순응도가 높아지고 치료효과가 좋다는 정신요법(8장) 연구결과에 따라 본 연구에서는 정신요법 4회를 기준으로 순응도 및 재발 확률을 추정하여 이를 이용한 민감도 분석을 수행하였다.

표 9-29. 정신요법 병행(4회 기준)에 따른 순응확률

	4회 미만			4회 이상		
	순응	비순응	순응확률	순응	비순응	순응확률
TCA	1,876	11,278	14.26%	424	645	39.66%
SSRI	6,884	16,090	29.96%	1,813	1,918	48.59%
NADs	2,320	4,961	31.86%	445	363	55.07%
전체	11,080	32,329	25.52%	2,682	2,926	47.82%

표 9-30. 정신요법 병행(4회 기준)에 따른 재발률

		4회 미만			4회 이상		
		재발	비재발	재발률	재발	비재발	재발률
TCA	순응	375	1,501	19.99%	78	346	18.40%
	비순응	3,674	7,604	32.58%	150	495	23.26%
	total	4,049	9,105	30.8%	1,191	4,417	21.2%
SSRI	순응	1,301	5,583	18.90%	346	1,467	19.08%
	비순응	4,141	11,949	25.74%	449	1,469	23.41%
	total	5,442	17,532	23.7%	795	2,936	21.3%
NADs	순응	420	1,900	18.10%	87	258	19.55%
	비순응	1,449	3,512	29.21%	81	282	22.31%
	total	1,869	5,412	25.7%	168	640	20.8%
전체	순응	2,096	8,984	18.92%	511	2,171	19.05%
	비순응	9,264	23,065	28.66%	680	2,246	23.24%

1) 정신요법 4회 미만

표 9-31. Monotherapy군의 민감도분석결과(정신요법 4회 미만군)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
TCA	849,840		0.7258		1,170,960	
SSRI	919,029	69,189	0.7426	0.0169	1,237,514	4,099,472
NADs	1,021,722	102,693	0.7470	0.0044	1,367,686	23,322,380

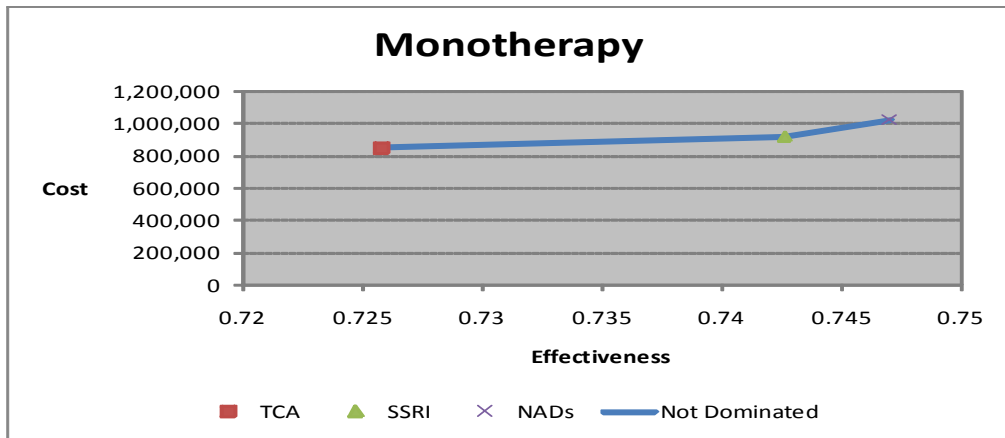


그림 9-7. 민감도분석결과(정신요법 4회 미만군)

항우울제 복용과 정신요법을 병행한 환자들 중 정신요법의 병행횟수가 4회 미만인 군을 대상으로 민감도분석을 수행한 결과 NADs가 SSRI에 비해 우울증 재발 한건을 예방하는데 약 10만원의 비용이 더 소요되는 것으로 나타났다. 이 경우 역시 SSRI가 가장 비용

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

효과적이라는 기본분석의 결과와 일관된 결과이다.

2) 정신요법 4회 이상

정신요법을 4회 이상 받은 환자를 대상으로 민감도분석을 수행한 결과 NADs가 가장 효과가 좋았지만 세 약효군간의 차이가 매우 적어졌다. 따라서 정신요법 치료를 적극적으로 하는 경우 약물간의 약효 차이는 크지 않는 것으로 판단된다.

표 9-32. Monotherapy군의 민감도분석결과(정신요법 4회 이상군)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
TCA	850,891		0.7868		1,081,464	
SSRI	917,476	66,585	0.7878	0.0010	1,164,585	65,407,479
NADs	1,021,662	104,187	0.7879	0.0001	1,296,656	970,170,023

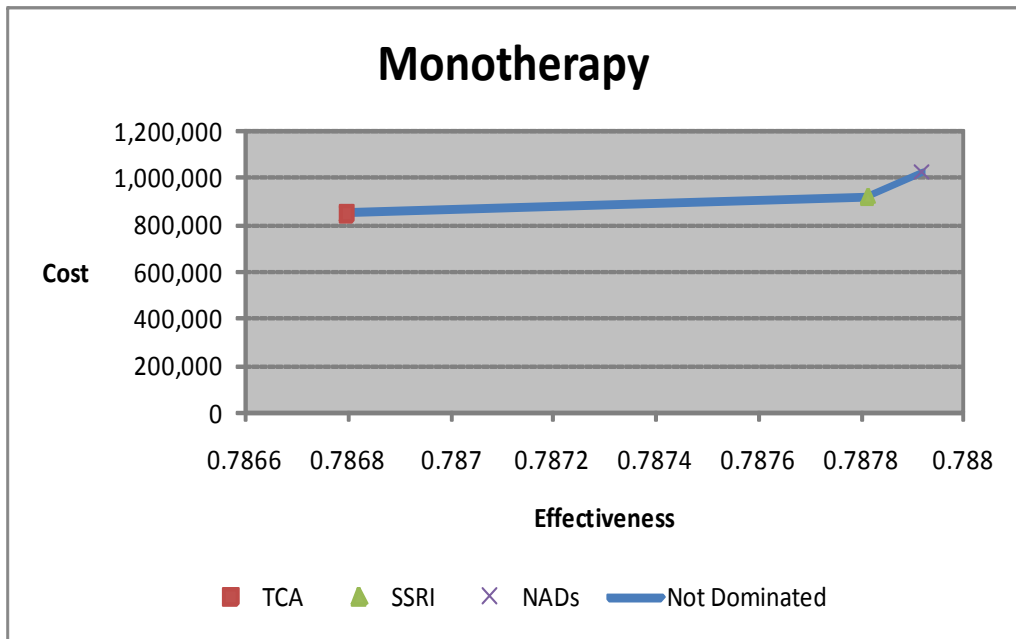


그림 9-8. 민감도분석결과(정신요법 4회 이상군)

이 경우 SSRI와 NADs의 효과차이가 거의 없는 수준이므로 점증적 비용효과비를 통한 결과해석 보다는 점증적 비용으로 판단하는 것이 더 타당할 수 있다. 이 경우 NADs가 SSRI에 비해 우울증 재발 한건을 예방하는데 약 10만원의 비용이 더 소요된다. 이러한 결과에 기초하여 우울증 치료를 위한 항우울제를 선택하는 다른 조건이 모두 동일한 경우

라면 SSRI를 우울증 치료약물로 선택하는 것이 비용효과적일 것으로 판단된다.

9.1.9.4. 순응도

순응도가 현재 수준의 2배 수준까지 증가한다는 가정하에 민감도 분석을 수행한 결과는 SSRI가 가장 비용-효과적이라는 기본분석의 결과와 일관되었다.

표 9-33. Monotherapy군의 민감도분석결과(순응도 2배)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
TCA	914,420		0.6912		1,322,924	
SSRI	943,798	29,378	0.8049	0.1137	1,172,524	258,341
NADs	1,024,564	80,766	0.8077	0.0027	1,268,566	29,622,819

모든 약효군의 항우울제를 모두 100%로 순응하여 복용한 결과 SSRI가 NADs와 TCA에 비해 효과도 가장 좋고 비용도 가장 낮은 항우울제 약효군을 분석되었다.

표 9-34. Monotherapy군의 민감도분석결과(순응도 100% 가정)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	981,846		0.8528		1,151,320	
NADs	1,039,954	58,108	0.8503	-0.0025	1,223,044	(Dominated)
TCA	1,095,607	113,762	0.6404	-0.2124	1,710,817	(Dominated)

비용효과성의 판단기준을 2,000만원³⁾으로 가정하고 threshold analysis 분석결과 TCA군의 순응도가 100%인 경우에도 SSRI에 비해 비용 효과적이지는 않는 것으로 분석되었다. SSRI 군의 순응도에 대한 threshold analysis 분석결과 SSRI군의 순응도가 0%에서 30%까지의 범위에서는 NADs가 세 약효군 중 가장 더 효과적이고, 30%

3) 한국에서 비용효과성을 판단하는 명확한 기준은 부재한 실정이다. 다만 최근 안정훈(2010) 등에 의해 1QALY당 WTP 조사를 통해 연구된 바에 따르면 약 2,000만 원 이하인 경우 비용 효과적이라고 판단할 수 있을 것으로 판단된다. 하지만 이 때 2,000만원은 1 QALY를 연장하는 것을 기준으로 한 값으로 본 연구에서는 우울증 재발 1건을 예방하는 것을 기준으로 비용효과성을 판단한다면 2,000만원에 비해 훨씬 낮을 것으로 추정된다. 하지만 선행연구에서 우울증 재발 1건을 예방하는 것과 같은 효과지표에 대한 비용효과성 판단 기준은 전혀 논의된 바가 없으므로 본 연구에서는 2,000만원을 기준으로 threshold 분석을 시행하였다.

에서 100%에서는 SSRI가 가장 효과적인 것으로 분석되었다. NADs의 순응도가 0%에서 37%까지의 범위에서는 SSRI가 가장 비용효과적이고, 37% 이상부터는 NADs가 가장 비용효과적인 것으로 분석되었다.

9.1.9.5. TCA 순응군의 재발률

TCA 순응군의 재발률이 비순응군의 재발률보다 오히려 높게 나타나 비순응군의 재발률과 동일하다고 가정하고 분석하였다. 하지만 결과는 기본분석과 크게 다르지 않았다.

표 9-35. Monotherapy군의 민감도분석결과(TCA 순응군의 재발률)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
TCA	861,622		0.7155		1,204,223	
SSRI	908,259	46,638	0.7602	0.0447	1,194,741	1,043,009
NADs	1,007,935	99,675	0.7616	0.0014	1,323,483	73,116,766

9.1.9.6. 입원이 있는 재발만으로 제한

본 연구에서는 재발을 우울증으로 인한 정신과 입원, 응급실 방문, 자살시도, 항우울제 중단 후 6개월 이후 항우울제를 재복용하기 시작한 경우 중 하나라도 해당하면 재발로 정의하였다. 하지만 앞서 언급하였듯이 입원을 동반하는 재발과 항우울제를 새로 복용하는 정도의 재발의 중증도는 매우 큰 차이를 보인다. 따라서 민감도 분석으로 입원이 있는 재발만으로 제한하여 비용효과분석을 시행해보았다.

표 9-36. Monotherapy군의 민감도분석결과(입원이 있는 재발만으로 제한)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
TCA	806,368		0.9637		836,782	
SSRI	820,996	14,628	0.9694	0.0058	846,871	2,525,601
NADs	883,424	62,428	0.9659	- 0.0036	914,645	(Dominated)

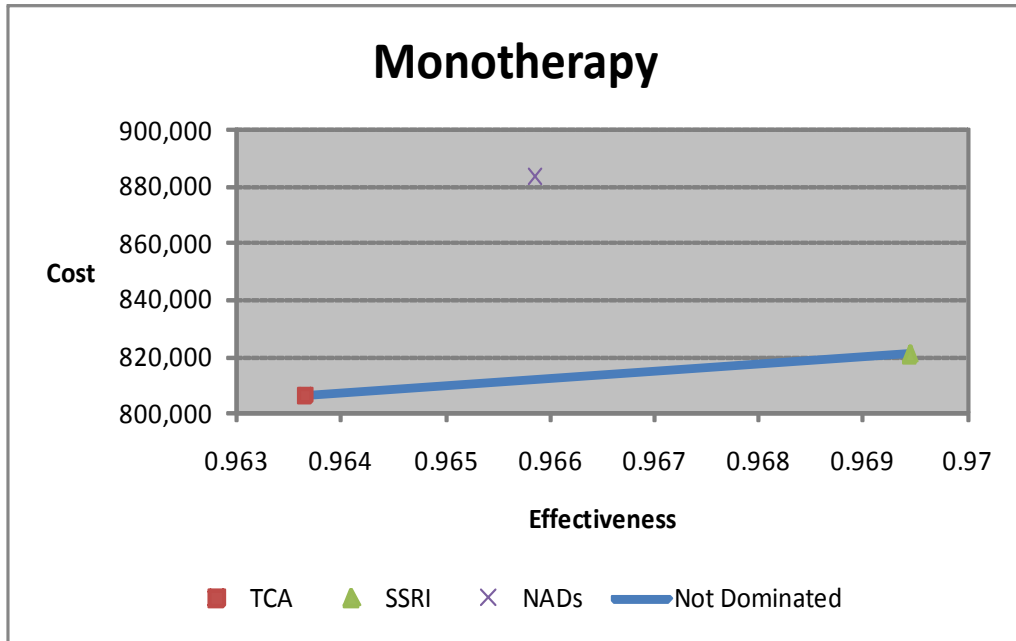


그림 9-9. 민감도분석결과(입원이 있는 재발만으로 제한)

입원이 동반된 재발이 있는 경우만으로 제한하였을 때 가장 효과적인 약물과 비용효과적인 약물은 SSRI군이었다.

9.1.9.7. 입원이 없는 재발만으로 제한

표 9-37. Monotherapy군의 민감도분석결과(입원이 없는 재발만으로 제한)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
TCA	698,993		0.7326		954,166	
SSRI	742,465	43,472	0.7850	0.0525	945,765	828,479
NADs	800,121	57,656	0.7892	0.0042	1,013,790	13,741,266

입원이 동반되지 않은 재발이 있는 경우만으로 제한하였을 때 가장 효과적인 약물은 NADs군이었으며 SSRI에 비해 우울증 재발 한건을 예방하는데 약 6만원이 더 소요되는 것으로 분석되었다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

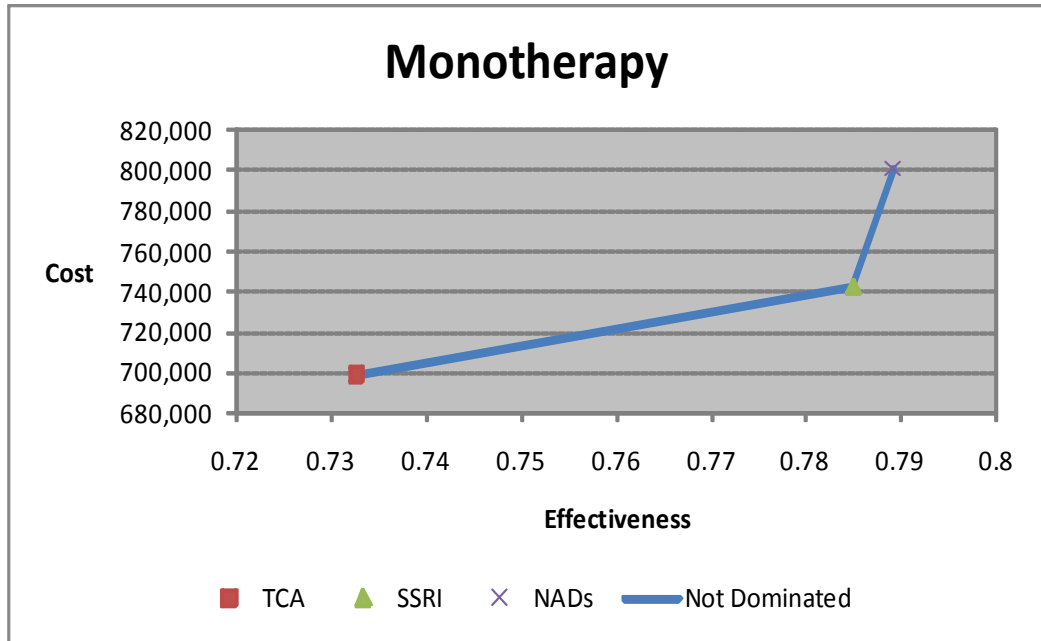


그림 9-10. 민감도분석결과(입원이 없는 재발만으로 제한)

9.1.9.8. 확률적 민감도분석

확률적 민감도 분석을 위해 순응도 확률과 재발확률은 beta 분포를 정의하고, 재발비용은 Gamma 분포를 정의하여 10만 번의 Monte Carlo Simulation 분석을 시행하였다.

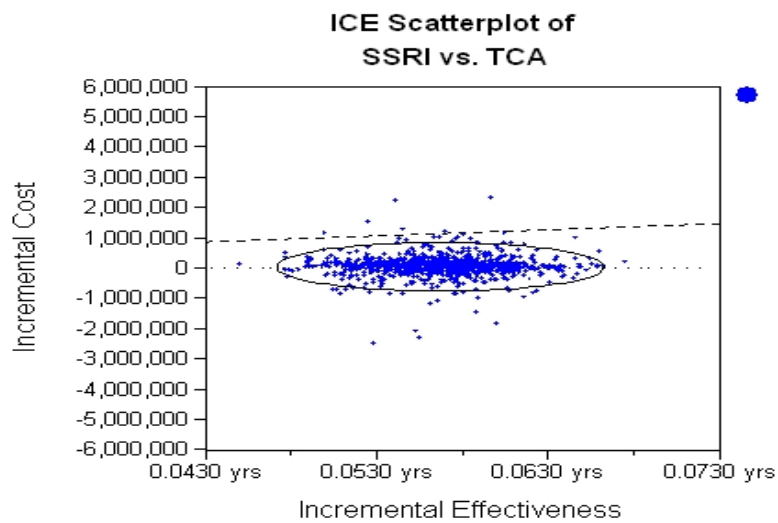


그림 9-11. ICE Scatterplot (TCA 대비 SSRI)

비용-효과성 평가기준을 2,000만원으로 설정한 경우 TCA보다 SSRI가 비용효과적인 것에 불확실성은 거의 없는 것으로 분석되었다.

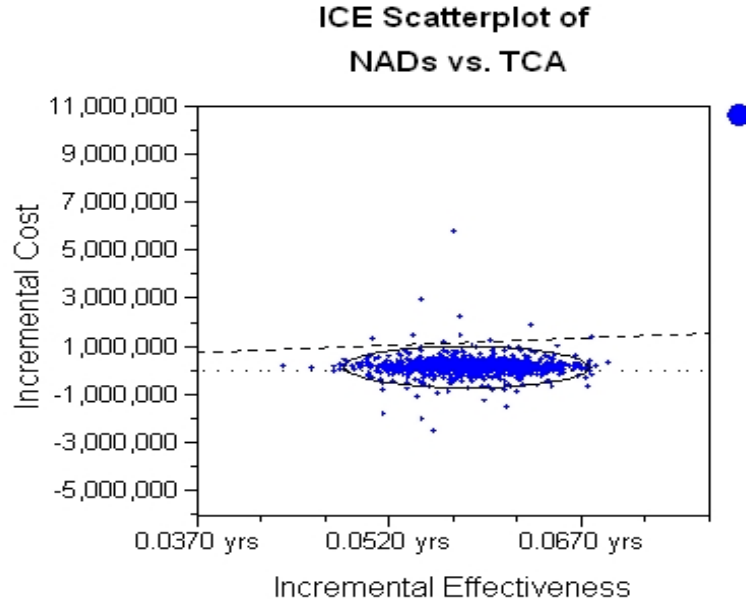


그림 9-12. ICE Scatterplot (TCA 대비 NADs)

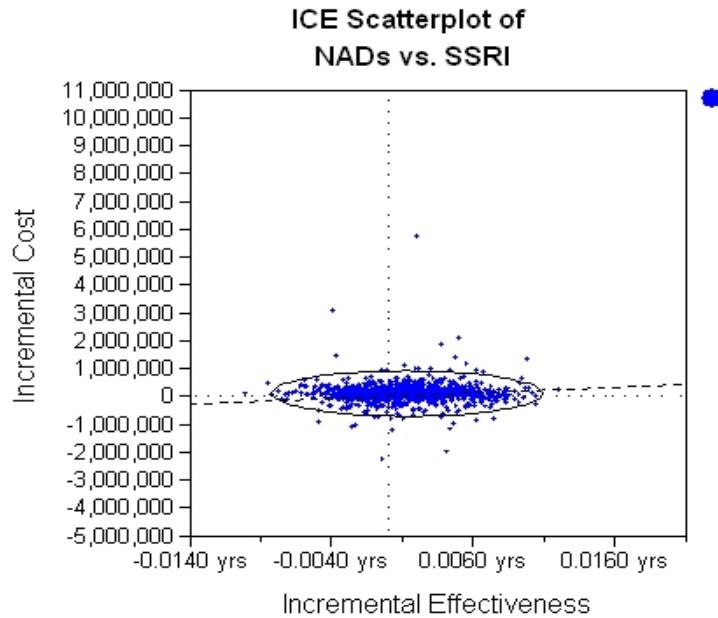


그림 9-13. ICE Scatterplot (SSRI 대비 NADs)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

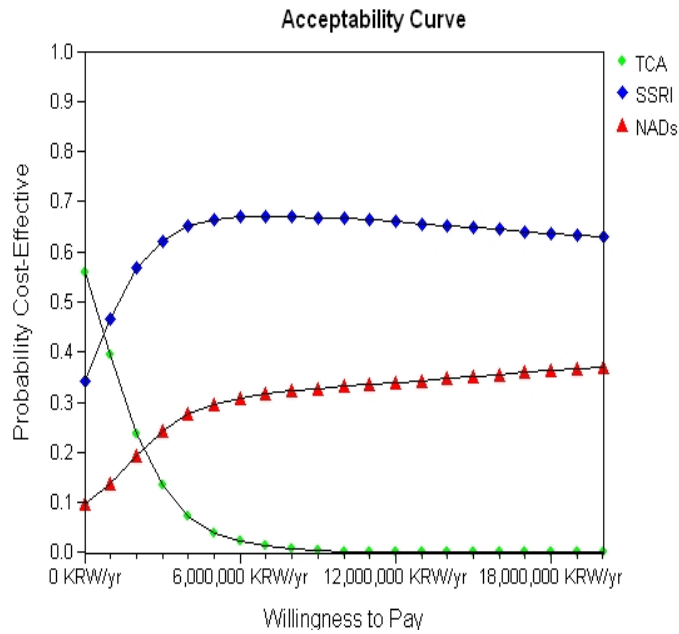


그림 9-14. 비용효과 수용곡선 (Monotherapy군)

비용효과성을 판단하는 임계값(Willingness to pay)에 따라 각 대안이 비용효과적일 확률을 도식화해주는 비용효과수용곡선을 통해 비용효과성을 판단하였다. 비용효과성 판단 기준에 따라 가장 비용효과적일 확률이 높은 항우울제 약효군을 확인한 결과 WTP가 100만원미만에서는 TCA가 가장 비용효과적인 약효군이었지만 100만 원 이상에서는 SSRI가 비용효과적일 확률이 더 높아지는 것으로 나타났다.

9.2. Switching

9.2.1. 분석대상

우울증 환자는 정신과 방문을 3회 이상한 사람으로 조작적으로 정의하였으며, 우울증 신환을 정의하기 위해서 최근 6개월 이내 우울증 치료를 위해 항우울제 처방 또는 우울증으로 의료기관 방문이 없는 사람으로 제한하였다. 또한 본 연구에서는 Switching군을 정의할 때, index date에 이미 여러 항우울제를 combination으로 복용하고 있는 환자군을 제외하고, 항우울제 한 계열만 복용하다 다른 약물로 변경하거나 병용한 군을 대상으로 하였다.

이 해당 조건을 충족하는 환자군은 17,821명이며 이중 남성은 5,554명(31.17%), 여성은 12,267명(68.83%)이었으며 환자군의 평균 연령은 45.79세(SD:15.16)이었다. index date로부터 90일 이내 평균 Switching 횟수는 1.49회(SD: 0.83, range: 1-20)였으며, 순응여부에 따른 Switching 횟수는 순응군에서는 1.60회(SD: 0.96), 비순응군에서는 1.44회(SD: 0.76)였다.

표 9-38. Switching군의 기본특성

항목			
성별	남성	5,554	31.17%
	여성	12,267	68.83%
연령		45.79세	SD:15.16세
순응도	순응	5,679	31.87%
	비순응	12,142	68.13%
Switching 횟수	전체	1.49회	SD: 0.83
	순응	1.60회	SD: 0.95
	비순응	1.44회	SD: 0.76

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

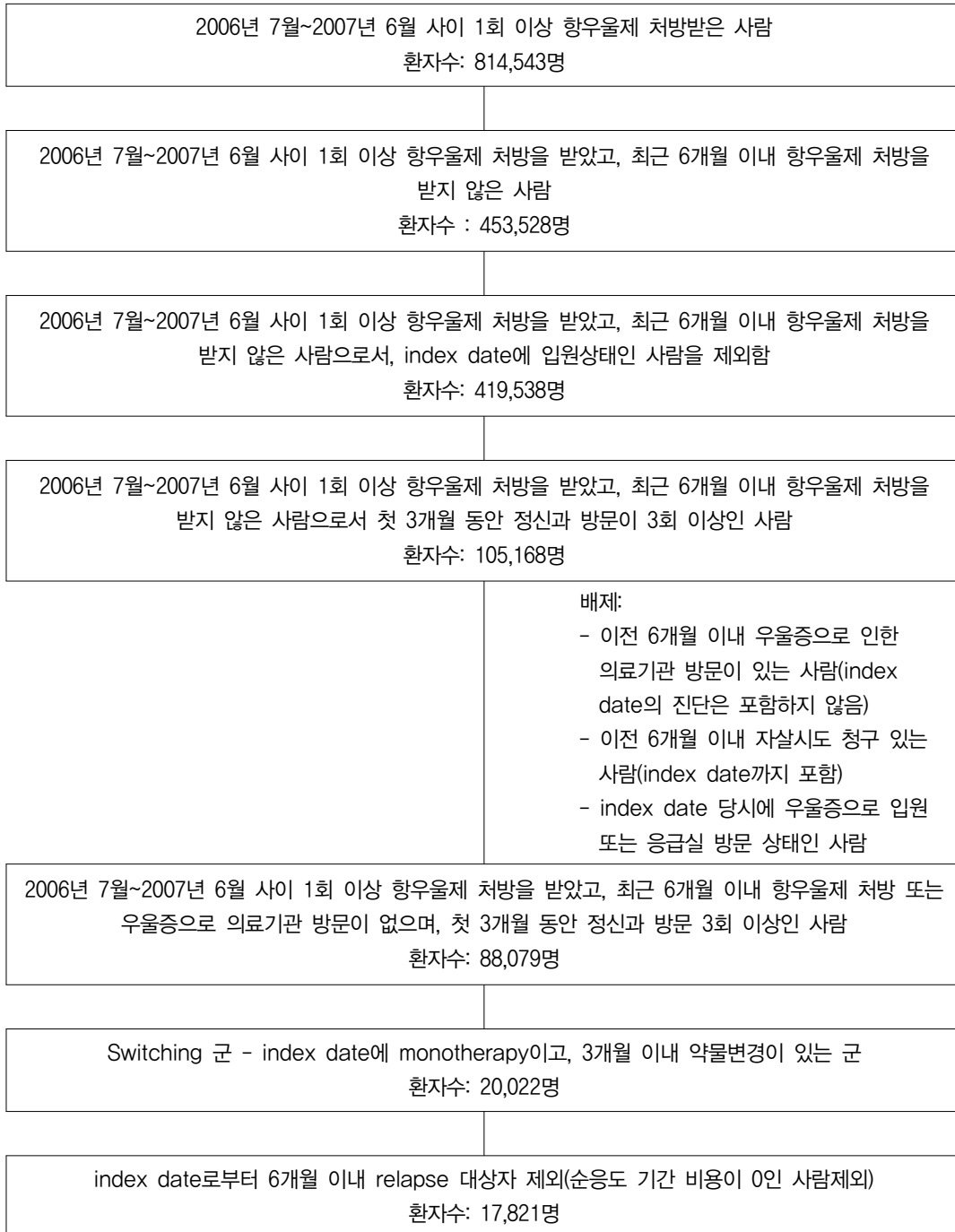


그림 9-15. 경제성분석을 위한 DB 구축 flowchart(Switching 군)

9.2.2. 비교대안

Switching 군에서 경제성분석을 위한 비교대안은 각 계열군에서 다른 계열군과 병용투여를 하거나 변경하여 투여하는 경우로 설정하였다. 예컨대 TCA 계열에서는 TCA 계열을 유지하면서 다른 계열의 약물을 병용하는 경우와 TCA계 약물을 중단하고 SSRI 혹은 NADs로 변경한 군으로 구분하여 각 군별 순응도와 재발률을 반영한 경제성분석을 수행하고자 한다.

약효군별 Switching 경로별로 Switching 횟수를 살펴본 결과 TCA군에서 TCA와 SSRI 혹은 NADs군을 병용한 군은 평균 1.56회, TCA군에서 SSRI, NADs군으로 약물을 변경한 군은 평균 1.48회 Switching 한 것으로 나타났다. SSRI 군에서는 병용군이 1.47회, 변경군이 1.48회, NADs군에서는 각각 1.54회, 1.46회로 나타났다.

표 9-39. 약효군별 Switching 횟수

		환자수	평균 Switching 횟수	표준편차
TCA	1.TCA → TCA+Other	2,296	1.5671	0.80836
	2.TCA → Other(SSRI, NADs)	3,841	1.4819	0.85284
SSRI	3.SSRI → SSRI+Other	4,052	1.4692	0.74313
	4.SSRI → Other(TCA, NADs)	3,497	1.4807	0.85922
NADs	5.NADs → NADs +Other	1,609	1.5407	0.91477
	6.NADs → Other(TCA, SSRI)	2,526	1.4636	0.85507

약효군별 Switching 횟수를 순응여부에 따라 확인한 결과 순응군에서 평균 Switching 횟수가 비순응군에 비해서 많은 경향이 나타났다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 9-40. 순응여부 및 약효군별 Switching 횟수

		환자수	평균 Switching 횟수	표준편차	
TCA	1.TCA → TCA+Other	순응	720	1.68056	0.91086
		비순응	1,576	1.151523	0.75156
	2.TCA → Other(SSRI, NADs)	순응	1,117	1.59714	0.97491
		비순응	2,724	1.43465	0.79277
SSRI	3.SSRI → SSRI+Other	순응	1,560	1.51154	0.80161
		비순응	2,492	1.44262	0.70292
	4.SSRI → Other(TCA, NADs)	순응	903	1.6412	1.03687
		비순응	2,594	1.42483	0.78056
NADs	5.NADs → NADs +Other	순응	645	1.64341	1.12287
		비순응	964	1.47199	0.73642
	6.NADs → Other(TCA, SSRI)	순응	734	1.64033	1.01358
		비순응	1,792	1.39118	0.7696

9.2.3. 분석관점

본 경제성분석은 사회적 관점에서 시행하고자 한다. 따라서 건강보험심사평가원에 청구된 급여비용 추정뿐만 아니라 비급여자료⁴⁾를 이용하여 비급여비용까지 포함하였다. 또한 환자들이 우울증 치료를 위해 의료기관 방문시 발생하는 교통비용과 시간비용까지 포함하였다.

9.2.4. 분석방법

9.2.4.1. 전이확률 추정

1) 순응확률

순응확률은 3개의 약효군(TCA계열, SSRI계열, NADs계열)별 첫 번째 Switching한 약물별로 즉 TCA+Other, SSRI 혹은 NADs, SSRI+Other, TCA 혹은 NADs, NADs+Other, TCA 혹은 SSRI의 90일 기준 MPR이 75% 이상인 경우 순응군으로, 75% 미만인 군을 비순응군으로 정의하여 추정하였다.

2) 재발확률

4) 최기춘, 이호용, 이선미. 2008년도 건강보험환자 진료비 실태조사. 국민건강보험공단 건강보험정책연구원, 2009

본 연구에서는 90일 동안 항우울제 복용 후 우울증으로 인해 정신과를 입원하거나, 응급실을 방문한다거나, 자살시도 및 항우울제를 재사용하는 경우를 우울증의 재발로 정의하였다. index date으로부터 6개월 시점부터 재발이 일어날 확률을 세 개의 약효군별로 순응여부에 따라 각각 추정하였다.

9.2.4.2. 비용추정

1) 순응기간 치료비용

순응도 분석기간인 3개월 동안 치료비용을 순응여부에 따라 각각 계산하였다. 이를 위해 첫째, TCA, SSRI, NADs 계열별로 Switching 패턴 6개의 순응도 여부에 따라 12개의 모형을 구성하여 정신과 입내원 비용과 기타 진료과 입내원비용에 대한 성별, 연령과 Charlson Comorbidity Index(고혈압, 고지혈증 추가)의 interaction term에 대한 회귀모형에서의 절편(constant)값을 추정하였다. 둘째 각 계열의 Switching 패턴별 순응여부에 따라 입원, 외래 진료확률을 각각 추정하였다. 이렇게 추정된 단위비용과 확률값을 적용하여 정신과 입원/외래, 기타과 입원/외래의 비용을 각각 추정하여 전체 순응기간 치료비용을 추정하였다.

2) 재발 발생시 치료비용

재발 발생시 치료비용은 입원여부에 따라 변이가 클 것으로 판단되어 입원이 동반되는 재발과 입원이 동반되지 않는 재발이 일어날 각각의 확률, 재발시 비용, 재발 건수를 계산하여 추정하였다.

- HOSPITAL_{ij} = 입원이 있는 재발
- NOHOSPITAL_{ij} = 입원이 없는 재발
- NUMBER_{ijh} = 재발 평균건수
- UNITCOST_{ijh} = 재발 단위당 비용
- i= Switching pattern(1=TCA->TCA+other, 2=TCA->other, 3=SSRI->SSRI+other, 4=SSRI->other, 5=NADs->NADs+other, 6=NADs-> other)
- j= 순응여부(1=MPR≥75%, 0=MPR<75%)
- h= 재발에 입원 포함여부(1=입원이 있는 재발, 0=입원이 없는 재발)

재발 비용

$$= (\text{HOSPITAL}_{ij} \times \text{NUMBER}_{ijh} \times \text{UNITCOST}_{ijh}) + (\text{NOHOSPITAL}_{ij} \times \text{NUMBER}_{ijh} \times \text{UNITCOST}_{ijh})$$

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

3) 우울증 치료로 인한 교통비용

우울증 치료를 위한 외래 방문과 입원에 소요된 교통비를 산출하여 병원진료로 인한 비용을 포함하였다.

4) 우울증 치료로 인한 시간비용

우울증 치료로 인한 외래 방문과 입원으로 인한 시간비용을 계산하여 분석에 적용하였다.

9.2.5. 모형의 개요

9.2.5.1. 분석모형

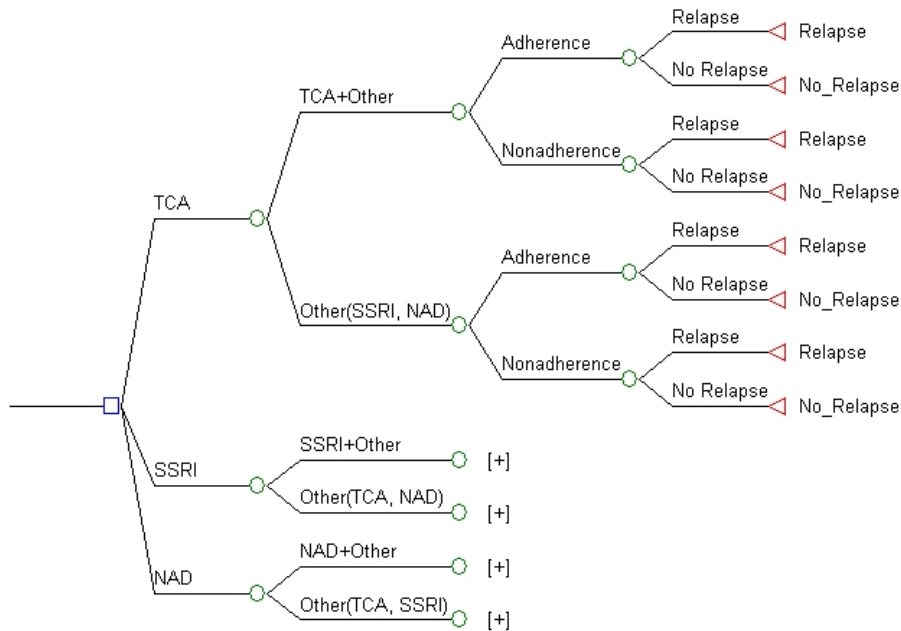


그림 9-16. Switching군의 분석모형

본 연구에서 3개월 동안 항우울제를 여러 군으로 변경해서 사용한 환자를 대상으로 각 약효군별 변경패턴에 따라 순응여부, 재발여부를 이용하여 분석하고자 한다. 이 분석모형에서 효과는 우울증의 재발을 예방하는 것이다.

9.2.5.2. 분석기간

index date로부터 3개월 안에 복용하고 있던 항우울제를 다른 항우울제로 전환한 경우 전환한 약물의 순응여부를 3개월 동안 확인하였다. 우울증의 재발은 index date로부터 6개월 이후에 일어난 우울증으로 인한 정신과 입원, 응급실 입원, 자살시도, 항우울제 중단 6개월 이후 약물 재사용 중 한 가지 기준이라도 충족될 경우 재발로 조작적 정의하였다. 우울증 재발은 한 사람당 최대 5번까지 일어난 사람들이 포함되어 있었다.

9.2.6. 전이확률

9.2.6.1. 순응도(adherence)

MPR 75% 이상인 경우를 순응군으로 정의한 경우 각 약물군별로 복용기간 3개월 동안의 순응여부를 추정해 결과는 <표 9-41>와 같다. Switching군 전체 순응확률은 31.87%였으며 Switching군별로는 index date에 복용하던 항우울제에 다른 계열의 항우울제를 병용한 경우의 순응도가 index date에 복용하던 항우울제에서 다른 계열의 항우울제로 변경하는 경우에 비해 높게 나타났다.

표 9-41. Switching군별 순응도(3개월)

		대상자수(명)		비율(%)
TCA	TCA->TCA+Other	순응	720	30.65%
		비순응	1,576	68.64%
	TCA->Other	순응	1,117	29.08%
		비순응	2,724	70.92%
SSRI	SSRI->SSRI+Other	순응	1,560	38.50%
		비순응	2,492	61.50%
	SSRI->Other	순응	903	25.82%
		비순응	2,594	74.18%
NADs	NADs->NADs+Other	순응	645	40.09%
		비순응	964	59.91%
	NADs->Other	순응	734	29.06%
		비순응	1,792	70.94%

9.2.6.2. 재발 확률

Switching 군별 순응여부에 따른 재발률을 확인한 결과는 아래와 같다. TCA군에서 TCA를 유지하면서 다른 약효군을 함께 사용한 군의 재발률을 순응군이 19.2%, 비순응군이 30.6%로 나타났다. TCA를 중단하고 SSRI 혹은 NADs로 Switching한 군의 재발률은 순응군 비순응군 각각 20.6%, 30.9%로 TCA와 다른 계열의 약물을 함께 사용하는 군에 비해 다소 높지만 큰 차이를 보이지 않았다.

SSRI군에서 SSRI를 유지하면서 다른 약효군으로 변경한 경우는 순응여부에 따라 각각 22.6%, 27.7%이고 SSRI를 중단하고 다른 약효군으로 변경한 경우는 각각 16.5%, 29.3%로 분석되었다. NADs군도 각각 19.7%, 27.2%, 18.7%, 29.0%로 Switching 패턴에 따라 순응여부에 따른 재발률의 차이를 확인하기 어려웠다.

Switching군 분석에서도 Monotherapy군과 동일하게 비순응군에서의 재발은 약효군의 효과로 보기 어렵다고 판단하였다. 따라서 약을 충분히 복용하지 않은 군에서 약효로 인한 재발의 차이로 가정하기 어려우므로 본 연구에서는 비순응군의 재발률은 약효군간의 차이를 두지 않고 동일하게 29.06%로 가정하였다.

표 9-42. Switching군별 재발률

			전체 대상자수(명)	재발 (명)	비재발 (명)	재발률
TCA	TCA→TCA+Other	순응	720	138	582	19.2%
		비순응	1,576	483	1,093	30.6%
	TCA→Other	순응	1,117	230	887	20.6%
		비순응	2,724	841	1,883	30.9%
SSRI	SSRI→SSRI+Other	순응	1,560	352	1,208	22.6%
		비순응	2,492	691	1,801	27.7%
	SSRI→Other	순응	903	149	754	16.5%
		비순응	2,594	733	1,861	29.3%
NADs	NADs→NADs+Other	순응	645	127	518	19.7%
		비순응	964	262	702	27.2%
	NADs→Other	순응	734	137	597	18.7%
		비순응	1,792	519	1,273	29.0%
전체		순응	5,679	1,133	4,546	19.95%
		비순응	12,142	3,529	8,613	29.06%

9.2.7. 비용

9.2.7.1. 순응기간동안 치료비용

앞서 설명하였듯이 순응도 분석기간인 3개월 동안 치료비용을 단위비용과 확률을 이용하여 추정하였다. 그 결과 TCA+Other군의 순응군의 비용은 약 543만원, 비순응군은 약 265만원으로 순응군에서 치료비용이 약 2배정도 높게 나타났다. TCA에서 SSRI 혹은 NADs군으로 변경한 군(TCA->Other)의 순응여부에 따른 치료비용은 각각 413만원, 282만원으로 분석되었다. SSRI+Other군의 순응여부에 따른 치료비용은 394만원, 198만원으로 각각 분석되었으며 SSRI->Other군은 285만원, 222만원으로 분석되었다. SSRI군에서 NADs 혹은 TCA 군으로 항우울제를 변경한 경우에는 다른 Switching 패턴군에 비해 순응여부에 따른 치료비용의 차이가 크지 않는 것으로 나타났다.

NADs+Other군의 순응여부에 따른 치료비용은 543만원, 300만원, NADs->Other군의 순응여부에 따른 치료비용은 345만원, 245만원으로 각각 분석되었다. NADs군과 TCA 혹은 SSRI를 함께 사용하거나 NADs군에서 TCA 혹은 SSRI로 항우울제를 변경한 군에서 3개월동안의 순응기간의 치료비용이 다른 군에 비해 다소 높은 결과를 보였다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 9-43. 순응도 분석기간(3개월) 동안 단위비용 및 치료확률

			정신과				기타과			
			입원		외래		입원		외래	
			단위비용	확률	단위비용	확률	단위비용	확률	단위비용	확률
TCA	TCA->TCA+Other	순응	1,585,865	3.9%	1,482,262	100.0%	8,353,143	30.4%	1,343,493	100.0%
		비순응	3,897,519	2.8%	614,114	100.0%	2,197,188	30.7%	1,257,279	100.0%
	TCA->Other	순응	1,567,490	4.5%	1,111,558	100.0%	4,108,311	35.8%	1,460,192	100.0%
		비순응	4,908,659	3.5%	638,262	100.0%	1,794,956	34.4%	1,392,403	100.0%
SSRI	SSRI->SSRI+Other	순응	5,160,234	5.1%	1,391,824	100.0%	2,683,515	32.9%	1,406,713	100.0%
		비순응	2,738,396	3.5%	849,187	100.0%	1,985,037	29.0%	454,603	100.0%
	SSRI->Other	순응	4,906,142	5.9%	1,432,017	100.0%	428,485	35.6%	980,006	100.0%
		비순응	7,492,045	4.3%	617,839	100.0%	1,747,178	31.4%	727,383	100.0%
NADs	NADs->NADs+Other	순응	4,509,811	5.4%	1,456,932	100.0%	6,909,763	34.6%	1,338,218	100.0%
		비순응	6,123,397	5.3%	762,145	100.0%	3,648,798	31.4%	763,020	100.0%
	NADs->Other	순응	5,872,427	5.3%	1,150,522	100.0%	2,832,290	36.2%	1,158,576	100.0%
		비순응	4,305,552	3.9%	620,682	100.0%	2,658,517	32.2%	806,562	100.0%

표 9-44. 순응도 분석기간(3개월) 동안 치료비용

			정신과		기타과		합계		
			입원	외래	입원	외래	입원	외래	합계
TCA	TCA->TCA+Other	순응	61,849	1,482,262	2,539,355	1,343,493	2,601,204	2,825,755	5,426,959
		비순응	109,131	614,114	674,537	1,257,279	783,667	1,871,393	2,655,060
	TCA->Other	순응	70,537	1,111,558	1,470,775	1,460,192	1,541,312	2,571,750	4,113,062
		비순응	171,803	638,262	617,465	1,392,403	789,268	2,030,665	2,819,933
SSRI	SSRI->SSRI+Other	순응	263,172	1,391,824	882,876	1,406,713	1,146,048	2,798,537	3,944,585
		비순응	95,844	849,187	575,661	454,603	671,505	1,303,790	1,975,295
	SSRI->Other	순응	289,462	1,432,017	152,541	980,006	442,003	2,412,023	2,854,026
		비순응	322,158	617,839	548,614	727,383	870,772	1,345,222	2,215,994
NADs	NADs->NADs+Other	순응	243,530	1,456,932	2,390,778	1,338,218	2,634,308	2,795,150	5,429,458
		비순응	324,540	762,145	1,145,723	763,020	1,470,263	1,525,165	2,995,428
	NADs->Other	순응	311,239	1,150,522	1,025,289	1,158,576	1,336,528	2,309,098	3,645,626
		비순응	167,917	620,682	856,042	806,562	1,023,959	1,427,244	2,451,203

9.2.7.2. 재발로 인한 비용

Monotherapy군과 동일하게 재발을 우울증으로 인한 정신과 입원, 응급실 방문, 자살 시도, 항우울제 복용 중단 6개월 이후 항우울제 재사용 중 하나의 사건이라도 발생한 경우로 정의하였다. 그런데 이때 정신과 입원이 발생한 경우와 항우울제를 재복용하기 시작하는 경우 모두 동일한 재발로 포함되지만 두 경우 소용되는 비용의 차이가 클 것으로 판단되어 본 연구에서는 입원을 동반하는 재발이 일어난 경우와 입원을 동반하지 않는 재발이 일어난 경우를 구분하여 재발의 비용을 추정하였다.

1) 입원을 동반하는 재발 여부

재발이 발생한 사람 중 각 Switching군별 입원을 동반하는 재발이 발생할 확률은 <표 9-42>과 같다. 입원이 있는 재발은 본 연구에서 정의한 4개의 조건 중 우울증으로 인한 정신과 입원이 있는 경우 해당하는 것으로 정의하였다. 그런데 한 사람에게 재발이 여러 번 반복하여 나타날 수 있으므로 예컨대 한 사람이 처음 재발에서는 우울증으로 정신과 입원과 자살시도가 나타나고, 두 번째 재발에서는 항우울제 복용 중단 6개월 이후에 항우울제 재사용이 나타났다고 가정하면, 해당 사람은 입원이 있는 재발과 입원이 없는 재발이 모두 일어난 경우가 된다. 따라서 재발이 일어난 발생자 수와 재발이 일어난 건수는 일치하지 않으며 재발이 일어난 건수가 발생자 수에 비해 많다. 4개의 사건으로 정의한 재발이 한번이라도 발생한 환자 수는 4,662명이었고, 입원이 있는 재발과 입원이 없는 재발이 일어난 건수는 4,806건이었다.

2) 재발 평균 건수

약효군별 순응여부에 따라 재발 평균 발생건수를 비교하였다(표 9-43). 입원이 있는 우울증 재발과 입원이 없는 재발 모두 모든 Switching군에서 비순응군에서 평균 재발 건수가 많은 것으로 나타났다.

3) 재발 건당 비용

입원이 있는 재발의 경우와 입원이 없는 재발의 경우 모두 Switching 군별로 다소 차이가 있었지만 순응군에서 전반적으로 높은 것으로 나타났다.

표 9-45. 입원을 동반한 재발 여부(3개월 순응도 기준)

구분		재발 발생수 (명)	입원이 있는 재발		입원이 없는 재발		합계 (단위: 건)	
			건	비율	건	비율		
TCA	TCA->TCA+Other	순응	138	31	22.46%	110	79.71%	141
		비순응	483	58	12.01%	440	91.10%	498
		total	621	89	14.33%	550	88.57%	639
	TCA->Other	순응	230	57	24.78%	182	79.13%	239
		비순응	841	122	14.51%	742	88.23%	864
		total	1,071	179	16.71%	924	86.27%	1,103
SSRI	SSRI->SSRI+Other	순응	352	105	29.83%	260	73.86%	365
		비순응	691	90	13.02%	624	90.30%	714
		total	1,043	195	18.70%	884	84.76%	1,079
	SSRI->Other	순응	149	41	27.52%	112	75.17%	153
		비순응	733	96	13.10%	656	89.50%	752
		total	882	137	15.53%	768	87.07%	905
NADs	NADs->NADs+Other	순응	127	37	29.13%	95	74.80%	132
		비순응	262	40	15.27%	231	88.17%	271
		total	389	77	19.79%	326	83.80%	403
	NADs->Other	순응	137	42	30.66%	100	72.99%	142
		비순응	519	69	13.29%	466	89.79%	535
		total	656	111	16.92%	566	86.28%	677
total	순응	1,133	313	27.63%	859	75.82%	1,172	
	비순응	3,529	475	13.46%	3,159	89.52%	3,634	
	total	4,662	788	16.90%	4,018	86.19%	4,806	

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 9-46. 재발 건수

구분			입원이 있는 재발		입원이 없는 재발	
			평균	표준편차	평균	표준편차
TCA	TCA->TCA+Other	순응	1,419	0.672	1,100	0.357
		비순응	1,793	0.951	1,152	0.424
		total	1,663	0.878	1,142	0.411
	TCA->Other	순응	1,579	1.101	1,132	0.589
		비순응	1,656	0.678	1,137	0.375
		total	1,631	0.834	1,136	0.425
SSRI	SSRI->SSRI+Other	순응	1,619	0.881	1,115	0.442
		비순응	1,800	0.950	1,128	0.388
		total	1,703	0.916	1,124	0.404
	SSRI->Other	순응	1,390	0.802	1,089	0.316
		비순응	1,677	0.900	1,159	0.427
		total	1,591	0.879	1,148	0.413
NADs	NADs->NADs+Other	순응	1,324	0.580	1,095	0.329
		비순응	1,875	0.883	1,156	0.439
		total	1,610	0.797	1,138	0.411
	NADs->Other	순응	1,476	0.671	1,120	0.383
		비순응	1,580	0.673	1,129	0.366
		total	1,541	0.671	1,127	0.369
total	순응	1,508	0.844	1,112	0.436	
	비순응	1,712	0.834	1,142	0.399	
	total	1,631	0.843	1,136	0.408	

표 9-47. 재발 건당 비용

구분			입원이 있는 재발		입원이 없는 재발	
			평균	표준편차	평균	표준편차
TCA	TCA->TCA+Other	순응	3,287,892	6,006,706	94,530	362,153
		비순응	2,836,551	3,187,347	133,412	674,897
		total	2,993,759	4,350,554	125,636	624,904
	TCA->Other	순응	2,719,800	2,988,891	215,247	864,329
		비순응	2,582,757	3,018,273	127,295	609,212
		total	2,626,397	3,001,227	144,619	667,593
SSRI	SSRI->SSRI+Other	순응	2,830,324	3,673,372	187,427	724,925
		비순응	3,038,291	3,818,942	109,199	421,599
		total	2,926,309	3,732,997	132,207	529,928
	SSRI->Other	순응	3,174,331	2,635,650	228,076	1,002,993
		비순응	2,045,937	2,103,312	101,448	460,840
		total	2,383,631	2,324,296	119,915	573,541
NADs	NADs->NADs+Other	순응	2,201,145	2,187,391	161,014	485,001
		비순응	2,442,688	3,297,707	96,164	280,820
		total	2,326,622	2,803,874	115,062	353,149
	NADs->Other	순응	2,199,235	2,106,841	151,634	598,456
		비순응	2,166,082	2,408,472	101,399	414,039
		total	2,178,626	2,289,242	110,275	451,896
total	순응	2,741,518	3,424,590	179,637	729,238	
	비순응	2,519,241	3,004,621	113,109	510,567	
	total	2,607,531	3,177,821	127,332	565,036	

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

4) 재발 비용 추정

앞서 계산한 입원을 동반하는 재발 여부, 재발 평균 건수, 재발 건당 비용을 활용하여 재발 비용을 추정하였다. 그 결과 6개의 Switching 군에서 모두 순응군에서 재발비용이 더 높은 것으로 나타났다. 재발비용이 가장 높은 군은 SSRI군에서 다른 NADs와 TCA 군을 함께 사용하는 군으로 Switching하는 군(SSRI+Other)이었다.

표 9-48. 재발 비용

구분			입원이 있는 재발비용	입원이 없는 재발비용	재발비용
TCA	TCA->TCA+Other	순응	1,047,876	82,885	1,130,760
		비순응	610,821	140,012	750,833
		total	713,436	127,077	840,513
	TCA->Other	순응	1,064,193	192,808	1,257,001
		비순응	620,599	127,699	748,298
		total	715,799	141,731	857,529
SSRI	SSRI->SSRI+Other	순응	1,366,898	154,353	1,521,252
		비순응	712,054	111,228	823,282
		total	931,915	125,954	1,057,869
	SSRI->Other	순응	1,214,270	186,703	1,400,974
		비순응	449,466	105,233	554,698
		total	588,953	119,863	708,816
NADs	NADs->NADs+Other	순응	848,940	131,880	980,820
		비순응	699,372	98,015	797,387
		total	741,306	109,728	851,034
	NADs->Other	순응	995,245	123,959	1,119,204
		비순응	454,838	102,791	557,629
		total	568,049	107,229	675,278

9.2.7.3. 비급여비용

본 연구에서는 비급여비용 추정을 위해 2008년 건강보험환자 진료비 실태조사 자료를 이용하였다. 해당 자료에서는 정신과 진료의 비급여비율을 의료기관 종별로 제시하고 있어 분석대상 기준을 충족하는 진료의 종별 비율을 적용하여 정신과의 비급여비율을 추정하였다.

표 9-49. 의료기관 종별 정신과 비급여비율

	건	비급여비율
종합전문병원	12,228	20.50%
종합병원	19,884	16.10%
병원	6,901	0.50%
의원	97,921	1.10%
		4.98%

9.2.7.4. 교통비용

의료기관 방문시 발생하는 환자의 교통비는 국민건강영양조사 2005년도 평균 편도 교통비 8,600원, 왕복 교통비 10,600원을 기준으로 하여 통계청의 2008년 교통부문 물가지수를 반영하여 2008년 비용으로 환산한 결과 입원, 외래 각각 9,099원과 11,215 원이었다. 이를 방문 1건당 왕복 교통비 외래 18,198원과 입원 22,430원으로 하였고, 심평원 데이터 분석을 통해 <표 9-50> ~ <표 9-51>에 제시한 바와 같이 각 군의 한 환자당 평균 외래 방문횟수와 입원횟수를 산출하여 1년간의 교통비를 계산한 결과 <표 9-52>과 같다.

표 9-50. 외래방문 횟수(Switching)

구분			순응도기간 (3개월) 외래방문 횟수			재발 기간 (9개월) 외래방문 횟수		
			환자수 (명)	평균값 (일)	표준편차 (일)	환자수 (명)	평균값 (일)	표준편차 (일)
TCA	TCA→TCA+Other	순응군	720	8.81	5.75	138	0.94	0.98
		비순응군	1,576	6.59	4.43	483	1.04	0.49
	TCA→Other	순응군	1,117	9.08	6.02	230	0.92	0.80
		비순응군	2,724	7.24	5.65	841	1.01	0.49
SSRI	SSRI→SSRI+Other	순응군	1,560	7.81	4.87	352	0.81	0.50
		비순응군	2,492	5.66	3.78	691	1.01	0.47
	SSRI→SSRI+Other	순응군	903	8.71	5.47	149	0.81	0.48
		비순응군	2,594	6.38	4.88	733	1.03	0.54
NADs	NADs→NADs+Other	순응군	645	8.24	5.25	127	0.78	0.47
		비순응군	964	6.17	4.54	262	0.99	0.45
	NADs→Other	순응군	734	8.57	5.26	137	0.80	0.51
		비순응군	1,792	6.79	5.48	519	0.99	0.44

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 9-51. 입원횟수(Switching)

구분		재발 기간 (9개월)의 입원			
		입원이 있는 재발 환자수 (명)	입원횟수 (건)	한 환자당 입원횟수 (건)	
TCA	TCA→TCA+Other	순응군	31	35	1.13
		비순응군	58	68	1.17
	TCA→Other	순응군	57	68	1.19
		비순응군	122	134	1.10
SSRI	SSRI→SSRI+Other	순응군	105	123	1.17
		비순응군	90	110	1.22
	SSRI→SSRI+Other	순응군	41	47	1.15
		비순응군	96	107	1.11
NADs	NADs→NADs+Other	순응군	37	39	1.05
		비순응군	40	48	1.20
	NADs→Other	순응군	42	46	1.10
		비순응군	69	78	1.13

표 9-52. 연간 교통비용(Switching)

구분		외래+입원 교통비용 (12개월)		
		재발이 있는 경우	재발이 없는 경우	
TCA	TCA→TCA+Other	순응군	202,757	160,291
		비순응군	165,218	119,970
	TCA→Other	순응군	208,760	165,228
		비순응군	174,776	131,812
SSRI	SSRI→SSRI+Other	순응군	183,211	142,151
		비순응군	148,695	102,979
	SSRI→SSRI+Other	순응군	198,968	158,478
		비순응군	159,828	116,110
NADs	NADs→NADs+Other	순응군	187,781	149,954
		비순응군	157,256	112,281
	NADs→Other	순응군	195,121	155,944
		비순응군	167,003	123,626

9.2.7.5. 시간비용

외래방문과 입원으로 인한 생산성손실을 측정하기 위해 2008년 통계청 고용형태별 임금 및 근로시간 자료를 사용하였다. 2008년의 월 급여액은 1,945천원이고 총 근로시간은 184.5시간이었다. 월 급여액을 총 근로시간으로 나누어 한시간당 비용을 계산한 결과 10,542원이 산출되었다. 외래는 반차를 사용하는 것으로 가정하여 4시간의 시간비용을 계산하였고, 입원은 1일 8시간으로 가정하여 산출하였다. 이에 2008년 통계청의 경제활동 참가율 61.5%를 적용하여 외래와 입원 각각 25,933원과 51,867원이 산출되었다.

이에 <표 9-50>의 외래방문 횟수를 곱하여 외래방문으로 인한 시간비용을 계산하였고, <표 9-53>의 평균 입원기간과 재발 환자 중 입원한 환자비율을 곱하여 입원으로 인한 시간비용을 산출하였다. 그 결과 각 군의 외래방문과 입원으로 인한 시간비용은 <표 9-54>과 같았다.

표 9-53. 입원기간과 비율

재발 기간 (9개월)입원			환자수 (명)	평균 입원기간 (일)	표준편차 (일)	재발 환자 중 입원한 환자비율
TCA	TCA→TCA+Other	순응군	31	18.8	25.2	22.46%
		비순응군	58	22.4	31.6	12.01%
	TCA→Other	순응군	57	16.1	19.1	24.78%
		비순응군	122	19.9	24.5	14.51%
SSRI	SSRI→SSRI+Other	순응군	105	19.9	34.0	29.83%
		비순응군	90	27.5	19.9	13.02%
	SSRI→SSRI+Other	순응군	41	23.5	28.6	27.52%
		비순응군	96	18.7	24.7	13.10%
NADs	NADs→NADs+Other	순응군	37	17.3	14.5	29.13%
		비순응군	40	24.9	37.2	15.27%
	NADs→Other	순응군	42	15.8	21.5	30.66%
		비순응군	69	16.8	16.6	13.29%

표 9-54. 연간 시간비용(Switching)

구분		외래+입원으로 인한 시간비용 (12개월)	
		재발이 있는 경우	재발이 없는 경우
TCA→TCA+Other	순응군	471,865	228,429
	비순응군	337,199	170,969
TCA→Other	순응군	466,553	235,466
	비순응군	363,728	187,845
SSRI→SSRI+Other	순응군	531,230	202,579
	비순응군	358,479	146,754
SSRI→SSRI+Other	순응군	581,911	225,847
	비순응군	319,337	165,467
NADs→NADs+Other	순응군	494,994	213,699
	비순응군	383,194	160,012
NADs→Other	순응군	494,314	222,235
	비순응군	317,804	176,179

9.2.8. 경제성분석 결과

앞에서 추정된 비용과 효과를 이용하여 비용효과분석을 시행한 결과 TCA군이 재발 1건을 예방할 확률이 가장 낮았고, 비용은 오히려 가장 높게 나타났다. 즉 TCA군은 SSRI와 NADs에 비해 효과는 낮는데 비해 비용이 높은 열등한 대안으로 분석되었다. NADs군이 세 약효군 중 가장 우울증 재발을 예방할 확률이 SSRI에 비해 높았지만 SSRI에 비해 치료비용의 증가가 높아 사회적 관점에서 고려한다면 SSRI가 가장 비용효과적인 우울증 치료대안으로 판단된다. 하지만 NADs와 SSRI의 효과의 차이가 매우 낮은 수준이므로 이 경우 점증적 비용만을 고려하는 비용최소화 분석이 더 타당한 것으로 판단된다. 이 경우 SSRI 대비 NADs가 우울증 재발 한 건을 예방하는데 약 66만원이 더 소요되는 것으로 분석되었다.

표 9-55. Switching군의 비용효과분석결과

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	3,341,806		0.7379		4,529,081	
NADs	4,002,296	660,489	0.7425	0.0046	5,390,448	142,838,848
TCA	4,148,330	146,035	0.7364	- 0.0061	5,633,109	(Dominated)

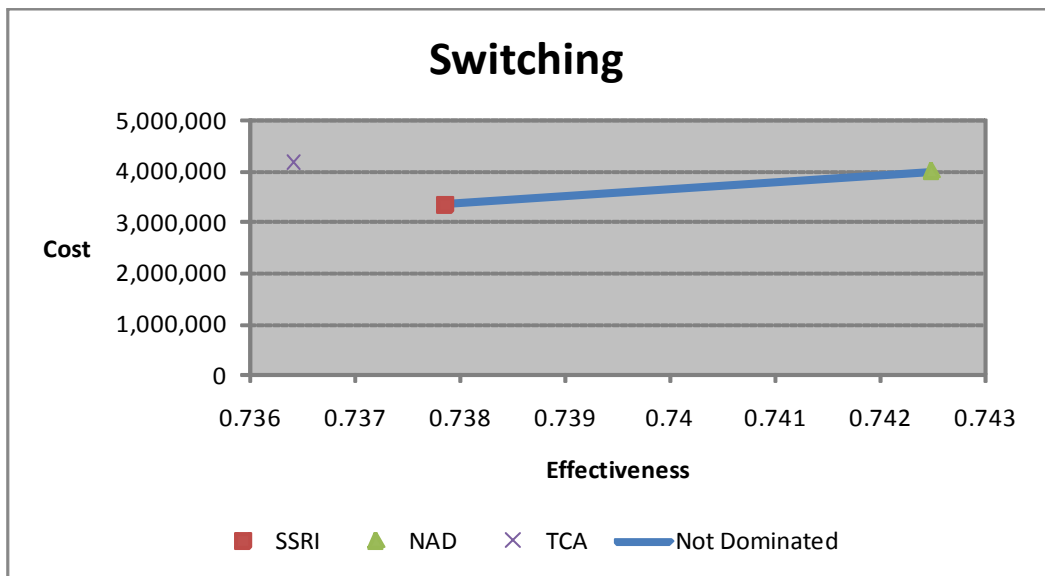


그림 9-17. 비용효과분석결과 (기본분석)

9.2.9. 민감도 분석

경제성분석에 반영된 여러 가지 가정들과 모수(parameter)에 대한 민감도 분석 수행을 통해 결과의 불확실성을 평가하고자 하였다.

9.2.9.1. 분석관점변경

본 연구는 사회적 관점에서 시행되었다. 사회적 관점에서 시행하기 위해 청구자료로 조사된 의료비용에 비급여 의료비용을 별도로 추정하였으며, 비의료직접비용으로 교통비용과 우울증으로 인해 외래 진료와 입원진료로 인해 환자들에게 발생한 시간비용을 추정하였다. 사회적 관점에서 경제성 분석을 수행하는 것이 최선이지만 이로 인해 추가적으로 가정이 필요하였다. 이에 본 연구에서는 청구자료만으로 경제성분석을 수행하는 보험자 관점 (healthcare system perspective excluding unobservable out-of-pocket payment)에서 평가를 수행하였다.

표 9-56. Switching군의 민감도분석결과(보험자관점)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	2,803,010		0.7379		3,798,861	
NADs	3,446,153	643,144	0.7425	0.0046	4,641,414	139,087,744
TCA	3,539,828	93,674	0.7364	- 0.0061	4,806,810	(Dominated)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

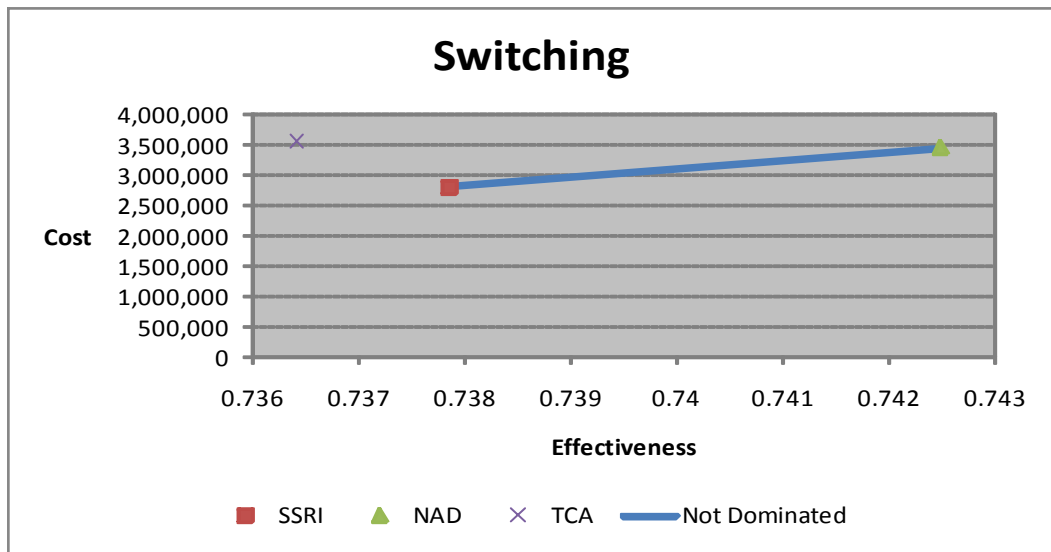


그림 9-18. 민감도분석결과 (관점변경)

그 결과 사회적 관점에 비해 SSRI 대비 NADs의 점증적 비용과 점증적 비용효과비가 다소 낮아졌지만 여전히 사회적 관점에서 다른 임상적 요인이 동일한 경우에서 NADs를 우울증 치료시 첫 대안으로 선택하는 것은 타당하지 않은 것으로 보인다.

9.2.9.2. 의료기관 종별

우울증의 치료 패턴이 의료기관 종별로 다를 것이라는 임상자문의견에 따라 본 연구에서는 의료기관 종별로 순응도 확률을 추정해보았다.

표 9-57. 의료기관 종별에 따른 순응확률

		비순응	순응	순응확률
종합전문+종합	TCA->TCA+Other	104	94	47.47%
	TCA->Other	788	507	39.15%
	SSRI->SSRI+Other	588	507	46.30%
	SSRI->Other	696	381	35.38%
	NADs->NADs+Other	304	259	46.00%
	NADs->Other	543	327	37.59%
	총합	3,023	2,075	40.70%
병원+의원	TCA->TCA+Other	1,472	626	29.84%
	TCA->Other	1,936	610	23.96%
	SSRI->SSRI+Other	1,904	1,053	35.61%
	SSRI->Other	1,898	522	21.57%
	NADs->NADs+Other	660	386	36.90%
	NADs->Other	1,249	407	24.58%
	총합	9,119	3,604	28.33%

의료기관 종별에 무관하게 모두 처음 투여약물을 계속 유지하면서 다른 약효군의 약물을 함께 사용하는 군이 완전히 다른 약효군의 약물로 변경하는 군에 비해 순응확률이 높은 것으로 나타났다. 또한 종합전문요양기관 및 종합병원에서 우울증을 치료받은 환자들이 병원 이하군에 비해 순응확률에 비해 전체적으로 높았다.

의료기관 종별로 구분하였지만 모두 비순응군에서 우울증의 재발률이 순응군에 비해 더 높은 것으로 나타났으며, 전체적으로 병원이하군에서의 재발률이 높은 것으로 분석되었다. 민감도 분석에서도 비순응군의 재발률을 약효군간의 구별을 두지 않고 모두 동일하다고 보고 종합전문 및 종합병원 이상에서의 비순응군 재발률은 28.22%, 병원 및 의원에서는 29.35%로 가정하고 분석을 시행하였다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 9-58. 의료기관 종별에 따른 재발률

		순응군	비순응군
종합전문+종합	TCA->TCA+Other	21.28%	28.85%
	TCA->Other	18.54%	30.71%
	SSRI->SSRI+Other	20.71%	26.53%
	SSRI->Other	17.06%	26.29%
	NADs->NADs+Other	20.46%	26.97%
	NADs->Other	18.04%	29.47%
	총합	19.08%	28.22%
병원+의원	TCA->TCA+Other	18.85%	30.77%
	TCA->Other	22.30%	30.94%
	SSRI->SSRI+Other	23.46%	28.10%
	SSRI->Other	16.09%	28.98%
	NADs->NADs+Other	19.17%	27.27%
	NADs->Other	19.16%	28.74%
	총합	20.45%	29.35%

1) 종합병원 이상 대상

표 9-59. Switching군의 민감도분석결과(종합병원이상)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	3,469,381		0.7548		4,596,701	
NADs	4,128,887	659,506	0.7551	0.0003	5,468,243	2,114,489,448
TCA	4,427,007	298,120	0.7538	- 0.0012	5,872,575	(Dominated)

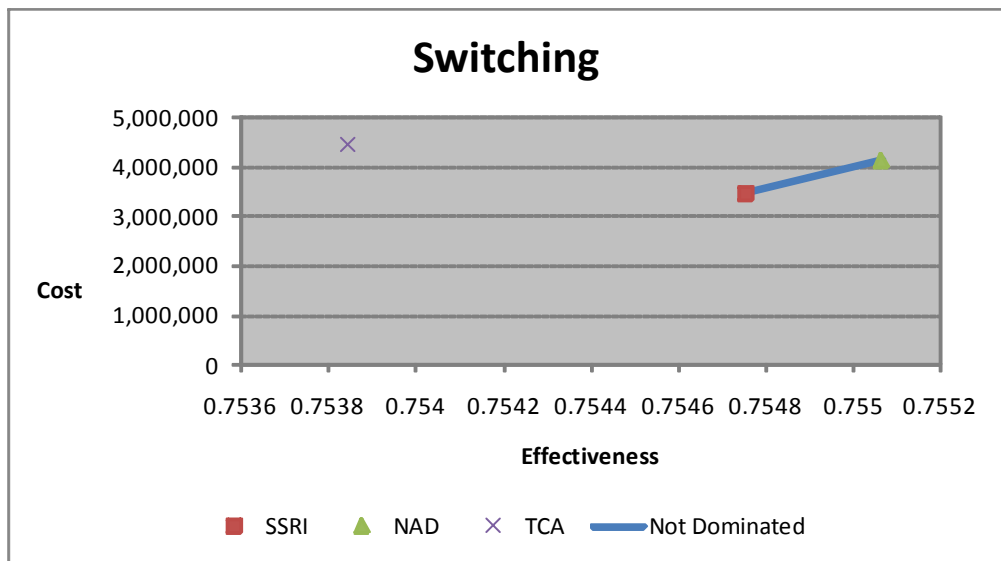


그림 9-19. Switching군의 민감도분석결과(종합병원이상)

종합전문요양기관 및 종합병원만을 대상으로 비용효과분석을 수행한 결과 역시 SSRI를 우울증 치료시 처음 시작하는 약물로 사용하는 군이 가장 효과도 좋고 비용도 낮은 것으로 분석되었다. 또한 NAD와 SSRI의 효과의 차이가 0.0003에 불과한 매우 낮은 수준이므로 비용최소화 분석이 오히려 더 적절한 분석 방법일 수 있다. 이 경우 NADs가 SSRI에 비해 우울증 재발 한건을 예방하는데 약 66만원이 더 소요되는 것으로 분석되었다. 따라서 비용최소화 분석, 비용효과분석 결과 모두에서 임상적으로 약물간 대체가 가능하다면 SSRI가 가장 비용효과적인 대안으로 판단된다.

2) 병원이하

병원 및 의원만을 대상으로 비용효과분석을 수행한 결과 효과는 NADs를 우울증 치료시 처음 약물로 사용하는 것이 가장 높았지만 이 경우 점증적 비용효과비는 1억원이 넘는 수준으로 사회적 관점에서 이를 비용효과적인 치료대안으로 보기에는 어렵다. 이는 NAD와 SSRI의 효과의 차이가 매우 작아 ICER가 매우 커지게 된 결과이다. 따라서 비용최소화 분석이 오히려 더 적절한 방법일 수 있고 이 경우 NADs가 SSRI에 비해 우울증 재발 한건을 예방하는데 약 65만원이 더 소요되는 것으로 분석되었다. 따라서 우울증 치료시 NADs와 SSRI가 대체가능한 약물인 경우 SSRI로 우울증 치료를 시작하는 것이 가장 비용 효과적이라고 판단된다.

표 9-60. Switching군의 민감도분석결과(병원이하)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	3,291,846		0.7310		4,503,161	
NADs	3,934,408	642,563	0.7364	0.0054	5,342,631	118,773,061
TCA	4,088,915	154,507	0.7288	- 0.0076	5,610,521	(Dominated)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

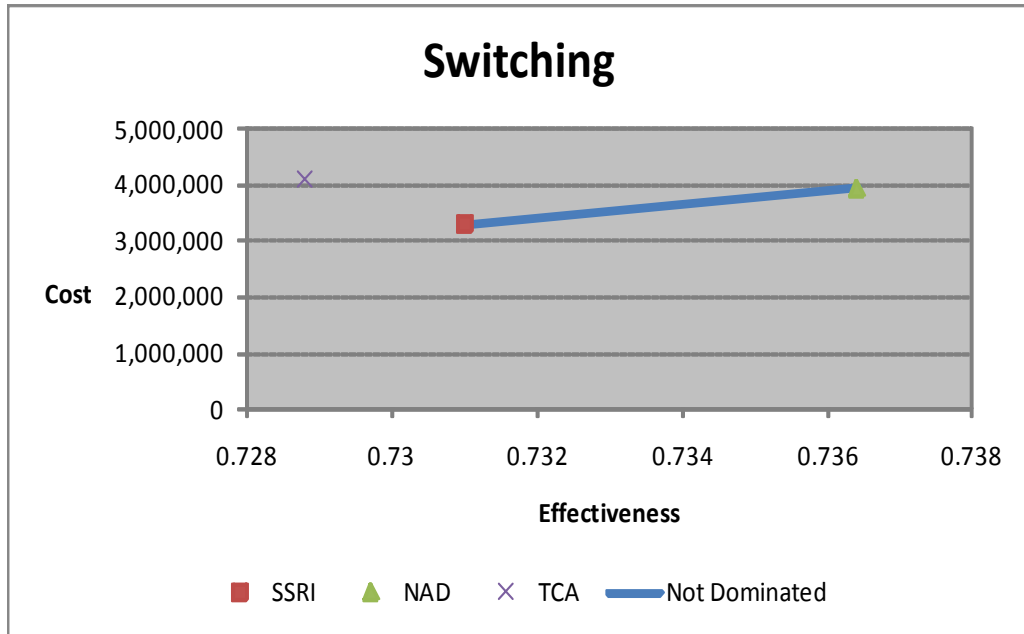


그림 9-20. Switching군의 민감도분석결과(병원이하)

9.2.9.3. 정신요법

우울증의 치료에서 약물치료와 정신요법을 병행한 경우 약물치료의 순응도가 높아지고 치료효과가 좋다는 정신요법(8장) 연구결과에 따라 본 연구에서는 정신요법 4회를 기준으로 순응도 및 재발 확률을 추정하여 이를 이용한 민감도 분석을 수행하였다.

표 9-61. 정신요법병행(4회 기준)에 따른 순응확률

	4회 미만 순응확률	4회 이상 순응확률
TCA→TCA+Other	28.87%	54.75%
TCA→Other	26.63%	47.76%
SSRI→SSRI+Other	35.49%	56.94%
SSRI→Other	23.67%	44.69%
NADs→NADs+Other	37.91%	57.14%
NADs→Other	27.04%	46.72%
전체	29.37%	51.25%

약물치료와 함께 정신요법 치료를 4회 이상 병행군에서의 순응확률이 그렇지 않은 군에 비해 순응확률이 높았다.

정신요법을 병행한 것에 따라 순응여부에 따른 재발률을 확인한 결과 정신요법을 4회 이상 병행한 군의 재발률이 그렇지 않은 군에 비해 우울증 재발률이 높은 것으로 나타났다.

표 9-62. 정신요법 병행(4회 기준)에 따른 재발률

	4회 미만		4회 이상	
	순응군	비순응군	순응군	비순응군
TCA→TCA+Other	19.87%	30.89%	15.70%	27.00%
TCA→Other	21.02%	31.35%	18.78%	25.75%
SSRI→SSRI+Other	22.65%	27.77%	22.22%	27.35%
SSRI→Other	16.55%	28.42%	16.25%	26.26%
NADs→NADs+Other	18.11%	27.20%	27.88%	26.92%
NADs→Other	19.09%	28.96%	16.53%	28.99%
전체	20.00%	29.26%	19.75%	26.92%

1) 정신요법 4회 미만

표 9-63. Switching군의 민감도분석결과(4회 미만)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	3,296,068		0.7339		4,490,995	
NADs	3,962,415	666,347	0.7406	0.0067	5,349,937	99,177,037
TCA	4,099,348	136,933	0.7313	-0.0094	5,605,748	(Dominated)

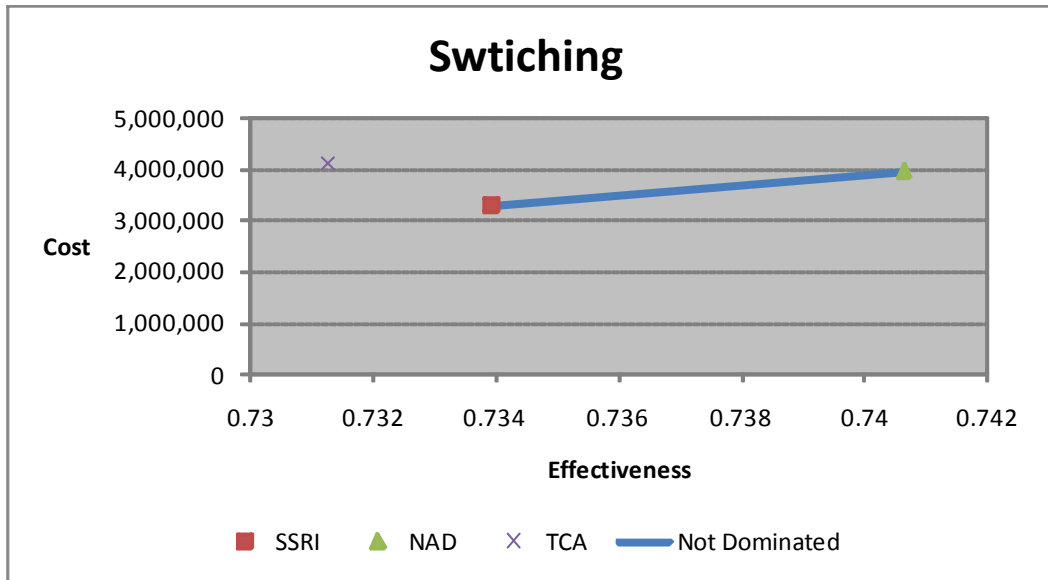


그림 9-21. Switching군의 민감도분석결과(정신요법 4회 미만)

항우울제 복용과 정신요법을 병행한 환자들 중 정신요법의 병행횟수가 4회 미만인 군을 대상으로 민감도분석을 수행한 결과에서도 기본분석과 일관된 결과가 나타났다. 비용최소화 분석시 SSRI 대비 NADs의 점증적 비용은 66만원 수준이며 비용-효과 분석시에는 점증

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

적 비용효과비는 9,900만원으로 SSRI가 가장 비용효과적인 결과는 여기서도 일관되었다.

2) 정신요법 4회 이상

정신요법을 4회 이상받은 환자를 대상으로 민감도분석을 수행한 결과 NADs은 오히려 세 약효군 중 우울증 치료시 처음 시작하는 약물로 사용할 경우 가장 효과적이지 않은 것으로 분석되었다. TCA로 우울증 치료를 시작하는 경우가 효과는 가장 좋지만 오히려 치료 비용이 더 높은 것으로 나타났다. 이는 재발의 확률이 높고 재발발생시 비용이 많이 발생하기 때문일 것이다. 따라서 이 경우에서도 우울증 치료시 약물요법을 시행한다면 SSRI로 시작하는 것이 비용효과적인 대안으로 분석되었다.

표 9-64. Switching군의 민감도분석결과(4회 이상)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	3,642,596		0.7673		4,747,576	
NADs	4,329,274	686,678	0.7583	- 0.0089	5,709,041	(Dominated)
TCA	4,574,035	931,439	0.7781	0.0109	5,878,359	85,765,497

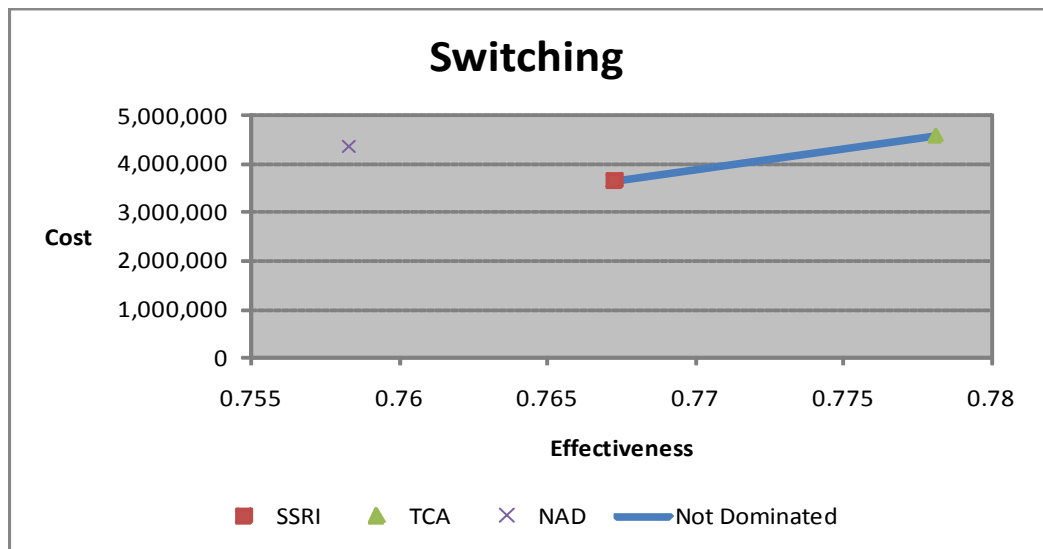


그림 9-22. Switching군의 민감도분석결과(정신요법 4회 이상)

9.2.9.4. 순응도

순응도가 현재 수준의 2배 수준까지 증가한다는 가정하에 민감도 분석을 수행한 결과는 SSRI가 가장 비용-효과적이라는 기본분석의 결과와 일관되었다.

표 9-65. Switching군의 민감도분석결과(순응도 2배)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	3,942,475		0.7663		5,144,748	
NADs	4,650,718	708,244	0.7756	0.0092	5,996,605	76,583,201
TCA	4,792,007	141,288	0.7634	- 0.0121	6,276,873	(Dominated)

모든 약효군의 항우울제를 모두 100%로 순응하여 복용한 결과 NADs가 SSRI에 비해 효과가 좋지만 비용의 증가 역시 있으며 이때 계산된 점증적 비용효과비가 사회적 관점에서 판단할 때 매우 높다. 따라서 순응도를 100%로 가정한다고 해도 SSRI가 가장 비용효과적인 치료대안으로 판단된다.

표 9-66. Switching군의 민감도분석결과(순응도 100% 가정)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	4,431,893		0.8025		5,522,798	
NADs	5,201,601	769,708	0.8094	0.0069	6,426,553	111,233,745
TCA	5,623,222	421,621	0.7994	- 0.0100	7,034,193	(Dominated)

9.2.9.5. 입원이 있는 재발만으로 제한

본 연구에서는 재발을 우울증으로 인한 정신과 입원, 응급실 방문, 자살 시도, 항우울제 중단 후 6개월 이후 항우울제를 재복용하기 시작한 경우 중 하나라도 해당하면 재발로 정의하였다. 하지만 앞서 언급하였듯이 입원을 동반하는 재발과 항우울제를 새로 복용하는 정도의 재발의 중증도는 매우 큰 차이를 보인다. 따라서 민감도 분석으로 입원이 있는 재발만으로 제한하여 비용효과분석을 시행해보았다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 9-67. Switching군의 민감도분석결과(입원이 있는 재발만으로 제한)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	3,260,855		0.9543		3,416,953	
NAD	3,923,119	662,263	0.9543	- 0.0001	4,111,132	(Dominated)
TCA	4,072,860	812,005	0.9583	0.0039	4,250,246	205,684,875

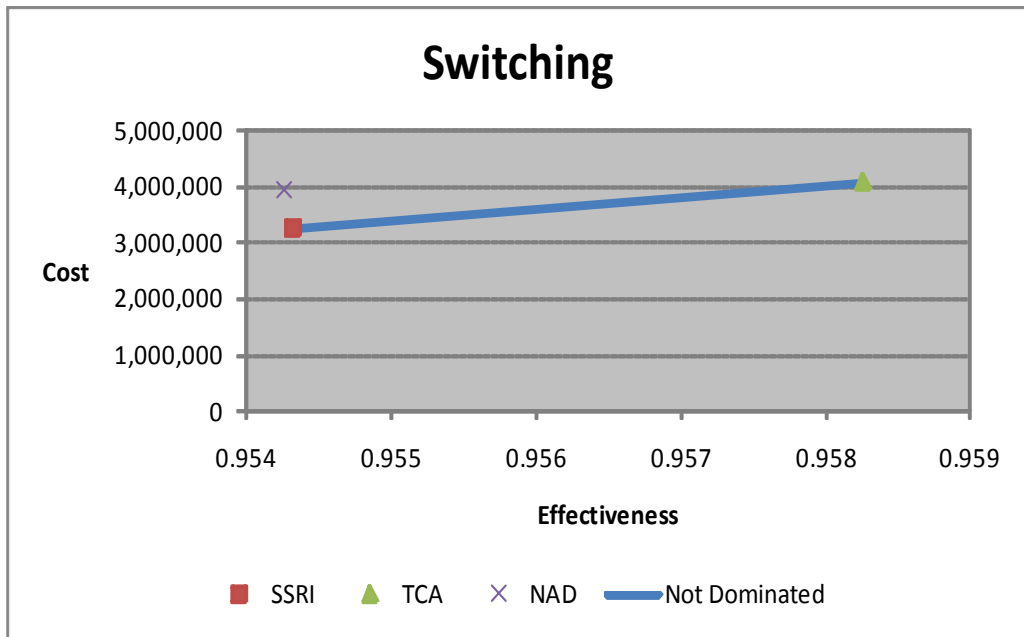


그림 9-23. 민감도분석결과(입원이 있는 재발만으로 제한)

입원이 동반된 재발이 있는 경우만으로 제한하였을 때 가장 효과적인 약물과 비용효과적인 약물은 SSRI군이었다.

9.2.9.6. 입원이 없는 재발만으로 제한

표 9-68. Switching군의 민감도분석결과(입원이 없는 재발만으로 제한)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	3,121,188		0.7754		4,025,082	
NAD	3,821,382	700,194	0.7794	0.0040	4,902,734	174,856,735
TCA	3,943,733	122,351	0.7659	- 0.0136	5,149,310	(Dominated)

입원이 동반되지 않은 재발이 있는 경우만으로 제한하였을 때 가장 효과적인 약물과 비용효과적인 약물은 SSRI군이었다.

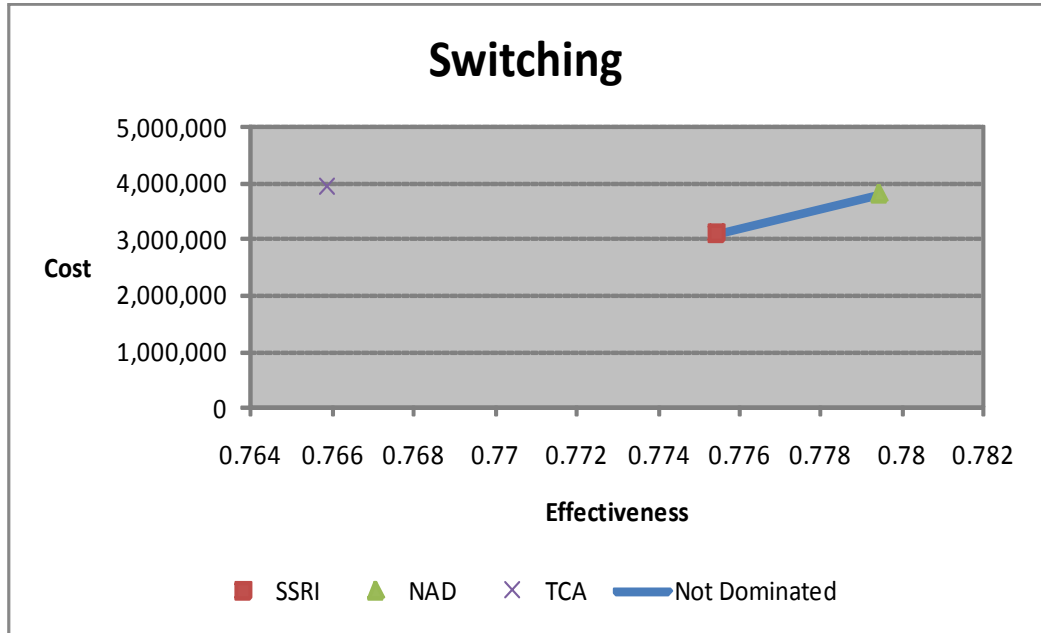


그림 9-24. 민감도분석결과(입원이 없는 재발만으로 제한)

9.2.9.7. 확률적 민감도 분석

확률적 민감도 분석을 위해 순응도 확률과 재발확률은 beta 분포를 정의하고, 재발비용은 Gamma 분포를 정의하여 10만 번의 Monte Carlo Simulation 분석을 시행하였다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

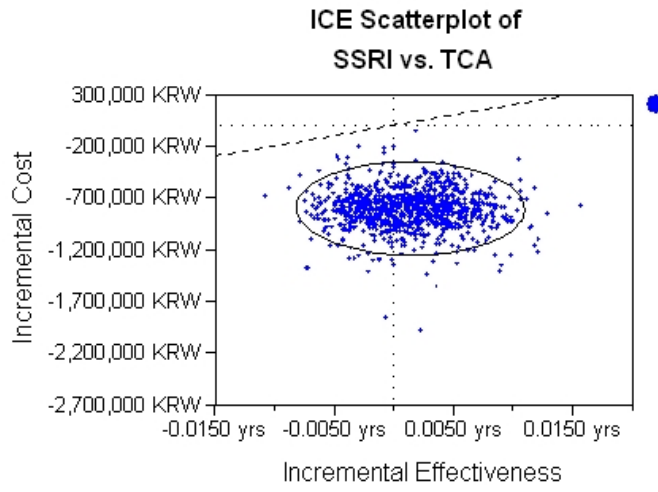


그림 9-25. ICE Scatterplot (TCA 대비 SSRI)

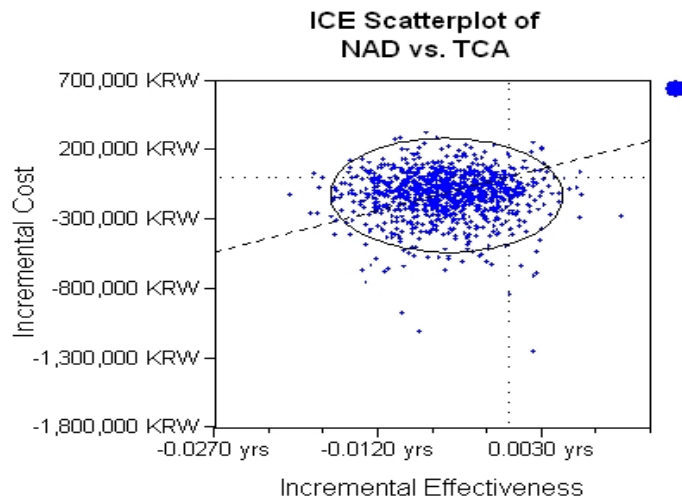


그림 9-26. ICE Scatterplot (TCA 대비 NADs)

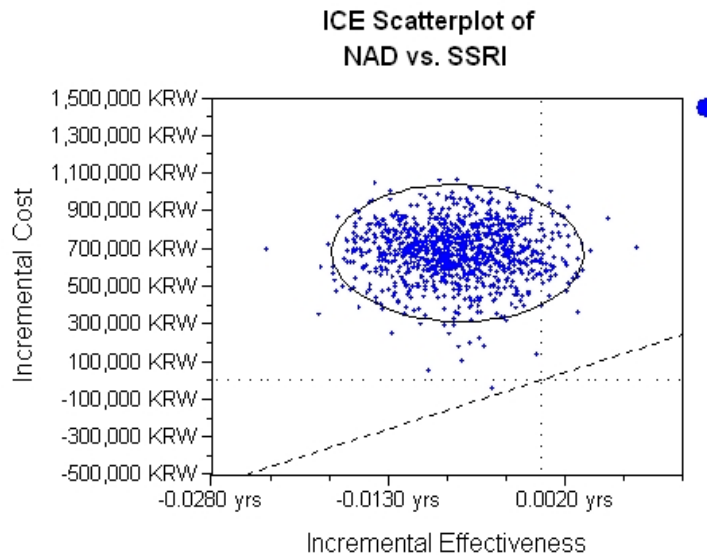


그림 9-27. ICE Scatterplot (SSRI 대비 NADs)

확률적 민감도 분석결과, 우울증 치료시작시 SSRI를 TCA에 비해 비용효과적인 치료대안으로 평가하는데 불확실성이 매우 낮은 것으로 나타났다(그림 9-25). 반면 NADs와 SSRI가 치료대안으로 고려되는 경우에 NADs는 SSRI에 비해 비용효과적인 치료대안일 확률이 매우 낮은 것으로 분석되었다(그림 9-27). 암묵적인 비용효과성의 판단기준하에서 SSRI가 가장 비용효과적인 치료대안으로 판단된다(그림 9-28).

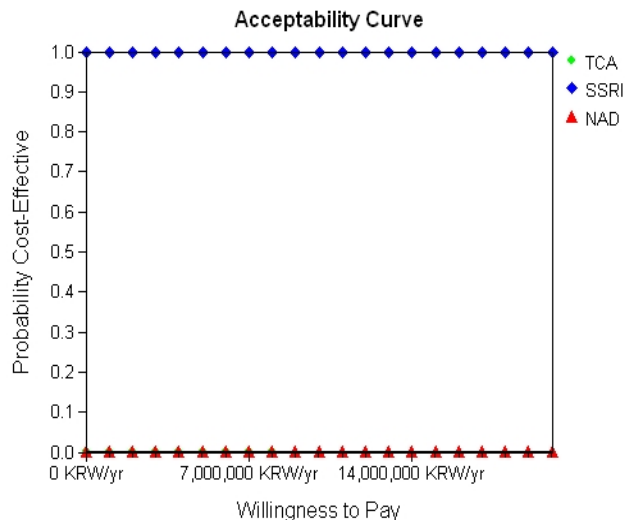


그림 9-28. 비용효과 수용곡선 (Switching군)

9.3. 치료경로를 모두 고려한 경제성분석모형

앞서 분석하였던 Monotherapy군과 Switching군을 한 모형 안에서 모든 치료경로를 포함하여 경제성 분석을 수행하고자 한다.

9.3.1. 분석대상

우울증 환자는 정신과 방문을 3회 이상한 사람으로 조작적으로 정의하였으며, 우울증 신환을 정의하기 위해서 최근 6개월 이내 우울증 치료를 위해 항우울제 처방 또는 우울증으로 의료기관 방문이 없는 사람으로 제한하였다. 또한 본 연구에서는 여러 항우울제를 하나 군만 사용한 Monotherapy군과 다른 군으로 바뀌가면서 복용한 Switching군을 모두 분석대상자로 선정하였다. 해당 조건을 충족하는 환자군은 66,838명이었다.

9.3.2. 분석방법

경제성분석은 우울증 신환자를 대상으로 약물치료경로에 따라 3개월의 약물 투약기간 동안 항우울제 복용에 순응여부와 순응여부에 따른 재발률을 이용하였다.

9.3.3. 모형의 개요

9.3.3.1. 분석모형

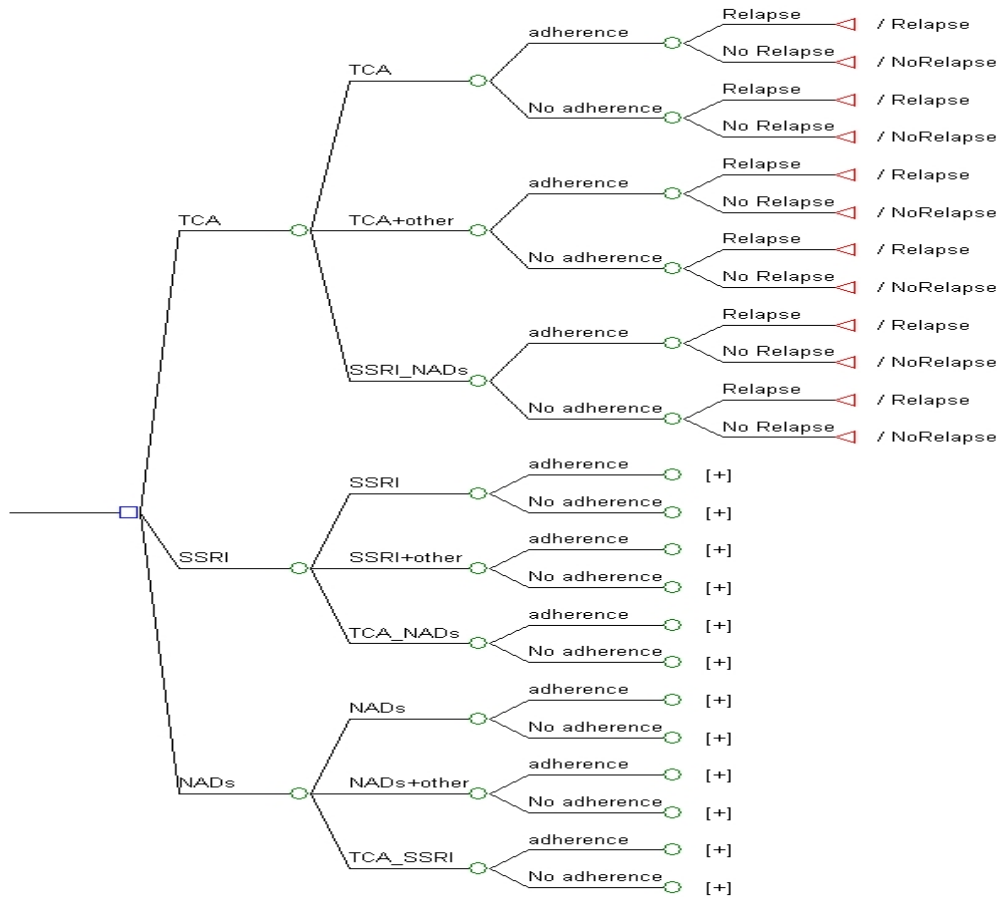


그림 9-29. 모든 치료경로를 반영한 분석모형

본 연구에서 3개월 동안 항우울제 변경없이 하나의 계열만 지속적으로 사용한 환자과 변경한 환자 모두를 대상으로 각 약효군별로 순응여부, 재발여부를 이용하여 항우울제 치료경로에 따른 경제성을 분석하고자 한다. 이 분석모형에서 효과는 우울증의 재발을 예방하는 것이다.

9.3.3.2. 분석기간

약물복용기간인 3개월 동안 순응여부를 확인하고, 약물 복용기간이 종료된 3개월 이후

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

재발이 일어난 경우 재발의 에피소드가 최대 9회까지 일어난 환자가 있었다. 에피소드는 요양개시일 기준으로 한 달 안에 일어난 경우를 같은 에피소드로 정의하였으므로 재발을 파악하는 기간은 9개월로 전체 분석기간은 1년이 된다.

9.3.3.3. 모수 추정

치료경로를 모두 고려한 경제성분석모형의 모수는 앞서 Monotherapy군과 Switching군에서 추정한 확률과 비용항목에 기초하였다. 다만 Switching군의 경우 Switching 이전의 약물 및 치료비용이 발생할 수 있으므로 이를 추가적으로 반영하였다.

1) 첫 번째 Switching까지의 시간 및 소요비용

Switching군인 17,821명의 Switching까지의 시간은 평균 29.48일(표준편차 23.57일)로 분석되었다. 이를 Switching의 패턴별로 확인하면 아래와 같다.

표 9-69. 약효군별 Switching까지의 평균기간

	대상자 수	평균값	표준편차
TCA	6,137	28.38	22.92
SSRI	7,549	30.24	24.04
NADs	4,135	29.73	23.62

SSRI가 Switching까지 기간이 평균 30.24일로 가장 길었으며, TCA가 28.38일로 가장 짧았다. 이러한 차이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.0001$).

표 9-70. Switching 패턴별 Switching까지의 평균기간

	대상자 수	평균값	표준편차
TCA→TCA+Other	2,296	27.38	22.71
TCA→Other	3,841	28.98	23.02
SSRI→SSRI+Other	4,052	29.98	23.54
SSRI→Other	3,497	30.55	24.60
NADs→NADs+Other	1,609	29.32	22.76
NADs→Other	2,526	29.99	24.15

해당 기간동안의 소요되는 비용을 모든 경로를 고려하는 모형에서는 Monotherapy군과 Switching군과는 달리 별도로 추가해주어야 한다. 이 때 해당 비용은 TCA, SSRI,

NADs 항우울제로 시작하였으나 약효가 없을 때 다른 군의 약물을 추가하거나 다른 군으로 완전히 변경하는 경우에 한해서만 발생하는 비용으로 Switching 패턴에 따라 추정된 비용은 아래 표와 같다.

표 9-71. Switching 패턴별 Switching까지의 소요비용

	대상자 수	평균값	평균	표준편차
TCA->TCA+Other	2,296	27.38	525,048	1,304,902
TCA->Other	3,841	28.98	574,315	1,734,679
SSRI->SSRI+Other	4,052	29.98	587,966	1,876,024
SSRI->Other	3,497	30.55	562,111	1,539,945
NADs->NADs+Other	1,609	29.32	495,637	904,359
NADs->Other	2,526	29.99	527,617	1,919,695

2) 비순응군의 재발확률 추정

각 약물군별로 약물에 순응하지 않은 상태에서 일어나는 재발은 약물의 효과로 가정하는 것이 타당하지 않아 본 연구에서는 Monotherapy군과 Switching군 전체를 대상으로 비순응군에서의 재발확률을 추정하였다.

표 9-72. 비순응군의 재발확률 추정

	비순응한 전체 대상자수	재발	재발확률	입원이 있는 재발 확률	입원이 없는 재발확률
Monotherapy군	35,225	10,030	28.47%	3.66%	25.49%
Switching군	12,142	3,529	29.06%	3.91%	26.02%
전체	47,397	13,559	28.61%	3.73%	25.62%

표 9-73. 비순응군의 재발확률 추정(종합병원 이상)

	비순응한 전체 대상자수	재발	재발확률
Monotherapy군	6,983	1,736	24.86%
Switching군	3,023	853	28.22%
전체	10,006	2,589	25.87%

표 9-74. 비순응군의 재발확률 추정(병원 이하)

	비순응한 전체 대상자수	재발	재발확률
Monotherapy군	28,272	8,208	29.03%
Switching군	9,119	2,676	29.35%
전체	37,391	10,884	29.11%

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 9-75. 비순응군의 재발확률 추정(정신요법 4회 미만)

	비순응한 전체 대상자수	재발	재발확률
Monotherapy군	32,329	9,264	28.66%
Switching군	11,150	3,262	29.26%
전체	43,479	12,526	28.81%

표 9-76. 비순응군의 재발확률 추정(정신요법 4회 이상)

	비순응한 전체 대상자수	재발	재발확률
Monotherapy군	2,926	680	23.24%
Switching군	992	267	26.92%
전체	3,918	947	24.17%

표 9-77. 비순응군의 재발확률 추정(입원이 있는 재발로만 제한)

	비순응한 전체 대상자수	재발	재발확률
Monotherapy군	35,225	1,292	3.67%
Switching군	12,142	475	3.91%
전체	47,397	1,767	3.73%

표 9-78. 비순응군의 재발확률 추정(입원이 없는 재발로만 제한)

	비순응한 전체 대상자수	재발	재발확률
Monotherapy군	35,225	8,985	25.51%
Switching군	12,142	3,159	26.02%
전체	47,397	12,144	25.62%

9.3.4. 경제성분석 결과

각 약효군별 모든 치료경로를 반영한 모형을 이용한 경제성분석결과 효과는 TCA, SSRI, NADs순으로 높은 것으로 나타났다. 비용은 SSRI, TCA, NADs군으로 나타나, TCA는 SSRI에 비해 효과는 낮지만 비용은 높은 열등한 대안으로 분석되었고, TCA 대비 NADs의 비용효과성을 검토한 결과 점증적 비용효과비가 2,996,777만원 수준으로 NADs가 TCA 대비 비용효과적인 것으로 나타났다. 또한 NADs의 경우는 SSRI에 비해 효과는 높지만 그 차이가 매우 낮아 SSRI 대비 점증적 비용효과비는 20억이 넘는 매우 높은 수준이었다. 이 경우 효과의 차이가 매우 적기 때문에 효과가 동일하다고 가정하고 비용 최소화 분석의 접근이 오히려 더 적절할 수 있다. SSRI 대비 NADs를 선택할 경우 우울증 재발 한건을 예방하는데 약 63만원이 더 소요되는 것으로 분석되었다.

표 9-79. 모든 치료경로를 고려한 경우 비용효과분석결과(기본분석)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	1,569,361		0.7551		2,078,320	
TCA	2,045,915	476,554	0.7133	- 0.0418	2,868,079	(Dominated)
NADs	2,204,225	634,864	0.7554	0.0003	2,917,866	2,027,042,243

표 9-80. 모든 치료경로를 고려한 경우 비용효과분석결과(기본분석)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
TCA	2,045,915		0.7133		2,868,079	
NADs	2,204,225	158,310	0.7554	0.0421	2,917,866	3,760,333

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

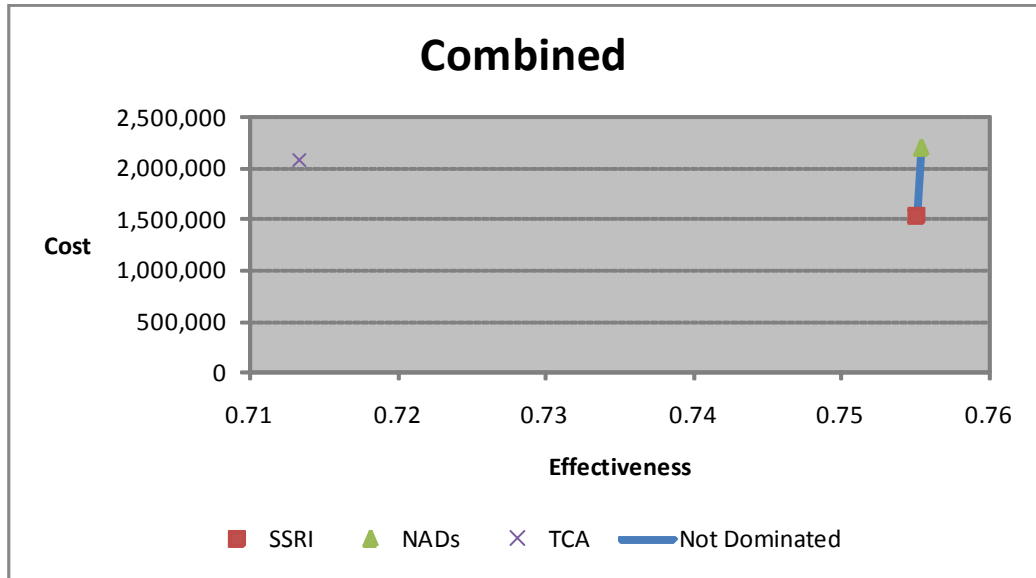


그림 9-30. 비용효과분석결과(기본분석)

9.3.5. 민감도 분석

9.3.5.1. 분석관점변경

분석관점을 사회적 관점에서 보험자 관점으로 변경한 경우 여전히 NADs가 SSRI에 비해 효과는 좋지만 점증적 비용효과비가 18억 원의 수준으로 매우 높게 분석되었다. 기본 분석에서와 같이 SSRI와 NADs간의 효과의 차이가 0.0003으로 매우 낮아 점증적 비용효과비가 매우 크게 분석되는 것이다. 따라서 비용최소화 분석의 접근이 오히려 더 타당할 수 있으며 이 경우 SSRI 대비 NADs가 우울증 재발 한건을 예방하는데 약 57만원이 더 소요되는 것으로 분석되었다. 기본분석과 동일하게 우울증의 약물치료를 고려한다면 SSRI를 처음으로 시작하는 것이 가장 비용효과적일 것으로 판단된다.

표 9-81. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(보험자 관점)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	1,174,967		0.7551		1,556,020	
TCA	1,584,240	409,274	0.7133	-0.0418	2,220,878	(Dominated)
NADs	1,747,697	572,730	0.7554	0.0003	2,313,532	1,828,656,320

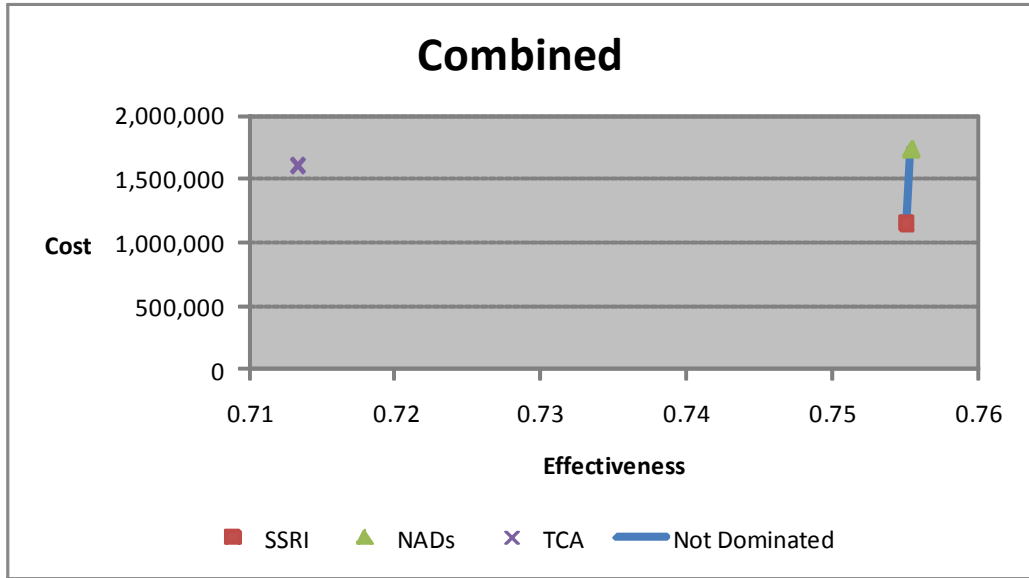


그림 9-31. 민감도분석 결과(보험자관점)

9.3.5.2. 의료기관 종별

1) 종합병원 이상

종합병원 이상으로 제한하여 추정된 순응확률과 재발확률을 적용하여 민감도 분석을 시행한 결과 SSRI가 TCA, NADs에 비해 우수한 대안으로 분석되었다.

표 9-82. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(종합병원이상)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	1,602,939		0.7755		2,066,889	
TCA	2,124,639	521,700	0.7627	-0.0128	2,785,680	(Dominated)
NADs	2,246,305	643,366	0.7730	-0.0025	2,905,996	(Dominated)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

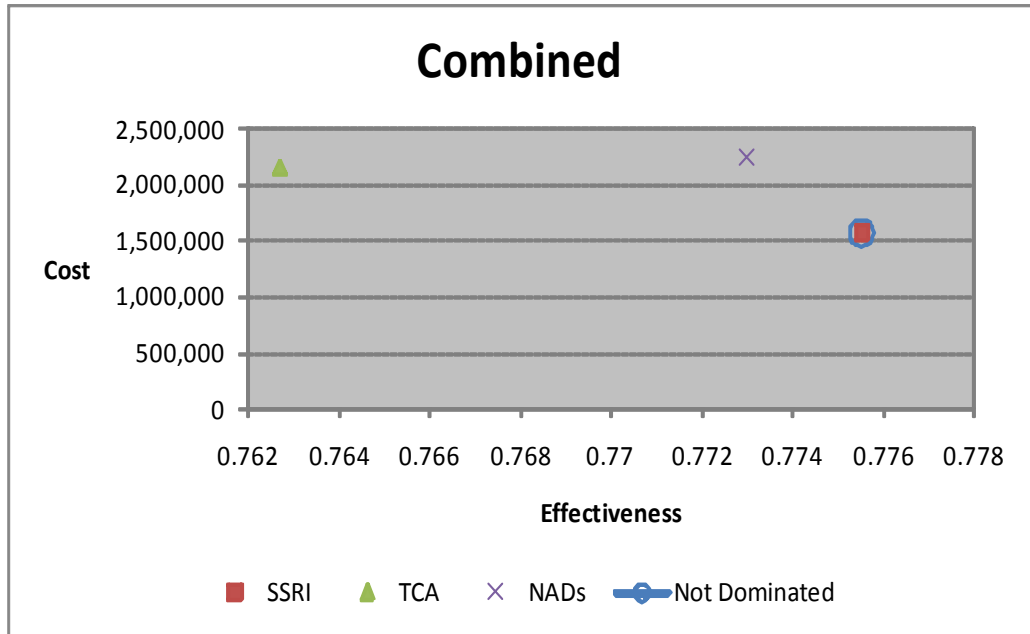


그림 9-32. 민감도분석 결과(종합병원이상)

2) 병원이하

병원과 의원으로 분석대상을 제한하여 추정된 순응률과 재발확률을 적용하여 민감도 분석을 시행한 결과 TCA는 SSRI에 비해 열등한 대안이었으며 NADs는 SSRI에 비해 효과는 우수하지만 그 개선의 크기가 크지 않아 우울증 치료시 SSRI를 첫 대안으로 고려하는 것이 타당할 것으로 보인다. 이는 기본분석결과와 일관된 결과이다.

표 9-83. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(병원이하)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	1,566,948		0.7332		2,137,074	
TCA	2,013,854	446,906	0.7255	-0.0077	2,775,706	(Dominated)
NADs	2,190,941	623,993	0.7379	0.0047	2,968,960	131,985,288

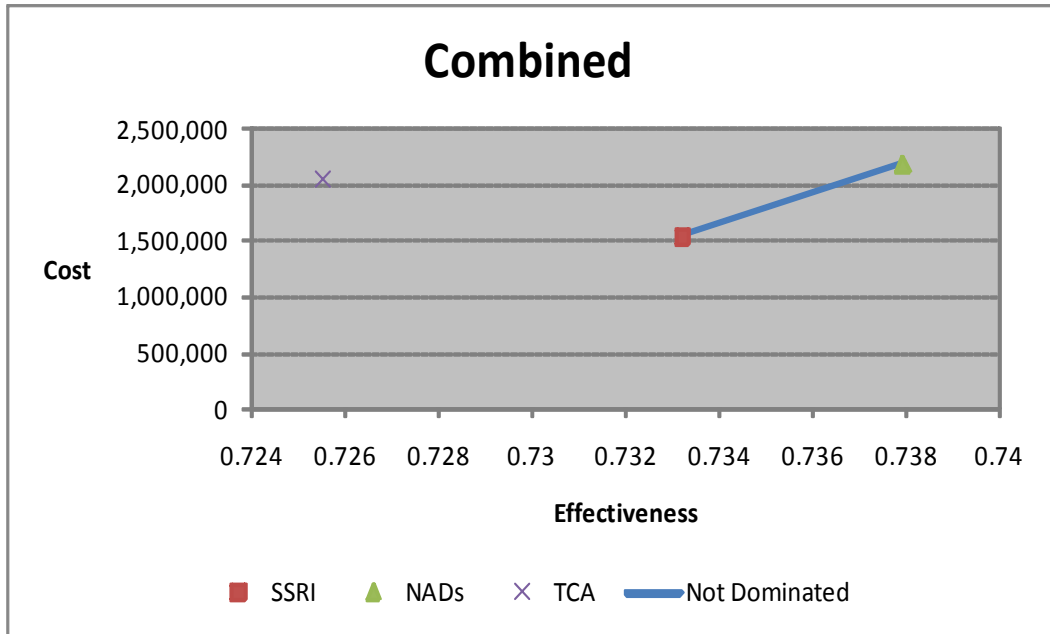


그림 9-33. 민감도분석 결과(병원이하)

9.3.5.3. 정신요법

1) 정신요법 4회 미만

우울증 약물치료와 함께 정신요법을 병행한 환자들 중 정신요법을 4회 미만으로 상대적으로 적게 받은 경우로 제한하여 추정된 순응확률과 재발확률을 이용하여 민감도 분석을 시행하였다. 기본분석과 일관되게, TCA는 SSRI에 비해 열등한 대안이었으며 NADs 효과는 SSRI에 비해 다소 높지만 그 차이가 매우 낮았다. 따라서 우울증 재발 한건을 예방하는데 NADs가 SSRI에 비해 약 63만원의 비용이 더 소요되는 것으로 분석되었다.

표 9-84. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(정신요법 4회 미만)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	1,568,365		0.7406		2,117,708	
TCA	2,016,022	447,657	0.7275	-0.0131	2,771,164	(Dominated)
NADs	2,199,791	631,426	0.7453	0.0047	2,951,749	135,668,600

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

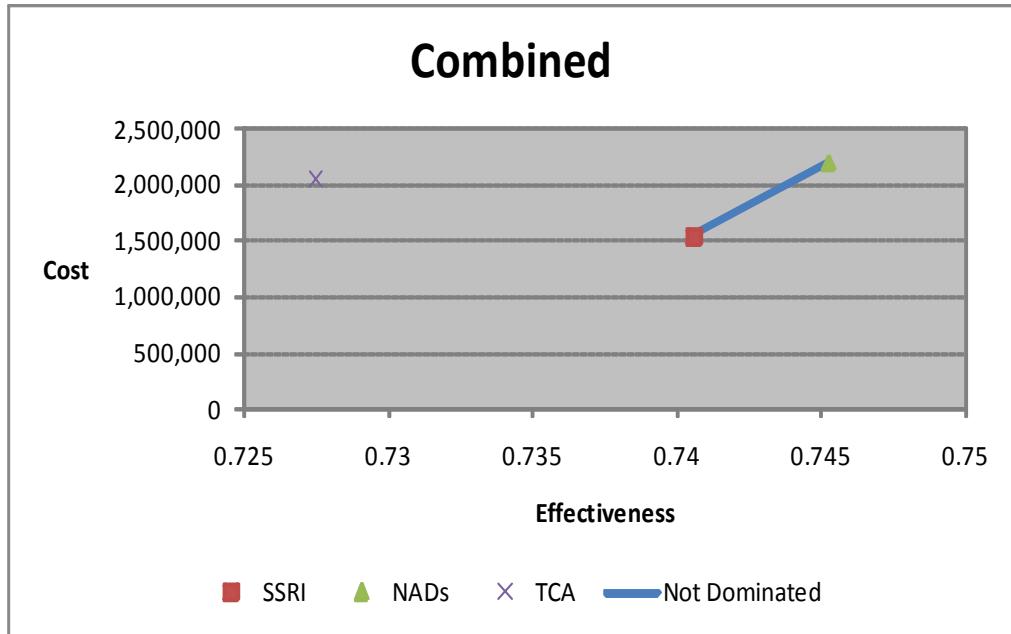


그림 9-34. 민감도분석 결과(정신요법 4회 미만)

2) 정신요법 4회 이상

우울증 약물치료와 함께 정신요법을 병행한 환자들 중 정신요법을 4회 이상으로 상대적으로 많이 받은 경우로 제한하여 추정된 순응확률과 재발확률을 이용하여 민감도 분석을 시행하였다. 그 결과 SSRI에 비해 TCA, NADs가 효과는 높지만 비용이 더 낮은 우등한 대안으로 나타났다.

표 9-85. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(정신요법 4회 이상)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	1,638,640		0.7824		2,094,289	
TCA	2,121,350	482,710	0.7714	-0.0110	2,749,883	(Dominated)
NADs	2,310,212	671,572	0.7758	-0.0066	2,977,851	(Dominated)

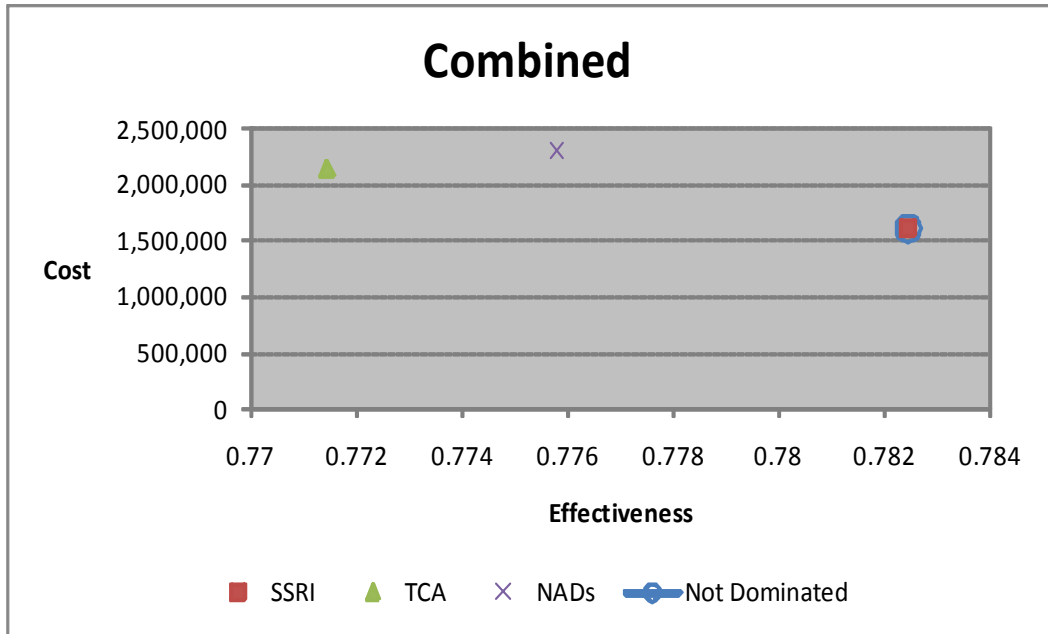


그림 9-35. 민감도분석 결과(정신요법 4회 이상)

9.3.5.4. 순응도

각 치료경로별 순응도에 대한 민감도 분석을 수행하였다. 모든 치료경로의 순응도를 모두 2배 이상 높인다고 가정하여 민감도 분석을 수행한 결과 효과는 NADs, SSRI, TCA 순이었지만 NADs가 SSRI 대비 효과의 개선 대비 비용의 증가가 사회가 수용가능한 이상의 수준이었다. 또한 SSRI와 NADs의 효과의 차이가 매우 작아 비용최소화 분석으로 접근한 경우 NADs가 우울증 재발 한건을 예방하는데 약 70만원이 더 소요되는 것으로 나타나 이 경우에서도 SSRI가 가장 비용효과적인 치료대안으로 판단된다.

표 9-86. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(순응도 2배)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	1,720,297		0.7963		2,160,307	
TCA	2,273,193	552,896	0.7128	- 0.0835	3,189,195	(Dominated)
NADs	2,434,596	714,299	0.7969	0.0006	3,054,903	1,140,333,959

모든 치료경로군이 항우울제 복용을 100%로 순응한다고 가정하고 민감도 분석을 수행한 결과 SSRI가 가장 비용효과적인 대안으로 분석되었다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

표 9-87. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(순응도 100% 가정)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	1,848,080		0.8417		2,195,595	
TCA	2,631,149	783,070	0.8364	- 0.0053	3,145,678	(Dominated)
NADs	2,656,820	808,740	0.6884	- 0.1534	3,859,669	(Dominated)

각 치료경로의 순응도에 대한 threshold analysis 분석을 수행한 결과 <표 9-88>와 같다. TCA의 치료경로 3개의 순응도에는 상관없이 모두 SSRI가 가장 비용효과적인 것으로 분석되었다. SSRI는 순응도가 5% 이상만 되면 SSRI가 가장 비용효과적인 것으로 NADs는 67% 이상인 경우 비용효과적인 대안으로 분석되었다. 따라서 순응도에 대한 threshold analysis에 대한 분석결과에서도 SSRI가 가장 비용효과적인 대안으로 판단할 수 있다.

표 9-88. 순응도 확률에 대한 threshold analysis

	기본값	threshold analysis
TCA	0.1617	0 - 1 : SSRI가 가장 효과적인 대안
TCA->TCA+other	0.3136	0 - 1 : SSRI가 가장 효과적인 대안
TCA->other(SSRI, NADs)	0.2908	0 - 1 : SSRI가 가장 효과적인 대안
SSRI	0.3256	0 - 0.05 : NADs가 가장 효과적인 대안 0.05 - 1 : SSRI가 가장 효과적인 대안
SSRI->SSRI+other	0.3850	0 - 1 : SSRI가 가장 효과적인 대안
SSRI->other(TCA, NADs)	0.2582	0 - 1 : SSRI가 가장 효과적인 대안
NADs	0.3418	0 - 0.67 : SSRI가 가장 효과적인 대안 0.67 - 1 : NADs가 가장 효과적인 대안
NADs->NADs+other	0.4009	0 - 1 : SSRI가 가장 효과적인 대안
NADs->other(TCA, SSRI)	0.2906	0 - 1 : SSRI가 가장 효과적인 대안

비용효과성 판단기준: 2000만원으로 가정시

9.3.5.5. TCA군 순응군의 재발률

TCA 군만 사용한 군 중 순응한 군에서의 재발률이 35.96%로 비순응군에 비해 오히려 높게 나타났다. 하지만 이는 약물에 순응하고도 재발률이 비순응군에 비해 높았다는 것이 타당하지 않을 수 있어 이를 비순응군과 동일한 재발률로 가정하고 분석을 시행하였다. 이 경우에서도 앞서 분석들과 일관되게 SSRI가 가장 비용효과적인 대안으로 분석되었다.

표 9-89. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(TCA 순응군의 재발률)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	1,569,361		0.7551		2,078,320	
TCA	2,039,428	470,067	0.7216	- 0.0335	2,826,108	(Dominated)
NADs	2,204,225	634,864	0.7554	0.0003	2,917,866	2,027,042,243

9.3.5.6. 입원이 있는 재발만으로 제한

본 연구에서는 재발을 우울증으로 인한 정신과 입원, 응급실 방문, 자살시도, 항우울제 중단 후 6개월 이후 항우울제를 재복용하기 시작한 경우 중 하나라도 해당하면 재발로 정의하였다. 하지만 앞서 언급하였듯이 입원을 동반하는 재발과 항우울제를 새로 복용하는 정도의 재발의 중증도는 매우 큰 차이를 보인다. 따라서 민감도 분석으로 입원이 있는 재발만으로 제한하여 비용효과분석을 시행해보았다.

표 9-90. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(입원이 있는 재발만으로 제한)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	1,482,048		0.9660		1,534,134	
TCA	1,984,114	502,066	0.9620	- 0.0040	2,062,396	(Dominated)
NADs	2,093,860	611,812	0.9623	- 0.0038	2,175,961	(Dominated)

입원이 동반된 재발이 있는 경우만으로 제한하였을 때 가장 효과적인 약물은 SSRI군이었다. TCA, NADs는 SSRI에 비해 우울증 재발을 예방할 확률이 낮은 것으로 나타났다.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

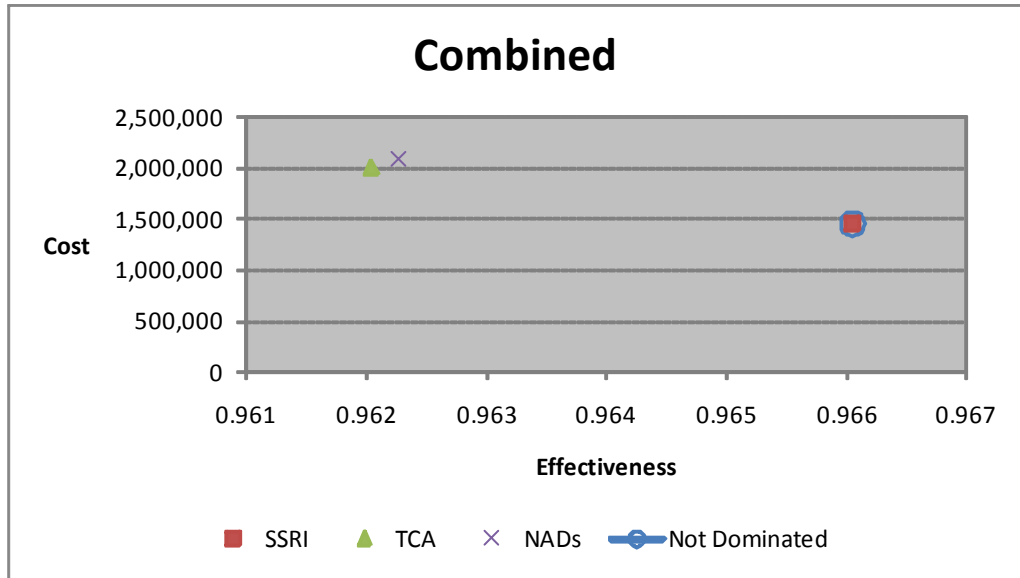


그림 9-36. 민감도분석결과(입원이 있는 재발만으로 제한)

9.3.5.7. 입원이 없는 재발만으로 제한

입원이 동반되지 않은 재발이 있는 경우만으로 제한하였을 때 가장 효과적인 약물은 NADs군이었으나 효과의 개선 대비 비용의 증가가 사회가 수용 가능한 수준보다 높게 분석되었다. 따라서 사회적 관점에서 고려한다면 다른 임상적 요인이 모두 동일한 경우 SSRI를 우울증 치료시 첫 대안으로 고려하는 것이 타당할 것으로 보인다.

표 9-91. 모든 치료경로를 고려한 경우 민감도분석결과(입원이 없는 재발만으로 제한)

	비용	점증적 비용	효과	점증적 효과	비용효과비	점증적 비용효과비 (ICER)
SSRI	1,390,697		0.7828		1,776,564	
TCA	1,851,580	460,883	0.7439	- 0.0389	2,488,876	(Dominated)
NADs	2,005,481	614,784	0.7862	0.0034	2,550,752	179,242,905

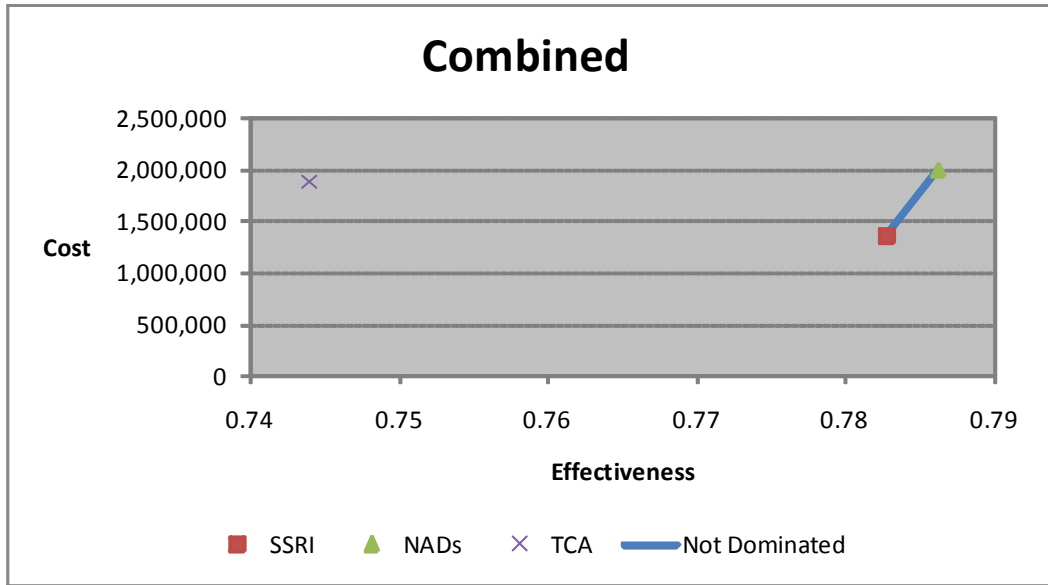


그림 9-37. 민감도분석결과(입원이 없는 재발만으로 제한)

9.3.5.8. 확률적 민감도 분석

확률적 민감도 분석을 위해 순응도 확률과 재발확률은 beta 분포를 정의하여 10만 번의 Monte Carlo Simulation 분석을 시행하였다.

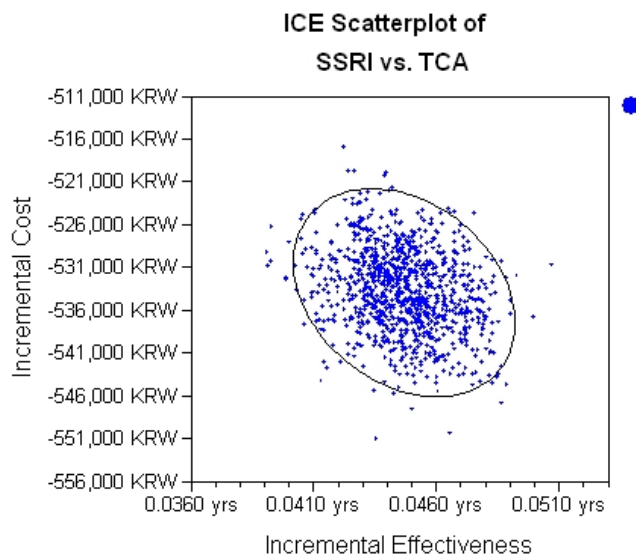


그림 9-38. ICE scatterplot (TCA 대비 SSRI)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

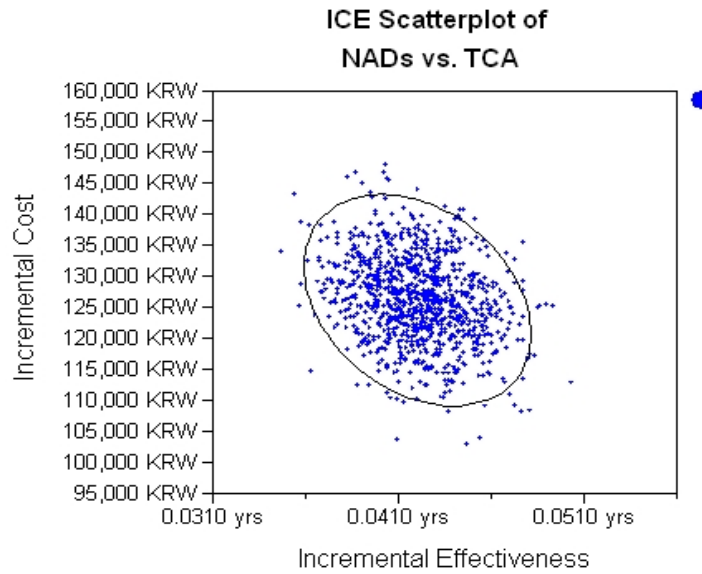


그림 9-39. ICE scatterplot (TCA 대비 NADs)

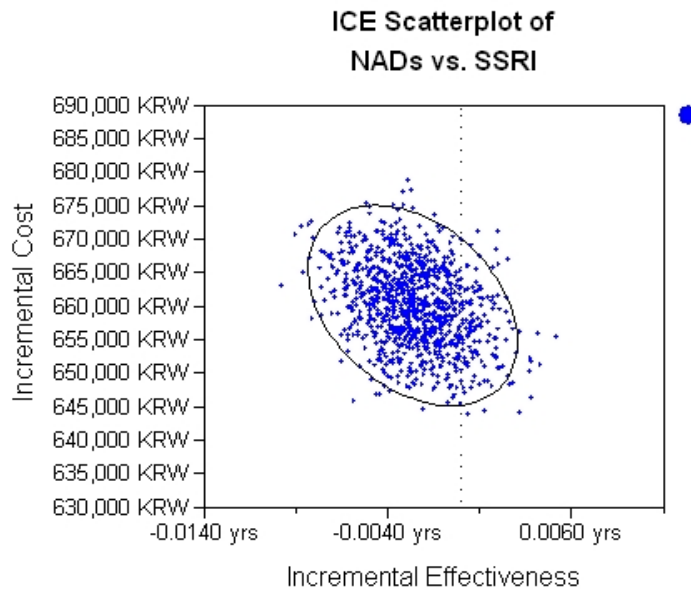


그림 9-40. ICE scatterplot (SSRI 대비 NAD)

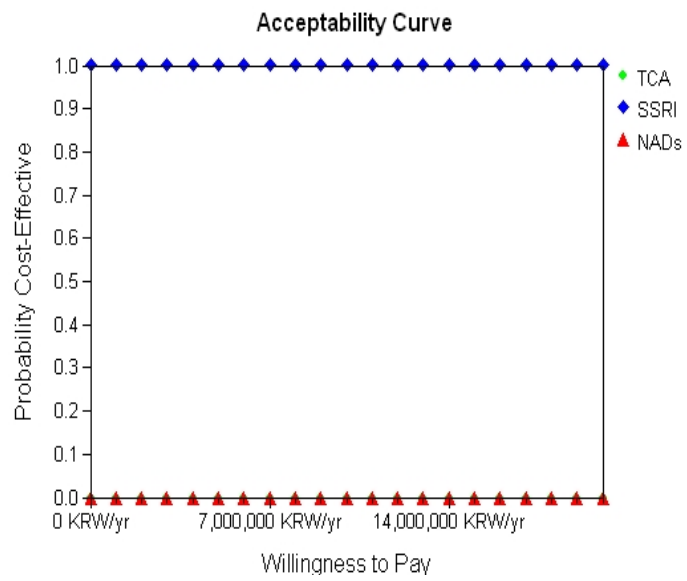


그림 9-41. 비용효과 수용곡선(모든 경로를 반영한 경우)

10. 고찰 및 결론

10.1. 결과요약

선행 연구 결과들을 확인하기 위해 본 연구에서는 선행 체계적 문헌고찰에 대한 체계적 문헌고찰을 통하여 각 약물 간의 효과를 확인하였다. 국내 주요 데이터베이스로 코리아메드(Koreamed), 학술데이터베이스(KISS), 의학논문데이터베이스(KMbase), 정책연구정보서비스(PRISM), 국회도서관, 국립중앙도서관, 한국교육학술정보원(RISS)을, 국외 데이터베이스는 Cochrane library, TRIP, CRD, PubMed Clinical Query에서 2010년 4월 13일까지 검색을 하였다. 국내외 주요 데이터베이스에서 검색결과 국내문헌 1,958건, 국외문헌 8,243건으로 총 10,201건이 검색되었다. 이 문헌 중 항우울제 각 군간의 비교연구를 확인한 결과 총 24건이 선정되었다. 질평가 도구는 체계적 문헌고찰의 질을 평가하는 도구인 Assessment of Multiple Systematic Review(AMSTAR)를 사용하였다(Shea 등, 2009). 약물의 결과(outcome)는 효과, 재발, 약물중단(discontinuation), 자살에 대해서 확인하였다. 효과, 재발에 대해 확인하였을 때 TCA와 SSRI, SSRI와 NADs, NADs와 TCA 세 군 간에 유의한 차이가 없는 결과가 대부분인 것으로 확인되었다. 약물중단(discontinuation)을 확인하였을 때, TCA와 SSRI의 비교에서 부작용으로 인한 중단에 대한 결과는 유의한 차이로 TCA가 높은 약물중단을 보이는 것이 좀 더 높은 비율을 보였고, 효과로 인한 중단에서는 유의한 차이를 보이는 결과가 없었다. 결국 부작용이나 효과로 인한 약물중단을 모두 포함(overall drop out)하여 확인하였을 때, 유의한 차이가 있는 것과 없는 것의 결과가 유사한 경향을 나타냄을 알 수 있었다. SSRI와 NADs를 비교한 결과에서는 유의한 차이가 거의 발견되지 않았다. 유의한 차이를 보이는 결과에서 SSRI가 대부분 NADs보다 적은 약물중단을 보였으며, NADs가 적은 약물 중단을 보이는 경우도 있었다. NADs와 TCA 군간 비교에서는 결과를 제시한 문헌 건수가 거의 없었으며 NADs가 적은 약물중단을 나타내는 유의한 결과와 그렇지 않은 결과가 유사하게 나타났다. 추가로 자살에 대해 확인하였을 때, TCA와 SSRI, SSRI와 NADs에 대한 결과가 제시되었으며 유의한 차이는 없었다. 위약군과 비교하였을 경우에는 유의한 차이를 제시한 문헌이 있었다. 총 24건의 최종선정 문헌에 대하여 질평가를 수행한 결과 문헌의 질이 low로 평가된 경우는 없었고, moderate는 9건 high는 15건으로 나타났다.

이번 연구에서는 김남순 등의 2004년 자료를 이용한 연구결과와 비교하여 새로운 항우울제군(NADs)의 사용이 단일치료에서만 53만 7천여 건(2006년), 78만 8천여 건(2007년), 106만 4천여 건(2008년)으로 증가했음을 보이고 있어 2004년의 26만 5

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

천여 건(SNRI군+기타군)에 비해 제외기준의 차이를 감안하더라도 많은 증가를 하고 있음을 알 수 있다. 하지만 항우울제 처방 양상을 살펴보면 항우울제의 분류별 명세서 건수는 단일요법에서는 TCA가 여전히 40.21%로 가장 많았고, SSRI가 25.96%로 두 번째로 많은 비율을 보였고 다음은 NADs, Others의 순서를 보였다. 병용요법에서는 SSRI+NADs가 5.79%로 가장 많았고, TCA+SSRI, TCA+NADs가 5.37%, 3.21%로 각각 나타났다. 방문형태별 양상에서는 단일요법에서 입원, 외래 동일하게 TCA, SSRI, NADs 순서를 보였고, 병용요법에서도 SSRI+NADs, TCA+SSRI, TCA+NADs의 순서로 입원, 외래 동일하게 나타났다. 투약순응도를 보기 위해 환자별로 정리한 자료에서도 비슷한 양상을 보였는데 Index date의 항우울제 처방양상을 환자 별로 보면 SSRI 단독요법이 87,576명(27.50%)으로 제일 많고 TCA 단독요법 86,220명(27.07%), NADs 단독요법 52,752명(16.56%), SSRI+NADs 31,947명(10.03%), TCA+SSRI 31,211명 (9.80%) 순이었다.

우울증 환자들의 구성을 보면 여성의 청구건수가 65.80%인데 반하여 비용은 56.51%로 여성 환자가 많지만 남성에 비하여 1인당 적은 비용을 차지하는 것을 알 수 있다. 투약순응도 연구를 위한 환자별 자료에서도 여성의 비율은 약 66.34%(211,279명/318,490명)로 나타났다. 환자의 나이에 따른 비용을 살펴보면 '60-69세'가 약 3,662억 원으로 가장 많은 비용을 차지하였고, 다음으로 '50-59세'와 '70-84세'가 약 3,300억 원, 3,100억 원으로 많은 비용을 차지함을 알 수 있다. 평균 비용은 '70-84세', '60-69세', '50-59세'의 순서로 각각 13만5천원, 12만4천원, 11만3천원으로 많은 비용을 보인다.

항우울제 현황분석시 180일 기준 투약순응도는 MPR이 평균 52%, Persistency는 118.08일이다. 75%이상의 MPR을 보인 환자의 비율은 34.12%, 90일 이상 Persistency를 보인 환자의 비율은 64.30%로 나타났다. 투약순응도에 영향을 미치는 요인에 대한 다변량 분석 결과 MPR의 경우 여성, 정신과 동반질환에서 기질성 장애, 불안장애·신체형 및 기타 신경성 장애, 섭식장애, 인격장애, 일반 동반질환(CCI)에서 만성폐쇄성폐질환, 소화궤양, 경증 간질환, 중등도 이상의 간질환이 항우울제의 낮은 투약순응도와 관련이 있는 것으로 확인되었다. Persistency의 경우에는 여성, 병용요법의 TCA+SSRI, TCA+NADs, SSRI+NADs군, Index date 이전 입원, 정신과 동반질환에서 섭식장애와 비기질적 수면장애, 일반 동반질환에서 울혈성심부전, 말초혈관질환, 만성폐쇄성폐질환, 소화궤양, 경증간질환, 중등도 이상의 간질환의 요인이 낮은 투약순응도와의 관련성을 보이는 것으로 나타났다.

본 연구에서는 index date부터 6개월 이내의 재발환자를 제외하고 index date부터

3개월간의 투약순응도와 6개월 이후의 재발률간의 관계를 보았는데 투약순응군의 재발률이 비순응군에 비해 monotherapy군과 switching군 모두 10% 정도 낮았다. 다만 항우울제군간의 차이는 존재하였는데 SSRI군과 NAD군에서는 순응군의 재발률이 낮았지만 TCA군에서는 오히려 순응군의 재발률이 높았다. 관찰기간의 제한이 있었지만 순응도와 재발까지의 기간의 관계에서도 비순응군의 경우 약 28일 일찍 재발이 일어나는 것으로 나왔고 지속성과 재발까지의 기간의 관계에서도 비지속군이 약 27일 일찍 재발이 일어나는 것으로 조사되었다.

재발에 영향을 주는 요인들을 보면 30세 이상의 연령 (특히 60-69세), 여성, 심근경색, 뇌혈관 질환, 당뇨병, 고혈압, 암 질환의 경우 유의하게 재발과 관련이 있었다. 재발에 영향을 주는 요인들과 순응여부 및 지속여부를 각각 추가하여 분석할 경우 순응군은 비순응군에 비해 재발위험이 35.4% 낮았고, 지속군은 비지속군보다 재발위험이 38.9% 낮았다.

본 연구는 청구자료를 이용하여 분석한 관계로 투약순응도에 중요한 환자의 중증도를 반영하지 못하였다. 이를 해결하기 위하여 우울증 임상연구센터의 자료와 연계하는 연구방법을 계획하였으나 임상연구센터의 자료 중 약물치료를 받았고 중증도 이상의 우울증 진단기준을 만족하는 환자수가 834명으로 그 수가 적어 제한적인 확인에 그쳤다. 이 834명의 결과를 보면 앞의 결과와 마찬가지로 TCA < SSRI < NAD 순으로 투약순응도가 높았고 우울증의 중증도와 항우울제 투약순응도는 유의한 관계가 없었으나 심평원 청구자료로 파악한 항우울제 투약순응도에 비하여 상당히 높은 투약순응도를 모든 항우울제군에서 보여 주었다. 이는 임상연구환경이라는 특성과 종합병원환자라는 특성 등이 영향을 준 것으로 보이고 경증 우울증의 투약순응도가 반영되지 못한 까닭도 중요한 요인이었다고 생각된다.

정신요법의 병행이 우울증 약물요법에 대한 투약순응도를 개선시킨다는 여러 결과들이 알려져 있는데(우울증 임상연구센터 2010), 청구자료 분석이라는 한계가 있어 인과관계로 해석하기에는 어려움이 있지만 본 연구에 의하면 일정횟수(남자 4회, 여자 3회) 이상의 정신치료를 받는 것은 항우울제 투약순응도를 높이는 효과가 있는 것으로 나타났고 항우울제 투약순응군에서 자살시도의 횟수가 낮아지는 경향성을 보였다. 즉, 항우울제 치료시 정신치료의 병행치료로 투약순응도가 높일 수 있으면 자살시도를 낮출 수 있을 것까지 기대할 수 있다는 것이다. 하지만 항우울제 사용은 증가하고 있는 반면 정신치료법은 2008년에 급격히 줄어들고 있는 점을 확인할 수 있어 우울증 치료에서 정신요법 치료를 활성화할 수 있는 개선책이 필요할 것으로 판단된다.

치료경로를 고려한 항우울제 군간의 경제성분석 결과를 보면 SSRI군이 가장 비용효과적인 치료법으로 나타났다. 세부적으로 Monotherapy모형에서 효과는 TCA, SSRI,

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

NADs순으로 나타났으나 TCA의 경우는 SSRI에 비해 비용이 높아 열등한 대안이며, NADs는 효과의 개선보다 비용의 증가가 커 사회적 관점에서 판단할 경우 SSRI가 우울증 치료 시작시 비용효과적인 치료대안으로 판단된다. 이러한 결과는 민감도분석에서도 일관되게 나타났다. 항우울제를 복용하다 다른 약물로 변경하거나 병용한 군인 Switching군에서도 NADs가 SSRI에 비해 효과는 다소 높았지만 이에 비해 비용의 증가분이 사회가 수용가능한 수준이 아니므로 SSRI가 가장 비용효과적인 결과로 나타났다. Monotherapy군과 Switching군을 한 모형에 포함하여 모든 치료경로를 포함한 경제성 분석 모형을 이용한 분석에서도 위의 결과가 일관되었다. 즉 TCA는 SSRI에 비해 효과는 낮지만 비용은 높은 열등한 대안으로 분석되었고, NADs의 경우는 SSRI에 비해 효과는 높지만 그 차이가 매우 낮아 SSRI 대비 점증적 비용효과비가 매우 높은 수준이었다. 따라서 비용효과성을 판단하는 기준을 2,000만원의 수준으로 가정한다면 SSRI가 우울증 치료를 시작하는 약물로 가장 비용효과적인 것으로 판단된다. 즉 항우울제를 선택하는 임상적 특성이 동일하다면 SSRI를 첫 치료대안으로 선택하는 것이 타당하다고 본다.

10.2. 연구의 의의와 제한점

10.2.1. 연구의 의의

우울증은 2006년 정신질환역학조사(보건복지가족부, 2007)에서 평생 유병률이 5.6%, 1년 유병률이 2.5%로 조사되었을 만큼 우리나라의 주요 질환 중의 하나이다. 주상병만 기준으로 할 때, 우울증으로 인한 의료 이용을 한 환자는 2007년 49만 명으로 보고되었으며 매년 증가 추세에 있고(국민건강보험공단, 2007) 이들의 평균 진료비는 1인당 33만원, 입원시 평균 비용은 232만원에 이르는 것으로 나타났다. 즉, 비급여를 제외한 이들의 총 진료비는 1,621억 원에 달하는 것이다. 또한 우리나라의 항우울제 투약순응도가 3개월 23.8%, 6개월은 14.8%로 외국의 1/3 - 1/2 정도 수준이었다는 연구 결과(김남순, 2008)도 있어 투약순응도 증가가 우리나라 우울증 치료의 중요한 인자라는 데는 이견이 없다. 이에 본 연구에서 항우울제의 투약순응도, 복용지속성을 파악하고 이와 우울증 재발과의 관련성을 파악하고자 청구자료 분석을 시행하였다. 청구자료는 인구집단의 대표성 측면이나 모든 청구약물을 포함하고 있다는 측면에서 현재 항우울제 사용현황을 파악하기에 장점이 많은 자료원이다.

과거 SSRI군이 TCA군 등의 1세대 항우울제들보다 항콜린작용, 진정작용, 체중증가, 신경학적 부작용이 적어 순응도가 상대적으로 높았지만 불안이나 성적인 부작용이 있었고 심지어 때에 따라 우울증치료효과가 TCA군보다 떨어질 수도 있다는 연구가 있었다(Amderson and Tomenson, 1994). 새로운 항우울제군(NADs)의 특징은 TCA군의 부작용뿐만 아니라 SSRI의 불안감이나 성적인 부작용을 완화하여 투약순응도를 향상시키고 이러한 향상을 통해 약물요법의 효과를 높일 수 있어 점점 더 많이 쓰이고 있다. 아직까지 NADs군이 SSRI군보다 효과가 뛰어나다는 결정적인 증거는 없고 두 군간의 경제성분석의 결과도 아직 합의된 결과가 없다. 따라서 SSRI로 치료를 시작하다가 효과가 없거나 투약순응도 등의 문제로 NADs로 바꾸는 경우와 반대의 경우에 대한 경제성 비교 결과가 두 군에 대한 임상지침의 중요한 단서가 될 가능성이 높다. 이에 본 연구에서 경제성 분석을 시행한 결과 SSRI가 가장 비용효과적인 항우울제군인 것으로 나타났다. 여기서 한 가지 주의가 필요한 것은 경제성 분석의 목적은 비용효과성을 평가하는 하나의 숫자를 찾는 것이 아니라 다양한 경우의 수를 고려하여 비용효과적인 확률을 평가하는 것이므로 다양한 영역에 대해 민감도 분석의 시행이 필요하여 본 연구에서는 이를 반영하고자 노력하였다. 또한 해당 결과를 기초로 임상적인 이유로 특정 항우울제군을 선택해야만 하는 상황

이 아니고 서로 다른 항우울제간의 선택이 가능하다면 본 연구의 경제성 분석의 결과는 SSRI군을 first line therapy로 선택하는 것이 투약순응도, 재발률, 약물 Switching, augmentation 등을 종합적으로 고려할 때 가장 비용효과적이라고 해석이 가능할 것이다.

10.2.2. 연구의 제한점

본 연구에서는 전 국민 자료 분석에 앞서, 선행 체계적 문헌고찰에 대한 체계적 문헌고찰을 통하여 각 약물 간의 효과를 확인하였다. 효과, 재발, 약물중단(discontinuation), 자살에 대해서 약물의 결과(outcome)를 확인하였다. 이러한 선행 체계적 문헌고찰 연구의 체계적 문헌고찰에서 각 군 간의 결과를 비교하기 위해 결과를 제시하는 방법으로 각 군에서 포함한 모든 약물을 포함한 문헌도 있었지만, 많은 연구에서 한 가지 약물을 비교한 결과를 제시하였다. 이는 군을 대표하는 효과를 제시하지 못할 수 있는 한계점을 가질 수 있다. 그러나 군안에 포함된 약물들이 서로 다른 연구에서 확인되어 이를 종합하여 확인할 때는 군을 모두 포함한다고 볼 수 있을 것이다.

항우울제 사용현황 및 투약순응도 분석을 위한 성과연구와 관련한 제한점이다. 첫째, Isaccson 등(1999)과 van Dijk 등(2007)은 여성이 남성보다 투약순응도가 높은 것으로 보고 한 것과 달리 김남순 등(2008)과 Sawada 등(2009)의 연구와 이번 연구에서는 남성이 여성에 비해 순응도가 높다고 보고되었다. 이런 차이가 동 아시아국가에서 결혼 등의 이유로 여성의 투약순응도가 남성에 비해 달라지는 것인지에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

둘째, 투약순응도의 추정에 있어 직접적인 환자 조사가 없어 실제 투약여부를 알지 못하고, 약물 청구일수를 통하여 해당 분석을 수행했다는 문제점이 제기될 수 있다. Self report의 경우, 의사의 질문에는 투약순응도를 높여 대답한다는 수많은 연구결과가 있고, 환자를 병원에서 모니터하는 경우 역시 투약순응도의 왜곡이 생길 수 있다. 현존하는 가장 객관적인 조사는 Medication Event Monitoring System(MEMS)를 사용하는 연구이나 환자 1인당 200만원 상당의 고가의 장비를 사용해야 하는 단점이 있어 본 연구에서 사용할 수 없었다. 따라서 직접적인 환자 조사는 투약순응도 연구 수행에서 힘든 부분이 있다는 한계점을 가지고 있다.

이번 연구에서는 기존의 항우울제 투약순응도 연구(김남순, 2008)가 가지고 있었던 청구자료 연구의 단점, 즉 투약순응도에 중요한 환자의 중증도를 반영하지 문제점을 해결하기

위하여 우울증 임상연구센터의 자료와 연계하는 연구방법을 계획하였으나 임상연구센터의 자료 중 중증도 이상의 우울증 진단기준을 만족하는 환자수가 980명으로 그 수가 적어 제한적인 확인에 그쳤다. NADs군이 대형병원에 더 많이 사용되고 있는데 이는 중증의 우울증 환자에게 상대적으로 더 많이 사용되고 있어 치료예후에 상대적으로 불리했을 가능성 역시 고려할 수 있다. 실제로 경제성 분석 모형에서 사용한 입원이 동반된 재발의 경우 NADs군의 재발비용이 다른 군에 비해 상당히 높았는데 이는 입원을 동반한 재발의 비율이 NADs에서 높았기 때문으로 볼 수 있다. 따라서 본 연구결과에서 투약순응도에 영향을 미치는 요인들을 해석함에 있어 신중한 접근이 필수적이다.

우울증 치료시작시 항우울제를 선택하는 임상적 결정요인이 동일하다면 SSRI를 우울증 치료시 첫 약물로 선택하는 것이 사회적 관점에서 경제적으로 타당하다고 판단된다. 하지만 임상적으로 항우울제간의 대체가 불가능한 경우에는 적절한 약물이 선택되어야 할 것이다. 예컨대 수면장애, sexual dysfunction, anxiety 등이 동반된 우울증의 경우는 Mirtazapine이 효과적이며, SSRI가 효과적이지 않은 군에서 Venlafaxine은 더 효과를 보이는 등 우울증 증상의 profile에 따라 효과적인 약물이 있다. 하지만 국내 우울증의 증상 프로파일이 부재하므로 해당 논의를 본 연구에서 진행할 수는 없었다. 그러므로 향후 보다 많은 논의를 하기 위해서는 국내 우울증의 증상 profile의 조사가 추가적으로 필요할 것으로 판단된다. 또한 본 연구에서는 증상별로 분석을 하거나 용량증가(titration) 등 임상적으로 우울증의 해당 증상에 맞춰가는 약물 조절에 대한 자료가 부재하여 해당 논의를 할 수 없었다는 한계 또한 있었다. 마지막으로 본 연구에서 노년층에 위험한 Amitriptyline이 65세 이상에서 특히 정신과 이외의 부분에서 생각보다 많이 쓰이고 있는 양상이 발견되어 앞으로 이 부분에 대한 연구가 국민건강 측면에서 필요할 것으로 판단된다.

10.3. 결론 및 제언

본 연구의 결론은 다음과 같다.

첫째, 급성기 우울증으로 항우울제 처방을 받은 환자 중 순응도가 좋은 환자는 29%였고(90일 기준 MPR 75% 이상), 우울증으로 진료 받아오던 환자 들 중 순응도가 좋은 환자는 34%(180일 기준 MPR 75% 이상)이다.

표 10-1. 본 연구에서 분석된 투약순응도와 지속성

	순응도(MPR 75% 이상)	복용지속성 (Persistence 90일 기준)
기준 유병군 ¹⁾	34.12%(180일 기준)	64.30%
정신과 우울증 신환자군 ²⁾	29.0%(90일 기준)	21.30%

1) 우울증으로 진료를 받아오던 환자들

2) 급성기 우울증으로 우울증 치료를 시작하는 환자군

이는 본 연구와 유사하게 행정자료를 이용하여 항우울제의 투약순응도를 분석한 선행연구들의 결과에서의 비슷한 수준의 투약순응도이다(표 10-2).

둘째, 항우울제 투약순응도가 높을수록 우울증의 재발위험(정신과 입원, 응급실 방문, 자살시도, 항우울제 재투여)이 감소하였다.

셋째, 지속적인 정신요법(개인정신치료, 집단정신치료, 가족지지치료 등)을 받은 우울증 환자군에서 투약순응도가 높았다. 우울증 재발을 예방하기 위해 우울증 환자들의 항우울제 투약순응도를 높이려는 정신요법을 포함하는 다각적인 노력이 필요할 것으로 판단된다.

넷째, 비용효과측면에서 우울증 환자에게 일반적으로 1차 약물로 SSRI 단독요법이 추천되나 환자상태(심한 불안 또는 불면 신체증상 동반 등)에 따라 NADs가 선택 가능하다.

항우울제는 효과와 부작용이 다양한 스펙트럼의 약제들이 있고 어떤 약제가 확실히 우월하다는 연구결과가 없어 임상현장에서 약물요법을 선택하는데 많은 어려움을 겪고 있어왔다. 따라서 본 연구결과가 보다 효율적인 우울증 관리를 가능하게 하는 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

표 10-2. 선행연구결과와의 비교

저자(년도)	측정기간	국가/진료유형/ 환자수	연구대상 포함 및 배제기준	측정기준	기간/순응도
Groghan et al (1997)	1990-1992	미국/외래 /1,242명	포함: 항우울제 4개군 처방 및 진단명, 18-65세 배제: 정신분열증 등이 동반된 환자	6개월	안정사용: 35.8% 변경강화: 8.6% 중단: 55.7%
Isaccson et al (1999)	1992-1996	스웨덴/전체 /1,034명	포함: 항우울제 처방, 18세 이상 배제: NA	4개월 6개월	4개월 : 38% 6개월 : 31%
Dunn et al (1999)	1992-1997	영국/일차의료/ 10,054명	포함: 항우울제 처방 및 진단명, 18세이상 배제: 항우울제 병용	6개월 (67%)	SSRI: 32.9% TCA : 6.0%
Lawrenson et al(2000)	1991-1996	영국/일차의료/ 76,245명	포함: 6개 항우울제 처방, 진단명, 15세 이상 배제: NA	3개월	amitriptyline 17.5% fluoxetine 30.5%
Claxton et al (2000)	1993-1995	영국/일차의료/ 7,493명	포함: SSRI 사용, 진단명, 18세 이상 배제: 정신분열증, 치매, 양극성 우울증 환자	6개월 (67%)	안정사용 21.4% 변경강화 5.8% 중단 72.8%
Streja et al (1999)	1996-1997	미국/CGM of the West Valley /187명	포함: SSRI, 진단명 배제: 정신분열증 치매, 양극성우울증, 강박장애, 폭식증	6개월	30.50%
Charbonneau et al(2004)	1999	미국/VHA 병원, 외래/12,678명	포함: 항우울제 2회 처방 및 진단명 배제: 정신분열증, 조증환자	3개월	45%
Akincigil et al(2007)	2003-2005	미국/외래 /4,312명	포함/배제: HEDIS 기준, 18세 이상	4개월 (75%) 13-33주 (75%)	4개월: 50.7% 13-33주: 41.5%
김남순 등(2008)	2002-2004	한국/전체 /117,087명	포함: 진단명, 항우울제 처방, 18-85세 배제: 정신분열증, 조증 제외	3개월 (75%) 6개월 (75%)	3개월/23.8% 6개월/14.8%
본연구	2006-2008	한국/전체 /318,490명	포함: 진단명, 항우울제 처방, 18-85세	6개월 (75%)	34.12%
본연구	2006-2008	한국/전체 /83,545명	포함: 진단명, 항우울제 처방, 정신과, 18-85세	3개월 (75%)	29.00%

11. 참고문헌

- 건강보험통계연보. 국민건강보험공단, 건강보험심사평가원. 2008.
- 국민건강영양조사 제3기. 보건복지가족부. 2006.
- 김남순, 김경훈, 이승미, 백종우, 이병란. 우울증 환자의 의료이용 및 질 수준. 건강보험심사평가원 2008.
- 김남순. 우울증 외래환자의 항우울제 투약순응도와 건강결과의 연관성. 서울대학교. 2008.
- 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 이운재, 장보형. NECA 체계적 문헌고찰 매뉴얼. 2011.
- 김승민, 선우일남. 신경병성 통증의 임상. 대한 근전도·전기진단학회지 4(2):49-54. 2002
- 김영식, 천경수, 김대현, 원장원, 최지호, 김철환, 임신예, 양윤준, 전태희, 차형수, 유선미. 가정의학과 외래에서 항우울제 moclobemide의 순응도에 관한 연구. 대한임상건강증진학회지 2002;2(2):297-305.
- 박재현. 우리나라 건강보험 가입자의 고혈압약 투약순응도와 이에 영향을 미치는 요인. 서울대학교 학위논문(박사), 2006.
- 박종혁, 신영수, 이상이, 박재현. 고혈압약 투약을 시작한 장애인의 투약순응도와 이에 영향을 미치는 요인. 예방의학회지. 2007;40:249-258.
- 오홍석, 이해원, 박용천. 한국에서 우울증의 비약물학적 치료의 현황과 요구도. 생물정신의학. 2007;14(1):21-27
- 우울증임상연구센터. 근거중심 한국형 우울증 비약물학적 치료지침서. 2010
- 이경옥, 김원, 민경준, 신영철, 정상근, 박원명. 항우울제를 복용중인 주요우울증 환자에서 조기 치료중단율과 위험요인. 대한정신약물학회지 2006;17:550-556.
- 전홍진. 항우울제 최신지견. 가정의학회지 2008;29(11) Supp:S164-S167.
- 정신질환실태 역학조사 2006. 보건복지가족부. 2007.
- 통계청 2008년(<http://kostat.go.kr>)
- Adamson G, Murphy S, Shevlin M, Buckle P, Stubbs D. Profiling schoolchildren in pain and associated demographic and behavioral factors: A latent class approach. Pain 2007;129:295-303.
- Ahn J, McCombs JS, Jung C, Croudace TJ, McDonnell D, Ascher-Svanum

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

- H, Edgell ET, Shi L. Classifying patients by antipsychotic adherence patterns using latent class analysis: characteristics of nonadherent groups in the California Medicaid (Medi-Cal) program. *Value Health*. 2008 Jan-Feb;11(1):48-56.
- Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, Walkup JT, Jan S, Crystal S. Adherence to antidepressant treatment among privately insured patients diagnosed with depression. *Med Care*. 2007 Apr;45(4):363-9.
- Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of SSRI in depression : A meta analysis of studies against TCA. *J Psychopharmacol* 1994;8:238-49.
- Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995;10:1433-1438.
- Andrade SE, Walker A, Gottlieb LK, Hollenberg NK, Testa MA, Saperia GM, Platt R. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs - do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med*. 1995 Apr 27;332(17):1125 - 1131.
- Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Archives of Internal Medicine* 1997;157(14): 1531 - 1536.
- Bogner HR, Lin JY, Morales KH. Patterns of early adherence to the antidepressant citalopram among older primary care patients: the prospect study. *Int J Psychiatry Med*. 2006;36(1):103-19.
- Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, Lee JY, Ming EE, Markson LE, Fireman B. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA*. 2002 Sep 18;288(11):1403-9.
- Bultman DC, Svarstad BL. Effects of physician communication style on client medication beliefs and adherence with antidepressant treatment. *Patient Educ Couns* 2000;40:173-185.

- Busch SH, Leslie D, Rosenheck R. Measuring quality of pharmacotherapy for depression in a national health care system. *Med Care*. 2004 Jun;42(6):532-42.
- Cantrell CR, Eaddy MT, Shah MB, Regan TS, Sokol MC. Methods for Evaluating Patient Adherence to Antidepressant Therapy A Real-World Comparison of Adherence and Economic Outcomes. *Med Care* 2006;44: 300-303.
- Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004 Dec;15(12):1003-8. Epub 2004 May 27.
- Carswell JL, Beard KA, Chevrette MM, Pardue CN, Hess DC, Fagan SC. Tracking trends in secondary stroke prevention strategies. *Ann Pharmacother* 2004; Feb;38(2):215-19. Epub 2003 Dec 23.
- Catalan VS, LeLorier J. Predictors of long term persistence on statins in a subsidized clinical population. *Value Health* 2000;3:417 - 26.
- Chodick G, Shalev V, Gerber Y, Heymann AD, Silber H, Simah V, Kokia E. Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther*. 2008 Nov;30(11):2167-79.
- Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman RD. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453 - 60.
- Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA*. 1989 Jun 9;261(22):3273-7.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value in Health*, 2008;Jan-Feb;11(1), 44-47.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

- Cramer JA, Sernyak M. Results of a naturalistic study of treatment options: switching atypical antipsychotic drugs or augmenting with valproate. *Clin Ther* 2004;26:905-14.
- Cramer JA. Enhancing patient compliance in the elderly. Role of packaging aids and monitoring. *Drugs Aging*. 1998 Jan;12(1):7-15.
- Cramer JA. Relationship between medication compliance and medical outcomes. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52(Suppl.):S52-9.
- Croghan TW, Melfi CA, Dobrez DG, Kniesner TJ. Effect of mental health specialty care on antidepressant length of therapy. *Med Care*. 1999 Apr;37(4 Suppl Lilly):AS20-3.
- Curtis JR, Xi J, Westfall AO, Cheng H, Lyles K, Saag KG, Delzell E. Improving the prediction of medication compliance: the example of bisphosphonates for osteoporosis. *Med Care*. 2009 Mar;47(3):334-41.
- Demyttenaere K, Adelin A, Patrick M, Walthère D, Katrien de B, Michèle S. Six-month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008 Jan;23(1):36-42.
- Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W, Boulanger B, De Bie J, De Troyer W, Mesters P. Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry*. 2001b;62 Suppl 22:30-3.
- Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W, Boulanger B, De Bie J, De Troyer W, Mesters P. Compliance with antidepressants in a primary care setting, 2: the influence of gender and type of impairment. *J Clin Psychiatry*. 2001a;62 Suppl 22:34-7.
- Demyttenaere K. Risk factors and predictors of compliance in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003 Sep;13 Suppl 3:S69-75.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA, Hewitt DJ,

- Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, MD, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM, Advances in Neuropathic Pain. Diagnosis, Mechanisms, and Treatment Recommendations. *Arch Neurol.* 2003;60:1524-1534.
- Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990 Sep;150(9):1881-4.
- Esposito D, Wahl P, Daniel G, Stoto MA, Erder MH, Croghan TW. Results of a retrospective claims database analysis of differences in antidepressant treatment persistence associated with escitalopram and other selective serotonin reuptake inhibitors in the United States. *Clin Ther.* 2009 Mar;31(3):644-56.
- Fairman KA, Dreverts WC, Kreisman JJ, Teitebaum F. Course of antidepressant treatment, drug type and prescriber's specialty. *Psychiatr Serv* 1998;49:1180-1186.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Archives of Internal Medicine* 2003;163(22): 2716 - 2724.
- Frank E, Perel JM, Mallinger AG, Thase ME, Kupfer DJ. Relationship of pharmacologic compliance to long-term prophylaxis in recurrent depression. *Psychopharmacol Bull.* 1992;28(3):231-5.
- Frank E. Enhancing patient outcomes: Treatment adherence. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 1):1-14.
- Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet.* 2003 Feb 22;361(9358):653-61.
- Gibson PJ, Damler R, Jackson EA, Wilder T, Ramsey JL. The impact of olanzapine, risperidone, or haloperidol on the cost of schizophrenia

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

- care in a medicaid population. *Value Health* 2004 Jan-Feb 7(1):22-35.
- Glue P, Donovan MR, Kolluri S, Emir B. Meta-analysis of relapse prevention antidepressant trials in depressive disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010 Aug;44(8):697-705.
- Grant RW, O'Leary KM, Weilburg JB, Singer DE, Meigs JB. Impact of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. *Arch Intern Med* 2004 Nov;164(21):2343-8.
- Halfon P, Egli Y, van Mell G, Chevalier J, Wasserfallen JB, Burnand B. Measuring potentially avoidable hospital readmissions. *J Clin Epidemiol* 2002 Jun;55(6):573-87.
- Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen WA, Beekman AT. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Sep;122(3):184-91. Epub 2009 Dec 11.
- Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* 2006;40:1280-8.
- Hotopt M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and intervention of heterogeneity. *Br J of Psychiatry* 1999;170:120-127.
- Hunot VM, Horne R, Leese MN, Churchill RC. A Cohort Study of Adherence to Antidepressants in Primary Care: The Influence of Antidepressant Concerns and Treatment Preferences. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(2):91-99.
- Isacsson G, Boëthius G, Henriksson S, Jones JK, Bergman U. Selective serotonin reuptake inhibitors have broadened the utilisation of antidepressant treatment in accordance with recommendations. Findings from a Swedish prescription database. *J Affect Disord*. 1999 Apr;53(1):15-22.

- Katon W, Russo J, Von Korff M, Lin E, Simon G, Bush T, Ludman E, Walker E. Long-term effects of a collaborative care intervention in persistently depressed primary care patients. *J Gen Intern Med.* 2002 Oct;17(10):741-8.
- Katon W, von Korff M, Lin E, Bush T, Ormel J. Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care. *Med Care.* 1992 Jan;30(1):67-76.
- Katon W, Von Korff M, Lin E, Simon G, Walker E, Unützer J, Bush T, Russo J, Ludman E. Stepped collaborative care for primary care patients with persistent symptoms of depression: a randomized trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Dec;56(12):1109-15.
- Katon W, Von Korff M, Lin E, Walker E, Simon GE, Bush T, Robinson P, Russo J. Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA.* 1995 Apr 5;273(13):1026-31.
- Kaymaz N, van Os J, Loonen AJ, Nolen WA. Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry.* 2008 Sep;69(9):1423-36.
- Kotlyar M, Dysken M, Adson DE. Update on Drug-Induced Depression in the Elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; Vol. 3(4): 288-300.
- Lawrenson RA, Tyer F, Newson RB, Famer RDT. The treatment of depression in UK general practice: selective serotonin inhibitors and tricyclic antidepressants compared. *J Affect Disord* 2000;59:149-157.
- Lin EH, Von Korff M, Katon W, Bush T, Simon GE, Walker E, Robinson P. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care.* 1995 Jan;33(1):67-74.
- Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:164-172.

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

- Lopatriello S, Berto P, Cramer JA, Bustacchini S, Ruffo P. Different aspects of adherence to antihypertensive treatments. *Exp Rev Pharmacoeconom Res* 2004 Jun;4(3):317-33.
- Malone M, Alger-Mayer SA. Pharmacist intervention enhances adherence to Orlistat therapy. *Ann Pharmacother* 2003;37:1598-602.
- Masand PS. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther.* 2003 Aug;25(8):2289-304.
- Mauskopf JA, Paramore C, Lee WC, Snyder EH. Drug persistency patterns for patients treated with rivastigmine or donepezil in usual care settings. *J Manag Care Pharm* 2005;11:231-9.
- Mullins D, Shaya FT, Meng F, Wang J, BronMS. Comparison of First Refill Rates Among Users of Sertraline, Paroxetine, and Citalopram. *Clinical Therapeutics* 2006;28(2):297-305.
- Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry.* 2006 Jan;163(1):101-8.
- Patricia AC, Jonathan MCL, Steven GM. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clinical Therapeutics* 2006;28(9):1411-24.
- Paykel ES, Hart D, Priest RG. Changes in public attitudes to depression during the Defeat Depression Campaign. *Br J Psychiatry.* 1998 Dec;173:519-22.
- Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwady-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health,* 2007;10(1), 3-12.
- Peveler R, George C, Kinmonth AL, Campbell M, Thompson C. Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ.*

- 1999 Sep 4;319(7210):612-5.
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, Saunders LD, Beck CA, Feasby TE, Ghali WA. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43(11):1130-9
- Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient adherence: a metaanalysis. *Med Care* 1998 Aug;36(8):1138-61.
- Sabate E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: World Health Organization, 2003. Available from: http://www.who.int/chronic_conditions/en/adherence_report.pdf [Accessed July 2, 2006].
- Sackett DL, Haynes RB. Compliance with Therapeutic Regimens. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 1976.
- Sawada N, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Kikuchi T, Handa T, Kashima H. Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: a chart review. *BMC Psychiatry*. 2009 Jun 16;9:38.
- Sewitch MJ, Cole M, McCusker J, Ciampi A, Dyachenko A. Medication use and nonadherence to psychoactive medication for mental health problems by community-living Canadian seniors with depression. *Can J Psychiatry*. 2008 Sep;53(9):609-20.
- Shea BJ, Hamel C, Well GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epi*. 2009 Oct;62(10):1013-20.
- Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care* 2005;11:449-57.
- Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS, Perlick DA, Raue P, Friedman SJ,

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

- Meyers BS. Perceived stigma as a predictor of treatment discontinuation in young and older outpatients with depression. *Am J Psychiatry*. 2001 Mar;158(3):479-81.
- Soares-Weiser K, Bravo Vergel Y, Beynon S, Dunn G, Barbieri M, Duffy S, Geddes J, Gilbody S, Palmer S, Woolacott N. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *Health Technol Assess*. 2007 Oct;11(39):iii-iv, ix-206.
- Stein MB, Cantrell CR, Sokol MC, Eaddy MT, ShahMB. Antidepressant Adherence and Medical Resource Use Among Managed Care Patients With Anxiety Disorders. *PSYCHIATRIC SERVICES* 2006;57(5):673-680.
- Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*, 1997;50(1), 105-116.
- Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol*. 2004 Dec;57(12):1288-94.
- Sundararajan V, Quan H, Halfon P, Fushimi K, Luthi HC, Burnand B, Ghali WA, for International Methodology Consortium for Coded Health Information (IMECCHI). Cross-National Comparative Performance of Three versions of the ICD-10 Charlson Index. *Med Care* 2007;45(12):1210-5.
- Tai-Seale M, Croghan TW, Obenchain R. Determinants of antidepressant treatment compliance: Implications for policy. *Med Care Res Rev* 2000;57:491-512.
- Thompson C, Peveler RC, Stephenson D, McKendrick J. Compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder in primary care: a randomized comparison of Fluoxetine and a tricyclic antidepressant. *Am J Psychiatry* 2000;157:338-343.

- van Dijk L, Heerdink ER, Somai D, van Dulmen S, Sluijs EM, de Ridder DT, Griens AM, Bensing JM. Patient risk profiles and practice variation in nonadherence to antidepressants, antihypertensives and oral hypoglycemics. *BMC Health Serv Res.* 2007 Apr 10;7:51.
- White TJ, Chang E, Leslie S. Patient adherence with HMG reductase inhibitor therapy among users of two types of prescription services. *J Manag Care Pharm* 2002;8:186 - 91.
- Yu YF, Nichol MB, Yu AP, Ahn J. Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the California Medicaid program. *Value Health* 2005;8(4):495-505.

12. 부록

12.1. 투약순응도 관련 문헌요약

12.1.1. 항우울제

Akincigil 등, 2007	
제목	Adherence to antidepressant treatment among privately insured patients diagnosed with depression
서지정보	Med Care 2007;45:363-369
연구기간	2003.1-2005.1의 자료를 이용함
국가/기관	미국/약 300만 명에게 제공하는 Northeast United States의 약국, 외래, 입원을 이용(행동요법 포함)하여 청구된 자료
선정기준	18세 이상 성인들로 주요 우울증으로 진단받은 신환자 우울증 진단 4개월 전까지 우울증 병력 혹은 항우울제 복용경험이 없어야 함
제외기준	-
Index date 정의	언급없음
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	치료시작 후 16주
약호군 분류	Older generation(TCAs, MAO), Newer generation(SSRI, other) 정신과 전문의에 의해 우울증 진단받은 대상자의 약 50% 정도가 새로운 계열의 항우울제를 복용함.
순응도 정의	급성기 순응도는 치료시작 후 첫 16주 동안 시간의 75%를 지속할 경우 지속기 순응도는 MPR 75% 이상으로 기준함. 약물을 switch한 경우 치료에서 휴식기가 없다면 순응하는 것으로 봄
순응도 분석	순응도(refill adherence)는 약물청구자료(조제일자, 투여일수, 국가 약물 코드)에 기초하였음.
동반질환	claim histories에서 진단명을 동반상태를 확인하기 위해 이용함. Clinical classification software를 이용하여 분류되었음(Claim histories는 연구기간동안 63%의 대상자가 정신과를 제외하고 5회 이상의 외래진료를 받은 것으로 나타남, 37%는 우울증 진단받은 이후 33주 동안 psychotropics를 제외하고 6개 이상의 약물을 사용함) 분석에서 동반질환은 불안장애 여부, 암 여부, 두통 혹은 편두통 여부, CVD/당뇨 질환 숫자를 분석에 포함함
병용약물	병용여부만 언급
관련요인	급성기: 연령이 높을수록 경제적 지위가 높을수록 순응도가 높은 것으로 나타남. 급성기 순응도가 낮은 사람들은 comorbid alcohol abuse, other substance abus의 문제가 있는 환자, CVD/대사성 상태가 2개 이상있는 환자, 항우울제 구세대 약물로 처음 약물치료를 시작한 경우 순응도가 낮았음. 정신과 전문의를 추적 방문한 환자들에게서 높은 순응도를 보임 지속기 동안 순응도를 보인 환자들에서 41.5%가 지속기 동안 순응도를 유지함 지속기동안의 높은 순응도와 관련한 요인에는 이웃 소득, 비항우울제 약물의 이용, 정신과 전문의의 추적방문여부가 있었음

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

관련요인의 정의기간	확인불가
------------	------

Bogner 등, 2006

제목	Patterns of Early Adherence to the Antidepressant Citalopram among Older Primary Care Patients: the PROSPECT Study
서지정보	Int'L. J. Psychiatry in Medicine, Vol. 36(1) 103-119.
연구기간	PROSPECT study 연구기간 (논문내에 언급되어 있지 않음)
국가/기관	미국/북동부의 20개 1차 의료기관들
선정기준	1) DSM-IV기준의 major depression이나 minor depression (DSM-IV 기준 3개이상을 만족하며 Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) 점수 10점 이상이고 최소 1달 이상 증상이 지속되는 경우) 진단을 받은 사람이며 2) 60세 이상이고 3) informed consent를 할 능력이 있으며 4) Mini-Mental State Examination (MMSE) 18점 이상이고 5) 영어로 대화가능한 환자
제외기준	PROSPECT study protocol 참조
Index date 정의	처음 방문에서 처방받은 날짜
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	3주, 6주, 9주, 12주
약효군 분류	citalopram 단일군
순응도 정의	매 방문마다 처방한 약의 개수+1주일 여유분을 받아가고 다음 방문에서 남은 약들을 가져오게 하여 그 차이를 실제로 먹은 약의 개수로 간주하여 80%이상이면 순응적으로 정의
순응도 분석	Latent Class를 추정하여 각 class내에서 known adherence (80%이상 처방된 약을 먹은 것이 기록된 경우), unknown adherence (처방된 약의 개수나 다시 가져와야할 약의 개수가 기록되지 않은 경우), known nonadherence의 세 군 환자의 비율과 순응할 조건부 확률을 보고 각 class를 adherence 3개군으로 정의
동반질환	Charlson comorbidity index에 들어가는 질환들과 노년기 질환들에 대한 Yes/No 질문들에서 하나라도 Yes로 대답하였으면 동반질환이 있다고 정의 (연속변수)
병용약물	고려 안함
관련요인	known nonadherence 군을 reference군으로 잡았을 때, 백인일수록 known adherence군에 속할 확률이 높고 결혼한 사람일수록 unknown adherence군에 속할 확률이 낮음
관련요인의 정의기간	-

Brook 등, 2006

제목	Nontricyclic Antidepressants - Predictors of Nonadherence
서지정보	J Clin Psychopharmacol 2006;26:643--647
연구기간	2000년 4월 ~ 2001년 4월
국가/기관	네덜란드/지역약사들이 모집한 prospective cohort
선정기준	1) 18세 이상이고 2) 우울증 증상에 따라 항우울제를 투약하며 3) index date 6개월전

	동안 항우울제를 처방받았던 적이 없고 nontricyclic 항우울제를 index date에 처방받아 약국에 왔으며 4) 네덜란드어로 된 설문지를 이해하고 답할 수 있는 사람
제외기준	-
Index date 정의	2000년 4월 ~ 2001년 4월 사이에 nontricyclic 항우울제를 처방받아 약국에 온 첫날
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	General Practitioner가 처방한 일수 혹은 6개월
약효군 분류	약효군별 비교 없음
순응도 정의	Medication Event Monitoring System (MEMS)를 이용하여 측정한 1) 올바른 투약일수 (18~30시간내에 처방된 용법대로 투약한 날 수), 2) 추가 투약수 (처방된 횟수를 초과하여 MEMS를 연 횟수), 3) 투약휴식일수 (3일이상 연속으로 약을 먹지 않은 날수)
순응도 분석	세 가지 순응도 정의에 영향을 미치는 요인들을 단변수 분석 및 다변수 분석
동반질환	somatic disease
병용약물	고려 안함
관련요인	다변수분석에서는 약에 대한 긍정적인 자세가 올바른 투약일수를 유의하게 증가시켰고 사회적인 지원을 받지 않고 약에 대한 긍정적인 자세를 가진 사람일수록 투약휴식일수가 유의하게 0에 가까웠다.
관련요인의 정의기간	-

Cantrell 등, 2006

제목	Methods for Evaluating Patient Adherence to Antidepressant Therapy A Real-World Comparison of Adherence and Economic Outcomes
서지정보	Med Care 2006;44: 300-303
연구기간	2001.7.1 - 2002.6.30
국가/기관	미국/ IHGIS National Managed Care Benchmark database
선정기준	연구기간 동안 최소한 1회 이상 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)를 처방 받은 18세 이상의 성인
제외기준	연구 기간 동안 정신분열증, 양극성 기분장애 또는 항정신병 약물에 대한 청구 자료가 있는 경우 제외함
Index date 정의	각 환자에 있어 연구기간 동안 첫 SSRI에 대한 기입된 날짜
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	Index date 이전 6개월과 연구기간 1년 동안 환자들은 선정기준에 적합하여야하고, index date 이전 6개월 동안에는 항우울제 청구자료가 없으면서 우울증 또는 불안장애로 진단받은 코드가 있어야 함
약효군 분류	SSRI계열(Fluoxetine, sertraline, citalopram, escitalopram, IR paroxetine, paroxetine CR)
순응도 정의	1. MPR(Medication Possession Ratio) : index date 이후 180일 이내에 모든 SSRI처방을 받은 일자의 합을 180일로 나눈 값 2. 치료중단은 치료에 있어 15일간의 간격이 있는 경우로 함. 치료기간(LOT, Length of Therapy)은 index date부터 치료중단 또는 180일 이전에 마지막 처방이 끝나는 일자까지의 날짜수로 함

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

	3. MPR/LOT : 180일 동안 80% MPR을 가지면서 15일간의 치료중단 간격 없이 최소한 90일 동안 치료를 지속하는 환자 분율을 측정하기 위한 값
순응도 분석	4개 군으로 나눠 분석함 : 비지속군(nonadherent), 지속군(adherent), 치료법 변경군(therapy change), 용량 변경군(dose titration)
동반질환	Charlson comorbidity index with Dartmouth-Manitoba and Deyo modification을 이용하여 분석함. 추가적인 동반질환 변수로는 1) Charlson Index를 계산하기 위해 이용되었던 것 이외에 질병상태에 대한 고유값, 2) 투여 받았던 전체 처방건수, 3) 투여 받았던 처방 약물군별의 고유값임
병용약물	-
관련요인	-
관련요인의 정의기간	-

Gibson 등, 2004

제목	The impact of olanzapine, risperidone, or haloperidol on the cost of schizophrenia care in a medicaid population
서지정보	Value Health 7(1):22-35
연구기간	1995년 1월-1998년 9월
국가/기관	US / Michigan Medicaid
선정기준	연구기간동안 연구약물들을 사용하기 12개월 전에 외래 2번이상 혹은 입원 1번 이상으로 정신분열증(ICD-9 = 295.xx)으로 진단받은 환자 medicaid eligible for 1 year before and 1 year after index date
제외기준	연구약물 2개 이상을 index date후 30일 이내에 쓴 사람 index date 90일전 기간 동안 60일이상 입원한 환자들 Medicare dually eligible
Index date 정의	1996년 1월 - 1997년 9월 사이의 처방일
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	3 months, 12 months
약효군 분류	olanzapine, risperidone, haloperidol
순응도 정의	3 month continuation Time to discontinuation (30일 미만의 gap 허용) Medication Possession Ratio (12 months)
순응도 분석	각 연구약제간 위의 세 순응도 비교
동반질환	-
병용약물	-
관련요인	연구약제
관련요인의 정의기간	-

Hunot 등, 2007

제목	A cohort study of adherence to antidepressant concerns and treatment preferences
----	--

서지정보	Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2007;9(2)
연구기간	2000년 9월에서 2002년 5월
국가/기관	잉글랜드
선정기준	18-74세 환자로 항우울제를 새로 처방받은 환자 데이터베이스 검색기간 검색일전 7일 이내에 항우울제를 처방받은 환자
제외기준	항우울제를 3개월 이내에 처방받은 경험이 있는 환자 제외 영어로 의사소통이 어려운 대상자 단기간 체류자
Index date 정의	-
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	4주, 3개월, 6개월
약효군 분류	-
순응도 정의	1) 이분형 변수: 각 측정 시점에서 항우울제 복용여부 확인 만약 복용하지 않는 것으로 응답할 경우 언제 항우울제 복용을 중단하였는지, 현재 에피소드에서 복용기간, 치료중단결정을 의사와 상의해서 결정하였는지, 자발적인 중단인지 확인 2) 범주형 변수: Primary nonadherences(항우울제를 시작하지 않음), discontinuation, recommencement(중단이후 8주 이상 복용함), 지속 복용 3) 간헐적인(intermittent) adherence: 항우울제 복용을 지속하는 환자군은 MARS(Medication Adherence Report Scale)-6문항, 자기기입식, 5점 척도, 총점수가 6점(low adherence)~30점(high adherence)-를 조사함, 이를 다시 이분형 변수로 24점 이상, 24점 미만으로 low, high로 구분 4) adherence behaviour를 측정하기 위해 prescription refill data를 수집함. 6개월의 FU기간 동안 항우울제 복용일과 복용량을 refill issue dates와 비교, 4개월 이상 refill한 경우는 항우울제 복용을 지속, 4개월 미만이면 non-continued use
순응도 분석	-
동반질환	-
병용약물	-
관련요인	항우울제를 처음 처방받을 당시의 상담에 대한 환자의 인식, 항우울제 치료에 대해 의사가 제공한 정보, 처방된 다른 치료, 항우울제 복용 기대, 상담의 만족, 다른 치료에 대한 선호, 치료를 지속하는 환자들의 항우울제 에 대한 우려(Beliefs about medicine questionnaire로부터 specific concerns subscale, 부작용, 전반적인 우려, 의존성, mystery, 생활의 분열, 장기효과를 포함), 질병인식(IPQ-R)
관련요인의 정의기간	-

Kotlyar 등, 2005

제목	Update on Drug-Induced Depression in the Elderly
서지정보	Am J Geriatr Pharmacother 2005; Vol. 3(4): 288-300.
연구기간	searches of MEDLINE 1996~March 2005

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

국가/기관	미국/ University of Minnesota
선정기준	주로 노인들에게 사용되는 약물에 대해 다뤘으며 연구방법이 무작위배정 임상시험, 환자-대조군 연구 또는 코호트 연구인 논문을 포함시킴
제외기준	환자사례(군)보고, 단면연구방법인 경우 제외함. 또한 일부 약물(예, isotretinoin, interferon)인 경우도 제외됨
Index date 정의	-
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	-
약효군 분류	노인들에서 주로 사용된 약물과 우울증 증상의 발현과의 연관성을 기술한 27개의 논문을 대상으로 하였으며, 해당 약물은 다음과 같음: 항고혈압제 약물(Antihypertensive Medications), 지질저하제(Lipid-Lowering Agents), 코티코스테로이드제(Corticosteroids), 선택적 에스트로젠 수용체 변형제(Selective Estrogen-Receptor Modulators), 기타
순응도 정의	-
순응도 분석	-
동반질환	-
병용약물	-
관련요인	-
관련요인의 정의기간	-

Mullins 등, 2006

제목	Comparison of First Refill Rates Among Users of Sertraline, Paroxetine, and Citalopram
서지정보	Clinical Therapeutics 2006;28(2):297-305
연구기간	1999.1.1 ~ 2002.6.30
국가/기관	미국 / 여러 관리건강보험 청구자료를 합친 자료 (3백만의 피보험자)
선정기준	1) index date에 나이가 18~64세이고 2) 우울증 진단 상병 (ICD-9-CM=290.13, 290.13, 290.21, 290.43, 292.84, 293.83, 296.2, 296.3, 298.0, 300.4, 301.12, 307.42, 307.44, 309.0, 309.1, 309.28, 311, or 648.4), posttraumatic stress disorder 진단상병 (309.81), 혹은 social anxiety disorder 진단 상병 (300.23)이 있고 3) index date가 2002년 1월 1일 이전이며 4) 처방약 보험급여자격이 index date 180일전부터 최소한 index date 30일이후까지 계속 있어야 하며 5) 최소한 index date 30일이후까지 생존한 사람
제외기준	1) 조증이나 정신분열증 진단 ((ICD-9-CM=295.1-295.9, 296.0, 296.1, or 296.4-296.9), obsessive compulsive disorder 진단 (300.3), 혹은 panic disorder 진단 (300.01, 300.21, or 300.22)을 받은 사람이나 2) index date후 180일 이내에 2개 이상의 SSRI를 동시에 쓴 사람 (2일간격안에 두 개의 SSRI를 처방받았거나 두 개의 SSRI를 번갈아 사용하는 사람)
Index date 정의	1999.1.1 ~ 2002.6.30 사이에 sertraline이나 paroxetine 혹은 citalopram을 처음 처방받은 날
Rx pattern 관찰기간	첫 처방일수의 1.5배나 첫 처방일로부터 15일 중 기간

(FU period)	
약효군 분류	sertraline, paroxetine, citalopram
순응도 정의	첫 처방일수의 1.5배나 첫 처방일로부터 15일 중 더 긴 기간내에 index SSRI를 다시 처방받는 (refill) 사람의 비율 (민감도 분석에서는 2배나 15일 중 긴 기간)
순응도 분석	약제별 refill 비율 비교, 다변수 로지스틱 회귀분석 (refill=1/0)
동반질환	고려 안함
병용약물	고려 안함
관련요인	기본분석과 민감도분석 모두에서 paroxetine을 index SSRI로 쓴 사람들의 refill 비율이 유의하게 낮음 (sertraline에 비해)
관련요인의 정의기간	첫 처방일수의 1.5배나 첫 처방일로부터 15일 좀더 긴 기간내 (민감도 분석에서는 2배나 15일 중 긴 기간)

Olfson 등, 2006

제목	Continuity of Antidepressant Treatment for Adults With Depression in the United States
서지정보	Am J Psychiatry 2006; 163:101.108
연구기간	1996-2001년
국가/기관	미국 / Medical Expenditure Panel Survey(MEPS)
선정기준	우울증으로 항우울제 치료를 시작한 18세 이상의 성인으로 1) 치료시작 첫 30일 이내 중단한 경우, 2) 처음 치료기간인 30일은 완료했으나 60일 동안에 중단한 경우, 3) 치료 시작 후 90일 이상 지속한 경우를 포함
제외기준	연구기간동안 항조증약물(lithium, carbamazepine, valproic acid, divalproex, gabapentin, and lamotrigine)의 사용이 보고된 환자는 제외함
Index date 정의	-
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	Medical Expenditure Panel Survey(MEPS)의 응답자는 2년 반 동안 6차례의 개별 인터뷰를 통해 평가됨
약효군 분류	National Drug Code에 의해 3군으로 나뉨짐; 항우울제(antidepressants), 항불안제(anxiolytics), 항정신병약물(antipsychotics). 분석 목적으로 항우울제는 다음과 같이 구분함; SSRIs(selective serotonin reuptake inhibitors), SNRIs(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; Fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, citalopram, Venlafaxine, and Venlafaxine extended-release), 기타 새로운 항우울제(Mirtazapine, Bupropion, nefazodone), 삼환계 또는 기타 기존 약물 (trazodone, doxepin, monoamine oxidase inhibitors)
순응도 정의	30일 이상 치료간격이 있을 경우 치료 중단으로 간주됨
순응도 분석	처음 한 달 이내에 항우울제 치료를 중단한 그룹과 31일 이상 지속한 그룹으로 나누어 분석함 또한 처음 30일 동안 항우울제 치료를 지속한 그룹과 중단한 그룹 및 31일 이상 90일 이내에 치료를 중단한 그룹과 90일 이상 치료를 지속한 그룹 간 임상적 특징 및 서비스 접근과 관련한 변수에서 차이가 있는지를 평가함
동반질환	-
병용약물	-

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

관련요인	-
관련요인의 정의기간	-

Pattena 등, 2004

제목	Drug-Induced Depression: A Systematic Review to Inform Clinical Practice		
서지정보	Psychother Psychosom 2004;73:207,215		
연구기간	1980년 이후		
국가/기관	캐나다 / University of Calgary		
선정기준	무작위배정임상연구이면서 타당한 측정방법을 이용한 논문을 포함시킴 → 우울증상 또는 우울증과 약물의 원인적 연관성에 대해 근거를 제공하거나 반대의 근거를 제공함		
제외기준	1. 비무작위배정임상연구이면서 타당한 측정방법을 이용한 경우 → 연관성의 근거를 제공하나 원인적 기전을 확신할 수 없음; 연관성은 단지 알려졌거나 알려지지 않은 혼란변수를 나타냄 2. 무작위배정임상연구이면서 타당하지 않은 측정방법을 이용한 경우 → 원인적 연관성에 대해 근거를 제공하거나 반대의 근거를 제공하지만 기술된 이상반응은 확실한 우울증을 나타내지는 않으며 단지 우울증으로 간주될 수 있는 이상반응의 발생을 제시함 3. 비무작위배정임상연구이면서 타당하지 않은 측정방법을 이용한 경우 → 연관성의 근거를 제공하지 못함		
Index date 정의	-		
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	-		
약효군 분류		원인적 관계여부에 대한근거	원인적 관계여부에 반대되는 근거
	주요 우울증 증상을 일으키는 약물	없음	없음
	우울증상을 일으키는 약물	corticosteroids, contraceptive implants, GnRHA, interferon- α (in hepatitis C), interleukin-2, mefloquine	H-2 blockers, HMG-CoA reductase inhibitors, interferon- β (in multiple sclerosis), tamoxifen
비공식적으로 우울증상으로 간주되는 이상반응을 일으키는 약물	propranolol, sotalol	bucindolol	
순응도 정의	-		
순응도 분석	-		
동반질환	-		

병용약물	-
관련요인	-
관련요인의 정의기간	-

Sawada 등, 2009

제목	Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: A chart review
서지정보	BMC Psychiatry 2009, 9:38
연구기간	2006년 4월 1일-2007년 3월 31일 사이 처음으로 해당 의료기관을 방문한 환자
국가/기관	일본에서 진행되었으며, 다음의 3개 기관이 참여함 a) Department of Psychiatry, Saiseikai Central Hospital, Tokyo, Japan, (b) Asakadai Mental Clinic, Saitama, Japan, and (c) Ohizumi Mental Clinic, Tokyo, Japan.
선정기준	1) 중증 우울증으로 진단받고(ICD 10 질병분류코드에 의해 F32 또는 F33) 항우울제 투여를 받기 시작한 환자, 2) 항우울제 투여를 받기 전 6개월 이내에 어떤 항정신성약물(예를 들어, 항우울제, 기분안정제, 항불안약 및 항정신성약물)을 투여 받지 않은 환자
제외기준	과거 또는 현재 ICD-10 질병분류코드에 의한 동반질환이 있거나 치료가 요구되는 불안정한 신체 상태일 경우 제외됨
Index date 정의	처음 의료기관을 방문한 이후 6개월간
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	일차적 결과 측정 방법 가운데 하나인 초기 항우울제 치료에 대한 지속률은 처음 방문 이후 1, 3, 6개월 시점에서 평가됨. 만약 환자가 예정된 방문일 기준으로 한 달 이상 방문하지 않을 경우 치료 중단으로 간주함. 만약 환자가 입원을 할 경우 입원일자가 외래 치료의 중단일자가 됨
약효군 분류	항우울제의 하루 복용량은 imipramine equivalents(IMIE)로 환산됨. 즉 100 IMIE mg은 각각 paroxetine 26.7 mg, sertraline 66.7 mg, fluvoxamine 100 mg, Milnacipran 100 mg, and sulpiride 200 mg과 동등함.
순응도 정의	MPR 이용 MPR정의: 항우울제 치료일을 실제로 환자에 의해 복용된 일자로 나눈 값.
순응도 분석	모든 항우울제 약물과 초기 항우울제의 MPR분석에 있어 연령, 성별, 벤조디아제핀계 항불안제 또는 수면제의 효과를 평가하기 위하여 univariate general linear model이 이용됨. General linear models (fixed-effects model) 은 주요 효과와 모든 상호작용에 관한 내용을 토대로 수행됨.
동반질환	해당 내용 없음
병용약물	벤조디아제핀계 항불안제 또는 수면제
관련요인	해당 내용 없음
관련요인의 정의기간	해당 내용 없음

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

Sewitch 등, 2008	
제목	Medication use and nonadherence to psychactive medication for mental health problems by community-living canadian seniors with depression
서지정보	The canadian journal of psychiatry 2008;53(9):609-620
연구기간	2002년 5월 -12월
국가/기관	캐나다/자료원: Statistics Canada, 조사: Canadian Community Health Survey
선정기준	65세 이상 주요 우울증을 판단하기 위해서는 DSM-IV 기준 적용 우울증 중증도에 따른 항우울제 순응도를 분석하기 위해 우울증을 4개의 그룹을 구분(major, comorbid major, depressive symptoms, no depressive symptom)
제외기준	전년도 정신질환장애
Index date 정의	-
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	-
약효군 분류	-
순응도 정의	Non-adherence: 당신이 복용해야 하는 양에 비해 적게 복용하거나 약물 복용을 잊어버린 날이 있습니까?
순응도 분석	-
동반질환	36개의 만성질환상태
병용약물	지난 12개월동안 기분안정제, AD, 불안/신경증을 줄이는 약물, 수면 약물에 대해 4점 척도
관련요인	연령, 성별, 결혼상태, 가구구성, 언어, 모국어, 교육, 가구소득, 12개월 이내에 정신건강문제로 정신과 전문의, 주치의, 다른 의료인과의 상담, 가까운 친구, 친척, Positive Interaction Scale(0-16점), 신앙심의 정도, 그들의 생활에서 종교가 중요한 역할을 하는지 여부, 활동제한, 주관적 건강, 사전기간동안 우울증 에피소드 숫자, 우울증 중증도, 다른 만성질환여부, 우울증 이외 다른 정신장애 존재여부, 거주지역
관련요인의 정의기간	-

Stein 등, 2006	
제목	Antidepressant Adherence and Medical Resource Use Among Managed Care Patients With Anxiety Disorders
서지정보	PSYCHIATRIC SERVICES 2006;57(5):673-680.
연구기간	2001.7.1 ~ 2002.12.31
국가/기관	미국 / 전국을 대표할 수 있는 30개 관리건강보험 청구자료를 합친 자료 (25백만 이상의 피보험자 속함)
선정기준	1) 연구기간 내에 최소한 1번 이상 Venlafaxine, Venlafaxine extended release, Fluoxetine, sertraline, paroxetine, paroxetine controlled release, citalopram의 항우울제 처방을 받았고 2) 18세 이상이며 3) index date 이전 6개월간 항불안 치료를

	받은 적이 없고 4) index date 이전 6개월과 이후 12개월 동안 계속적으로 보험자격을 유지하였으며 5) index date 이전 6개월과 이후 12개월 동안 최소 1회 이상 불안증세(ICD-9-CM = 300.01, 300.21~3, 300.30, 309.81, 308.30, 300.02, 293.89, 300.09, 300.00)만이나 우울증(ICD-9-CM =296.2, 296.3, 300.4, 311.0)을 동반한 불안증세로 진단 받은 적이 있는 사람
제외기준	정신분열증이나 양극성 장애의 증거가 있거나 항정신제 약물을 처방받은 적이 있는 사람
Index date 정의	2001.7.1 ~ 2002.12.31 사이에 첫 항우울제 처방을 받은 날
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	index date후 12개월간 (첫 6개월간 항우울제 사용 패턴 및 12개월간 의료이용 패턴 관찰)
약효군 분류	없음 (SSRI나 SNRI를 투약하는 환자들의 투약순응도 만으로 분류)
순응도 정의	adjusted MPR (multiple medication이 같은 기간 처방된 경우 겹치는 투약일수를 분모에 가산) > 80%인 사람의 비율
순응도 분석	투약순응도에 따른 분류 - 비순응군(non-adherent), 순응불변군(adherent, no change), 순응용량변경군(adherent, dosage titrated), 순응교체군(adherent, medication change) -를 이용하여 각군간 의료비용, 항불안제비용, 다른 약제비용, 총비용 비교
동반질환	Charlson Index with Dartmouth-Manitoba and Deyo modification,
병용약물	없음
관련요인	불안장애만 가진 환자군의 항우울제 투약순응도(40%)가 우울증을 동반한 불안장애를 가진 환자군(47%)보다 낮음. 불안장애만 가진 환자군은 항우울제의 용량을 조절하거나(titrated: 43% vs. 58%) 다른 항우울제로 교체하는 비율(25% vs. 40%)이 상대적으로 낮았음. 정신과 전문의에게 진료를 받는 환자들의 투약순응도가 불안장애만 가진 군(46% vs. 38%)과 우울증을 동반한 불안장애군(50% vs. 44%) 모두에서 더 높았음. 또한 정신과 전문의에게 진료를 받는 환자들은 용량을 바꾸지 않을 비율(64% vs. 43%)과 교체할 비율(42% vs. 27%)이 높았음. p<.001 for all comparisons
관련요인의 정의기간	진단군정의: index data 전 6개월과 후 12개월

Van Dijk 등, 2007

제목	Patient risk profiles and practice variation in nonadherence to antidepressants, antihypertensives and oral hypoglycemics
서지정보	BMC Health Services Research 2007, 7:51
연구기간	2001년 이후 dispensing registration database에 Dutch general practice registration database를 연계한 자료
국가/기관	네덜란드 / Netherlands Institute for Health Services Research, The Netherlands, 2Utrecht University; Faculty of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacoepidemiology and Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Department of Health Psychology, Foundation for Pharmaceutical Statistics
선정기준	연계된 데이터베이스에서 2001년 동안 항우울제, 항고혈압제 또는 경구 혈당강화제를 복용한 환자 가운데 관련 변수에 대한 자료가 모두 있는 환자를 포함함 * 우울증 환자코드 정의 있는 경우 필수기재

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

제외기준	해당 내용 없음 * Pre-period에서의 의료기관방문 등 제외기준 있는 경우 필수기재
Index date 정의	복약 불순응은 다음의 두 가지 방법에 의해 추산됨: 1) 조기 중단, 2) 재투약 불이행 조기 중단은 2000년 하반기 또는 2002년 상반기에는 처방받은 건이 없고 2001년 최대 2건의 처방이 있는 경우로 정의함
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	재투약 불이행은 다음과 같이 추산됨: 1) 2001년 마지막 처방의 종료일자와 첫 번째 처방일자를 산출함. 마지막 처방의 종료일자는 대개 2002년에 해당됨 2) 종료일자와 시작일자가 결정되면 시작일과 종료일 사이에 투여된 투여량을 시작일과 종료일의 총 일수로 나눈 값을 산출함 3) 다른 연구에서는 80%이하의 순응도를 가진 환자를 복약불이행으로 간주함 4) 본 연구에서는 2001년에 최소한 세 가지의 처방건수를 가진 장기투여 환자를 대상으로 함
약호군 분류	데이터베이스에 포함된 모든 처방건수는 ATC(Anatomical Therapeutic Chemical) 분류체계에 의해 코드화되었음 항우울제(ATC-code N06A)는 세 가지로 나뉘짐; TCAs (N06AA), SSRIs (N06AB), 기타 항우울제(N06AF/N06AX)
순응도 정의	다른 연구에서는 80%이하의 순응도를 가진 환자를 복약불이행으로 간주함에 따라 80%를 cut-off point로 함
순응도 분석	1) 본 연구에서 복약불이행에 대해 80% cut-off point는 임의적임 2) 따라서 70%를 재투약 이행으로 추정하면서 복약불이행에 대해 90% cut-off point에 대한 같은 모델값을 추정함 3) 또한 linear model을 이용하여 독립변수와 연속변수로 추정된 복약불이행 사이의 연관성을 추정함 4) 환자가 practice level에서 재투약 불이행을 할 확률을 추정하기 위하여 Multilevel analysis를 실시함
동반질환	환자가 데이터베이스에 등록된 해에 심혈관질환(K70,K90, 고혈압 제외), 고콜레스테롤혈증, ICPC-chapter P에서 기타 심리진단이 있었는지를 평가함
병용약물	해당 내용 없음
관련요인	성별과 연령이 고려됨. 사회적 지위에 대한 지표로 교육수준, 의료보험 형태, 고용상태를 포함함 비서구권에서 이주해온 이민 1,2세대의 인구집단 대 서구권으로부터 이주해온 인구집단 및 본래의 네덜란드 원주민을 합하여 비교함. 또한 환자의 거주상태(독신생활, 배우자 또는 자녀와 함께 생활)를 포함함
관련요인의 정의기간	해당 내용 없음

12.1.2. 기타 약물

Ahn 등, 2008

제목	Classifying patients by antipsychotic adherence patterns using latent class analysis: characteristics of nonadherent groups in the California Medicaid (Medi-Cal) program
서지정보	Value Health 11(1):48-56

연구기간	1999-2003
국가/기관	US / California Medicaid
선정기준	연구기간 중 1번 이상 정신분열증상병으로 청구된 기록이 있는 환자 (ICD-9 = 295.0-295.9, or the word "schizo")
제외기준	Nonschizophrenic psychosis (ICD9 = 291.xx-294.xx) 양극성 장애 (ICD-9 = 296.00-296.19, 296.40-296.89) 우울증 제외 (ICD-9 = 296.20-296.39, 300.4x) other affective disorder (ICD-9 = 296.9x) anxiety (ICD-9 = 297.xx, 300.xx) substance abuse (ICD-9 = 303.xx-305.xx) personality disorder (ICD-9 = 301.xx) 치매 (ICD-9 = 290.xx) 기타 정신질환 (ICD-9 = 299.xx, 302.xx, 306.xx-314.xx, 316.xx) index date 나이 < 18세 index date 전 장기요양기관 입원환자
Index date 정의	1996.1.1 - 2003.12.31 사이의 첫 antipsychotic 처방일
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	12 months
약효군 분류	없음, 모든 antipsychotics, 단 주사제 사용여부는 각 투약순응도 군간에 비교
순응도 정의	Medication Possession Ratio Number of prior antipsychotic drug therapy attempts Time to switch antipsychotic medication Duration of uninterrupted therapy (15일 미만의 gap 허용) Polypharmacy (60일 이상 2개 이상의 antipsychotic 처방약을 동시에 쓰고 있는 경우)
순응도 분석	위의 5가지 순응도 관련인자들을 latent class analysis로 cluster군으로 분류한 뒤 투약순응도 특성에 따라 각 cluster를 투약순응도군으로 정리한 뒤 cost outcome과 다른 임상성과들을 비교
동반질환	자살시도
병용약물	-
관련요인	위의 5개 인자들을 모두 투약순응도와 관련있는 요인들로 봄
관련요인의 정의기간	F/U 기간

Chodick 등, 2008

제목	Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel
서지정보	Clinical therapeutics
연구기간	1998-2007
국가/기관	이스라엘

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

선정기준	1995-1998년에 plan에 등록된 사람 1998년 1월 1일 기준 18세 이상 성인 스타틴을 새로 이용한 사람(신환)을 평가하기 위해 index date전 3년동안 스타틴을 복용하지 않은 사람으로 정의 1998년 1월 1일 -2006년 12월 31일 1회 이상 스타틴을 복용한 사람 AMI, 허혈성 심질환(ICD-10: 410-414), PCD(440-447), 울혈성 심부전(428), 뇌혈관 발작(433-438)
제외기준	-
Index date 정의	첫 투여일자를 index date로 정의함
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	-
약효군 분류	LDL-C를 기준으로 3개의 그룹을 범주화 low efficacy: fluvastatin 40mg 이하, pravastatin 40mg 이하, simvastatin 10mg 이하, cerivastatin 0.2mg이하, lovastatin 40mg 이하 혹은 BID 10mg 이하 moderate efficacy: fluvastatin 80mg 이하, cerivastatin 0.3혹은 0.4mg, rosuvastatin 10mg 이하, simvastatin 20mg 혹은 40mg 이하, atorvastatin 10mg high efficacy: efficacy: simvastatin 80mg, atorvastatin 20mg이상, rosuvastatin 10mg 이상, pravastatin 80mg, lovastatin 80mg
순응도 정의	Proportion of days Covered(PDC) = 처방된 총 스타틴 양 ÷ index date부터 치료종료시점/사망/2007년 7월 1일까지 기간으로 정의하고, PDC가 80%이상이면 adherent, 20%이상 80%이하이면 Partially adherent, 20%이하이면 nonadherent로 정의함 Persistence: refill sequence model과 PDC 모델로부터 합성된 개념 PDC가 80%이상 이면서 + 유예기간이 30일 기준(예컨대 한달치 스타틴을 처방받은 사람이 다음 처방전까지 68일 이상을 경과하면 nonpersistent로 봄.)
순응도 분석	다른 약물로 전환, 스타틴 용량의 변화는 persistent로 봄. persistence는 환자의 첫 치료기간동안에 대해 계산되었음. 민감도 분석을 위해 PDC 50%기준 유예기간 30일을 기준으로 민감도 분석 시행
동반질환	Charlson Comorbidity index 활용 (당뇨, 고혈압, COPD, 중등증 이상의 신장질환, 궤양, 만성 간질환, 치매, 중증의 장애, AIDS)
병용약물	-
관련요인	인구학적 변수: 연령, 성별, 결혼상태(유배우, 미혼, 사별, 이혼), 거주지역(이스라엘의 북부, 남부, 중앙), 국적 사회경제적 지위: poverty index(가국소득, 교육자격, crowding, 물질수준, 자동차 소유), 정기적 재정지원 대상자 여부(III), 이스라엘의 경우 이민자가 많아 이민자의 경우 이스라엘 거주기간(이민한 시점부터 index date까지)을 평가함.
관련요인의 정의기간	index date기준
Curtis 등, 2009	
제목	Improving the Prediction of Medication Compliance The Example of Bisphosphonates for Osteoporosis

서지정보	Medical Care . Volume 47, Number 3, March 2009
연구기간	1998년 1월부터 2005년 7월
국가/기관	미국 / 8개의 민간보험의 조사 대상지역에 거주하고 있는 약 17,000,000명에 대한 미국 health care organization의 청구 데이터
선정기준	-
제외기준	-
Index date 정의	새로운 bisphosphonate 사용자는 다른 bisphosphonate 처방 없이 최소한 6개월 이후에 치료를 시작하는 환자로 정의함 6개월 이후에 처음으로 충분히 bisphosphonate 처방이 된 날짜를 bisphosphonate의 index date으로 정의함
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	bisphosphonates 초기 치료 후 1년간의 순응도를 평가함
약효군 분류	-
순응도 정의	처방 청구데이터는 정확한 용량과 환자들의 복약 행태 등에 관한 자료가 부족하므로 drug class-specific MPR에 의해 순응도를 산정함 drug class-specific MPR은 index date 이후에 처방된 약물의 총 투여량을 합한 후 이를 index date 이후의 calendar time으로 나눈 값으로 산정함 MPR≥80%를 순응도의 threshold로 간주함
순응도 분석	1) 1년 시점의 bisphosphonates의 MPR과 다른 약물군의 MPR값을 95%의 신뢰도를 가진 kappa statistics을 이용하여 pair-wise agreement를 산출함. 2) 다른 약물군의 index date이 bisphosphonates의 index date보다 이후일 경우 순응도 산출을 위하여 12개월 대신 6개월을 이용함(코호트의 19%) 3) 1-year bisphosphonate MPR ≥0.80에 대한 값을 산출하기 위하여 multivariable logistic regression models을 이용함(모든 인구학적 정보, 임상적 변수, 관련된 의료기관 이용, 차별(discrimination)의 측정치인 computed the AUC 또는 c statistic을 포함)
동반질환	index date 이전 6개월 동안 특정 질환 진단과 동반 질환에 대해 산출함
병용약물	-
관련요인	-
관련요인의 정의기간	-

Yu 등, 2005

제목	Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the California Medicaid program
서지정보	Value Health 8(4):495-505
연구기간	1999년 1월-2002년 4월
국가/기관	US / California Medicaid 20% random sample
선정기준	18세 이상의 환자로 1999년 7월-2001년 4월 사이에 OAB/UI 처방약을 사용하였고 연구기간동안 2번 이상 OAB/UI로 진단받은 상병기록들이 있거나 index date 30일 이후에 OAB/UI로 진단받은 적이 있는 환자

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

제외기준	18세 미만의 환자
Index date 정의	1999년 7월 - 2001년 4월 사이의 첫 OAB/UI 처방일
Rx pattern 관찰기간 (FU period)	6 months, 12 months
약효군 분류	oxybutynin, oxybutynin ER, tolterodine, other drugs
순응도 정의	Time to discontinuation (30일 미만의 gap 허용) Medication Possession Ratio
순응도 분석	6 month discontinuation vs. no discontinuation 그룹간 비교, discontinuation group 내 restarters vs. non-restarter 그룹간 비교, Cox Proportional Hazard Model on persistence, Logistic regression of MPR>0.8
동반질환	Urinary Tract Infection, 비만, 우울증, skin infection, fall/fracture
병용약물	UTI drug, topical drug, antipsychotic, 항우울제
관련요인	Discontinuation: index drug (tolterodine) -, topical drug use -, polypharmacy +, 비만 +, 우울증 +, 요도감염력(UTI) + Adherence (MPR>0.8): OAB/UI 진단력 -, index-drug(tolterodine) +, index-drug(oxybutynin ER) +, previous UTI drug use -
관련요인의 정의기간	-

12.2. 선행 체계적 문헌고찰의 문헌 검색전략

국내 검색 데이터베이스 (~2010년 3월 4일)	검색결과
Koreamed	
#1 antidepress* [TI] OR antidepress* [AB]	294건
KISS - 분야별검색, 의약학분야	
#1 항우울제	7,018건
KMbase	
#1 항우울제	171건
PRISM (프리즘연구과제, 국가지식포털, 국립중앙도서관)	
#1 항우울제	210건
국회도서관 (단행본, 학위논문, 학술지, 인터넷자원)	
#1 항우울제	323건
국립중앙도서관 (한국과학기술정보연구원 연구보고서, 학위논문, 한국교육학술정보원 학위논문, 국내학술지논문, 단행본, 국가지식포털 의약학)	
#1 항우울제	227건
RISS (학위논문, 국내학술지논문, 간행본)	
#1 항우울제	443건
국외 검색 데이터베이스 (~2010년 4월 13일)	검색결과
Cochrane (Cochrane review, DARE, HTA)	
#1 MeSH descriptor Antidepressive Agents explode all trees	407건
TRIP systematic review	
#1 (title:antidepress*)	114건
CRD Search (DARE, NHS, EED HTA)	
#1 MeSH Antidepressive Agents EXPLODE 1	553건
PubMed Clinical Queries	
#1 Search (("antidepressive agents"[MeSH]) AND systematic[sb]) AND systematic[sb]	1,396건
#2 Search (("depression"[MeSH]) AND systematic[sb]) AND systematic[sb]	1,012건
#3 Search (("depressive disorder"[MeSH]) AND systematic[sb]) AND systematic[sb]	1,822건
#4 Search #2 OR #3	2,737건
#5 Search #1 AND #4	884건

12.3. 선정 문헌 목록

국내외 주요 데이터베이스에서 선행 체계적 문헌고찰 문헌검색결과 국내문헌 1,958건, 국외문헌 8,243건으로 총 10,201건이 검색되었다. 문헌의 제목을 확인하여 1차 검토한 결과 국내문헌 0건, 국외문헌 196건이 선정되었고, 초록으로 검토하여 124건이 2차로 선정되었다. 최종적으로 원문을 확인한 결과 100건이 배제되어 24건이 선정되었다. 선정 문헌은 다음과 같다.

선정문헌 목록

-
- Anderson,I.M.(2000).
Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability.
J Affect Disord 58(1): 19-36.
-
- Anderson,I.M.(1998).
SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability.
Depress Anxiety 7 Suppl 1:11-7.
-
- Anderson,I.M. and B.M.Tomenson(1995).
Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis.
BMJ 310(6992):1433-8.
-
- Bauer,M.,P.Tharmanathan, et al.(2009).
The effect of Venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 259(3):172-85.
-
- Bech,P.,P. Cialdella, et al.(2000).
Meta-analysis of randomised controlled trials of Fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression.
Br J Psychiatry 176:421-8.
-
- Barbui,C. and M.Hotopf(2001).
Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials.
Br J Psychiatry 178:129-44.
-
- Cipriani Andrea AU: La Ferla Teresa AU: Furukawa ToshiA AU: Signoretti Alessandra AU: Nakagawa Atsuo AU: Churchill Rachel AU: McGuire Hugh AU: Barbui Corrado.(2010)
Sertraline versus other antidepressive agents for depression.
2010.Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews
-
- Cipriani,A.,T.A.Furukawa, et al.(2008).
Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis.
J Clin Psychiatry 69(11):1732-42.
-
- Cipriani,A., P.Brambilla, et al.(2005).
Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression.
Cochrane Database Syst Rev(4): CD004185.
-

선정문헌 목록

- Gartlehner,G.,R.A.Hansen, et al.(2005).
Discontinuation rates for selective serotonin reuptake inhibitors and other second-generation antidepressants in outpatients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis.
Int Clin Psychopharmacol 20(2): 59-69.
- Hansen,R.A., G.Gartlehner, et al.(2005).
Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder.
Ann Intern Med 143(6):415-26.
- Hotopf,M.,R.Hardy, et al.(1997).
Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity.
Br J Psychiatry 170:120-7.
- MacGillivray,S.,B.Arroll, et al.(2003).
Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis.
BMJ 326(7397):1014.
- Montgomery,S.A. and S.Kasper(1995).
Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis.
Int Clin Psychopharmacol 9 Suppl 4: 33-40.
- Montgomery,S.A.,J.Henry, et al.(1994).
Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates.
Int Clin Psychopharmacol 9(1): 47-53.
- Nakagawa,A.,N.Watanabe, et al.(2009).
Milnacipran versus other antidepressive agents for depression.
Cochrane Database Syst Rev(3): CD006529.
- Nakagawa,A.,N.Watanabe, et al.(2008).
Efficacy and tolerability of Milnacipran in the treatment of major depression in comparison with other antidepressants: a systematic review and meta-analysis.
CNS Drugs 22(7):587-602.
- Omori,I.M.,N.Watanabe, et al.(2009).
Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis.
Journal of Psychopharmacology 23(5): 539-550.
- Steffens,D.C.,K.R.Krishnan, et al.(1997).
Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis.
Depress Anxiety 6(1):10-8.
- Silva de Lima M, Hotopf M.
Pharmacotherapy for dysthymia.
Cochrane Database of Systematic Reviews [serial on the Internet]. 2003; (3)
- Smith,D.,C.Dempster, et al.(2002).
Efficacy and tolerability of Venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis.
Br J Psychiatry 180: 396-404.
- van den Broek,W.W.,P.G.Mulder, et al.(2009).
Efficacy of Venlafaxine compared with tricyclic antidepressants in depressive disorder: a meta-analysis.
J Psychopharmacol 23(6): 708-13.
- Watanabe,N.,I.M.Omori, et al.(2008).
-

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

선정문헌 목록

Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis.
Journal of Clinical Psychiatry 69(9): 1404-1415.

Weinmann,S.,T.Becker, et al.(2008).
Re-evaluation of the efficacy and tolerability of Venlafaxine vs SSRI: meta-analysis.
Psychopharmacology (Berl) 196(4): 511-20; discussion 521-2.

12.4. 배제문헌 목록

국내외 주요 데이터베이스에서 선행 체계적 문헌고찰 문헌검색결과 총 10,201건이 검색되었고, 문헌의 제목을 확인하여 1차 검토한 결과 196건이 선정되었고, 초록으로 검토하여 124건이 2차로 선정되었다. 최종적으로 원문을 확인한 결과 100건이 배제되었다.

배제에서는 선행 체계적 문헌고찰의 검토이므로 Review가 아닌 경우 14건, 대상군이 우울증 환자가 아닌 경우 1건이었다. 항우울제 약물의 약물군간 비교가 아닌 경우 60건으로 제외되었고, 약물간 직접 비교가 아닌 경우 4건이었다. 본 연구에서 확인하고자 하는 결과가 아닌 경우 7건, 선행 체계적 문헌고찰의 효과를 정량적으로 합한 최종분석결과가 제시되어 있지 않은 경우 9건으로 제외하였다. 연구에 포함된 문헌이 하나의 연구단위로 명확하게 제시되어 있지 않은 경우 1건, 중복문헌 4건도 배제하였다.

따라서 최종 문헌 선정시 배제된 문헌은 총 100건이고, 이에 대한 배제사유와 문헌목록은 다음과 같다.

배제사유

- ① Review가 아님
- ② 대상군이 우울증 환자가 아님
- ③ 항우울제 약물군간 비교가 아님
- ④ 약물간 직접비교가 아님
- ⑤ 해당 outcome이 제시되지 않음
- ⑥ 최종분석 결과를 제시하지 않음
- ⑦ 연구에 포함된 문헌이 명확하지 않음
- ⑧ 중복문헌

배제된 문헌 목록	배제 사유
Anderson,I.M.(2001) Meta-analytical studies on new antidepressants. Br Med Bull 57: 161-78	1
Arroll,B.,C.R.Elley, et al.(2009) Antidepressants versus placebo for depression in primary care. Cochrane Database Syst Rev(3):CD007954	3

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

배제된 문헌 목록	배제 사유
Arroll,B.,S.Macgillivray,et al.(2005) Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. Ann Fam Med 3(5):449-56	3
Ballesteros,J.(2005) Orphan comparisons and indirect meta-analysis: a case study on antidepressant efficacy in dysthymia comparing tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, and monoamine oxidase inhibitors by using general linear models. J Clin Psychopharmacol 25(2):127-31	4
Barbui,C.,M.Hotopf,etal.(2002) Fluoxetine dose and outcome in antidepressant drug trials. Eur J Clin Pharmacol 58(6):379-86	5
Beasley,C.M.,Jr.,S.C.Koke, et al.(2000) Adverse events and treatment discontinuations in clinical trials of Fluoxetine in major depressive disorder: an updated meta-analysis. Clin Ther 22(11):1319-30	7
Boulenger,J.P.,A.K.Huusom, et al.(2006) A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. Curr Med Res Opin 22(7):1331-41	3
Casacalenda,N.,J.C.Perry, et al.(2002) Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. American Journal of Psychiatry 159(8):1354-1360	3
Cheung,A.H.,G.J.Emslie, et al.(2005) Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. Journal of Child Psychology and Psychiatry 46(7):735-754	3
Chuluunkhuu,G.,N.Nakahara, et al.(2008) The efficacy of Reboxetine as an antidepressant, a meta-analysis of both continuous (mean HAM-D score) and dichotomous (response rate) outcomes. Kobe J Med Sci 54(2):E147-58	3
Cipriani,A.,C.Barbui,et al.(2006) Are all antidepressants really the same? The case of Fluoxetine : a systematic review. J Clin Psychiatry 67(6):850-64	6
Cipriani,A.,T.A.Furukawa,et al.(2009) Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 373(9665):746-58	4
Cipriani,A.,T.LaFerla, et al.(2009) Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev(2):CD006117	6
Cipriani,A.,C.Santilli, et al.(2009). Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev(2):CD006532.	3

배제된 문헌 목록	배제 사유
Cole,M.G.,L.M.Elle, et al.(2000). Feasibility and effectiveness of treatments for depression in elderly medical inpatients: a systematic review. Int Psychogeriatr 12(4):453-61	3
Cole,M.G.,L.M.Elle, et al.(2001). Feasibility and effectiveness of treatments for post-stroke depression in elderly inpatients: systematic review. J Geriatr Psychiatry Neurol 14(1):37-41	2
DeLima,M.S.and M.Hotopf(2003). Benefits and risks of pharmacotherapy for dysthymia: a systematic appraisal of the evidence. Drug Saf 26(1):55-64.	3
deLima,M.S.,M.Hotoph, et al.(1999). The efficacy of drug treatments for dysthymia: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 29(6):1273-89.	3
Einarson,T.R., S.R.Arikian, et al.(1999). Comparison of extended-release Venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Ther 21(2):296-308.	3
Fekadu,A.,S.C.Wooderson, et al.(2009). What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. J Affect Disord 116(1-2):4-11	6
Furukawa,T.A.,A.Cipriani,et al.(2007). Long-term treatment of depression with antidepressants: a systematic narrative review. Can J Psychiatry 52(9):545-52	6
Furukawa,T.A.,H.McGuire, et al.(2002). Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. BMJ 325(7371):991	3
Gartlehner,G.,B.N.Gaynes, et al.(2008). Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med 149(10):734-50	1
Gartlehner,G.,P.Thieda,et al.(2008). Comparative risk for harms of second-generation antidepressants : a systematic review and meta-analysis. Drug Saf 31(10):851-65	5
Geddes,J.R.,S.M.Carney,et al.(2003). Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 361(9358):653-61	3

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

배제된 문헌 목록	배제 사유
Girardi,P.,M.Pompili,et al.(2009). Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Human Psychopharmacology 24(3):177-190	3
Guaiana,G.,C.Barbui, et al.(2007). Amitriptyline for depression. Cochrane Database Syst Rev(3):CD004186	6
Hansen,R.,B.Gaynes,et al.(2008). Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. Psychiatr Serv 59(10):1121-30	3
Hazell,P.,D.O'Connell, et al.(2002). Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev(2):CD002317	3
Hazell,P.,D.O'Connell, et al.(1995). Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. BMJ 310(6984):897-901	3
Hetrick,S.,S.Merry, et al.(2007). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev(3):CD004851	3
Holm,K.J.and A.Markham(1999) Mirtazapine: a review of its use in major depression. Drugs 57(4):607-631	6
Hughes,S.and D.Cohen(2009) A systematic review of long-term studies of drug treated and non-drug treated depression. J Affect Disord 118(1-3):9-18	3
Jureidini,J.N.,C.J.Doecke, et al.(2004). Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. Bmj 328:879-883	1
Kasper,S. and J.P.Olie(2002) A meta-analysis of randomized controlled trials of Tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. Eur Psychiatry 17 Suppl 3:331-40	5
Katona,C.and G.Livingston(2002) How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. J Affect Disord 69(1-3): 47-52	3
Katzman,M.A.,A.C.Tricco, et al.(2007) Paroxetine versus placebo and other agents for depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 68(12):1845-59	6

배제된 문헌 목록	배제 사유
Kaymaz,N.,J.vanOs, et al.(2008) Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. J Clin Psychiatry 69(9):1423-36	3
Keller,M.B.(2000) Citalopram therapy for depression: a review of 10 years of European experience and data from US clinical trials. Journal of Clinical Psychiatry 61(12):896-908	6
Kennedy,S.H.,H.F.Andersen,et al.(2006). Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and Venlafaxine XR: a meta-analysis. J Psychiatry Neurosci 31(2):122-31	1
Lima,M.S.and J.Moncrieff(2000). Drugs versus placebo for dysthymia. Cochrane Database Syst Rev(4):CD001130	3
Machado,M.,M.Iskedjian, et al.(2006). Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. Curr Med Res Opin 22(9):1825-37	3
Menting,J.E.,A.Honig, et al.(1996) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of elderly depressed patients: a qualitative analysis of the literature on their efficacy and side-effects. International Clinical Psychopharmacology 11(3):165-175	6
Mittmann,N.,N.Herrmann, et al.(1997) The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. J Affect Disord 46(3):191-217	3
Moncrieff,J.,S.Wessely, et al.(1998) Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebos. Br J Psychiatry 172:227-31; discussion 232-4	3
Moncrieff,J.,S.Wessely, et al.(2004) Active placebos versus antidepressants for depression. Cochrane Database Syst Rev(1):CD003012	3
Mulrow,C.D.,J.W.Williams,Jr., et al.(2000). Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. Am J Med 108(1):54-64.	3
Mulrow,C.D.,J.W.Williams,Jr., et al.(1998). Treatment of depression-newer pharmacotherapies. Psychopharmacol Bull 34(4):409-795.	8
Nakagawa,A.,N.Watanabe, et al.(2008). Efficacy and tolerability of Milnacipran in the treatment of major depression in comparison with other antidepressants :a systematic review and meta-analysis. CNS Drugs 22(7):587-602.	8

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

배제된 문헌 목록	배제 사유
Nelson,J.C.,K.Delucchi, et al.(2008). Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. Am J Geriatr Psychiatry 16(7): 558-67.	3
Neumeyer-Gromen,A.,T.Lampert, et al.(2004). Disease management programs for depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Med Care 42(12):1211-21.	3
O'Connor,E.A.,E.P.Whitlock, et al.(2009). Screening for depression in adult patients in primary care settings: a systematic evidence review. Ann Intern Med 151(11):793-803.	3
Pampallona,S.,P.Bollini, et al.(2002). Patient adherence in the treatment of depression. Br J Psychiatry 180:104-9.	3
Papakostas,G.I.and M.Fava(2007). A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 17(1):32-6.	5
Papakostas,G.I.,C.H.Homberger, et al.(2008). A meta-analysis of clinical trials comparing Mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. J Psychopharmacol 22(8): 843-8.	5
Papakostas,G.I.,S.A.Montgomery, et al.(2007). Comparing the rapidity of response during treatment of major depressive disorder with Bupropion and the SSRIs: a pooled survival analysis of 7 double-blind, randomized clinical trials. J Clin Psychiatry 68(12):1907-12.	1
Papakostas,G.I.,R.H.Perlis, et al.(2006). A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 26(1): 56-60.	3
Papakostas,G.I.,M.E.Thase, et al.(2007). Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. Biol Psychiatry 62(11):1217-27.	3
Papanikolaou,K.,C.Richardson, et al.(2006). Efficacy of antidepressants in child and adolescent depression: a meta-analytic study. J Neural Transm 113(3):399-415.	3
Rief,W.,Y.Nestoriuc, et al.(2009). Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. J Affect Disord 118(1-3):1-8.	3

배제된 문헌 목록	배제 사유
Ruhe,H.G.,J.Huyser, et al.(2006). Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. J Clin Psychiatry 67(12): 1836-55.	5
SilvadeLima,M.and M.Hotopf(2003). A comparison of active drugs for the treatment of dysthymia. Cochrane Database Syst Rev(3):CD004047.	8
Taylor,W.D. and P.M.Doraiswamy(2004). A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression: limitations of current data and directions for the future. Neuropsychopharmacology 29(12): 2285-99.	3
Thase,M.E.,B.R.Haight, et al.(2005). Remission rates following antidepressant therapy with Bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. J Clin Psychiatry 66(8):974-81.	1
Viguera,A.C.,R.J.Baldessarini, et al.(1998). Discontinuing antidepressant treatment in major depression. Harvard Review of Psychiatry 5(6): 293-306.	5
Watanabe,N.,I.M.Omori, et al.(2008). Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 69(9):1404-15.	8
Wijkstra,J.,J.Lijmer, et al.(2006). Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 188:410-5.	3
Williams,N.,A.N.Simpson, et al.(2009). Relapse rates with long-term antidepressant drug therapy: a meta-analysis. Hum Psychopharmacol 24(5):401-8.	3
Wilson,K.,P.Mottram,etal.(2001). Antidepressant versus placebo for depressed elderly. Cochrane Database Syst Rev(2): CD000561.	3
Woolcott,J.C.,K.J.Richardson, et al.(2009). Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. Archives of Internal Medicine 169(21):1952-1960	3
Eckert,L. and C.Lancon(2006). Duloxetine compared with Fluoxetine and Venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. BMC Psychiatry 6:30	4
Schmitt,A.B.,M.Bauer, et al.(2009). Differential effects of Venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 259(6): 329-39.	1
Tsapakis,E.M.,F.Soldani, et al.(2008). Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis. Br J Psychiatry 193(1):10-7.	3

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

배제된 문헌 목록	배제 사유
Murdoch,D. and S.J.Keam(2005). Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive disorder. Drugs 65(16): 2379-2404.	3
Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A.(2008) Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. Canadian Medical Association Journal	3
Einarson TR. Evidence based review of escitalopram in treating major depressive disorder in primary care (Provisional abstract). International Clinical Psychopharmacology [serial on the Internet]. 2004; (5)	3
Silva de Lima M, Moncrieff J, Soares B. Drugs versus placebo for dysthymia. Cochrane Database of Systematic Reviews [serial on the Internet]. 2005; (2)	3
Beasley,C.M.,Jr.,B.E.Dornsief, et al.(1991). Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. BMJ 303(6804): 685-92.	1
Bridge,J.A.,S.Iyengar, et al.(2007). Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 297(15): 1683-96.	3
Davidson,J.R.,P.Meoni, et al.(2002). Achieving remission with Venlafaxine and Fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. Depress Anxiety 16(1):4-13.	1
Dubicka,B.,S.Hadley, et al.(2006). Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: meta-analysis. Br J Psychiatry 189:393-8.	3
Gilchrist,G. and J.Gunn(2007). Observational studies of depression in primary care: what do we know? BMC Fam Pract 8:28.	3
Gunnell,D.,J.Saperia, et al.(2005). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. BMJ 330(7488): 385.	3
Hammad,T.A.,T.Laughren, et al.(2006). Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. Arch Gen Psychiatry 63(3): 332-9.	3
Hamrin,V. and M.C.Pachler(2005). Child & adolescent depression: review of the latest evidence-based treatments. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv 43(1): 54-63.	3
Hamrin,V. and L.Scahill(2005). Selective serotonin reuptake inhibitors for children and adolescents with major depression: current controversies and recommendations. Issues Ment Health Nurs 26(4): 433-50.	3

배제된 문헌 목록	배제 사유
Moller,H.J.(2006). Evidence for beneficial effects of antidepressants on suicidality in depressive patients: a systematic review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 256(6): 329-43.	1
Moller,H.J.(2006). Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? A systematic review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 256(8): 476-96.	1
Moller,H.J.,D.S.Baldwin, et al.(2008). Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on Pharmacopsychiatry: consensus statement. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 258 Suppl 3:3-23.	1
Nakajima,G.A. and N.S.Wenger(2007). Quality indicators for the care of depression in vulnerable elders. J Am Geriatr Soc 55 Suppl 2: S302-11.	1
Pedersen,A.G.(2006). Citalopram and suicidality in adult major depression and anxiety disorders. Nord J Psychiatry 60(5):392-9.	3
Posner,K.,M.A.Oquendo, et al.(2007). Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. Am J Psychiatry 64(7):1035-43.	3
Sakinofsky,I.(2007). Treating suicidality in depressive illness. Part 2: does treatment cure or cause suicidality? Can J Psychiatry 52(6 Suppl 1): 85S-101S.	1
Stone,M.,T.Laughren, et al.(2009). Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. BMJ 339:b2880.	3
Trindade,E.,D.Menon, et al.(1998). Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. Canadian Medical Association Journal 159(10): 1245-1252.	3
Tsapakis,E.M.,F.Soldani, et al.(2008). Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis. Br J Psychiatry 193(1): 10-7.	3
Valuck,R.J.,A.M.Libby, et al.(2004). Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder: a propensity-adjusted retrospective cohort study. CNS Drugs 18(15):1119-32.	4
Weisberg,H.I.,V.C.Hayden, et al.(2009). Selection criteria and generalizability within the counterfactual framework: explaining the paradox of antidepressant-induced suicidality? Clin Trials 6(2):109-18.	3

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

배제된 문헌 목록	배제 사유
Wernicke,J.F.,M.E.Sayler, et al.(1997). Fluoxetine and concomitant centrally acting medication use during clinical trials of depression: the absence of an effect related to agitation and suicidal behavior. Depress Anxiety 6(1):31-9.	3
Wohlfarth,T.D., B.J.vanZwieten, et al.(2006). Antidepressants use in children and adolescents and the risk of suicide. Eur Neuropsychopharmacol 16(2):79-83.	3

12.5. 선행 체계적문헌 근거요약

Anderson(2000)

연구목표

- TCA와 SSRI를 비교했던 선행연구에 새로운 RCT를 추가하여 SSRI와 TCA를 비교하는 연구로 update하고자 함

선정기준

- 연구디자인: RCT
- 대상환자군: unipolar Major depressive illness
- 중재: SSRI(Fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalproam) vs TCA(100mg 이하도 포함)(Clomipramine, Amitriptyline, imipramine, dothiepin, desipramine, doxepin, nortriptyline, nomifensine, lofepramine, Maprotiline)
- 효과지표:
 - 1차 지표: effect size(17 문항 혹은 21 문항의 Hamilton Rating Scale for Depression(HAMD))를 주로 사용, Montgomery and Asberg Depression Rating Scale(MADRS)도 9개 연구에서 사용. 이러한 rating scale scores의 상대적 감소에 기초한 effect size)
 - 2차 지표: relative risk(treatment discontinuation for all reasons (total drop outs) and for adverse effects (side effect drop outs), for treatment failure

방법론

- 검색DB: MEDLINE(1997년 5월까지)
- 연구선정: SSRI와 older atypical 항우울제와 비교한 연구제외, 새로운 항우울제(nefazodone, Venlafaxine, Mirtazapine) 제외
- 질평가: 언급없음
- 데이터분석: Hedges and Olkin방법(a standardised effect size and 95% CI were calculated for the difference between SSRI and TCA), fixed-effects model, random-effects model
- 하위그룹/민감도분석:
 - 하위그룹분석: 연령(65세 미만 성인, 65세 이상 노인), 의료이용(입원, 외래, GP), 중증도(less severe, more severe), TCA, SSRI 개별 약제
 - 민감도 분석: TCA 용량이 100mg이하(22개 연구)에 대해 민감도 분석, 대규모 연구(100명 이상)에 대해 민감도 분석. Placebo controlled 연구
- 연구재원: 알 수 없음

포함된 연구

- 연구 수: 102(table 1참고)
- Fluvoxamine(Amin et al., 1984;Amore et al.,1989;Bramanti et al.,1988;Claghorn et al.,1996;deJonghe et al.,1991a;DeWilde and Doogan,1982; DeWilde et al.,1983;Dick and Ferrero,1983; Dominguez et al.,1985; Fabre et al.,1996; Feighner et al.,1989b; Gasperini et al.,1992; Gonella et al.,1990; Guelfi et al.,1983;Guy et al.,1994; Harris et al.,1991;Itil et al.,1983; Kasper et al.,1990; Klok et al.,1981; Lapierre et al.,1987; Lydiard et al.,1989;March

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

et al.,1990; Mullin et al.,1988; Nathan et al.,1990; Norton et al.,1984; Ottevanger,1995; Rahman et al.,1991;Remick et al.,1994; Roth et al.,1990)

Fluoxetine (Altamura et al., 1989;Beasley et al., 1993; Bowden et al., 1993;Bremner, 1984;Bressa et al., 1989;Chouinard, 1985;Cohn and Wilcox, 1985;Corne and Hall, 1989;de Jonghe et al., 1991;Dowling et al., 1990;Fabre et al., 1991;Fairweather et al., 1993;Fawcett et al., 1989;Feighner and Cohn, 1985;Feighner, 1985;Feighner et al., 1989a;Ginestet et al., 1989;Judd et al., 1993;Keegan et al., 1991;Kerkhofs et al., 1990;Kuha et al., 1991;Laakmann et al., 1988;Levine et al., 1987;Loeb et al., 1989;Manna et al., 1989;Masco and Sheetz, 1985;Nielsen et al., 1993;Noguera et al., 1991;Pakesch and Dossenbach, 1991;Peters et al., 1990;Poelinger and Haber, 1989;Remick et al., 1989;Remick et al., 1993;Robertson et al., 1994;Ropert, 1989;South Wales ADTG, 1988;Stark and Hardison, 1985;Tamminen and Lehtinen, 1989;Taneri and Kohler, 1989;Tollefson et al., 1994;Upward et al., 1988;Young et al., 1987)

Paroxetine(Arminen et al., 1992;Bascara, 1989;Battegay et al., 1985;Bignamini and Rapisarda, 1992;Bourin, 1990;Byrne, 1989;Christiansen et al., 1996;DUAG, 1990;Dunbar et al., 1991;Dunner et al., 1992;Gagiano et al., 1989;Geretsegger et al., 1995;Guilibert et al., 1989;Hutchinson et al., 1991;Kuks and Rudolf, 1989;Laursen et al., 1985;Moller et al., 1993;Moon and Vince, 1996;Nielsen et al., 1991;Øhrberg et al., 1992;Pelicier and Schaeffer, 1993;Ravindran et al., 1997;Shillingford et al., 1990;Staner et al., 1995;Stott et al., 1993;Stuppaeck et al., 1994)

Sertraline(Bersani et al., 1994;Cohn et al., 1990;Doogan and Langdon, 1994; Fontaine, 1991;Lepine and Wiseman, 1996;Lydiard and The Depression Research Group, 1996;McEntee et al., 1996;Moon et al., 1994;Ravindran et al., 1995;Reimherr et al., 1990;Thompson, 1991)

Citalopram(Bouchard et al., 1987;DUAG, 1986;Gravem et al., 1987;Rosenberg et al., 1994;Shaw, 1986;Timmerman et al., 1987)

- 환자 수: 10,706 (SSRI 5533명, TCA 5173명)

포함된 결과변수

- effect size
- discontinuation(due to adverse event, due to failure)

Anderson(1998)**연구목적**

- 입원한 우울증 환자들을 대상으로 하여 TCA와 SSRI를 비교한 RCT를 대상으로 efficacy와 tolerability에 대해 메타분석을 시행하는 것

선정기준

- 연구디자인: RCT
- 대상환자군: Major depressive illness로 입원한 환자
- 중재: SSRI(citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) vs TCA(100mg 이상) & Maprotiline

- **효과지표:** 1차 지표: Efficacy(HDRS)의 감소의 차이로 부터의 effect size로 계산 2차 지표: Tolerability(전체 drop out과 side effect로 인한 drop out, 치료실패로 인한 drop out에 대한 relative risk를 계산

방법론

- **검색DB:** MEDLINE(1997년 5월까지)
- **연구선장:** NA
- **질평가:** No
- **데이터분석:** Fixed effect model, Random effect model
- **하위그룹/민감도분석:** 환자수가 100명 이상인 대규모 연구로 제한하여 분석(5편), complete data를 가진 연구로 제한하여 분석(15편)
- **연구재원:** 알 수 없음

포함된 연구

- **연구 수:** 27개(Altamura 등(1989), Amore 등(1989), Arminen 등(1992), Byrne(1989), de Jonge 등(1991), de Wilde & Doogan(1982), Dick & Ferrero(1983), DUAG(1986), DUAG (1990), Feighner 등(1989), Gasperini 등(1992), Geretsegger 등(1995), Ginestet 등 (1989), Guelfi 등(1983), Guy 등(1984), Kasper 등(1990), Klok 등(1981), Lapierre 등 (1987), Laursen 등(1985), Manna 등(1989), Moller 등(1993), Nathan 등(1990), Nielsen 등(1991), Ottevanger(1995), Staner 등(1995), Stuppaeck 등(1994), Timmerman 등(1987)
- **환자 수:** 1,723 (SSRI 855명, TCA 868명)

포함된 결과변수

- relative efficacy
- discontinuation(due to adverse event, due to failure)

Anderson 등(1995)

목표

- SSRI의 치료종단율이 TCA와 다른지, 또한 부작용과 치료실패로 인한 치료종단율에 차이가 있는지를 분석하고자 함

선정기준

- **연구디자인:** RCT(double blind)
- **대상환자군:** major unipolar depression
- **중재:** SSRI(Fluoxetine , fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram), TCA
- **효과지표:** 1차 지표 drop out rate, side effect로 인한 drop out rate, treatment failure로 인한 drop out rate

방법론

- **검색전략:** Medline(1993년 6월까지)
- **연구선장:** drop out에 대한 정보를 포함
- **질평가:** NA
- **데이터분석:** Fixed effect model, Random effect model
- **하위그룹/민감도분석:** 없음
- **연구재원:** 알 수 없음

포함된 연구

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

- 연구 수: 62

Fluvoxamine(Amore et al, 1989; Bramanti et al,1989;DeWilde and Doogan, 1982 DeWilde et al, 1983; Dick and Ferrero,1983; Dominguez et al, 1985; Feighner et al,1989; Gasperini et al, 1992; Gonella et al, 1990; Guelfi et al, 1987; Hiarris et al, 1991; Itil et al, 1983; Klok et al, 1981; Lapierreeta,1987; Lydiardeta, 1989; March et al, 1990; Mullineta,1988; Nathan et al, 1990; Norton et al,1984; Rahman et al, 1991; Roth et al,1990)

Fluoxetine (Altamura et al, 1989; Bremner,1984; Bressa et al,1989; Chouinard,1985; Cohn and Wilcox,1985; Corne and Hall, 1989; Fabre et al 1991; Fawcett et al, 1989;

Feighner,1985; Feighner and Cohn, 1985; Feighner et al, 1989; Judd et al, 1993; Keegan et al, 1991;Levine et al, 1987; Masco and Sheetz, 1985; Nielsen et al 1993; Noguera et al, 1991; Ropert et al,1989; South Wales Antidepressant Drug Trial Group,1988;Stark and Hardison, 1985;Tamminen and Lehtinen, 1989; Young et al 1987)

Paroxetine(Bascara,1989; Battegay et al,1985;Bignaanini and Rapisarda,1992;Byrne, 1989;Danish University Antidepressant Group, 1990; Dunbar et al, 1991;Dunner et al, 1992;Guilliber et al, 1989; Hutchinson et al, 1991; Kuhs and Rudolf, 1989; Lund Laursen et al, 1985; Moller et al, 1993; Nielsen et al, 1991;hrberg et al,1992)

Sertraline(Cohn et al, 1990;Fontaine, 1991;Reinherr et al, 1990;Thompson, 1991)

Litalopram(Danish University Antidepressant Group, 1986; Gravem et al, 1987; Shaw et al, 1986)

- 환자 수: 6,029

포함된 결과변수

- dropout rate, side effect로 인한 dropout rate, treatment failure로 인한 dropout rate

Bauer 등(2009)**목표**

- 우울증 치료에서 Venlafaxine의 효과를 확인하고자 함

선정기준

- **연구디자인:** venlafaxine과 다른 항우울제를 비교한 RCT

- **대상환자군:** major depression 환자(treatment resistant depression까지 포함)

- **중재:** SSRI(Citalopram, Escitalopram, Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline), TCA(Amineptine, Amitriptyline, Clomipramine, Dothiepin, Imipramine, Maprotiline), NAD(Bupropion, Mirtazapine, Reboxetine, Trazadone)

- **효과지표:** response(Hamilton Depression Rating Scale Score의 50% 감소로 정의), remission (Hamilton Score 7점 이하로 정의), drop out rate, 부작용으로 인한 drop out rate 혹은 치료효과부족으로 인한 drop out rate.

방법론

- **검색전략:** 2007년 4월까지 Medline, Embase, Cochrane Library, 제조사의 unpublished trials

- **연구선정:** venlafaxine과 다른 항우울제를 비교한 RCT 포함(short term placebo controlled 제외, dose comparison 제외, inappropriate population 제외)

- **질평가:** loss to follow up, concealment of allocation, blinding에 대해서 질평가 수행

- 데이터분석: Fixed effects analysis, Random effects analysis(bayesian numerical simulation)

- 하위그룹/민감도분석:

- 연구재원: 제약회사

포함된 연구

- 연구 수: 63개(TCA 18개, SSRI 34개, NAD 14개)

TCA(0600A-319, Wyeth-Ayerst France 1991;0600A1-300, Wyeth research Philadelphia 2002;Samuelian;0600A-326, Wyeth-Ayerst France 1991;Mahapatra;Schweizer;0600A-303, Wyeth-Ayerst USA; Benkert; 0600A1-343, Wyeth-research Philadelphia; Lecrubier;0600B1-384, Wyeth-Ayerst USA;0600A-321, Wyeth-Ayerst France;Shrivastava;Gentil;Smeraldi; Sauer; Gasto; Trick)

SSRI(Allard; Hua; Bielski; Montgomery; 600A-332, Wyeth-Ayerst USA; Diereck; 0600A1-372, Wyeth research Philadelphia; Rudolph; Silverstone; 0600A-626, Wyeth-Ayerst; 0600A-654, Wyeth-Ayerst; 0600B-100469, Wyeth-Ayerst USA; Costa e Silva; Tylee; Schatzberg; DeNayer; Tzanakaki; Alves; Clerc; Diaz-Martinez; Zanardi; 0600A-347, Wyeth research Philadelphia; 0600A-349, Wyeth research Philadelphia; 0600B1-367, Wyeth-Ayerst France; 0600B 428, Wyeth-Ayerst; Ballus; McPartlin; Poirier; Li; Hwang; Mehtonen; Oslin; Sir; 0600B1-402, Wyeth research Philadelphia)

- 환자 수: 7155명

포함된 결과변수

- treatment response, remission, treatment tolerability

Bech 등(2000)

목표

- Fluoxetine 의 효과를 placebo와 비교, TCA와 비교를 통해 추정하고 급성치료의 조기중단의 이유를 확인하고자 함

선정기준

- 연구디자인: RCT

- 대상환자군: major depression patient

- 중재: Fluoxetine , TCA

- 효과지표: early treatment discontinuation의 이유(adverse event, efficacy의 부족, any reason)

방법론

- 검색전략: Lilly Fluoxetine database(1992년 12월까지),

- 연구선정: DSM-III으로 정의된 major depression 환자를 대상으로, HDRS-17도구를 이용한 연구, 최소 6주 이상 추적 관찰한 양측 눈가림 연구. 미국연구가 아닌 경우는 5주의 양측 눈가림 연구로 포함

- 질평가: NA

- 데이터분석: fixed effect

- 하위그룹/민감도분석: 미국에서 수행된 임상시험을 유럽, 캐나다 등에서 이루어진 연구와 분리하여 분석

향우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

- 연구재원: 학술기관(APRET, 비영리연구기관)

포함된 연구

- 연구 수: 미국 연구 TCA 11개, 비미국연구 14편(문헌 리스트 제공 X)

- 환자 수: 미국 연구 TCA 1634명, 비미국연구 605명

포함된 결과변수

- early treatment discontinuation의 이유(adverse event, efficacy의 부족, any reason)

Barbui 등(2001)**목표**

- 우울증 치료에서 Amitriptyline의 효능과 안전성을 다른 TCA, SSRI와 직접적인 비교를 시행하고자 함
선정기준

- 연구디자인: Amitriptyline과 다른 TCA, heterocyclic, SSRI와 비교한 RCT 연구 포함

- 대상환자군: 우울증 환자(다른 동반질환으로 약물을 복용하고 있는 환자제외)

- 중재: Amitriptyline과 다른 TCA, SSRI 약물 비교

- 효과지표: Efficacy(치료에 반응한 사람 수), Tolerability(치료실패한 사람의 수, 부작용을 호소하는 사람 수)

방법론

- 검색전략: Cochrane Collaboration Depression Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register(CCDANCTR), Medline(1966-1998), Embase(1966-1998)

- 연구선정: Amitriptyline과 다른 TCA, heterocyclic, SSRI 약물과 비교한 RCT 문헌

- 질평가: allocation concealment, blindness에 대해 확인

- 데이터분석: random effect model

- 하위그룹/민감도분석: NA

- 연구재원: 알수없음

포함된 연구

- 연구 수:

TCA 82건(Responders/total randomised)

1. The following studies were included in this analysis: Aberg & Holmberg (1977); Amin et al (1973); Anton & Burch (1990); Ather et al (1985); Beckman & Goodwin (1975); Bianchi et al (1971); Browne (1969); Burke et al (1967); Burrows et al (1980); Burt et al (1962); Carney et al (1984); Click & Zisook (1982); Deering & Vallé-Jones (1974); Del Zompo et al (1990-91); Delaunay & Meynard (1978); Donlon et al (1981); Doongaji et al (1993); Dorn (1980); Feighner et al (1983); Forrest et al (1964); Fruensgaard et al (1979); Goldberg & Finnerty (1977, 1980); Goldstein & Pinosky (1969); Gomez-Martinez (1968); Guelfi et al (1989); Guy et al (1983); Invenizzi et al (1994); James (1982); Kampman et al (1978); Kaumier & Haase (1980); Kerr et al (1984); Kiloh et al (1979); Klieser & Lehmann (1988); Kocsis et al (1986); Lauritsen & Madsen (1974); Levin (1974); Lipsedge & Rees (1971); Marais (1974); Mariategui et al (1978); Marneros & Philipp (1979); Mason et al (1990); McClelland et al (1979); McConaghy et al (1965); Mendlewicz et al (1980); Mendlewicz et al (1982); Metha et al (1980); Mindham (1977); Moises et al (1981); Moller et al (1995); Montbrun & Obermair (1976); Montgomery et al (1980); Nafulin & Ware (1972); Nieto & Rincon (1973); Okasha & Sadek (1976); Petrie et al (1982); Prusoff et al (1981); Quadri et al (1980); Querol (1970); Rees & Cryer (1976); Rego & Sanchez De Vega (1974); Richels & Case (1982); Richmond & Roberts (1964); Rose et al (1965); Rush et al (1988, 1989); Rybakowski et al (1991); Sandifer et al (1965); Sedman (1977); Sethi et al (1979); Shipley et al (1985); Solis et al (1970); Stier et al (1982); Straker et al (1966); Toru et al (1972); Trick (1975); Van Amerongen (1979); Veith et al (1983); Von Bauer & Nowak (1969); Waite et al (1986); Watanabe et al (1978); Ziegler et al (1977).

TCA 27건 (Patients evaluated on a continuous outcome)

2. The following studies were included in this analysis: Altamura et al (1989a); Anton & Burch (1990); Bennie & Schiff (1976); Blacker et al (1988); Cournoyer et al (1987); Deering & Vallé-Jones (1974); Del Zompo et al (1990-91); Dorman (1980); Dorn (1980); Guelfi et al (1989); Kampman et al (1978); Kay & Davies (1974); Klieser & Lehmann (1988); Lehmann et al (1982); Mariategui et al (1978); McCallum & Meares (1975); McClelland et al (1979); Metha et al (1980); Moises et al (1981); Monteleone & Fabrazzo (1994); Montgomery et al (1980); Nugent (1979); Rabkin et al (1984); Rampello et al (1995); Shipley et al (1985); Sims (1980); Stier et al (1982); Van Amerongen (1979); Veith et al (1983).

SSRI 17건(Responders/total randomised)

1. The following studies were included in this analysis: Bascara (1989); Battegay et al (1985); Bignamini & Rapisarda (1992); Christiansen et al (1996); Demyttenaere et al (1998); Fawcett et al (1989); Geretssegger et al (1995); Gravem et al (1987); Harris et al (1991); Hutchinson et al (1992); Keegan et al (1991); Kyle et al (1998); Laursen et al (1985); Masco & Sheetz (1985); Peters et al (1990); Staner et al (1995); Stuppaek et al (1994).

SSRI 21건(Patients evaluated on a continuous outcome)

2. The following studies were included in this analysis: Bersani et al (1994); Christiansen et al (1996); De Ronchi et al (1998); Demyttenaere et al (1998); Fawcett et al (1989); Harris et al (1991); Judd et al (1993); Kuhs & Rudolf (1989); Laakmann (1991); Laakmann et al (1988); Laursen et al (1985); Marchesi et al (1998); Moller et al (1993); Peters et al (1990); Reimherr et al (1990); Remick et al (1994); Shaw et al (1986); Staner et al (1995); Stott et al (1993); Stuppaek et al (1994); Young et al (1987).

- 환자 수:

Responders/total randomised(TCA 2540, AMI 2487/ SSRI 874, AMI 844)

Patients evaluated on a continuous outcome(AMI 661, TCA 669/ SSRI 1041, AMI 1061)

포함된 결과변수

- Proportion of responder, number of patients, mean score at end-point
- Proportion of drop-out, proportion of patients with side effects

Cipriani 등 (2010)**연구목표**

- major depression의 acute-phase treatment에서 TCAs, heterocyclics, SSRIs의 efficacy, acceptability, tolerability를 확인하기 위함

선정기준

- 연구디자인: RCT
- 대상환자군: 18세 이상의 major depression을 primary로 진단 받은 남·여를 대상으로 함. unipolar major depression 환자도 포함
- 중재: sertraline VS other antidepressive agents
- 효과지표: 1차지표: efficacy(number of patients who responded to treatment / 6-12 weeks, at 1-4 weeks, at 16-24 weeks), 2차지표: efficacy(number of patients who achieved remission / 6-12 weeks, at 1-4 weeks, at 16-24 weeks), acceptability(discontinuation due to any cause/ discontinuation due to inefficacy), tolerability(total number of patient experiencing at least one side effect)

방법론

- 검색DB: MEDLINE (1966 to 2008), EMBASE (1974 to 2008), the Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled trials Register and the Cochrane Central Register of Controlled Trials up to July 2008
- 연구선정: sertraline과 다른 항우울제의 비교 연구를 추출하였으며 기준을 RCT, 다른 항우울제와 sertraline과의 비교연구로 진단기준을 적용하여 주요 우울증을 겪고 있는 환자군으로 한정
- 질평가: N/A
- 데이터분석: RCT
- 하위그룹/민감도분석:
하위그룹분석: sertraline dosing, comparator dosing, depression severity, treatment settings, 65세 이상의 연구 참여자에 대해서 시행
민감도 분석: 명확하지 않은 random allocation 연구이거나 확실하지 않은 double blinding 연구는 제외, drop out 비율이 20%이상인 경우 연구에서 제외, ITT가 제대로 적용되지 않은 경우 제외, imputation method 에 의해 response rate 가 계산된 경우 제외, 'wish bias'에 대한 시행, sertraline 마케팅을 위한 제약회사의 연구지원은 제외.
- 연구재원: 알수없음

포함된 연구

- 연구 수: Aberg(2000), Aguglia(1993), Alexopoulos(2004), Beca(2003), Behan(1995), Behnke(2003), Bennie(1995), Bersani(1994), Bondareff(2000), Boyer(1998), Brenner(2000),

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

Chen(2001), Cohn(1990), Coleman(1999), Croft(1999), Davidson(2002), Doogan(1994), Edwards(1996), Eker(2005), Ekselius(1997), Fava(2000), Fava(2002), Feiger(1996), Forlenza(2001), Fournier(1997), Gastpar(2005), Hegerl(1997), Kamijima(1997), Kavoussi(1997), Lee(1994), Lepine(2000), Li(2001), Lydiard(1997), Mehtonen(2000), Moller(2000), Moon(1994), Munizza(2006), Murasaki(1997), Nemeroff(1995), Newhouse(2000), Orsel Donbak(1995), Oslin(2003), Quednow(2004), Ravindran(1995), Reimherr(1990), Rossini(2005), Sechter(1999), Shelton(2006), Sir(2005), Sogaard(1999), Stahl(2000), Suri(2000), Szadoczky(2002), Thase(2000), Tsutsui(1997), Van Gorp(2002), Van Moffaert(1995), Ventura(2007), Zanardi(1996) 총 59개

- 환자 수: 총 9744명

포함된 결과변수

1. 치료에 대해 반응 하는 환자의 수
2. Remission효과가 나타난 환자 수, Social adjustment quality

Cipriani 등(2008)**목표**

- Sertraline과 다른 항우울제와 비교를 목적

선정기준

- 연구디자인: RCT
- 대상환자군: major depression의 acute phase treatment를 필요로 하는 18세 이상 성인 환자
- 중재: sertraline
- 효과지표: efficacy(rating scale score로 50% 감소로 측정된 Respond 실패), Acceptability(all cause dropout rate)

방법론

- 검색전략: MEDLINE(1966-2007); EMBASE(1966-2007); Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register; Cochrane Central Register of Controlled Trials(2007 8월), 선행 SR과 관련문헌의 참고문헌을 확인, 제약회사, 전문가 접촉을 통해 확인
- 연구선정: 18세 이상으로 성별, 연령에 무관하게 major depression으로 진단받은 환자를 포함한 연구
- 질평가: Cochrane Handbook을 따라 A-C등급으로 책정
- 데이터분석: random effect analysis
- 하위그룹/민감도분석:
- 연구재원: 제약회사

포함된 연구

- 연구 수: efficacy 18개/Acceptability 17개(Bersani et al, 1994;Cohn et al, 1990; Kamijima et al, 1997;Lee et al, 1994;Lydiard et al,1997;Moller et al, 2000; Reimherr et al,1990; Behan and Hannifah, 1995; Edwards and Newburn, 1996; Lepine et al, 2000; Moon et al, 1994; Ravindran et al, 1995; Doogan and Langdon, 1994; Baca et al, 2003; Chen et al, 2001; Forlenza et al, 2001; Fournier et al, 1997; Murasaki et al, 1997; Bondareff et al, 2000)
- 환자 수: efficacy TCA(Amitriptyline, Clomipramine, Dothiepin, Imipramine, Maprotiline, Nortriptyline) 2109명, Acceptability 2207명

포함된 결과변수

- efficacy(rating scale 점수에서 최소 50% 이상 감소), Acceptability(all cause dropout rate)

de Lima 등(2009)**연구목표**

- 서로 다른 항우울제에 대한 efficacy와 dropout rates를 알아보기 위함.

선정기준

- **연구디자인:** randomised와 quasi-randomised controlled trials
- **대상환자군:** 성별과 연령에 관련 없이 primary 진단은 dysthymia, non-major depression이 2년 이상 지속된 환자, 연구 참여자들은 depressive neurosis, depressive personality disorder, neurotic depression, persistent anxiety-depression, mild chronic depression and minor depression이 2년 이상 지속.
- **중재:** 약물요법으로 TCAs와 이와 관련된 약물 desipramine, imipramine, Amitriptyline, Tianeptine, Clomipramine, nortryptiline, dothiepin, doxepin, Maprotiline, trazodone, trimipramine, amoxapine, lofepramine, viloxazine
MAOIs 와 이와 관련된 약물: phenelzine, isocarboxazide, tranylcypromine, moclobemide
SSRIs와 이와 관련된 약물 : paroxetine, Fluoxetine , sertraline, fluvoxamine, citalopram.
- **효과지표:**
1차 지표:relative risk analyses,
2차 지표:odds ratio, weighted mean difference and number needed to treat were estimated, effect sizes,

방법론

- **검색DB:**BIOLOGICAL ABSTRACTS (DATA), Medline은 (1966년에서 2003년 4월 자료 이용) PSYCLIT (1974년 1월 - 2003년 12월 자료 이용), BASE (1980-2003년 자료 이용),Cochrane Schizophrenia group and the Depression, Anxiety and Neurosis Group 검색.
- **연구선정:**2개의 dysthymia 치료 약물과 관련하여 RCT와 quasi-randomised controlled trials를 추출하였으며 non-randomised 연구는 제외
- **질평가:** 수행
- **데이터분석**
- **하위그룹/민감도분석:**
하위그룹분석: data가 이용가능 한 경우에 한해 dysthymic disorder에 대한 minor/neurotic인지에 대한 수행
민감도 분석: 수행
- **연구재원:** 알수 없음

포함된 연구

- **연구 수:**14개 Bakish 등 (1993), Boyer 등 (1996), Geisler 등 (1992), Guelfi 등 (1989), Hellerstein 등 (1994), Leon 등 (1994), Otero 등 (1994), Rosenthal 등 (1992), Salzmann 등 (1995), Smeraldi 등 (1996), Stewart 등 (1989), Thase 등 (1996) , Vallejo 등 (1987) , Versiani 등 (1997)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

- 환자 수: 2061명

포함된 결과변수

1차 지표: Dysthymia changes at the end of trial

2차 지표: Acceptability of the treatment: measured by numbers of people dropping out during the trial and post-randomisation exclusions.

Gartlehner 등(2005)**목표**

- MDD의 외래환자에 있어 SSRI와 다른 2세대 항우울제의 published study에서 efficacy와 tolerability 체계적인 비교

선정기준

- 연구디자인: head-to-head trials

- 대상환자군: MDD의 외래환자

- 중재: SSRI vs. Venlafaxine & Mirtazapine & Bupropion

- 효과지표: 1차 지표: overall loss to follow-up, discontinuation rates(because of adverse events, because of a lack of efficacy)

방법론

- 검색전략: MEDLINE, Embase, The Cochrane Library, PsychLit and the International Pharmaceutical Abstracts. combined 'major depressive disorder' as a search term with a list of 10 specific SSRIs and other second-generation antidepressants(citalopram, escitalopram, Fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, Mirtazapine, Venlafaxine, Bupropion and nefazodone). limited to 'human' and 'English language' from 1980 to 2004(April)

- 연구선정: 최소 6주 이상, 40이상 sample size의 double-blinded, randomized controlled trials(RCTs). 두 명의 연구자가 독립적으로 미리 선정된 기준에 대하여 확인하고 방법론적인 질평가 수행.

- 질평가: US Preventive Services Task Force (ratings: good-fair-poor), namely Harris et al.(2001) and the National Health Service Centre for Reviews and Dissemination(2001)

- 데이터분석: random effects model

- 하위그룹/민감도분석: 60세 이상 환자군인 연구(1건)를 제외하고 분석

- 연구재원: 학술기관(Oregon Evidence-based Practice Center)

포함된 연구

- 연구 수: 20 studies; Alves 등(1999) Ballus 등(2000) Costa e Silva 등(1998) De Nayer 등(2002) Dierick 등(1996) McPartlin 등(1998) Mehtonen 등(2000) Rudolph 등(1999) Silverstone 등(1999) Tylee 등(1997) Behnke 등(2003) Benkert 등(2000) Schatzberg 등(2002) Wade 등(2003) Coleman 등(1999) Coleman 등(2001) Croft 등(1999) Feighner 등(1991) Kavoussi 등(1997) Weihs 등(2000)

- 환자 수: 2,314명(SSRI to Venlafaxine), 1,204명(SSRI to Mirtazapine), 1,254명(SSRI to Bupropion)

포함된 결과변수

- discontinuation(because of adverse events, a lack of efficacy)

Hansen 등(2005)**목표**

- MDD의 치료에서 2세대 항우울제(SSRI, Bupropion, Duloxetine, Mirtazapine, and Venlafaxine)의 efficacy, effectiveness, tolerability를 체계적으로 평가

선정기준

- **연구디자인:** head-to-head randomized trials, placebo-controlled trials, observational studies
- **대상환자군:** MDD를 가진 외래 성인환자
- **중재:** Fluoxetine vs. Venlafaxine
- **효과지표:** 1차 지표: treatment response(50% or greater improvement on the HAM-D or the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale from baseline to study end), relative benefit(the ratio of benefits or risks)

방법론

- **검색전략:** MEDLINE, EMBASE, PsychLit; the Cochrane Library; the International Pharmaceutical Abstracts. articles relevant to the scope of our topic, covered 1980 through 28 February 2005. searched reference lists of relevant review articles and letters to the editor. Pharmaceutical manufacturers were invited to submit dossiers, including citations, as outlined by the Drug Effectiveness Review Project. requested unpublished studies from the U.S. Food and Drug Administration, but this agency did not release unpublished data.
- **연구선정:** efficacy와 effectiveness에 대해서는 한 항우울제 약물과 다른 약물을 비교한 head-to-head 연구를 포함. effectiveness trials은 primary care setting이고 follow-up 기간이 3개월 이상, 참가자가 일반적인 population, intermediate outcome 보다는 health outcome, 삶의 도구의 건강관련질에서 최소한의 차이로 결정된 sample size, safety와 tolerability에서 적어도 1년이상 지속된 head-to-head trial, placebo-controlled trials, sample size 100명이상인 observational trial, 부작용 데이터로 인해 큰 샘플사이즈가 요구됨. 두 명의 연구자가 독립적으로 확인하여 미리 정해둔 기준에 대해 동의.
- **질평가:** US Preventive Services Task Force (ratings: good-fair-poor), and the National Health Service Centre for Reviews and Dissemination
- **데이터분석:** random effects model
- **하위그룹/민감도분석:** 제시되어 있지 않음
- **연구재원:** 제약회사(Pfizer Inc., GlaxoSmithKline, Ovation Pharmaceuticals)

포함된 연구

- **연구 수:** 6개; Alves 등(1999), De Nayer 등(2002), Dierick 등(1996), Rudolph 등(1999), Silverstone 등(1999), Tylee 등(1997)
- **환자 수:** 1,340명

포함된 결과변수

- Relative benefit(50% or greater improvement on the HAM-D)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

Hotopf 등(1996)**목표**

- 최근 약물보다 기존의 TCA(imipramine, Amitriptyline)의 RCT에서 부작용이 빈번한지 메타분석으로 조사

선정기준

- **연구디자인:** randomized controlled trials
- **대상환자군:** 우울증으로 치료받은 환자, 노인환자포함여부에 상관없이 포함(cut-off point는 60-70세로 다양)
- **중재:** SSRI vs. tricyclic/heterocyclic antidepressant
- **효과지표:** 1차 지표: odds ratio(dropout)

방법론

- **검색전략:** MEDLINE search was performed checking all papers that used the drug name in the title, abstract or keywords. In addition, owing to the failure of electronic searches to detect all relevant references(Adams et al, 1993), two journals which contained a high proportion of the trials, International Clinical Psycho pharmacology and Acta Psychiatrica Scandi navica, were searched manually. if studies did not produce full details of overall discontinuation rates, the first author was contacted and asked for details.
- **연구선정:** the SSRI used, the type of tricyclic or heterocyclic used: reference compounds (imaprimine and Amitriptyline), newer tricyclics (dothiepin, nortriptyline, desipramine, Clomipramine and doxepin) and heterocyclic antidepressants (Bupropion, mianserin, trazodone, Maprotiline, amineptine and nomifensine), whether or not the treated group was defined as elderly in the RCT (cut-off points varied from 60 to 70 years of age).
- **질평가:** 제시되어 있지 않음
- **데이터분석:** fixed effect model
- **하위그룹/민감도분석:** random effects model로 민감도 분석
- **연구재원:** 학술기관(Medical Research Council Clinical Training Fellowship)

포함된 연구

- **연구 수:** 92개; Altamura 등(1989), Amore 등(1989), Bascara(1989), Battegay 등(1985), Beasley 등(1993), Bersani 등(1994), Bignamini 등(1992), Byrne(1989), Chouinard(1985), Cohn 등(1990), Feighner(1985), Fawcett 등(1989), Feighner(1985), Gasperini 등(1992), Harris 등(1991), Hutchinson 등(1992), Judd 등(1993), Keegan 등(1991), Kuhs & Rudolf(1989), Laursen 등(1985), Masco & Sheetz(1985), Moller 등(1993), Remick 등(1994), Reimherr 등(1990), Amin 등(1984), Arminen 등(1994), Beasley 등(1993), Bramanti 등(1988), Bremner(1984), Bressa 등(1989), Cohn 등(1985), Cohn 등(1989), Dominguez 등(1985), Feighner 등(1989a), Feighner 등(1989b), Feighner 등(1993), Fontaine(1991), Gonella 등(1990), Guelfi 등(1983), Itil 등(1983), Lapierre 등(1987), Levine 등(1987), Lydiard 등(1989), March 등(1990), Nielsen 등(1991), Nielsen 등(1993), Norton 등(1984), Øhrberg 등(1992), Shrivastava 등(1992), Stark & Hardison(1985), Stratta 등(1991), Danish University Group(1990), De Wilde and Doogan(1982), De Wilde 등(1983), Dick & Ferrero(1983), Guillibert 등(1989),

Klok 등(1981), Link & Dunbar(1992), Moon 등(1993), Nogueraetal(1991), Ropert(1989), Bowden 등(1993), Nathan 등(1990), Remick 등(1993), Roth 등(1990), Corne and Hall(1990), Mullin 등(1994), Rahman 등(1991), South Wales Group(1988), Thompson(1991), Dunner 등(1992), Feighner 등(1985), Remick et al(1989), Tamnminen and Lehtinen(1989), Fabre 등(1991), Dalery 등(1992), Ferreri(1989), Feighner 등(1991), De Jonghe 등(1991a), De Jonghe 등(1991b), Poelinger & Haber(1989), Besancon 등(1993), Dorman(1992), Mertens 등(1988), Moon 등(1991), Muijen 등(1988), Perez 등(1990), Phanjoo 등(1991), Taneri 등(1989), Debus 등(1988), Falk 등(1989), Perry 등(1989)

- 환자 수: 8,618명(본문에 총 환자수는 기재되어 있지 않고 연구에 따른 환자수가 있어 이를 합하여 산출함)

포함된 결과변수

- odds ratio, risk ratio (dropout)

MacGillivray 등(2003)

목표

- primary care의 우울증에서 SSRI에 대하여 TCA의 efficacy와 tolerability를 비교함.

선정기준

- **연구디자인:** randomised controlled trials
- **대상환자군:** depressive disorder를 가진 primary care patients의 치료로 TCA와 SSRI를 사용하는 환자(대부분 성인, 대부분 소아나 노인인 경우 제외). primary care patients는 1차 진료기관 의사에게 진료를 받은 경우이며 2차 또는 3차 진료기관의 의사인 경우 제외
- **중재:** SSRI vs. TCA
- **효과지표:** 1차 지표: efficacy(standardized mean difference of final mean depression scores), relative risk(response when using the clinical global impression score), 2차 지표: the number of patients withdrawing(treatment at any time, because of side effects)

방법론

- **검색전략:** the register of the depression, anxiety, and neurosis group of the Cochrane Collaboration up to April 2002. The group's controlled trials register contains randomised controlled trials and controlled clinical trials located by the electronic and hand searches carried out by the group's contributors. The specialised register created to help the group's members currently contains more than 10,000 records referring to completed or ongoing trials, with a quarterly accrual rate of about 500 new records (www.iop.kcl.ac.uk/iop/ccdan/index.htm for details). Two reviewers collated and independently assessed abstracts. We searched for further trials by scrutinising the reference lists of initial studies identified and other relevant review papers. We also contacted selected authors and experts.
- **연구선정:** adequacy of sample size, adequate allocation concealment, clear description of treatment, representative source of subjects, use of diagnostic criteria or clear specification of inclusion criteria, details regarding number and reasons for withdrawal by group, and outcome measures described clearly or use of validated instruments

향우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

등의 최소한의 요건을 만족하는 연구. 두 명의 연구자가 독립적으로 수집하고 확인. 데이터 추출. 불일치는 논의를 통해 합의

- **질평가:** methodological quality according to the recommendations of the Cochrane Collaboration Handbook
- **데이터분석:** fixed effect model
- **하위그룹/민감도분석:** 제시되어 있지 않음
- **연구재원:** 정부기관(Chief Scientist Office(Scotland) grant number CZG/3/2/101)

포함된 연구

- **연구 수:** 11개; Christiansen 등(1996), Corne 등(1989), Doogan 등(1994), Freed 등(1999), Malt 등(1999), Moon 등(1991), Moon 등(1994), Moon 등(1996), Ravindran 등(1997), Rosenberg 등(1994), Thompson 등(2000)
- **환자 수:** 2,954명(모든 outcome에 11개의 연구가 포함되는 것은 아님)

포함된 결과변수

- relative risk(response when using the clinical global impression score, the number of patients withdrawing treatment at any time, because of side effects)

Montgomery 등(1995)**목표**

- 부작용과 효과부족으로 인해 치료중단(discontinuation)에 대해 TCA와 SSRI를 비교한 1994년 연구를 업데이트함.

선정기준

- **연구디자인:** RCT
- **대상환자군:** major depression
- **중재:** SSRI(flvoxamine, Fluoxetine, sertaline, paroxetine), TCA(Amitriptyline, imipramine, Clomipramine, dothiepin, desipramine, doxepin)
- **효과지표:** discontinuation rate(side effect, lack of efficacy)

방법론

- **검색전략:** Medline, Embase, manual cross reference 확인
- **연구선장:** non-TCA 비교군은 제외, unpublished data는 제외
- **질평가:** NA
- **데이터분석:** Random effect
- **하위그룹/민감도분석:** placebo-controlled trial에 대해서 별도 분석
- **연구재원:** 언급없음

포함된 연구

- **연구 수:** 67(Guy 등(1984), Mullin 등(1988), Amore 등(1989), Guelfi 등(1983), Rahman 등(1991), Bramanti 등(1988), Dick & Ferrero(1983), Itil 등(1983), Altamura 등(1989), Ferreri(1988), Fabre 등(1991), Levine 등(1987), Corne & Hall(1989), Bressa 등(1989), Chouinard(1985), South Wales Antidepressant Drug Trial Group(1988), Feighner(1985), Tamminen & Lehtinen(1988), Young 등(1988), Feighner & Cohn(1985), Stark & Hardison(1985), Bremner(1984), Cohn & Wilcox(1985), Dunner 등(1992), Kuhs & Rudolf(1989), Hutchinson

등(1992), Bascara(1989), Laursen 등(1985), Danish University Antidepressant Group(1990), Nielson 등(1991), Guillibert 등(1989), Bignamini & Rapisarda(1992), Ohrberg 등(1992), Dunbar 등(1991), Cohn 등(1990), Reimherr 등(1990), Noguera 등(1991), Fawcett 등(1989), Klok 등(1981), deWilde 등(1983), Wagner 등(1985), Feighner 등(1989a), Gonella 등(1990), March 등(1990), Nathan 등(1990), Harris 등(1991), Gasperini 등(1992)Remick 등(1994), Beasley 등(1993a), Remick 등(1993), Masco & Sheetz(1985), Byerley 등(1988), Remick 등(1989), Feighner 등(1989b), Cohn 등(1992), Dalery 등(1992), Nielsen 등(1993), Keegen 등(1991), Bowden 등(1993), Beasley 등(1993b), Byrne(1989), Battagay 등(1985), Link & Dunbar(1992), Arminen 등(1992), Moller 등(1993), Moon 등(1993), Bersani(1994)

- 환자 수: 6852(TCA 3378명, SSRI 3474명)

포함된 결과변수

- discontinuation rate(side effect, lack of efficacy)

Montgomery 등(1994)

목표

- 부작용과 효과부족으로 인해 치료중단(discontinuation)에 대해 TCA와 SSRI를 비교

선정기준

- 연구디자인: RCT
- 대상환자군: major depression
- 중재: SSRI, TCA
- 효과지표: Discontinuation rate

방법론

- 검색전략: Medline, Embase, manual cross reference 확인
- 연구선정: discontinuation rate에 대한 충분한 정보를 포함
- 질평가: NA
- 데이터분석: Random effect method
- 하위그룹/민감도분석: placebo-controlled trial
- 연구재원: 언급없음

포함된 연구

- 연구 수: 42개; Guy 등(1984), Mullin 등(1988), Amore 등(1989), Guelfi 등(1983), Dominguez 등(1985), Rahman 등(1991), Bramanti 등(1988), Dick & Ferrero(1983), Lapierre 등(1987), Itil 등(1983), Norton 등(1984), Altamura 등(1989), Ferreri(1988), Fabre 등(1991), Levine 등(1987), Come & Hall(1989), Bressa 등(1989), Chouinard(1985), South Wales Antidepressant Drug Trial Group(1988), Feighner & Cohn(1985), Tamminen & Lehtinen(1988), Young 등(1988), Feighner(1985), Stark & Hardison(1985), Bremner(1984), Cohn & Wilcox(1985), Dunner 등(1992), Kuhs & Rudolf(1989), Hutchinson 등(1992), Bascara(1989), Laursen 등(1985), Danish University Antidepressant Group(1990), Nielson 등(1991), Guillibert 등(1989), Bignamini & Rapisarda(1992), Ohrberg 등(1992), Peselow 등(1989), Dunbar 등(1991), Cohn 등(1990), Reimherr 등(1990), Noguera 등(1991), Fawcett 등(1989)
- 환자 수: 4481명(SSRI 2296명, TCA 2185명)

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

포함된 결과변수

- Discontinuation rate

Nakagawa 등(2009)목표

- major depression의 acute-phase treatment에서 TCA, heterocyclics, SSRIs and other newer antidepressive agents의 efficacy, acceptability, tolerability를 비교하는 근거를 평가함

선정기준

- 연구디자인: RCT
- 대상환자군: major depression의 급성기 치료환자 18세 이상,
- 중재: milnacipran, TCA (imipramine, Clomipramine, Amitriptyline), heterocyclics (mianserin), SSRI(flvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram), NAD(SNRIs such as Venlafaxine and Duloxetine, MAOIs or newer agents such as Mirtazapine), Bupropion, Reboxetine
- 효과지표: Efficacy, acceptability, tolerability

방법론

- 검색전략: Cochrane Collaboration Depression, Anxiety & Neurosis review group Controlled Trials Register (CCDANCTR-Studies and CCDANCTR-References) 2008.8월까지, 관련문헌의 참고문헌 확인, 약물허가기관의 임상시험 데이터베이스(2007), 진행중 임상연구 검토(2007), supplemental data를 위해서 저자 contact
- 연구선정: milnacipran을 다른 항우울제군과 비교한 연구로 제한
- 질평가: Cochrane risk-of-bias tool
- 데이터분석: Random effect model
- 하위그룹/민감도분석:
하위분석(Milnacipran dosing/Comparator dosing/ Depression severity/ Treatment settings due to difference in severity of illness/ Elderly patients)
민감도분석(Excluding trials with unclear concealment of random allocation and/or unclear double blinding, Excluding trials whose drop out rate is greater than 20%, imputation 방법으로 response rate 계산한 연구 제외, 제약회사 지원 연구제외, milnacipran을 시험약으로 한 연구와, 비교약으로 한 연구를 비교하여 wish bias를 분석)
- 연구재원: 언급없음

포함된 연구

- 연구 수: 16개
- 환자 수: 2277명

포함된 결과변수

- Acute phase에서의 Response(6-12주), early phase에서 Response(1-4주), follow-up phase에서 Response(4-6개월), remission(6-12주/1-4주/4-6개월), Depression Scale end point score(6-12주/1-4주/4-6개월), Total drop out, drop out due to inefficacy/adverse events/adverse event별 발생률

Nakagawa 등(2008)**연구목표**

- milnacipran(SNRI계)과 대조군을 SSRIs와 TCAs로 하였을 때의 efficacy와 tolerability를 평가

선정기준

- **연구디자인:** RCT
- **대상환자군:** 18세 이상의 unipolar major depression을 primary로 진단 받은 남·여를 대상으로 하며 sub type으로 chronic, catatonic features, melancholic features, atypical features, postpartum onset, seasonal pattern을 포함하며 psychotic features를 제외
- **중재:** Milnacipran VS active antidepressive agents
- **효과지표:**
 1. efficacy
 2. Response of treatment, tolerability

방법론

- **검색DB:** Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Review Group에서 2006년 12월부터 2007년 5월까지 UP-DATED 된 논문을 선택
- **연구선정:** minacipran과 다른 항우울제의 efficacy와 tolerability를 비교하여 시행된 randomized controlled trials로 출판된 것과 출판되지 않은 것 모두 포함. 연구에 참여한 대상 환자의 20% 이상이 bipolar depression을 경험한 경우 제외. Axis I과 II를 동반이환으로 가지고 있는 경우도 제외하였다.
- **질평가:** random allocation concealment와 double blinding에 대한 적절성을 평가
- **데이터분석:intention-to-treat(ITT)basis**
- **하위그룹/민감도분석:**
 - 하위그룹분석: 시행
 - 민감도 분석: imputed response rates에 대한 민감도 분석 외에는 시행하지 않음
- **연구재원:** 제약회사의 sponsor 받음.

포함된 연구

- **연구 수:** Annseu et al.[1](1989), Annseu et al .[2] (1989), Leinonen et al.(1997), Lopez-lbor and Conesa(2004), Tignol et al.(1998), Van Amerongen et al. (2002), Yamashita(1995), Annseu et al.(1991), Clerc(2001), Annseu et al(1994), Guelfi et al (1998), Lee et al.(2005), sechter et al. (2004), Shinkai et al.(2004), Yang et al (2003), Endo et al.(1995) 총 16개의 randomized controlled trials
- **환자 수:** 2277명

포함된 결과변수

- relative risk(RR); 95% confidence intervals

Omori 등 (2009)**목표**

- 성인 우울증 환자들을 대상으로 하여 fluvoxamine와 TCA, Heterocyclics, SSRI, SNRI, NAD를 비교한 RCT를 대상으로 efficacy와 tolerability, side-effect profile에 대한 메타분석 시행

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

선정기준

- 연구디자인: RCT
- 대상환자군: 성인 Major depressive 환자
- 중재: fluvoxamine vs TCA(Amitriptyline, Chlorimipramine, Clomipramine, Desipramine, DOthiepin, Imipramine, Nortriptyline) & Heterocycilcs(Amineptine, Maprotiline, Mianserin), SSRI(Citalopram, Fluxatine, Paroxetine, Sertraline), SNRI(Milnacipran, Venlafaxine), NAD(Mirtazapine, Moclobemide)
- 효과지표:
 - 1차 지표: Efficacy(HAM-D, MARDS)의 relative risk 계산
 - 2차 지표: Remission, Tolerability, side-effect profile에 대한 relative risk 계산

방법론

- 검색DB: Cochrane, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, sycINFO, PSYINDEX, LILACS, hand searches (2006년 6월까지)
- 연구선정: 비출판 되었거나 criteria를 충족하지 않는 경우, 중복출판, 메타분석을 위한 정보나 저자 연락처 불가할 경우 제외한 RCT 문헌 선정
- 질평가: allocation concealment, double blind에 대한 질평가 시행
- 데이터분석: Random effect model
- 하위그룹/민감도분석: 급성 단계에서 dichotomous data imputing(response, remission) 유무, 제약회사로부터 연구비 지원 유무, 시험약 또는 비교약 구분
- 연구재원: 알수없음

포함된 연구

- 연구 수: 53개(Barge-Schaapveld 등(1995), Harris 등(1991), Kostiukova 등(2003), Murasaki 등(1998), Rechlin(1994), Remick 등(1994), Rota 등(2005), Coleman & Block(1982), De Wilde 등(1983), Dick & Ferrero(1983), Ottevanger(1995), Zohar 등(2003), Nathan 등(1990), Tourigny Rivard 등(1996), Mullin 등(1988), Rahman 등(1991), Amore 등(1989), Bramanti 등(1988), Brown 등(1986), Cassano 등(1986), Claghorn 등(1996), Fabre 등(1996), Feighner 등(1989), Guy 등(1984), Itil 등(1983), Koetsier 등(2002), Lydiard 등(1989), March 등(1991), Miller 등(2001), Otsubo 등(2005), Brunner(1994), Kasper 등(1990), Mendonca Lima 등(1997), Moon & Jesinger(1991), Perez & Ashford(1990), Haffmans 등(1996), Dalery & Honig(2003), Gonul 등(1999), Kavoussi 등(1999), Rapaport 등(1996), Annseau 등(1994), Kato 등(2006), Kiev & Feiger(1997), Nemeroff 등(1995), Rossini 등(2005), Ansseau 등(1991), Clerc 등(2001), Hackett 등(1999), Schoemaker 등(2002), Barrelet 등(1991), Bocksberger 등(1993), Bougerol 등(1992), Ueda 등(2002))
- 환자 수: 4,241명

포함된 결과변수

- relative efficacy
- tolerability와 side-effect profile

Smith 등(2002)**연구목표**

- 우울증 환자들을 대상으로 하여 Venlafaxine과 SSRI를 비교한 RCT를 대상으로 efficacy와 tolerability에 대한 메타분석 시행

선정기준

- **연구디자인:** RCT
- **대상환자군:** Major depressive 환자
- **중재:** Venlafaxine with TCAs (Clomipramine, imipramine, dothiepin(dosulepin) and Amitriptyline), SSRIs (Fluoxetine , fluvoxamine, paroxetine and sertraline) and other drugs
- **효과지표:**
 - 1차 지표: effect size
 - 2차 지표: response rate, remission rate

방법론

- **검색DB:** Medline, Embase, Biosis, PsychLit, National Research Register, Healthstar, SIGLE, Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, Cochrane Controlled Trials Register and Current Controlled Trials
- **연구선정:** double-blind로 무작위 배정된 우울증 환자(DSM-IV) 대상
- **질평가:** NA
- **데이터분석:** Random effect model
- **하위그룹/민감도분석:** NA
- **연구재원:** 알수 없음

포함된 연구

- **연구 수:** 32개(Alves 등(1999), Ballus 등(2000), Benkert 등(1996), Clerc 등(1994), Costa 등(1998), Cunningham 등(1994), Dierick 등(1996), Geerts 등(1999), Gentil 등(2000), Guelfi 등(1999), Lecrubier 등(1997), McPartlin 등(1998), Mahapatra 등(1997), Mehtonen 등(2000), Poirier 등(1999), Rudolph 등(1998), Rudolph 등(1999), Salinas(1997), Samuelian 등(1998), Schatzberg 등(2000), Schweizer 등(1994) , Shrivastava 등(1994), Silverstone 등(1999), Smeraldi 등(1998), Stanley 등(1998), Tylee 등(1997), Tzanakaki 등(2000), Zanardi 등(2000))
- **환자 수:** 5,562명

포함된 결과변수

- effect size
- response rate
- remission rate

Steffen 등(1997)**연구목표**

- TCAs와 SSRIs 의 우울증 치료의 효과(약물에 대한 다양한 반응과 약물에 대한 반응이 없는 경우를 포함)와 부작용에 대해서 검토하고자 함.

선정기준

- **연구디자인:** RCT

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

- **대상환자군:** Major depression as defined by DSM-III 또는 DSM-IV
- **중재:** TCAs와 SSRIs와의 비교
- **효과지표:**
 - 1차 지표: efficacy
 - 2차 지표: drop-out

방법론

- **검색DB:** Medline 검색, 다른 자료원으로는 manual cross-referencing과 expert consultation을 이용.
- **연구선정:** 통해 주요 우울증에서 TCAs 또는 SSRIs 치료에 대한 연구가 수행, SSRIs와 non_TCA를 meta-analysis를 통해 비교한 것은 제외.
- **질평가:** N/A
- **데이터분석:** 총 36개의 연구 중 30개는 efficacy의 meta-analysis에 이용하였으며 34개는 drop-out analysis에 이용. 21개 연구에 대해서는 subgroup meta-analysis 수행.
- **하위그룹/민감도분석:** N/A
- **연구재원:** 알수없음

포함된 연구

- **연구 수:** 36개(Stark and Hardison (1985), Cohn and Wilcox (1985), Bremner (1984), Levine 등 (1987), Beasley 등 (1993a), Tollefson 등 (1994), Nielson 등 (1993), Byerley 등 (1988a) Byerley 등 (1988b), Feighner 등 (1989)b, Beasley 등 (1993b), Keegan 등 (1991), Young 등 (1987)c, Judd 등 (1993)d, Fabre 등 (1991), Bowden 등 (1993), Noguera 등 (1991), Remick 등 (1989), Feighner and Cohn (1985), Tamminen and Lehtinen (1989), Reimherr 등 (1990), Cohn 등 (1990), feigner et al (1989b) Feighner 등 (1993), Ohrberg 등 (1992), Müller 등 (1993), Arminen 등 (1994), Nielsen 등(1991), Bignamini & Rapisarda(1992), Laursen 등 (1985), Hutchinson 등 (1991), Bascara (1989), Kuhs and Rudolf (1989)f ,Guillibert 등 (1989), DUAG (1990), Dunner 등 (1992)g)
- **환자 수:** 6390 명

포함된 결과변수

- effect size, common risk difference

van den Broek 등(2009)**연구목표**

- 우울증 환자들을 대상으로 하여 Venlafaxine과 TCA를 비교한 RCT를 대상으로 efficacy와 tolerability에 대한 메타분석 시행

선정기준

- **연구디자인:** RCT
- **대상환자군:** Major depressive 환자
- **중재:** Venlafaxine vs TCA
- **효과지표:**
 - 1차 지표: efficacy(response rate)
 - 2차 지표: tolerability(all cause, side-effects)

방법론

- 검색DB: PubMed, Cochrane database of Systematic Reviews, Cochrane Controlled Trial Register and DARE
- 연구선장: TCA 치료받은 환자
- 질평가: NA
- 데이터분석: Random effect model
- 하위그룹/민감도분석: NA
- 연구재원: 알수 없음

포함된 연구

- 연구 수: 7개(Schweizer 등(1994), Benkert 등(1996), Lecrubier 등(1997), Samuelian 등(1998), Smeraldi 등(1998), Gentil 등(2000), Sauer 등(2003))
- 환자 수: 947명

포함된 결과변수

- response rate
- all cause withdrawals, side-effects withdrawals

Watamabe 등(2008)**목표**

- 성인 우울증 환자들을 대상으로 하여 Mirazapine와 TCASSRI, SNRI를 비교한 RCT를 대상으로 efficacy와 Remission에 대한 메타분석 시행

선정기준

- 연구디자인: RCT
- 대상환자군: 성인 Major depressive 환자
- 중재: Mirazapine vs TCA(Amitriptyline, Clomipramine, Doxepin, Nortriptyline), SSRI(Citalopram, Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline, Fluvoxamine), SNRI(Venlafaxine)
- 효과지표:
 - 1차 지표: Efficacy의 relative risk 계산
 - 2차 지표: Remission의 relative risk 계산

방법론

- 검색DB: CCDANCTR, CENTRAL, Cochrane, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, PSYINDEX, LILACS, hand searches (2006년 6월까지)
- 연구선장: 비출판 되었거나 criteria를 충족하지 않는 경우, 중복출판, 메타분석을 위한 정보나 저자 연락처 불가할 경우 제외한 RCT 문헌 선정
- 질평가: NA
- 데이터분석: Random effect model
- 하위그룹/민감도분석: data imputing(response/remission, SD) 유무, 제약회사로부터 연구비 지원 유무
- 연구재원: 알수없음

포함된 연구

- 연구 수: 25개(Hoyberg 등(1996), Mullin 등(1996), Organon(85146), Bewmmwe(1995), Smith

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

등(1990), Zivkov 등(1995), Richou 등(1995), Marttila 등(1995), Fava 등(2006), Leinonen 등(1999), Amini 등(2005), Hong 등(2003), Versiani 등(2005), Wheatley 등(1998), Winokur 등(2003), Schoemaker 등(2002), Benkert 등(2000), Schatzberg 등(2002), Wade 등(2003), Behnke 등(2003), Thase 등(2000), Guelfi 등(2001), Benkert 등(2006), van Moffaert 등(1995), Halikas 등(1995))

- 환자 수: 4,842명

포함된 결과변수

- relative efficacy

- remission rate

Weinmann 등(2008)**연구목표**

- effect size를 이용해서 Venlafaxine과 SSRI의 efficacy를 비교하고 methodological 문제의 영향에 대해 평가해 보기 위함이다.

선정기준

- 연구디자인: RCT

- 대상환자군:

- 중재: Venlafaxine vs citalopram, escitalopram, Fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, 또는 sertraline과 placebo control을 시행하거나 안 한 것을 포함.

- 효과지표: 1.remission rates,

2.response rates, effect size, tolerability

방법론

- 검색DB: Medline, EMBASE, PsycINFO, PSYDEX, Cochrane Central Register of Controlled trials, study registers, manufacturer's data base for primary studies 1966년~2006년, 문헌 검색은 2007년 3월까지 업데이트 된 것으로 함. Cochrane Database of systematic Reviews, DARE, guideline database

- 연구선정: citalopam, escitalopam, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine 또는 sertraline,을 복용한 군과 placebo를 가진 군이 있거나 placebo군이 없는 군을 포함하여 최소한 6주 정도 double-blind 치료를 수행한 군을 포함. 6개월 이상의 장기간 진행된 연구는 배제하였는데 그 이유는 이 연구에서는 단기간의 effectiveness를 보고자 했기 때문이다. 이미 dysthymia를 진단 받은 환자군이 참여자의 20% 이상이거나, 참여자의 15% 이상이 이미 조울증을 진단받은 경우 연구 대상에서 제외. the standard instruments Hamilton Depression Rating Scale(HAM-d), 또는 Montgomery Asberg Depression Rating Scale(MARDS)가 결과변수로 존재하는 경우에만 연구에 포함.

- 질평가: N/A

- 데이터분석: random effect model

하위그룹/민감도분석

하위그룹분석: 참여자의 연령(65세 미만으로 제한), 중재방안(active control-only trial VS active- and Placebo-controlled trial), 적절한 ITT analysis의 수행유무, 다른 연구에 대한 change scores, post treatment scores의 이용, 외래환자 VS 입원환자, Venlafaxine의 고정 용량 VS

flexibel 한 용량, Venlafaxine as experimental vs control substance
민감도 분석:efficacy results에 대한 민감도 분석 시행. HAM-D-17와 MADRS 이용

- 연구자원: N/A

포함된 연구

- 연구 수: Allard et al (2004), Ales et al (1999), Bicski et al (2004), Clerc et al(1994), Costa e Silva(1998), Dierick et al (1996), McPartlin et al(1998), Mehtonene et al (2000), Montgomery et al (2004), Nemeroff and Thase (2007), Rudolpg and Feiger(1999), Schatzberg and Roose(2006), Schlton et al(2006), Silverstone and Ravindran(1999), Sir et al(2005),Tylee et al(1997), Tzanakaki et al (2000) 총 17개

- 환자 수: 총 3407명 (venlafaxin 1695명, SSRIs 1712명)

포함된 결과변수

- risk ratio, MH risk ratio

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression, MDD: major depressive disorder, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors

12.6. 선행 체계적 문헌고찰에 포함된 임상시험 (Discontinuation 기준)

약물중단(discontinuation)을 기준으로 하여 각각의 체계적 문헌고찰 연구가 포함하고 있는 연구에 대한 목록을 작성하였다. TCA와 SSRI를 비교한 문헌 16건에 대해 확인한 결과 최대 92건의 연구를 포함한 문헌까지 있었다. 선행 체계적 문헌고찰이 포함한 연구를 확인한 결과 많은 문헌을 포함하고 있다고 하더라도 포함된 연구가 서로 겹치는 부분이 적은 것을 확인할 수 있었다. 따라서 한 가지 문헌이 나머지 다른 문헌의 결과를 포함하고 있다고 할 수 없다.

TCA와 SSRI의 약물중단(discontinuation)을 비교한 선행 체계적 문헌고찰 연구 목록

- ① Anderson 등(2000)
- ② Anderson(1998)
- ③ Anderson 등(1995)
- ④ Barbui 등(2001)
- ⑤ Bech 등(2000)
- ⑥ Cipriani 등(2010)
- ⑦ Cipriani 등(2009)
- ⑧ Cipriani 등(2008)
- ⑨ de Lima 등(2009)

- ⑩ Hotopf 등(1997)
- ⑪ MacGillivray 등(2003)
- ⑫ Montgomery 등(1994)
- ⑬ Montgomery 등(1995)
- ⑭ O`connor 등(2009)
- ⑮ Omori 등(2009)
- ⑯ Steffen 등(1997)

구분	①	②	③	④	⑤ ¹⁾	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯
연구수	92	27	62	40	25	17	57	17	1	92	8	42	67	3	27	34
환자수	10553	1723	6029	4706	2239	2864	4783	2207	270	8618		4481	6852	2643	1949	4423
출판년도	1982~ 1997	1983~ 1995	1984~ 1993	1985~ 1998	1990~ 2003	1990~ 2003	1985~ 2003	1983~ 1992	1996	1981~ 1994	1989~ 2000	1981~ 1992	1981~ 1994	2006	1982~ 2005	1984~ 1994
Akhondzadeh(2003)							○									
Altamura 등(1989)		○					○					○	○			
Amin 등(1984)	○									○						
Amore 등(1989)	○	○	○							○		○	○			○
Ansseau 등(1991)																○
Annseau 등(1994)																○
Arminen 등(1994)										○						○
Arminen 등(1992)	○	○											○			
Altamura 등(1989)	○		○	○						○						
Baca 등(2003)						○		○								

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

구분	①	②	③	④	⑤ ¹⁾	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯
Barge-Schaapveld 등(1995)																○
Barrelet 등(1991)																○
Bascara(1989)	○		○	○						○		○	○			○
Battegay 등(1985)	○		○	○						○			○			
Beasley 등(1993a)	○						○			○			○			○
Beasley 등(1993b)	○									○			○			○
Behan & Hannifah(1995)								○								
Bersani 등(1994)	○			○		○		○		○			○			
Besancon 등(1993)										○						
Bignamini & Rapisarda(1992)	○		○	○						○		○	○			○
Bocksberger 등(1993)																○
Bondareff 등(2000)						○		○								
Bouchard 등(1987)	○															
Bougerol 등(1992)																○
Bourin(1990)	○															
Bowden 등(1993)	○						○			○			○			○
Bramanti 등(1989)			○													
Bramanti 등(1988)	○									○		○	○		○	
Bremner(1984)	○		○				○			○		○	○			○
Bressa 등(1989)	○		○				○			○		○	○			
Brown 등(1986)																○
Brunner(1994)																○
Byerley 등(1988)							○						○			○

구분	①	②	③	④	⑤ ¹⁾	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯
Byrne(1989)	○	○	○	○						○			○			
Cassano 등(1986)																○
Chen 등(2001)						○		○								
Chouinard(1985)	○		○	○			○			○		○	○			
Christiansen 등(1996)	○										○					
Claghorn 등(1996)	○															○
Clerc 등(2001)																○
Cohn 등(1985)							○									
Cohn 등(1989)							○			○						
Cohn 등(1990)	○		○	○		○		○		○		○	○			○
Cohn 등(1992)													○			
Cohn & Wilcox(1985)	○		○							○		○	○			○
Coleman & Block(1982)																○
Corne & Hall(1989)	○		○				○					○	○			
Corne & Hall(1990)										○						
Christiansen 등(1996)				○												
Dalery 등(1992)										○			○			
Dalery & Honig(2003)																○
DUAG(1990) ²⁾	○	○	○							○		○	○			○
DUAG(1986) ²⁾	○	○	○													
Debus 등(1988)										○						
de Jonge 등(1991a)	○	○								○						

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

구분	①	②	③	④	⑤ ¹⁾	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯
De Jonghe 등(1991b)	○									○						
De Ronchi 등(1998)				○			○									
de Wilde 등(1983)	○		○							○			○			○
de Wilde & Doogan(1982)	○	○	○							○						
Demyttenaere 등(1998)				○			○									
Dick & Ferrero(1983)	○	○	○							○		○	○			○
Dominguez 등(1985)	○		○							○		○				
Doogan 등(1994)	○					○		○			○					
Dorman(1992)										○						
Dowling 등(1990)	○						○									
Dunbar 등(1991)	○		○									○	○			
Dunner 등(1992)	○		○							○		○	○			○
Edwards & Newburn(1996)								○								
Fabre 등(1991)	○		○				○			○		○	○			○
Fabre 등(1996)	○															○
Fairweather(1993)	○															
Fairweather(1999)							○									
Falk 등(1989)										○						
Fawcett 등(1989)	○		○	○			○			○		○	○			
Feighner(1985)			○							○		○	○			
Feighner 등(1989a)	○	○	○				○			○		○	○		○	
Feighner 등(1989b)	○						○			○		○				○
Feighner(1985)	○									○						

구분	①	②	③	④	⑤ ¹⁾	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯
Feighner(1989)							○									
Feighner 등(1991)										○						
Feighner 등(1993)										○						○
Feighner & Cohn(1985)	○		○							○		○	○			○
Ferreri(1988)												○	○			
Ferreri(1989)										○						
Fontaine(1991)	○		○							○						
Forlenza 등(2001)						○		○								
Fournier 등(1997)						○		○								
Freed 등(1999)											○					
Gagiano 등(1989)	○															
Gasperini 등(1992)	○	○	○	○						○			○			
Geretsegger 등(1995)	○	○														
Ginestet(1989)							○									
Gonella 등(1990)	○		○													
Gonul 등(1999)																○
Gravemn 등(1987)	○		○	○												
Guelfi 등(1987)			○													
Guelfi 등(1983)	○	○								○		○	○			
Guillibert 등(1989)	○		○							○		○	○			○
Guy 등(1984)	○	○										○	○			○
Hackett 등(1999)																○
Haffmans 등(1996)																○
Harris 등(1991)	○		○	○						○			○			○

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

구분	①	②	③	④	⑤ ¹⁾	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯	
Hegerl 등(1997)																	○
Hrberg 등(1992)			○														
Hutchinson 등(1991)	○																○
Hutchinson 등(1992)				○						○		○	○				
Hutchinson 등(1991)			○														
Itil 등(1983)	○		○							○		○	○			○	
Joyce(2002)							○										
Judd 등(1993)	○		○	○			○			○							○
Kamijima 등(1997)				○		○		○									
Kasper 등(1990)	○	○															○
Kato 등(2006)																	○
Kavoussi 등(1999)																	○
Keegen 등(1991)	○		○	○			○			○			○				○
Kerkhofs 등(1990)	○						○										
Kiev & Feiger(1997)																	○
Klok 등(1981)	○	○	○							○			○				
Koetsier 등(2002)																	○
Kostiukova 등(2003)																	○
Kuha 등(1991)	○																
Kuhs & Rudolf(1989)	○		○	○						○		○	○				○
Kyle 등(1998)				○													
Laakmann 등(1988)	○			○			○										
Laakmann(1991)				○													
Lapierre 등(1987)	○	○	○							○		○					
Laursen 등(1985)	○	○		○						○		○	○				○
Lee 등(1994)								○									

구분	①	②	③	④	⑤ ¹⁾	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯
Lepine 등(2000)								○								
Lepine & Wiseman(1996)	○															
Levenson & Holland(2006)														○		
Levine 등(1987)	○		○							○		○	○			○
Levine(1989)							○									
Levkovitz(2002)							○									
Link & Dunbar(1992)										○			○			
Loeb 등(1989)	○						○									
Lund Laurseneta(1985)			○													
Lydiard 등(1997)				○		○		○								
Lydiard 등(1989)	○		○							○						○
Lydiard & The Depression Research Group(1996)	○															
McEntee 등(1996)	○															
Malt 등(1999)											○					
Manna 등(1989)	○	○					○									
March 등(1991)																○
March 등(1990)	○		○							○			○			
Marchesi 등(1998)				○			○									
Masco & Sheetz(1985)	○		○	○			○			○			○			
McGrath(2000)							○									
Mendonca Lima																○

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

구분	①	②	③	④	⑤ ¹⁾	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯
등(1997)																
Mertens 등(1988)										○						
Miller 등(2001)																○
Moller 등(2000)						○		○								
Miller 등(1998)				○												
Moon & Vince(1996)	○															
Moller 등(1993)	○	○	○	○						○			○			○
Moon 등(1994)	○					○		○								
Moon 등(1993)										○			○			
Moon & Jesinger(1991)										○						○
Muijen 등(1988)										○						
Mullin 등(1988)	○											○	○			○
Mullin 등(1994)										○						
Murasaki 등(1998)																○
Murasaki 등(1997)						○		○								
Nathan 등(1990)	○	○	○							○			○			○
Nemeroff 등(1995)																○
Nielsen 등(1993)	○		○				○			○			○			○
Nielsen 등(1991)	○	○	○							○		○	○			○
Noguera 등(1991)	○		○				○			○		○	○			○
Norton 등(1984)	○		○							○		○				
Mullineta(1988)			○													
Ontiveros Sanchez(1998)							○									
Ohrberg 등(1992)												○	○			○
Otsubo 등(2005)																○

구분	①	②	③	④	⑤ ¹⁾	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯
Ottevanger(1995)	○	○														○
Pakesch & Dossenbach(1991)	○						○									
Pelicier & Schaeffer(1993)	○															
Peselow 등(1989)												○				
Peters 등(1990)	○			○			○									
Perez & Ashford(1990)										○						○
Perry 등(1989)										○						
Phanjoo 등(1991)										○						
Poelinger & Haber(1989)	○									○						
Preskorn 등(1991)				○			○									
Qhrberg 등(1992)	○									○						
Rahman 등(1991)	○		○							○		○	○			○
Rapaport 등(1996)																○
Ravindran 등(1997)	○										○					
Ravindran 등(1995)	○					○		○								
Rechlin(1994)																○
Remick 등(1989)							○			○			○			○
Remick 등(1993)	○						○			○			○			
Remick 등(1994)	○			○						○			○			○
Reimherr 등(1990)	○		○	○		○		○		○		○	○			○
Ropert 등(1989)	○		○				○			○						
Robertson 등(1994)	○						○									
Rosenberg 등(1994)	○										○					

항우울제 투약순응도에 영향을 미치는 요인분석 및 경제성 평가

구분	①	②	③	④	⑤ ¹⁾	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯
Rossini 등(2005)																○
Rota 등(2005)																○
Roth 등(1990)	○		○							○						
Sandor(1998)							○									
Schoemaker 등(2002)																○
Shaw 등(1986)	○		○	○												
Shillingford 등(1990)	○															
Shrivastava 등(1992)										○						
Simon 등(2006)															○	
South Wales Antidepressant Drug Trial Group(1988)	○		○				○			○		○	○			
Staner 등(1995)	○	○		○												
Stark & Hardison(1985)	○		○				○			○		○	○			○
Stephenson(2000)							○									
Stone & Jones(2006)															○	
Stott 등(1993)	○			○												
Stratta 등(1991)							○			○						
Suleman(1997)							○									
Taneri 등(1989)											○					
Stuppaeck 등(1994)	○	○		○												
Tamminen & Lehtinen(1989)	○		○				○			○						○
Tamminen & Lehtinen(1988)												○	○			

구분	①	②	③	④	⑤ ¹⁾	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯
Taneri & Kohler(1989)	○						○									
Thase 등(1996)						○										
Thompson 등(2000)							○				○					
Thompson(1991)	○		○							○						
Timmerman 등(1987)	○	○														
Tollefson 등(1994)	○						○									○
Tourigny Rivard 등(1996)															○	
Ueda 등(2002)															○	
Upward 등(1988)	○			○			○									
Versiani(1999)							○									
Wagner 등(1985)													○			
Young 등(1988)												○	○			
Young 등(1987)	○		○	○			○									○
Yu(1997)							○									
Zohar 등(2003)															○	

주: 1) 문헌리스트가 제공되어 있지 않음

2) DUAG: Danish University Antidepressant Group

발행일 2011. 9. 14
발행인 허대석
발행처 한국보건의료연구원

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

