

# 인플루엔자 등 급성 호흡기계 질환과 의약품 사용의 계절적 상관성 분석

박주희<sup>1</sup> · 최원석<sup>2</sup> · 이혜영<sup>1</sup> · 김경훈<sup>1</sup> · 김동숙<sup>1</sup>

<sup>1</sup>건강보험심사평가원 연구조정실 의약기술연구팀, <sup>2</sup>고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과

## Assessing Seasonality of Acute Febrile Respiratory Tract Infections and Medication Use

Juhee Park<sup>1</sup>, Won Suk Choi<sup>2</sup>, Hye-Yeong Lee<sup>1</sup>, Kyoung-Hoon Kim<sup>1</sup>, Dong-Sook Kim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmaceutical and Medical Device Research Team, Department of Research, Health Insurance Review and Assessment Service, Wonju; <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Monitoring appropriate medication categories can provide early warning of certain disease outbreaks. This study aimed to present a methodology for selecting and monitoring medications relevant to the surveillance of acute respiratory tract infections, such as influenza.

**Methods:** To estimate correlations between acute febrile respiratory tract infection and some medication categories, the cross-correlation coefficient (CCC) was used and established. Two databases were used: real-time prescription trend of antivirals, anti-inflammatory drugs, antibiotics using Drug Utilization Review Program between 2012 and 2015 and physicians' number of encounters with acute febrile respiratory tract infections such as influenza outbreaks using the national level health insurance claims data. The seasonality was also evaluated using the CCC.

**Results:** After selecting six candidate diseases that require extensive monitoring, influenza with highly specific medical treatment according to the health insurance claims data and its medications were chosen as final candidates based on a data-driven approach. Antiviral medications and influenza were significantly correlated.

**Conclusion:** An annual correlation was observed between influenza and antiviral medications, anti-inflammatory drugs. Suitable models should be established for syndromic surveillance of influenza.

**Keywords:** Influenza, Human; Seasons; Drug Utilization Review; Population surveillance

### 서 론

질병 발생 예측, 질병관리 등 보건의로 관리영역에서 빅데이터에 대한 관심이 증가하고 있고, 빅데이터를 활용한 다양한 기술이 개발되고 있다[1]. 이러한 맥락에서 2006년 구글은 검색 키워드를 이용해 인플루엔자 유행양상을 예측하는 구글 플루(Google flu)에 대한 아이디어를 내놓았다. 독감이 유행하게 되면 구글에 감기, 독감, 기침 등 키워드로 검색하는 사람들이 늘어나게 되고, 이렇게 키

워드 검색빈도의 동향을 측정하면 현재 독감이 유행하고 있는지 아닌지 알 수 있게 된다는 간단한 방법이다. Carneiro와 Mylonakis [2]는 구글 플루가 질병예방센터(Center for Disease Control, CDC)의 감시체계보다 7-10일 먼저 감지해낼 수 있다고 *Clinical Infectious Diseases* 저널을 통해 제시한 바 있다. 프랑스의 Pelat 등[3]은 독감유사질환, 위장염, 수두 검색까지도 검색과 연관성이 있다는 결과를 밝혔고, Rossignol 등[4]은 요로감염도 구글의 인터넷 검색, 의약품 사용과 연관성이 있다고 제시한 바 있다.

Correspondence to: Dong-Sook Kim

Department of Research, Health Insurance Review and Assessment Service, 60 Hyeoksins-ro, Wonju 56465, Korea

Tel: +82-33-739-0922, Fax: +82-33-811-7442, E-mail: sttone@hira.or.kr

Received: July 31, 2018 / Revised: August 11, 2018 / Accepted after revision: August 21, 2018

© Korean Academy of Health Policy and Management

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

매년 겨울이면 유행하는 독감의 인플루엔자 바이러스는 A형, B형이 있고, 백신에는 A (H1N1), A (H3N2), B가 포함되어 있다. 그럼에도 바이러스의 단백질(hemagglutinin [HA], neuraminidase [NA]) 유전자가 주기적으로 변화하고 변이를 일으키면서 대유행(pandemic)과 계절적 유행(epidemic)을 일으키고 있다[5]. 그러나 사람에게서는 HA (H1, H2, H3)와 NA (N1, N2) 아형에 국한되어 있으나, 돼지 등의 중간숙주에서 이뤄지는 유전자 재조합과정을 통해 조류에서 기원한 HA (1-15), NA (1-9) 항원과 기존 사람의 유전자들이 재조합되면 새로운 아형의 인플루엔자 바이러스가 대유행할 수 있게 된다. 이렇기에 1918년 H1N1 스페인 독감으로 무려 5,000만 명이 사망했고, 1957년 아시아 독감으로 400만 명, 1968년 H3N2 홍콩독감으로 400만 명이 목숨을 잃은 바 있다[6].

특히 항공기와 세계적 무역 발달로 인해 전 세계적으로 확산된 중동호흡기증후군(Middle East respiratory syndrome, MERS)은 국내에서 2015년 5월부터 유행하여 2017년 3월 21일 기준, 186명의 환자가 발생했고, 38명이 사망하는 엄청난 손실을 입히고 종식된 바 있다[7]. 또한 신생아의 소두증 등을 유발하는 것으로 알려진 지카바이러스의 경우 국내에서 2016년 3월부터 2017년 6월까지 21명의 환자가 발생했고[8], C형간염은 병원이 매개체가 되어 2015년 12월부터 동작구, 원주, 양천구에서 각각 508명, 440명, 97명이 집단으로 발생한 바 있다[9].

물론 대처가 필요한 감염병 발생을 조기 감지하기 위해 질병관리본부에서는 '감염병의 예방 및 관리에 관한 법률'에 의거하여 6개 군 79종의 법정감염병을 지정하고, 신고·감시토록 하고 있다<sup>1)</sup> [10]. 그러나 인플루엔자와 지정 감염병 등은 일부 병원에서만 표본 감시되고 있고, 신고시점도 7일 이내라는 한계점이 지적되고 있다. 신종 인플루엔자는 단기간 빠르게 확산되어 대유행 단계에 신속하게 이를 수 있다. 따라서 질병의 확산 징후를 사전에 효과적으로 포착하여 유행으로 질병이 확산되기 전에 유행을 감지할 수 있는 사전적 모니터링 방안 구축의 필요성이 매우 높다고 하겠다[11,12].

국내에는 진료시점 혹은 처방시점에 진료내역이나 처방내역에 대한 자료를 수집하고 즉시 필요한 정보를 제공할 수 있는 유일한 체계인 의약품안전사용서비스(Drug Utilization Review Program, DUR)가 있다. DUR은 의약품 처방·조제 시 병용금지 등 의약품 안전성과 관련된 정보를 실시간으로 제공하여 부적절한 약물 사용을 사전에 점검할 수 있도록 하고 있어, DUR 점검자료는 진료시점과 청구시점 간에 간극이 발생하는 건강보험청구자료에 비해 즉시성이 높다는 장점을 띠고 있다. 이미 대한적십자사와 건강보험심사평가원(심평원) 간에 현행금지약물 복용정보를 실시간 연계하고 조회할 수 있는 혈액관리체계를 마련하였고, MERS와 지카바이러스

가 확산될 때 심평원은 중앙메르스관리대책본부에서 제공한 역학조사 기초자료에 근거한 MERS 의심 환자의 병의원 방문이력을 DUR 팝업창으로 제공해왔다[13]. 유사한 맥락에서 외래 의약품 사용내역이 실시간으로 전송되는 DUR 시스템의 의약품 사용정보를 활용하여 감염병 유행을 조기에 감지하고, 이러한 정보를 질병관리본부 등에 적기에 제공할 경우 질병의 확산을 사전적으로 방지하기 위해서 신속하고 적절한 대처방안이 마련될 수 있을 것으로 예상된다.

그러나 이러한 빅데이터를 활용해 사전적 모니터링(prospective monitoring) 방식에 의한 질병감시체계(disease surveillance system)를 구축하기 위해서는 실시간으로 수집되는 의약품 정보가 감염병의 유행을 얼마나 정확하게 시의성 있게 예측할 수 있는지가 매우 중요한 선결과제가 된다[14,15]. 따라서 본 연구는 DUR 시스템을 통해 실시간으로 수집되는 의약품 사용과 급성감염병 간의 계절적 상관성을 분석하여 향후 예측력이 높은 일부 질환에 국한하여 사전적 모니터링 방식에 의한 질병감시체계를 구축하는 가능성을 타진하고자 하였다.

## 방 법

### 1. 수행절차

본 연구는 DUR 시스템의 실시간 의약품 사용내역을 활용할 경우 급성감염병 유행을 보다 시의성 있게 감지해낼 수 있는 가능성을 타진하고자 총 3단계로 나누어 진행하였다. 1단계로 모니터링이 필요한 대상질환 후보를 추출하였고, 2단계로 건강보험청구자료를 활용하여 질병을 감별할 수 있는 진단검사와 의약품에 대한 특이도를 산출하여 대상질환과 의약품을 선정하였다. 특정 질병에 대한 사전적 감시체계를 마련하기 위해서는 모니터링이 필요한 대상질환과 의약품을 선정하는 것이 중요한 만큼, Pelat 등[16]에서 제시한 바와 같이 감염병 진단·신고기준, 전문가 의견 수렴, 자료기반 접근법에 근거하여 대상질환과 의약품을 선정하였다. 마지막으로, 비급여 자료가 포함된 외래 의약품(해열진통소염제, 진해제, 항생제, 항바이러스제) 사용과 질병관리본부에 감시 보고된 인플루엔자 유사질환(influenza-like illness) 건수의 계절적 상관성을 분석하는 단계로 진행하였다(Figure 1).

### 2. 연구대상

본 연구에서는 자료원으로 2014-2015년 의료기관에서 입원, 외래에서 의약품을 투여받은 환자의 청구자료를 이용하였다. 건강보험, 의료급여, 보훈자료가 포함되었고, 한방기관, 서면청구기관, 포

1) 제1군, 제2군, 제3군(인플루엔자 예외), 제4군 감염병에 대해서는 감염병 환자 및 의사 환자, 병원체 보유자에 대해서 지체 없이 관할 보건소장에게 신고토록 하고 있으나, 제3군 감염병 중 인플루엔자, 제5군, 지정 감염병에 대해서는 표본감시기관으로 지정된 의료기관이 감염병 환자 및 의사 환자, 병원체 보유자에 대해서 발생 7일 이내 보건소장 또는 질병관리본부장에게 신고토록 하고 있다.

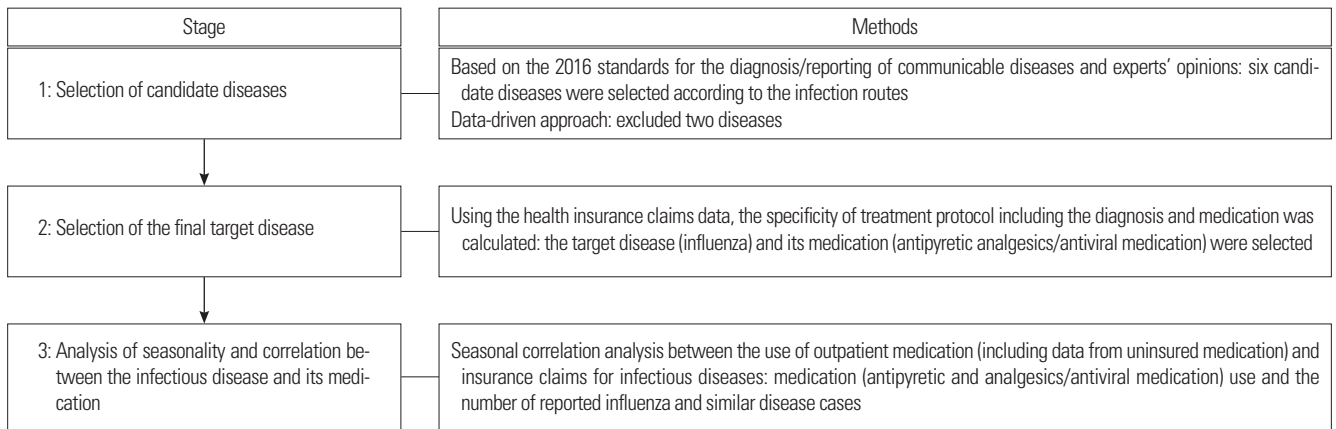


Figure 1. The process of research.

팔수가계, 정액청구는 제외하였다. 모든 의료기관의 연도별 명세서, 진료내역과 의약품의 원내외 처방자료가 포함되어 있으며, 분석을 위해 환자의 연령, 의료기관의 종별 구분 및 지역, 진단코드, 검사내역, 처방된 의약품의 성분명 및 분류코드 등의 정보를 활용하였다.

상병은 제7차 한국표준질병 사인분류표를 기준으로 해당 질환이 주상병, 부1상병에 기재된 경우를 대상으로 추출하였다. 진단검사는 2016 법정감염병 진단·신고기준에 의거해 각 질환별 검사법을 건강보험요양급여비용의 내역(국민건강보험법 제45조 제4항 규정)에서 추출하였고[17], 의약품은 대중요법(해열제·소염제, 진해제), 항생제, 항바이러스제, 간호보제, 지사제 사용내역을 추출하였다. 건강보험 청구자료를 활용해 대상질환이 청구된 건에서 의약품과 검사가 각각 수행된 비율, 의약품과 검사가 각각 청구된 건에서 질환이 발생한 비율을 산출하였다.

대상 감염병의 발생 경향은 질병관리본부의 법정감염병 발생현황 자료를 활용하였다. 인플루엔자는 제3군 감염병이지만 표본감시대상으로 인플루엔자 유사질환으로 신고된 건수를 집계하고 있다. 의약품의 사용내역은 전국 요양기관을 대상(한방 진료분야 제외)으로 진료 연월 기준 2011년 4월부터 2015년 12월까지 DUR 시스템 자료를 활용하였다. DUR 자료는 급여의약품뿐만 아니라 비급여 의약품을 모두 포함하고 있다. 연도별 월별 환자 수 및 처방건수 현황을 파악하였다.

### 3. 분석방법

치료 프로토콜(의약품, 검사)이 대상질환의 발생 경향을 예측할 수 있는 가능성을 평가하고자 건강보험 청구자료를 활용해 대상질환이 청구된 건에서 의약품과 검사가 각각 수행된 비율(민감도), 반대로 의약품과 검사가 각각 수행된 건에서 질환이 발생한 비율(양성 예측도)을 비교하였다. 다음으로 건강보험 청구자료에서 해당 의약품 사용의 양성 예측도가 높은 호흡기계 질환, 소화기계 질환을 대상으로 의약품 사용양상과 대상 감염병의 경향에 대한 계절

성이 유사한지를 분석하였다. 이를 위해 각 약제의 월별 처방건수와 대상 감염병의 감염병 발생분율 간의 상관성 분석을 실시하였다. 약제별 처방건수는 DUR로 처방전 점검을 전송한 처방건수이고, 감염병 발생분율은 질병관리본부에서는 인플루엔자 유사질환으로 신고된 건수를 인구수로 나누어 집계된 수치이다.

약제 처방건수로 감염병 유행 정도를 감지할 수 있는지 파악하기 위해 질병관리본부의 감염병 발생 신고건수(인플루엔자 유사질환 분율)와 약제 처방건수의 상관성은 상호상관계수(cross-correlation coefficient, CCC)로 파악하였다. CCC는 주기적 추세를 가지고 있는 변수의 자료특성을 고려하여 두 변수 사이의 간격 차이를 고려하여 상관성을 측정한다. 즉 계절성 및 주기성 자료인 감염병 발생 신고건수와 약제 처방건수 사이의 상관성을 간격 차이를 고려하여 분석할 수 있다.

본 연구의 자료분석은 SAS ver. 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 사용하였고, CCC분석 그림은 MATLAB R2018a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA)를 이용하였다.

## 결 과

### 1. 모니터링이 필요한 대상질환 후보 추출

진술한 바와 같이 모니터링이 필요한 대상질환과 의약품을 선정하고자 치료지침, 감염병 감시현황, 전문가 조언, 자료기반 접근법을 활용하였다. 이에 1단계에서는 감염병 진단·신고기준, 전문가 의견 수렴, 자료기반 접근법에 근거하여 대상질환과 의약품을 선정하였다. 이를 위해 법정감염병 진단·신고기준에 제시된 감염병별로 진단 및 치료방법을 검토하였고, 질병관리본부의 법정감염병 발생현황 자료를 살펴보았다.

2017년 11월 현재 법정감염병은 6개 군으로 분류되고, 1군, 2군, 3군, 4군은 전수감시로 지체 없이 관찰 보건소로 신고토록 하고 있다. 제3군의 인플루엔자와 4군, 지정 감염병은 표본감시로 7일 이내

**Table 1.** The infectious disease and treatment

Infection routes and target disease	Code	Diagnostic methods	Treatment (medication)
<b>Respiratory system</b>			
Acute respiratory system infection (Mycoplasma, Chlamydia, Adenovirus, human bocavirus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, human metapneumovirus, human coronavirus infections, severe acute respiratory syndrome, and Middle East respiratory syndrome)	J028, J038, J09*, J10*, J11*, J13*, J14*, J157, J160, J200, J201, J204, J205, J206, J208, J210, J211, J218, U04*	Antigen test, culture test, and PCR-based test	Antipyretic/anti-inflammatory drugs, cough remedy, antibiotics, antiviral medication
Influenza	J10*, J11*	Rapid antigen test, influenza virus culture test, PCR-based test of influenza virus	Antipyretic/anti-inflammatory drugs, cough remedy, antiviral medication, etc.
Middle East respiratory syndrome	U049		
<b>Blood-mediated</b>			
Human immunodeficiency virus	B20*, B21*, B22*, B23*, B24*		
Acute hepatitis C	B171	HCV antigen test, HCV RNA real-time RT-PCR, rapid HCV test	Antiviral therapy, liver protection
<b>Other</b>			
Acute digestive system infection (communicable diseases such as cholera, typhoid, paratyphoid, Salmonella infection, shigellosis, bacterial enteritis, food poisoning, amebiasis, protozoal enteritis, and viral enteritis)	A080, A082	Antigen and antibody, culture, and RT-PCR tests	Antidiarrheal

PCR, polymerase chain reaction; HCV, hepatitis C virus; RT-PCR, reverse transcription-polymerase chain reaction.

**Table 2.** The specificity of treatment<sup>2)</sup>

Variable	Acute respiratory infection (n=517,298)		Influenza (n=16,504)		Hepatitis C (n=1,075)		Viral enteritis (n=1,304)	
	Sensitivity	Positive predictive value	Sensitivity	Positive predictive value	Sensitivity	Positive predictive value	Sensitivity	Positive predictive value
Antigen test (n=17,745)	-	-	0.4-0.8	0.4-0.6				
Culture test (n=211,582)			2.6-2.9	0.2-0.3				
HCV antigen test (n=246,122)					28.9-33.9	0.1-0.4		
HCV RNA quantification (n=7,921)					<b>12.5-18.1</b>	<b>2.0-2.5</b>		
Antigen and antibody tests (n=60,063)							<b>27.9-40.7</b>	0.6-1.3
Enteritis culture test (n=211,582)							18.1-24.0	0.1-0.3
Antiviral medication (n=3,865)	<b>0.1</b>	<b>11.3-13.3</b>	<b>11.4-14.9</b>	<b>58-63.6</b>	0	0.7-0.9	-	-
Anti-inflammatory drugs (n=17,164,863)	<b>47.2-52.8</b>	<b>1.4</b>	63.8-70.5	0.1	-	-	-	-
Cough remedy (n=14,858,420)	<b>66.5-76.2</b>	<b>2.3</b>	63.1-68.2	0.1	-	-	-	-
Antibiotics (n=14,043,194)	<b>62.5-67.2</b>	<b>2.1-2.2</b>	-	-	-	-	-	-
Liver protective drugs (n=227,802)	-	-	-	-	4.7-6.5	0.1	-	-
Antidiarrheal (n=180,839)	-	-	-	-	-	-	0.6-1.8	0
Antigen and antibody test+antidiarrheal (n=310)	-	-	-	-	-	-	<b>0-0.6</b>	<b>3.3</b>

Bold type is considered to be target disease in terms of specificity. HCV, hepatitis C virus.

관할 보건소로 신고하고, 보건소장은 매주 1회 질병관리본부로 보고하면 된다(Appendix 1) [17]. 전수감시대상 감염병 56종 중에서 34종의 감염병은 2016년 국가감염병감시시스템(National Infectious Disease Surveillance System)을 통해 신고되고 있다. 2016년 감염병 감시연보에 따르면 급성호흡기감염증, 신종인플루엔자는

표본감시대상으로 2016년 인플루엔자는 200개 기관에서 1,764건, 급성호흡기감염증은 102개 기관에서 80,431건으로 나타나고 있다.

또한 감염내과 전문가의 의견을 수렴해 질환의 전파경로에 따라 호흡기 전파 질환, 혈액 매개질환, 기타 질환과 같이 분류한 후, 중요성이 높기에 모니터링이 필요한 대상질환을 선별하는 과정을 거쳤다. 이러한 결과 모니터링이 필요한 6개 후보 질환(인플루엔자, 급성 호흡기감염증, MERS, 인체면역결핍바이러스[human immunodeficiency virus, HIV] 감염증, 급성C형간염, 바이러스 장 감염)을 선별하였다(Table 1). 그러나 후보 질환으로 선별한 6개 후보 질환 중

2) 

Test or medication	Claim of diagnosis		Total
	Disease (+)	Disease (-)	
Positive (+)	A	B	A+B
Negative (-)	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	A+B+C+D

Sensitivity =  $\frac{A}{A+C} \times 100$ . Positive predictability value =  $\frac{A}{A+B} \times 100$ .



감염병의 진단, 약제 등 치료프로토콜을 정리하였을 때 MERS는 치료법이 명확하지 않기에 제외하였고, 인간면역결핍바이러스 감염증의 경우 질병관리본부의 감시체계가 보다 정교하고 포괄적이라는 점에서 제외하였다.

2. 건강보험 청구자료를 활용하여 특이도가 높은 질환 선정

2단계로는 건강보험청구 혹은 실시간 의약품 점검자료에 기반해 질환을 감지할 수 있는 가능성(자료기반 접근법)을 타진하고자 건강보험 청구자료를 활용해 대상질환이 청구된 건에서 의약품과 검사가 각각 수행된 비율, 반대로 의약품과 검사가 각각 수행된 건에

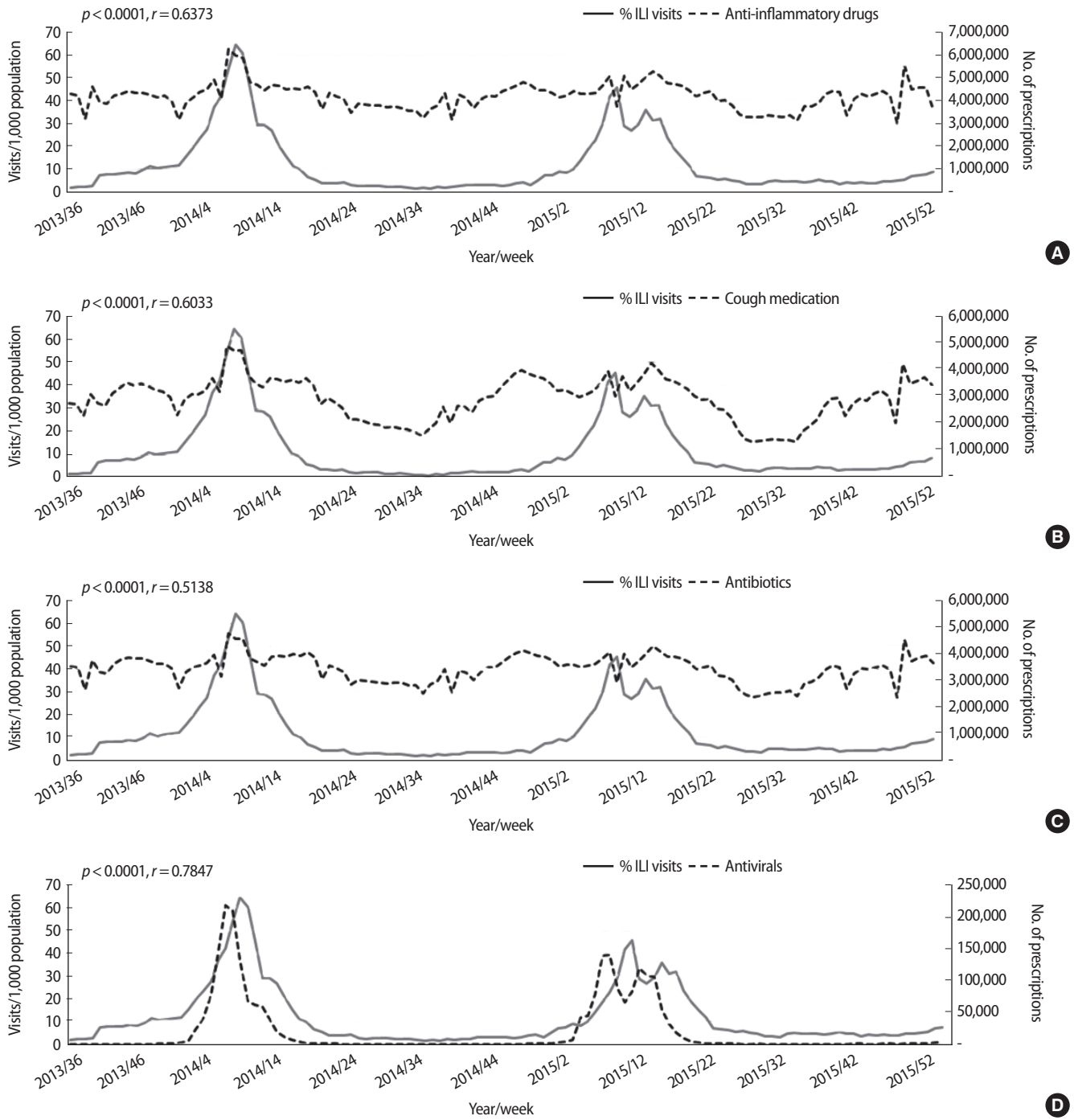


Figure 2. Seasonality of ILI and medication use. (A) Anti-inflammatory drugs. (B) Cough remedy. (C) Antibiotics. (D) Anti-viral medications. ILI, influenza-like illness.

서 질환이 발생한 비율을 비교함으로써 치료지침에서 제시하는 치료프로토콜이 어느 정도 이뤄지는지 확인하였다.

대상질환이 청구된 전에서 의약품과 검사가 청구된 비율(민감도)은 대체로 높게 나타났다. 급성호흡기계 감염증에서 진해제를 처방받은 청구건은 66.5%~76.2%, 항생제를 처방받은 청구건은 62.5%~67.2%로 나타났다. 또한 해열제, 소염제, 진해제, 항생제를 투여받은 환자 중 급성호흡기계 감염증 양성 예측도는 2% 수준이었고, 항바이러스는 11.3%~13.3%의 양성 예측도를 보였다(Table 2).

인플루엔자에서 항바이러스제를 처방받은 청구건은 11.4%~14.9%, 해열제 혹은 소염제는 63.8%~70.5%, 진해제는 63.1%~68.2%였다. 반면, 항바이러스제를 투여받은 환자 중 58%~63.6%가 인플루엔자로 내원하였다(양성 예측도). C형간염에서 hepatitis C virus antibody검사를 한 청구건은 28.9%~33.9%였으나, 반면, C형간염검사를 한 환자에서 C형간염에 대한 양성 예측도는 2.0%~2.5%로 낮게 나타났다. 간 보호제의 경우도 0.1%로 매우 낮은 수준이었다. 바이러스 감염에서 항원 및 항체검사를 한 청구건은 27.9%~40.7%였다. 바이러스 감염은 지사제만으로는 양성 예측도가 매우 낮았으나, 항원 및 항체검사를 받고 지사제를 복용한 경우 3.3%의 양성 예측도를 보였다(Table 2).

2단계에서 건강보험청구자료를 이용하여 진단과 약제 등의 치료 프로토콜의 특이도를 산출하였고, 특이도가 높은 인플루엔자와 해열진통소염제, 항바이러스제를 분석대상으로 최종 선정하였다.

### 3. 의약품 사용자료와 대상 감염병 발생의 계절성 분석

3단계로 특이도가 높은 인플루엔자와 해열진통소염제, 진해제, 항생제, 항바이러스제를 대상으로 계절성이 유사한지를 살펴보았다. 인플루엔자는 대체로 겨울-봄에 많이 발생하고 여름에는 줄어드는 경향을 보였다. 주별로 질병관리본부에 보고된 표본감시 건수와 비교한 결과, 해열소염진통제, 진해제, 항생제, 해열진통소염제의 봉우리(peak)는 대체로 유사한 경향을 나타내고 있었다. 독특하게 항바이러스제의 경우 사용이 급격하게 증가한 후에 인플루엔자 유사질환 신고건수가 급격하게 증가하는 것으로 나타났다(Figure 2).

처방 약제건수와 질환 유행 정도 사이에 연관성을 확인하기 위해 CCC 상관분석을 시행한 결과, 인플루엔자와와 해열진통소염제( $r=0.6373$ ), 진해제( $r=0.6033$ ), 항생제( $r=0.5138$ ), 항바이러스제( $r=0.7847$ ) 간에 상관성이 높은 것으로 나타났다. 질병관리본부에 보고된 건수 외에 건강보험 청구자료로 청구된 진료일 기준 인플루엔자 환자 수와 항바이러스제( $r=0.9936$ ) 처방의 경우는 매우 높은 상관성을 보이는 것으로 나타났다(Figure 2).

## 고 찰

본 연구는 DUR 시스템의 실시간 의약품 사용내역을 활용해 급

성감염병 유행을 보다 시의성 있게 감지할 수 있는지의 가능성을 타진하는 연구이다. 이렇기에 본 연구는 모니터링이 필요한 대상질환과 의약품을 선정하는 방식으로 진행하였고, 최종적으로 인플루엔자와 항바이러스제는 계절성과 발생의 봉우리 경향이 유사한 것으로 나타났고, 또한 계절적 상관성도 매우 높은 것으로 나타났다.

이미 외국에서도 인터넷 검색뿐만 아니라 의약품의 사용으로 인플루엔자 유행을 예측하려는 노력이 있었다. 본 연구에서 제시한 인플루엔자의 경우 호흡기로 전파되는 중요한 질환이고 의약품 사용과 감염병 발생의 상관성이 대표적으로 제시되는 인플루엔자와 항바이러스제와 맥을 같이하고 있다. Suda 등[18]에 따르면 미국의 2003~2012년 외래 항바이러스 약품비와 처방수(Institute for Healthcare Informatics [IMS] 자료)와 CDC의 인플루엔자 유사질환 건수 간에 상관성을 분석한 결과, 10년간 상관성이 있는 것으로 나타났다. Pelat 등[16]은 IMS-Health France의 의약품 판매기록을 분석하여 위장염(급성설사)의 감시를 위한 의약품 선택과 판매량 모니터링 방법을 제시하고, 선택된 의약품들이 질병 유행의 초기 경보에 얼마나 유용한지 평가하였다. Rossignol 등[4] 역시 IMS-Health France의 의약품 판매기록 중 단순순로감염(uncomplicated urinary tract infection)의 치료목적으로 사용되는 항생제(포스포마이신과 설파메티졸을 포함하는 의약품분류코드 G04A1)의 판매기록을 분석하여 요로감염의 계절성 존재 여부와 그 정도를 밝힌 바 있다. 국내에서는 Suh 등[19]이 수학적 모형을 이용해 2009년 국내 신종 인플루엔자 대응전략을 평가한 바 있고, Kim 등[20]도 2009년 신종인플루엔자 A가 발생한 자료를 이용해서 교통량 분석을 통해 얼마나 확산되는지를 시뮬레이션한 바 있다. 그러나 이러한 국내 선행연구는 일부 기간만을 대상으로 일반화하기에는 대표성이 부족한 자료를 활용하였기에 본 연구와 같이 직접적인 의약품 사용으로 인플루엔자 발생 예측 가능성을 타진한 사례는 없었다.

본 연구결과 항바이러스제 사용이 급격하게 증가한 후에 인플루엔자 유사질환 건수가 급격하게 신고·보고되는 것으로 나타났다. 이는 인플루엔자의 신고시점이 7일 이내 신고이기 때문에 실시간으로 집계되는 항바이러스제 사용이 인플루엔자 유사질환 신고보다 약간 앞서 관찰된다는 당연한 현상이다. 그러나 당연한 것처럼 보이는 이러한 현상이 감염병 유행을 사전적으로 감지하는 정보로서의 활용가치가 매우 높아진다는 점이 본 연구에서 유념해야 할 관찰지점이라고 할 수 있겠다. 마찬가지로 Carneiro와 Mylonakis [2]는 구글 플루가 CDC의 감시체계보다 7~10일 먼저 인플루엔자 발생을 감지해낼 수 있다고 밝힌 바 있다. 시점에 대한 언급은 제시되지 않았지만, 인터넷 검색기록과 감염병 유행의 계절성 연구를 통해 질병감시를 하려는 시도는 계속 이뤄져 왔다. 프랑스의 Pelat 등[3]의 연구에서도 인플루엔자 유사질환과 위장염, 수두 검색과 발생이 연관성이 있는 것으로 나타났고, Rossignol 등[4]의 연구에서도 요로감염의 계절성 존재 여부를 알아보기 위해 7개국 구글 트

렌드(Google Trends)의 2004-2012년 인터넷 검색기록을 이용하여 'cystitis'나 'urinary tract infection' 혹은 두 검색어 모두를 포함한 검색기록을 분석한 결과 계절성이 있는 것으로 나타났다.

본 연구는 다음과 같은 의의를 가지고 있다. MERS의 경험에서도 살펴본바와 같이 감염병은 빠르게 확산될 수 있기에 기존에 질병 관리본부에서 운영하고 있는 감염병 감시체계 외에도 의무기록, 응급실 기반 중후군 감시체계 등의 다양한 채널의 사전적 모니터링 체계를 운영함으로써 포괄적으로 감지하는 방안은 매우 중요할 수 있다. H1N1 인플루엔자와 같은 신종 인플루엔자는 단기간 빠르게 확산되는데, 역학조사 등 원인을 규명하는 사후적 분석은 조치의 적시성에서 근본적 한계가 지적되고 있다. 따라서 질병의 확산징후를 사전에 포착하여 조기경보를 발생시키는 질병감시체계가 필요하며, 이러한 정보를 질병관리본부 등에 제공할 경우 국가 차원에서 예방대책을 신속하게 마련할 수 있을 것으로 예상된다. 이러한 점에서 본 연구는 실시간으로 수집되는 의약품 사용내역 자료를 질병 유행의 사전 감지를 위한 통합적 질병감시체계 구축의 시발점이 될 수 있는 기초자료를 검토한 연구로서 큰 의의가 있다고 하겠다. 인플루엔자는 7일 이내 신고인 반면, DUR로 실시간 집계되는 항바이러스제 사용 정보를 활용한다면 감염병 유행을 사전적으로 감시하는 정보로서의 활용가치가 매우 높다는 것은 본 연구에서 유념해야 할 현상이었다.

또한 본 연구는 모니터링이 필요한 대상질환과 의약품을 선정하고자 Pelat 등[3]에서 제시한 치료지침, 감염병 감시현황, 전문가 자문, 자료기반 접근법을 활용하였다. 감염병 진단·신고기준, 진료지침, 전문가 의견 수렴결과를 검토하고, 여러 자료원(건강보험 청구자료, DUR 점검자료, 감염병 신고자료)을 활용하여 특정 감염병을 감시할 수 있는 사전적 감시체계 마련이 가능한 대상질환과 의약품을 선정하는 과정을 거쳤다. 시의성이 높고, 정확성도 높은 대상질환과 의약품으로 사전적 감시체계 구축의 가능성을 제안하였다는 장점을 갖고 있다.

그러나 본 연구는 다음과 같은 한계점을 갖고 있다. 첫째, DUR 시스템은 건강보험뿐만 아니라 산업재해, 자동차보험으로 요양기관에서 처방·조제받는 모든 의약품(급여, 비급여)을 대상으로 점검하고 있으나, 진단명이 필수로 기재되지 않는다는 한계점을 갖고 있다. 특히 DUR 시스템은 비급여 의약품을 포함하고 있으나, 처방·조제 시 비급여 의약품을 임의로 누락하는 경우에 대해 법적 제재가 없는 실정이다. 따라서 일부 요양기관에서 습관적으로 비급여 의약품을 제외하고 처방전 DUR 점검을 전송하였을 때 누락될 가능성을 한계로 안고 있다.

둘째, 본 연구에서는 질병관리본부의 감염병 감시현황과 건강보험 청구자료의 질환 청구건수를 모두 검토하였는데, 건강보험 청구자료의 상병코드는 실제 환자가 질병을 갖고 있기에 청구되기보다는 해당 검사나 약제를 처방하였기에 적절한 진단명을 찾아 청구

할 개연성이 높다. 본 연구는 후보 질환으로 선별한 6개 감염병에 대해서 감염병의 진단, 약제 등 치료프로토콜을 정리한 후 자료기반 접근법이 불가능한 대상질환 2개를 제외하였고, 건강보험 청구 자료를 이용하여 진단과 약제 등의 치료프로토콜의 특이도를 산출하여 특이도가 높은 질환을 최종 대상으로 선정하는 절차를 거쳤는데, 이러한 청구 상병을 이동하는 행태가 bias를 유발할 가능성도 배제할 수는 없겠다. 그러나 실제 감염병 유행을 감지하기 위해서 실시간 의약품 사용내역 자료를 활용하였고, 그런 측면에서 오히려 치료를 위한 의약품 사용은 급성열성 호흡기계 감염증이나 인플루엔자와 같은 감염병을 예측하는 데 보다 유용할 수 있다.

셋째, 본 연구에서는 1차로 치료지침, 감염병 감시현황, 전문가 조언에 근거해 질환의 전과경로별 중요한 질환 후보(인플루엔자, MERS, HIV 감염증, C형간염, 바이러스 장염, 지카바이러스 감염증)를 추출한 후 2차로 자료기반 접근법을 추가적으로 활용해 2개의 질환을 제외하였는데, 건강보험 청구자료로 치료프로토콜 현황 분석이 가능한 질환으로 좁혔다. 이 과정에서 신종 전염병인 MERS는 치료법이 명확하지 않기에 제외하였는데, 원인과 치료법이 명확해질 경우 이러한 신종 전염병에 대한 예측도 가능할 것으로 예상된다. 또한 무엇보다 건강보험 청구자료 및 DUR 점검자료가 갖는 태생적 한계점이, 감염되었다고 하더라도 증상이 없어서 의료이용을 하지 않는 경우가 있어서, 이러한 정보로는 질병예측을 전혀 못한다는 점에서 본 연구는 자료로서 질병을 추적할 수 있는 질환에 초점을 맞추었다.

넷째, 본 연구에서는 17개 시·도 지역에 제한하여 지역적 과거 자료를 이용한 이상치를 산출하였으나, 향후 구·군 지역까지 보다 하위수준에서 지역적 발생을 분석할 경우 더 세밀한 모형을 설계할 수 있을 것으로 예상된다. 또한 본 연구에서는 처방 약제건수와 감염병 질환의 유행 정도 사이의 연관성을 분석하였는데, 양 변수 간 상관성에 영향을 줄 수 있는 요인을 통제된 분석을 실시하지 않았다. 향후 의미 있는 통제변수를 탐색하기 위한 분석과 선정분석(편상관계수, 회귀분석 등)이 필요할 것으로 생각된다.

마지막으로, 일반적으로 감염병의 경우 얼마나 빠르게 확산될지 예측된 후에는 백신을 어느 집단에 투여할 것인지를 의사결정하는 근거자료 생성이 매우 중요하다. 이러한 감염병 확산모형에 대해서는 수학적 모형인 결정론적, 확률론적 모형이 많이 발달해 있다. 감염 가능성이 있는 사람(S), 감염된 사람(I), 회복된 사람(R), 잠복기인 사람(E)으로 나누는 SEIR 모형이 대표적인데[19,20], 감시체계에서 나아가 확산을 예측하는 것까지 모니터링 체계로 마련하는 것이 필요하겠다.

그럼에도 불구하고, 본 연구는 여러 자료원(건강보험 청구자료, DUR 점검자료, 감염병 신고자료)을 활용하여 특정 감염병을 감시할 수 있는 사전적 감시체계 마련의 가능성을 타진하였고, 인플루엔자의 경우 항바이러스제는 시의성과 정확도가 높아 사전적 감시



체계를 구축하는 보완자료로 매우 활용도가 높다는 점을 제안하였다. 하지만 이러한 자료는 보완적 자료이고, 향후 DUR 자료 외에도 의무기록, 응급실 기반 증후군 감시체계, 약국판매의약품, 학교 결석자료 등을 통합적으로 활용하여 기존의 감시체계를 보완하는 사전적 모니터링 체계를 구축하는 방향으로의 모색이 필요하겠다.

### ORCID

Juhee Park: <https://orcid.org/0000-0002-6981-1317>; Won Suk Choi: <https://orcid.org/0000-0001-5874-4764>; Hye-Yeong Lee: <https://orcid.org/0000-0003-4737-9276>; Kyoung-Hoon Kim: <https://orcid.org/0000-0002-5285-3166>; Dong-Sook Kim: <https://orcid.org/0000-0003-2372-1807>

### REFERENCES

- Murdoch TB, Detsky AS. The inevitable application of big data to health care. *JAMA* 2013;309(13):1351-1352. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.393>.
- Carneiro HA, Mylonakis E. Google trends: a web-based tool for real-time surveillance of disease outbreaks. *Clin Infect Dis* 2009;49(10):1557-1564. DOI: <https://doi.org/10.1086/630200>.
- Pelat C, Turbelin C, Bar-Hen A, Flahault A, Valleron A. More diseases tracked by using Google Trends. *Emerg Infect Dis* 2009;15(8):1327-1328. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1508.090299>.
- Rosignol L, Pelat C, Lambert B, Flahault A, Chartier-Kastler E, Hanslik T. A method to assess seasonality of urinary tract infections based on medication sales and google trends. *PLoS One* 2013;8(10):e76020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076020>.
- Chun BC. Epidemiology of avian influenza and pandemic influenza. *Korean J Public Health* 2007;44(1):27-40.
- Chun BC. Modelling the impact of pandemic influenza. *J Prev Med Public Health* 2005;38(4):379-385.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2015 MERS white paper: lessons learned from MERS. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2016.
- Health Chosun. 21th Zika virus patient in South Korea...preventive measures to avoid the risks of infection? Health Chosun. 2017 Jun 17.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. 508 People infected with hepatitis C, concealed from public reports for 2 months. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2016.
- Infectious Disease Control and Prevention Act, Law No. 14316 (Dec 2 2016).
- Rogerson PA. Surveillance systems for monitoring the development of spatial patterns. *Stat Med* 1997;16(18):2081-2093. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19970930\)16:18<2081:aid-sim638>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19970930)16:18<2081:aid-sim638>3.0.co;2-w).
- Lee GJ, Hong IY. A study on the methodology of spatial-temporal monitoring to establish a system of beforehand surveillance on influenza. *J Korean Off Stat [Internet]* 2011 [cited 2018 Mar 5];16(2):22-37. Available from: [http://kostat.go.kr/file\\_total/16-2-02.pdf](http://kostat.go.kr/file_total/16-2-02.pdf).
- Kim DS, Park JH, Kim SJ, Choi WS. Development of the surveillance system against the signs of infectious diseases. Wonju: Health Insurance Review and Assessment Service; 2016.
- Nsoesie EO, Brownstein JS, Ramakrishnan N, Marathe MV. A systematic review of studies on forecasting the dynamics of influenza outbreaks. *Influenza Other Respir Viruses* 2014;8(3):309-316. DOI: <https://doi.org/10.1111/irv.12226>.
- Cowling BJ, Wong IO, Ho LM, Riley S, Leung GM. Methods for monitoring influenza surveillance data. *Int J Epidemiol* 2006;35(5):1314-1321. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyl162>.
- Pelat C, Boelle PY, Turbelin C, Lambert B, Valleron AJ. A method for selecting and monitoring medication sales for surveillance of gastroenteritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(10):1009-1018. DOI: <https://doi.org/10.1002/pds.1965>.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2016 Standards for the diagnosis/reporting of communicable diseases. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2016.
- Suda KJ, Hunkler RJ, Matusiak LM, Schumock GT. Influenza antiviral expenditures and outpatient prescriptions in the United States, 2003-2012. *Pharmacotherapy* 2015;35(11):991-997. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.1656>.
- Suh M, Lee J, Chi HJ, Kim YK, Kang DY, Hur NW, et al. Mathematical modeling of the novel influenza A (H1N1) virus and evaluation of the epidemic response strategies in the Republic of Korea. *J Prev Med Public Health* 2010;43(2):109-116. DOI: <https://doi.org/10.3961/jpmph.2010.43.2.109>.
- Kim E, Lee S, Byun YT, Lee HJ, Lee T. Implementation of integrated monitoring system for trace and path prediction of infectious disease. *J Internet Comput Serv* 2013;14(5):69-76. DOI: <https://doi.org/10.7472/jk-sii.2013.14.5.69>.



