



## 강직성 척추염 환자에 대한 약물사용 현황 분석

강한빈 · 제남경\*

부산대학교 약학대학  
(2015년 11월 1일 접수 · 2015년 11월 30일 수정 · 2015년 12월 2일 승인)

## Analysis of Drug Utilization for Patients with Ankylosing Spondylitis

Han-Bin Kang and Nam Kyung Je\*

College of Pharmacy, Pusan National University, Busan 46241, South Korea  
(Received November 1, 2015 · Revised November 30, 2015 · Accepted December 2, 2015)

### ABSTRACT

**Background & Object:** Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease that causes ankylosis and deformation of axial joints. Since current medicine cannot cure the disease yet, alleviating pain and preventing deformation with medications are the main therapy for patients with AS. The key medications for these purposes include nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors. This study aims to analyze prescribing patterns of AS patients in South Korea. **Method:** National Patients Sample data compiled by the Health Insurance Review and Assessment Service from 2013 was analyzed. Patients with AS were identified with Korean Standard Classification of Diseases code-6, which was M45. The rates of prescription, discontinuation, and switching ingredients were calculated for each medication during 2013. **Results:** Total number of patients was 655, and most of them were male ( $n = 514, 78.5\%$ ). Of all age groups, the proportion of 30-40 year old patients was the greatest (35.1%). The most utilized drug class was NSAIDs (82.4%). Less than half of patients were prescribed TNF- $\alpha$  inhibitors ( $n = 212, 32.4\%$ ). Meloxicam, aceclofenac, and celecoxib were the most frequently prescribed NSAIDs. In case of TNF- $\alpha$  inhibitors, adalimumab, etanercept and infliximab were the top three most prescribed drugs. Although not recommended by the current practice guideline, significant proportions of patients were identified using disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). **Conclusion:** Considering the current practice guideline and previous studies about the efficacy, the use of DMARDs should be reduced and medical insurance term in South Korea should be re-examined.

**KEY WORDS:** ankylosing spondylitis, drug utilization, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease modifying anti-rheumatic drugs, tumor necrosis factor-alpha inhibitors

강직성 척추염(ankylosing spondylitis)이란 척추관절병증(spondyloarthropathy)의 가장 흔한 형태로 천장관절과 척추를 침범하여 척추의 변형 및 강직을 유발하는 만성염증질환으로서, 전세계적으로 0.1-0.8% 정도의 유병률을 보이는 난치성 희귀질환이다.<sup>1,2)</sup> 아직 명확한 병인은 밝혀지지 않았으나 현재까지는 human leukocyte antigen B27 (HLA-B27) 유전자의 보유여부가 주요 위험인자들 중 하나인 것으로 알려져 있다.<sup>3,4)</sup> 주된 발병시기가 20-30대이기 때문에 젊은 환자들, 특히 30대 남성환자의 비율이 높은 편이다.<sup>5,6)</sup> 발병시기가 이르고, 완치보다는 지속적인 관리에 초점을 맞춰야 하는 만성질환인 만큼 환자들의 경제적 부담이 클 수 밖에 없고 그에 따른

삶의 질 저하도 심각한 편이다.<sup>7,8)</sup> 척추 및 말초 관절의 침범 외에도, 포도막염(uveitis), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 건선(psoriasis)과 같은 관절 외 증상을 동반하기도 한다.<sup>9)</sup>

과거에는 비스테로이드성 항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)와 질환변경 항류마티스제(disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 위주의 처방이 주된 약물요법을 이뤘지만 그 효과는 제한적이었고,<sup>10,11)</sup> 부작용의 위험을 무릅쓰고 스테로이드에 의존하는 경우가 생길 수밖에 없었다. 그러나 90년대 후반에 infliximab이라는 최초의 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 저해제가 개발되고 강직성

\*Correspondence to: Nam Kyung Je, College of Pharmacy, Pusan National University, Busan 46241, South Korea  
Tel: +82-51-510-2802, Fax: +82-51-513-6754  
E-mail: [jenk@pusan.ac.kr](mailto:jenk@pusan.ac.kr)

척추염에 대한 획기적인 효과가 입증됨에 따라,<sup>12,13)</sup> 국제적인 강직성 척추염 전문가 모임인 Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society (ASAS)와 European League against Rheumatism(EULAR)에서는 TNF- $\alpha$  저해제의 구체적인 사용지침을 담은 가이드라인을 2006년에 발표하였고,<sup>14)</sup> 2009년에는 조기진단 및 조기치료의 중요성을 내포한 새로운 진단기준을 발표하기도 했다.<sup>15)</sup>

2011년에 발표된 최신의 가이드라인에서 권고하는 필수약물군은 NSAIDs와 TNF- $\alpha$  저해제 두 가지인데, 4주 동안 2가지 이상의 NSAIDs를 최대용량으로 적용했음에도 효과를 보지 못한 경우 TNF- $\alpha$  저해제를 투여해볼 수 있다.<sup>16)</sup> 가이드라인에 따르면 DMARDs는 TNF- $\alpha$  저해제를 적용하기 이전에 반드시 투여해야 하는 약물은 아니다.<sup>16)</sup> Sulfasalazine (SSZ)은 말초관절염을 동반한 환자의 증상경감에 효과가 있는 것으로 알려져 있는 반면,<sup>17,18)</sup> methotrexate (MTX)은 그 효과가 명확하게 입증되지 않았을 뿐만 아니라, 최신의 가이드라인에서도 권고되지 않고 있다.<sup>19-24)</sup>

한편 2015년 현재 우리나라의 보험급여 기준은 2011년이 아닌 2006년에 발표된 가이드라인을 반영하고 있다. TNF- $\alpha$  저해제를 보험급여로 투여하고자 할 경우, 두 종류 이상의 NSAIDs 혹은 DMARDs로 3개월 이상 치료를 하였지만 치료효과가 미흡하거나, 상기 약제들의 부작용 등으로 치료를 중단한, 중증의 활동성 강직성 척추염 환자'라는 조건을 만족해야 한다.<sup>25)</sup> 따라서 국제적 치료 가이드라인과 우리나라의 보험기준을 종합했을 때 우리나라의 강직성 척추염 환자들에게 적용되고 있는 '기본 약물군'은 NSAIDs, DMARDs, TNF- $\alpha$  저해제 3가지로 볼 수 있다.

이번 연구에서는 강직성 척추염에 대한 약물요법에서 가장 핵심적인 역할을 하는 NSAIDs, DMARDs, TNF- $\alpha$  저해제의 사용률을 분석해보고, 이들 약물과 더불어, 비록 ASAS/EULAR 가이드라인에서는 필수적으로 권고하고 있지 않지만 상당수 환자들에게 자주 처방되고 있는 NSAIDs 주사제, 스테로이드 경구제 및 주사제, 경구용 진통제 중 acetaminophen과 tramadol, 이들의 복합제 및 tramadol 주사제에 대한 사용현황도 함께 파악해보고자 한다.

## 연구 방법

### 연구자료 및 연구대상

건강보험심사평가원에서 제공하는 Health Insurance Review & Assessment Service-National Patients Sample-2013 (HIRA-NPS-2013)은 2013년 한 해 동안 우리나라 국민들이 이용한 모든 의료서비스에 대한 보험청구 내역 중 3%만을 무작위로 추출한 환자표본자료이다. 이번 연구에서는 HIRA-NPS-2013에서 강직성 척추염 환자의 자료만을 선별했는데, 한국표준질

병·사인분류(KCD-6)에 따라 주상병 코드가 M45(강직성 척추염)이면서, 강직성 척추염에 대한 산정특례 적용을 의미하는 특정기호코드(V140)를 부여 받은 환자들만을 추출했다.

### 분석대상약물 및 기타 정보

처방이력을 환자별로 정리한 후, 분석하고자 하는 주요 약물(NSAIDs 경구제, DMARDs 경구제, TNF- $\alpha$  저해제, NSAIDs 주사제, 스테로이드 경구제 및 주사제, acetaminophen 경구제, tramadol 경구제 및 주사제, acetaminophen/tramadol 복합 경구제)의 처방이력을 2013년 약제급여목록 및 급여상한 금액표(2013·11·27고시분)를 기준으로 수집했다. 단, 경구제의 경우 1년 전체의 처방 기록에서 처방일수의 합이 7일 미만인 경우는 시험적, 또는 일시적으로 투여한 것으로 간주하고 생략했다.

분석대상 약물군 중 기본 약물군 3가지(NSAIDs, DMARDs, TNF- $\alpha$  저해제)와 경구용 진통제, 경구용 스테로이드의 경우 처방 중단여부도 함께 파악했는데, 그 해의 마지막 처방 후 60일 이내에 추가 처방이 발생하지 않은 경우 '처방 중단'으로 간주했다. 기본 약물군에 대해서는 구체적인 성분과 약물군 내에서의 성분변경이력을 함께 조사했다. 더불어 환자 별로 연령, 성별, 보험형태, 이용한 의료기관의 등급 및 지역 등 인구학적인 자료를 정리했고, 이 때 2013년 한 해 동안 환자가 방문한 의료기관이 2곳 이상인 경우, 기본 약물군의 처방일수의 합이 더 큰 곳의 자료만을 추출했다. 또한 강직성 척추염에서 나타나는 주요 관절 외 증상(extra-articular comorbidities)인 포도막염(KCD6 코드: H20, H200, H201, H202, H208, H209, H221), 염증성 장질환(K50, K500, K501, K508, K509, K51, K511, K512, K513, K514, K515, K518, K519, K528, K529, M074, M075), 건선(L40, L400, L401, L402, L403, L404, L405, L408, L409, M07, M070, M072, M073, M090)에 대한 입원 및 외래기록을 수집하여 각각의 보유현황을 분석했다.

## 연구 결과

### 연구대상자 특징

주상병 코드 M45를 부여 받았으며 특정기호코드 V140을 보유한 655명의 환자가 선별되었다(Table 1). 이 중 남자환자의 비율이 압도적으로 높았고(514명, 78.5%) 남녀 모두에서 31-40세 연령대에 속하는 환자의 비율이 가장 높았다(남: 35.8%, 여: 32.6%). 환자의 대부분은 국민건강보험을 적용 받고 있었으며(638명, 97.4%), 주로 상급종합병원(316명, 48.2%)과 종합병원(260명, 39.7%)에서 진단 및 치료를 받은 것으로 확인되었다. 2013년 한 해 동안 해당상병의 치료를 위해 2곳 이상의 의료기관을 방문한 환자는 74명(11.3%)이었고, 환자들 이 이용한 의료기관의 지역별 분포를 살펴보면 서울·경기 지역병원을 가장 많이 방문했고(424명, 64.7%), 그 다음으로는

**Table 1.** Demographic features of patients with ankylosing spondylitis.

Characteristics		n	%
Overall		655	(100.0)
Male (n = 514, 78.5%)	≤ 20	31	(6.0)
	21-30	112	(21.8)
	31-40	184	(35.8)
	41-50	109	(21.2)
	51-60	54	(10.5)
	≥ 61	24	(4.7)
Female (n = 141, 21.5%)	≤ 20	4	(2.8)
	21-30	18	(12.8)
	31-40	46	(32.6)
	41-50	30	(21.3)
	51-60	21	(14.9)
	≥ 61	22	(15.6)
Insurance type	NHI	638	(97.4)
	MedAid/PVI	17	(2.6)
Level of institution	Specialized general hospital	316	(48.2)
	General hospital	260	(39.7)
	Hospital	18	(2.7)
	Long-term care hospital	2	(0.3)
	Clinic	59	(9.0)
Region of institution	Seoul · Gyeonggi	424	(64.7)
	Gangwon	11	(1.7)
	Chungcheong	45	(6.9)
	Gyeongsang	127	(19.4)
	Jeolla	43	(6.6)
	Jeju	5	(0.8)
Extraarticular comorbidities	Uveitis	93	(14.2)
	IBD	43	(6.6)
	Psoriasis	11	(1.7)

NHI (national health insurance); MedAid (medical aid); PVI (patriots & veterans insurance); IBD (inflammatory bowel disease)

경상 지역(127명, 19.4%)이 뒤를 이었다. 환자들이 보유한 관절 외 증상 중에는 포도막염이 가장 빈도가 높았으며(93명, 14.2%), 염증성 장질환은 6.6%(43명), 건선은 1.7%(11명)로 확인되었다(Table 1).

### 약물 사용의 현황

2013년 한 해 동안 기본 약물군(NSAIDs, DMARDs, TNF- $\alpha$  저해제) 세가지 중 한가지 이상의 약물군을 한 번 이상 처방 받은 이력이 있는 환자는 총 622명(95.0%)이었다. 약물군별로 살펴보면, NSAIDs를 한 번이라도 사용한 적이 있는 환자는 540명으로 전체의 82.4%를 차지했고, DMARDs는 312명(47.6%), TNF- $\alpha$  저해제는 212명(32.4%)의 환자들이 사용한 것으로 나

**Table 2.** Pattern of drug use in patients with ankylosing spondylitis.

		n	%
Monotherapy	NSAIDs alone	164	(25.0)
	DMARDs alone	22	(3.4)
	TNF- $\alpha$ inhibitors alone	51	(7.8)
Combination therapy	NSAIDs + DMARDs	224	(34.2)
	NSAIDs + TNF- $\alpha$ inhibitors	95	(14.5)
	DMARDs + TNF- $\alpha$ inhibitors	9	(1.4)
	NSAIDs + DMARDs + TNF- $\alpha$ inhibitors	57	(8.7)
Switched ingredient	NSAIDs	45	(6.9)
	DMARDs	10	(1.5)
	TNF- $\alpha$ inhibitors	5	(0.8)
Discontinued	NSAIDs	19	(2.9)
	DMARDs	27	(4.1)
	TNF- $\alpha$ inhibitors	5	(0.8)

The number of total users of each drug classes: 540 (82.4%) for NSAIDs; 312 (47.6%) for DMARDs; 212 (32.4%) for TNF- $\alpha$  inhibitors

타났다(Table 2). 이들 중 해당 약물군 내에서 성분을 교체한 적이 있는 환자는 NSAIDs에서 45명(6.9%), DMARDs 10명(1.5%), TNF- $\alpha$  저해제 5명(0.8%)였고, 2013년 내에 해당 약물군 자체에 대한 처방이 중단된 환자는 각 약물군에서 19명(2.9%), 27명(4.1%), 5명(0.8%)으로 확인되었다.

기본 약물군 3가지 중 한가지 약물군 만을 투여한 단일요법 환자들의 숫자는, NSAIDs 164명(25.0%), DMARDs 22명(3.4%), TNF- $\alpha$  저해제 51명(7.8%)으로 집계되었다. 물론 이들 환자들 중에는 한가지 기본 약물군 외에 스테로이드나 경구용 진통제 등을 보조적으로 병용한 경우도 포함된다. 기본 약물군 중 2가지 이상을 병용한 환자들의 숫자는 NSAIDs + DMARDs 224명(34.2%), NSAIDs + TNF- $\alpha$  저해제 95명(14.5%), DMARDs + TNF- $\alpha$  저해제 9명(1.4%), 세가지 약물군을 모두 병용한 환자는 57명(8.7%)이었다.

약물군별로 가장 많이 쓰인 성분을 살펴보면, NSAIDs에서는 meloxicam, aceclofenac, celecoxib, naproxen, nabumetone 순으로 사용자가 많았다(Fig. 1). 2013년 한 해 동안 meloxicam에 대한 처방이력이 존재하는 환자는 총 160명이었는데 이들 중 1년 동안 meloxicam만을 사용한 환자는 130명이었고, 다른 성분에서 meloxicam으로 교체한 환자는 8명, meloxicam에 대한 처방이 중단되었거나 다른 성분으로 교체한 환자는 22명이었다. NSAIDs의 다른 성분들에서 같은 방식으로 집계된 환자들의 수를 Fig. 1으로 나타내었다.

DMARDs 사용자는 크게 3가지(SSZ; MTX; SSZ + MTX)로 나눌 수 있었는데, 이 중 SSZ 사용자의 비율이 전체 312명 중 76.6%(239명)를 차지하여 가장 높은 빈도를 보였다(Fig. 2). 이들 239명 중에는 SSZ을 1년 동안 계속 복용한 환자가 대부분

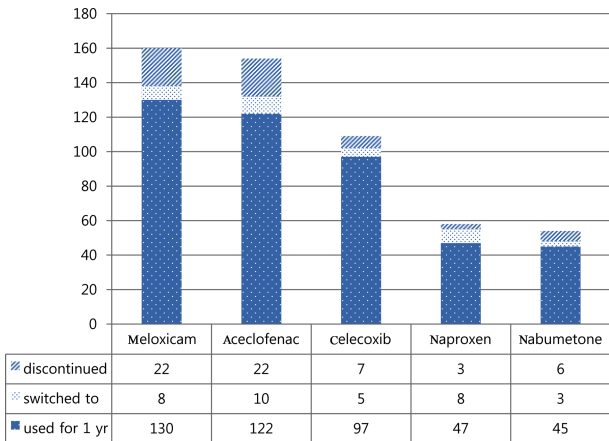


Fig. 1. Numbers of patients using NSAIDs. ‘Discontinued’ cases indicate both switching to another ingredients and stop of prescription.

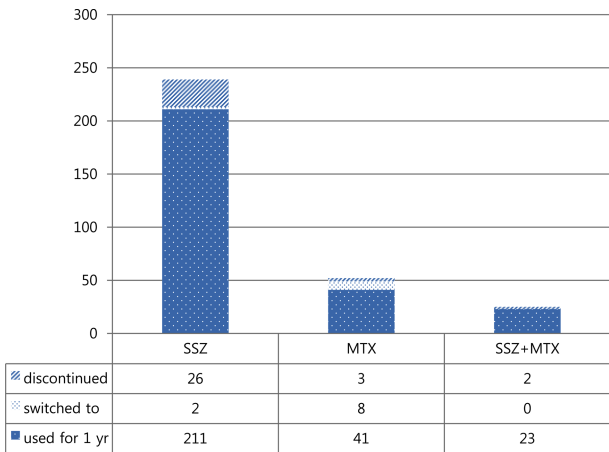


Fig. 2. Numbers of patients using DMARDs. SSZ (sulfasalazine); MTX (methotrexate). Switching cases include SSZ → MTX (4), SSZ + MTX → SSZ (2), SSZ + MTX → MTX (4). ‘Discontinued’ cases indicate both switching to another ingredients and stop of prescription.

분(211명)이었고, 나머지는 SSZ과 MTX를 병용하다가 MTX에 대해서는 복용을 중단한 경우(2명), SSZ에서 MTX로 변경하거나 SSZ에 대한 복용자체를 중단한 경우(26명) 등으로 확인되었다.

TNF-α 저해제에서는 adalimumab (93명, 43.9%), etanercept (75명, 35.4%), infliximab (41명, 19.3%), golimumab (8명, 3.8%) 순으로 사용자가 많았다(Fig. 3). 성분을 교체하거나 처방이 중단된 환자는 극소수였고 대부분은 처음 처방된 성분을 1년 동안 계속 투약한 것으로 나타났다.

그 밖에 강직성 척추염 환자에게 필수적으로 권고되는 약물군이 아닌, 기타 약물군들의 사용현황에 대해 살펴보면, NSAIDs 주사제에 대한 사용이력이 존재하는 환자는 23명(3.5%), 스테로이드 경구제 116명(17.7%), 스테로이드 주사제 56명(8.5%), acetaminophen 경구제 40명(6.1%), tramadol 경구제 17명

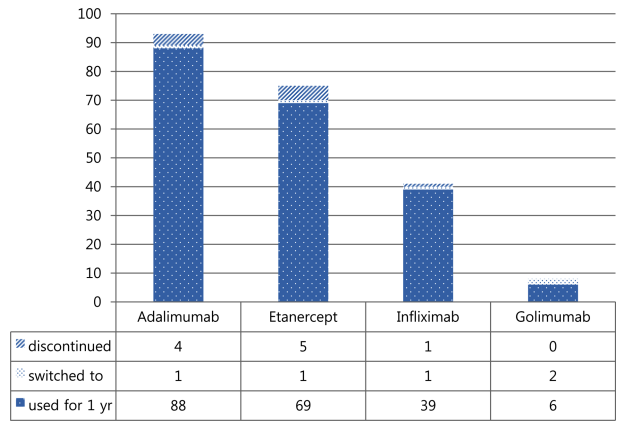


Fig. 3. Numbers of patients using TNF-α inhibitors. Switching cases include etanercept → adalimumab (1), adalimumab → etanercept (1), adalimumab → infliximab (1), etanercept → golimumab (1), infliximab → golimumab (1). ‘Discontinued’ cases indicate both switching to another ingredients and stop of prescription.

(2.6%), acetaminophen/tramadol 복합 경구제 110명(16.8%), tramadol 주사제 12명(1.8%)으로 나타났다. 더불어 스테로이드 사용자 중 2013년 내에 처방이 중단된 환자는 24명으로, 전체 116명 중 20.7%를 차지했고, acetaminophen 사용자(40명) 중에서는 11명(27.5%), acetaminophen/tramadol 복합 경구제 (110명)는 14명(12.7%), tramadol 경구제(17명)는 2명(11.8%)의 환자들에게서 처방이 중단된 것으로 확인되었다.

### 고찰 및 결론

본 연구에서는 강직성 척추염 환자에 대한 약물사용 현황을 분석해 보았다. 분석대상 약물로 강직성 척추염 치료관련 국제 가이드라인과 우리나라 보험급여 기준에서 권고하는 ‘기본 약물군’인 NSAIDs, DMARDs, TNF-α 저해제를 포함했고, 이들 약물군과 함께 보조적으로 사용되고 있는 NSAIDs 주사제, 스테로이드, 경구용 진통제 등의 사용현황도 함께 분석했다.

HIRA-NPS-2013이 우리나라 인구 중 3%만을 추출하여 그들의 보험청구 내역을 정리한 환자표본자료라는 것과, 이번 연구에서 추출된 강직성 척추염 환자수가 655명임을 종합했을 때, 전국의 강직성 척추염 환자는 대략 22,000명 이상일 것으로 예측된다. 그러나 만일 환자의 보험청구 내역에서, 주상병 코드가 아닌 부상병 코드에 M45가 기재되어 있는 경우는 환자추출 과정에서 배제되었고, V140 코드를 부여 받지 못한 환자도 존재할 것이라는 점을 고려해야 한다. 실제 한국질병분류 정보센터(www.koicd.kr)와 건강보험심사평가원(www.hira.or.kr) 통계정보 페이지(정부3.0 정보공개 > 사전정보공개 > 통계정보 > 질병·행위통계)를 통해 확인할 수 있는 강직성 척추염에 관한 통계자료를 살펴보면, 2013년의 강직성 척추염



환자는 총 35,592명(외래: 35,302명, 입원: 1,354명)으로 집계된 것을 알 수 있다.<sup>26)</sup>

국제적인 경향과 유사하게 우리나라에서도 젊은 남자 환자의 비율이 높았고, 난치성 화귀질환이라는 질병의 특성상 환자들이 소규모 병원보다는 종합병원 수준 이상의 병원, 특히 수도권에 위치한 대형병원을 많이 찾는 것으로 나타났다. 강원 및 충청지역에 거주하는 환자들도 서울·경기지역 병원을 주로 이용한 것으로 생각된다.

강직성 척추염 환자의 70-80%는 NSAIDs만으로 증상 경감이 가능한 것으로 알려져 있다.<sup>27)</sup> 이 같은 효과를 반영하듯 이번 연구에서 확인된 NSAIDs 사용자수는 단일 및 병용요법을 통틀어 540명, 전체 환자의 82.4%를 차지했다. 현재까지는 개별 성분간의 효능 차이는 없는 것으로 알려져 있는데,<sup>28)</sup> 우리나라에서 강직성 척추염 환자들에게 주로 처방되는 성분은 meloxicam, aceclofenac 등 전통적으로 관절염에 많이 쓰여온 약제들이므로 나타났다. Celecoxib가 상기 성분들에 이어 세 번째로 많이 처방되었는데, 강직성 척추염에 대한 celecoxib의 효과를 입증한 여러 연구들<sup>29-31)</sup>에 기반하여, 전통적 NSAIDs에 대해 소화기 부작용을 호소하는 환자들에게 많이 처방된 것으로 풀이된다. 2013년 한 해 동안 성분변경이 시행된 환자는 45명으로 NSAIDs 사용자 중 8.3%를 차지했다. 이들 중에는 성분을 한 번만 교체한 환자뿐만 아니라, 2번을 교체하여 1년 중 총 3가지 성분을 복용하거나, 2번째 교체에서는 처음에 복용하던 성분으로 다시 복귀한 경우도 포함되어 있다. 이러한 환자들에서는 NSAIDs의 성분별 효능 및 부작용 차이가 상당히 뚜렷하게 나타난 것으로 생각된다. 2013년 한 해 동안 NSAIDs 복용을 중단한 환자의 비율은 전체 환자의 2.9%, NSAIDs 사용자 중 3.5% 수준으로 낮은 편이었는데, NSAIDs를 증상이 발현되는 시점에만 복용(on-demand)하는 것보다 증상에 관계없이 꾸준히 복용(continuous)하는 것이 더 낫다는 기존의 연구결과와<sup>32,33)</sup> 더불어 다른 약제에 비해 경제적 부담이 적다는 점 등이 작용했을 것이다.

이번 연구에서 확인된 전체 DMARDs 사용자는 총 312명으로, 전체 환자 중 47.6%를 차지했다. 환자의 절반 정도는, 어떤 형태로든 한 번 이상 DMARDs를 사용해본 것이다. 지금까지 보고된 DMARDs의 강직성 척추염에 대한 효과에 비해서는 사용자수가 상당히 많은 것으로 나타났는데, 앞서 서론에서 언급한 TNF- $\alpha$  저해제의 보험급여기준(두 가지 종류 이상의 NSAIDs 혹은 DMARDs로 3개월 이상 치료를 하였지만 치료 효과가 미흡하거나, 상기 약제들의 부작용 등으로 치료를 중단한, 중증의 활동성 강직성 척추염 환자)과, 우리나라의 강직성 척추염 환자 중 말초관절염을 동반한 환자의 비율이 상당히 높다는 점<sup>6)</sup>이 이러한 결과에 기여한 것으로 생각된다. 해외의 다른 연구들에서도 DMARDs의 사용률은 상당히 높은 수준으로 나타났다. 2007년에 멕시코에서 수행된 연구에서 강직

성 척추염 환자에 대한 DMARDs의 사용률은 80% 수준이었고,<sup>34)</sup> 이듬해인 2008년에는 터키의 약물사용현황이 보고된 바 있는데 전체 환자 중 77.5%가 SSZ을, 15%가 MTX를 사용한 것으로 나타났다.<sup>35)</sup> 생물학적 제제에 대한 구체적인 사용 지침이 가이드라인을 통해 발표된 시기가 2006년임을 감안하면, 이들 두 연구가 수행될 당시에는 생물학적 제제에 대한 인식과 사용이 아직은 보편화되지 않았던 것으로 생각된다. 그런데 비교적 최근인 2014년, Relas 등에 따르면 핀란드 내에서의 SSZ 사용률은 87%로 확인됐는데, 이것은 핀란드의 의료보협체계 상, 생물학적 제제를 투여하기 전 반드시 DMARDs에 대한 한 건 이상의 투여이력이 있어야 하는 조건 때문에 분석되었고 저자들도 이 점에 대해 부정적인 입장을 제시한 바 있다.<sup>36)</sup> 사실 DMARDs, 그 중에서도 특히 SSZ은 생물학적제제인 TNF- $\alpha$  저해제가 도입되기 전까지 NSAIDs만으로 효과를 보지 못한 환자들에게 높은 빈도로 사용되어 왔고,<sup>11)</sup> 실질적으로 그들이 의존할 수 있는 대안이 SSZ이나 MTX 외에는 존재하지 않았다. 그러나 지금까지 강직성 척추염에 대한 SSZ 및 MTX의 효과가 제한적이고 불충분하다는 많은 보고들이 있었고,<sup>18,22-24,37,38)</sup> TNF- $\alpha$  저해제의 효능이 SSZ 보다 우월하다는 것이 입증되었으며<sup>39)</sup> 말초관절염이 동반된 환자의 경우에도 금기사항이 없는 한 SSZ 보다는 TNF- $\alpha$  저해제를 투여하도록 권고하는 점<sup>40)</sup> 등을 고려했을 때 우리나라의 보험 급여 체계에 대한 신중한 재검토가 필요할 것으로 생각된다.

2013년에 TNF- $\alpha$  저해제를 한 번이라도 처방 받은 이력이 있는 환자는 총 212명으로 전체의 32.4%를 차지했다. 이들 중 성분을 변경하거나 투여 자체를 중단한 환자는 각각 5명으로 전체 TNF- $\alpha$  저해제 사용자 중 2%에 불과했다. TNF- $\alpha$  저해제의 사용기간에 대해 분석한 다른 연구에 따르면, 처음으로 투여한 TNF- $\alpha$  저해제에 대한 평균 지속 기간은 84개월, 2년 후 동일 제제를 계속 투여하고 있는 환자의 비율(survival rate)은 79%로 나타났다.<sup>41)</sup> 또한 TNF- $\alpha$  저해제의 효과가 최소 2년에서 5년까지 장기간 지속(long-term effect)된다는 보고들이<sup>42-45)</sup> 있었다는 점 등이 이번 연구에서 나타난 결과를 설명할 수 있을 것으로 생각된다. 최초로 투여한 성분에 대해 충분한 효과를 거두지 못하거나 견딜 수 없는 부작용을 경험한 경우, 다른 성분으로의 교체가 적절한 대안이 될 수 있다는 것이 여러 연구들을 통해 밝혀진 바 있으나,<sup>46-50)</sup> 이번 연구는 사실상의 추적관찰 기간이 1년이었기 때문에 성분을 교체한 환자가 거의 없었고, 그에 관한 깊이 있는 연구도 이뤄질 수 없었다. 개별 성분들의 사용률을 살펴보면 adalimumab과 etanercept가 전체의 78%를 차지했는데, Howe 등이 언급한 것처럼,<sup>51)</sup> infliximab과 달리 adalimumab과 etanercept는 환자 스스로의 자기주사가 가능한 prefilled syringe 형태로 출시되고 있다는 점이 이들의 높은 사용률에 영향을 미친 것으로 풀이된다. Golimumab의 경우 네 가지 성분 중 가장 늦게 개발되었고, 기존에 출시된 다

른 성분들보다 유효성 및 안전성에 관한 자료가 그만큼 부족했기 때문에 2013년 당시에는 처방건수가 가장 적었던 것으로 생각된다. 사실 현재까지는 각각의 성분들의 효능이 큰 차이가 없는 것으로 알려져 있다.<sup>52-54)</sup>

상당수의 환자들이 스테로이드와 진통제를 보조적으로 많이 쓰고 있는 것으로 나타났다. 스테로이드는 가이드라인에서 권고하는 필수 약물에 해당하지 않으며,<sup>16)</sup> 이 점은 류마티스 관절염의 치료지침과 구별되는 부분이다.<sup>55)</sup> 또한 장기간 사용시 발생할 수 있는 부작용의 위험을 반드시 고려해야 할 것이다. 2013년에 처방기록이 중단된 환자를 스테로이드를 단기간 사용한 환자로 간주했을 때, 그 비율이 전체 스테로이드 사용자 중 20% 수준으로 낮은 점은 분명 개선되어야 할 부분이다.

비록 많은 내용들을 다루었지만, 이번 연구에도 몇 가지 한계점이 존재한다. 우선 이번 연구에서는 처방이력의 유무와 그것의 중단, 또는 성분의 교체여부에 대한 정보를 수집했는데, 처방기록의 연속성에 대해서는 파악하지 못했다. 실제 2015년 6월에 건강보험심사평가원 진료심사평가위원회에서 공개한 '강직성 척추염에 투여한 TNF- $\alpha$  inhibitor 제제 인정여부' 심의사례를 보면 두 가지 이상의 NSAIDs 또는 DMARDs를 3개월 동안 '연속적'으로 투여하지 않았기 때문에 TNF- $\alpha$  저해제에 대한 보험급여가 인정되지 못한 경우가 많다. 그러므로 이번 연구에서 수집된 환자들이 우리나라의 보험급여 기준이 요구하는 스케줄대로 약물요법을 적용 받았는가에 대해서는 정확히 파악할 수 없다. 또한 환자가 두 곳 이상의 의료기관을 방문한 경우 '기본 약물군'의 처방일수의 합이 더 큰 곳을 선택하여 자료를 정리하였는데, 이에 따라 선택되지 못한 기관에서의 처방기록은 누락될 수 밖에 없었고 환자가 특정 약물군 내에서 성분을 교체한 경우는 단일 의료기관 내에서 발생한 경우만 포함되었다. 그 밖에 환자들의 임상적 상태에 대한 정보가 수집되지 않았기 때문에 이와 관련한 분석이 이뤄지지 않은 점도 이번 연구의 한계점이라 볼 수 있다.

이와 같은 여러 한계점을 내포하고 있지만, 이번 연구는 우리나라의 강직성 척추염 환자에게 적용되고 있는 약물사용 현황을 최초로 분석했다는 점과, 강직성 척추염 환자 전체에 대한 보험 청구 내역에 기반하여 만들어진 환자표본자료에 입각하여 분석을 수행했으므로, 표본의 대표성과 자료의 신뢰성을 확보했다는 점에서 그 의미를 찾을 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 이번 연구 결과는 앞으로의 강직성 척추염 환자에 대한 약물요법 적용에 있어 하나의 참고자료가 될 수 있을 것이고, 더불어 환자들이 적용 받고 있는 약물요법의 실질적 효과는 어떠한가 대한 연구를 수행하는 데에 도움이 될 것으로 생각된다.

## 감사의 말씀

본 연구는 건강보험심사평가원의 표본자료(HIRA-NPS-

2013-0072)를 활용하였으며, 연구의 결과는 보건복지부 및 건강보험심사평가원과 무관합니다.

본 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었으며 이에 감사 드립니다.

## 참고문헌

1. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, *et al.* Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:650-7.
2. Kim TJ. Tailored Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Hanyang Medical Reviews* 2012;32:77-82.
3. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, *et al.* Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet (London, England)* 1973;1:904-7.
4. Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Current opinion in rheumatology* 1995;7:263-9.
5. Khan MA. Spondyloarthropathies. *Current opinion in rheumatology* 1994;6:351-3.
6. Kim TJ, Kim TH. Clinical spectrum of ankylosing spondylitis in Korea. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme* 2010;77:235-40.
7. Kiltz U, van der Heijde D. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S108-11.
8. Franke LC, Ament AJ, van de Laar MA, *et al.* Cost-of-illness of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S118-23.
9. Shin K. Clinical manifestation and diagnosis of ankylosing spondylitis. *Korean J Med* 2013;85:240-4.
10. Braun J, Sieper J. Remission and possible discontinuation of biological therapy in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:S33-6.
11. Ward MM. Sulfasalazine for the treatment of ankylosing spondylitis: relic or niche medication? *Arthritis Rheum* 2011;63:1472-4.
12. Braun J, de Keyser F, Brandt J, *et al.* New treatment options in spondyloarthropathies: increasing evidence for significant efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:245-9.
13. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, *et al.* Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1241-8.
14. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, *et al.* ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
15. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, *et al.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
16. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, *et al.* 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
17. Nissila M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M, *et al.* Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis. A twenty-six-week, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1988;31:1111-6.
18. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006;33:722-31.
19. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, *et al.* Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol* 2000;19:114-7.
20. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, *et al.* Clinical investigation of methotr-

- exate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:255-9.
21. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, *et al.* Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:1330-2.
  22. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Cd004524.
  23. Chen J. Is methotrexate effective for the treatment of ankylosing spondylitis? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:490-1.
  24. Haibel H, Brandt HC, Song IH, *et al.* No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-21.
  25. Details about the applicable standards and methods of reimbursement (Notice of HIRA, No. 2015-134). Health Insurance Review & Assessment Service. (Accessed Sep 18, 2015, at <http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA030010000000>.)
  26. Statistics of disease & service. Health Insurance Review & Assessment Service. (Accessed Sep 18, 2015, at <http://www.hira.or.kr/rd/dissdic/infoSickList.do?sickType=1&pgmid=HIRAA020044020100>.)
  27. Song IH, Poddubny DA, Rudwaleit M, *et al.* Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2008;58:929-38.
  28. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, *et al.* Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:355-61.
  29. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, *et al.* Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:1805-12.
  30. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, *et al.* Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44:180-5.
  31. Sieper J, Klopsch T, Richter M, *et al.* Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:323-9.
  32. Wanders A, Heijde D, Landewe R, *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
  33. Kroon F, Landewe R, Dougados M, *et al.* Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1623-9.
  34. Goycochea-Robles MV, Arce-Salinas CA, Guzman-Vazquez S, *et al.* Prescription rheumatology practices among Mexican specialists. *Arch Med Res* 2007;38:354-9.
  35. Bodur H, Ataman S, Akbulut L, *et al.* Characteristics and medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2008;27:1119-25.
  36. Relas H, Kautiainen H, Puolakka K, *et al.* Survival of disease-modifying antirheumatic drugs used as the first antirheumatic medication in the treatment of ankylosing spondylitis in Finland. A nationwide population-based register study. *Clin Rheumatol* 2014;33:1135-8.
  37. Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, *et al.* The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *British journal of rheumatology* 1993;32:729-33.
  38. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, *et al.* Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1147-53.
  39. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, *et al.* Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:1543-51.
  40. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, *et al.* 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:905-8.
  41. Kang JH, Park DJ. Drug survival rates of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Korean Med Sci* 2014;29:1205-11.
  42. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, *et al.* Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;53: 856-63.
  43. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, *et al.* Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:922-9.
  44. Braun J, Baraliakos X, Listing J, *et al.* Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340-5.
  45. Davis JC, Jr., van der Heijde DM, Braun J, *et al.* Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:346-52.
  46. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, *et al.* Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:897-900.
  47. Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, *et al.* Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. *J Rheumatol* 2005;32:2183-5.
  48. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, *et al.* Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006;55:812-6.
  49. Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, *et al.* Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1393-7.
  50. Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, *et al.* Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49: 1107-11.
  51. Howe A, Eyck LT, Dufour R, *et al.* Treatment patterns and annual drug costs of biologic therapies across indications from the Humana commercial database. *J Manag Care Spec Pharm* 2014;20:1236-44.
  52. McLeod C, Bagust A, Boland A, *et al.* Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11:1-158, iii-iv.
  53. Goh L, Samanta A. A systematic MEDLINE analysis of therapeutic approaches in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009;29:1123-35.

54. Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A, *et al.* Remission in ankylosing spondylitis treated with anti-TNF-alpha drugs: a national multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1914-9.
55. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509.