부인종양 제17권 제3호 2006
Vol. 17, No. 3, September, 2006

인유두종 바이러스 검사와 비용-효과 문제

국립암센터 자궁암센터
강 석 범

서 론

HPV가 자궁경부암의 원인으로 알려지면서, HPV test는 자궁경부암의 선별검사로서 이용될 수 있다는 가능성이 제기된지는 이미 십여 년 전이다. 그러나, 아직까지도 HPV test는 자궁경부암의 선별검사로서 본격적으로 이용되고 있지 않다. 최근 발표되고 있는 guideline들은 HPV test를 선별검사로서 이용하는 것에 대하여 '사용할 수 있다' 내지는 '아직 증거가 부족하다'라는 식의 입장을 취하고 있다. 특히 국가적인 암 관리 사업에서 HPV test를 선별검사로서 인정하지 않고 있는 이유 중 가장 큰 이유가 비용-효과(cost-effectiveness)에 대한 충분한 분석이 이루어지지 않고 있어서일 것이다.

비용-효과라는 것은 다분히 상대적인 것으로서, 주체가 최소한 어느 정도의 효과를 기대하는가와 최대한 어느 정도의 비용을 지출할 수 있는가에 따라서 선택이 달라지게 된다. 일상 생활에서도 흔히 보게 되듯이 일정 수준 이상의 효과를 얻기 위해서는 그에 따른 비용이 급속히 올라가게 됨을 알 수 있다. 따라서, 시장에서 소비자들은 대부분 자신의 기대 수준과 경제 능력을 고려해서 가장 합리적인 선택을 하려 하고, 이러한 선택은 각각의 소비자에 따라 달라질 것이다.

Fig. 1에서도 볼 수 있듯이 예방방법 H와 D를 비교할 경우, 당연히 D보다 H가 우수한 방법이다. 비용은 약간 적으면서 효과는 더 우수하기 때문이다. 반면 H와 C를 비교할 경우 어느 것이 우수한 방법인가에 답하기는 간단하지 않다. 효과 측면에서는 H가 물론 우수하지만 C는 H 수준의 비용을 부담하기 어려운 경우 최선의 선택이 될 것이다. 따라서, 의료 소비의 주체가 어느 정도의 비용을 부담할 수 있는지는 비용-효과 분석을 판단할 때 매우 중요하다.

비용효과의 문제는 사실 의사들의 관심사라기보다 일차적으로는 보건정책 입안자들의 몫이라 할 수 있다. 의사들에게는 일반적으로 비용보다는 효과가 일반적인 경우 우선 순위에 있다. 정확한 진단, 효과적인 치료가 수반되는 비용부담보다는 더 중요한 것이다. 반면 보건정책 입안자들에게는 비용은 무시할 수 없는 변수가 된다. 특히, 선별검사와 같은 정상인들을 대상으로 하는 예방 수단의 정책화에 있어서는 비용-효과 문제는 매우 중요한 문제이다.

더구나, 최근에는 HPV 백신이 개발되어 많은 관심을 모으고 있다. 이 역시 다수의 정상인 집단을 대상으로 하는 예방 수단인 만큼 비용-효과 분석의 결과에 대한 관심이 최근 높아지고 있다.

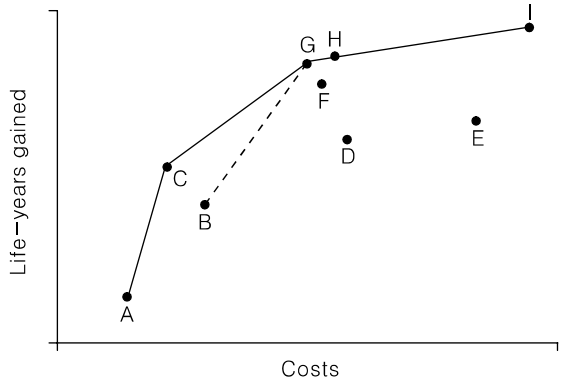

Fig. 1. An example of cost-benefit analysis curve (Mark et al. 2001, JAMA)

논문접수일 : 2006년 8월 28일 채택일 : 2006년 9월 5일
교신저자 : 강석범, 410-769 경기도 고양시 일산동구 마두 1동 809번지
국립암센터 자궁암센터
전화 : 031) 920-2388 · 전송 : 031) 920-1238
E-mail : sokbom@ncc.re.kr

본 론

1. 선별검사로서의 HPV test: 외국의 비용-효과 분석 사례

Digene과 영국 PMSI healthcare는 공동으로 2005년 여덟 개의 HPV screening의 cost-effectiveness modeling study를 분석한 결과를 발표하였다.[1] 이들은 결론적으로 대부분의 연구에서 HPV test를 포함시켰을 때, cost per life year saved 또는 cost per QALY (quality adjusted life year)는 50,000불을 넘지 않는다고 말하며 HPV test를 선별검사에 포함시키는 것이 생각보다 그리 비싼 비용이 아니라고 주장하였다. 또한, Mandelblat 등의 연구와 Sherlaw-Johnson과 Philips의 연구를 예로 들면서 3년마다 HPV test를 시행하는 것이 2년마다 conventional Pap test를 시행하는 것보다 비용-효과면에서 유리하다고 역설하였다.[2,3] Goldie 등 하버드 연구진들은 다시 매년 conventional cytology를 시행하는 것보다 30세 이상 여성에서 3년마다 HPV test와 conventional cytology를 시행하는 것이 보다 비용-효과적인 측면에서 유리하다는 것을 발표하였다.[4] 이때, conventional cytology는 진찰비 및 시간비용을 포함하여 58-94불로 계산하였으며, hybrid capture의 경우 초진 및 재진 상담료를 포함하여 48.5불로 계산하였다. 이들은 다시 자신들의 모델에 각 나라의 자료를 집어넣어 이들의 새로운 전략과 각 나라(영국, 네덜란드, 프랑스, 이태리)의 선별검사 전략을 비교하였다.[5] 각 나라들의 HPV test 비용은 달러 환산하여 30-45불 사이였다. 모든 나라에서 각 나라의 현재 선별검사 정책과 비교하였을 때, 30세 이전에는 3년마다 conventional cytology를, 30세 이후에는 3년마다 cytology와 함께 HPV test를 하는 것이 가장 좋은 암 발생률 감소를 가져왔다. 또한, 비용-효과적 측면에서도 GDP 1배 기준 이하에서 가장 효과 있는 결과를 보여주었다. 이와는 달리, 프랑스 보건성에서 주도한 FSCC (French Society of Clinical Cytology)의 연구결과 같은 경우, HPV나 liquid cytology에 쓸 돈이 있으면 그 돈으로 conventional cytology의 보급률을 더 올리겠다는 상당히 냉소적인 결론을 내고 있으며,[6] 인도와 같이 low-resource setting 국가의 경우 이러한 HPV와 같은 검사를 선별검사에 도입하는 것이 아직 cost-effective 면에서 긍정적이지 않다는 결론을 내고 있어서 사뭇 대조적이다.[7] 유럽연합의 경우, HPV test를 공식적으로 선별검사에서는 인정하고 있지 않음은 물론, 이러한 비용-효과 예측모델에 기반한 데이터가 아닌, 실제 무작위 배정 임상시험에 의한 데이터를 기준으로 정책을 결정하겠다는 입장이다. 실제로 유럽에서는 현재 이에 대한 일반 인구집단을 대상으로 한 대규모 무작위 배정 임상시험이 다섯 개나 진행 중이다.[8] 특히 네덜란드의 경우, 1999년에 이미 연구가 시작을 하였고, 핀란드의 경우에는 2009년까지 무려 200,000명의 대상자를 모집할 것으로 예상되고 있다.

Fig. 2는 자궁경부암의 선별검사 전략들 간의 비용-효과 분석 곡선이다. 물론 이것은 미국의 자료(base-case data)를 이용한 모델이므로 그대로 수용할 수는 없으나, 이 곡선에서 우리가 발견하게 되는 중요한 몇 가지가 있다. 첫째, 어떠한 검사방법을 사용하는가보다 얼마나 검사 간격을 자주 하는가가 비용적인 측면에 훨씬 중요한 영향을 미친다. 따라서, 새로운 선별검사 전략은 동일한

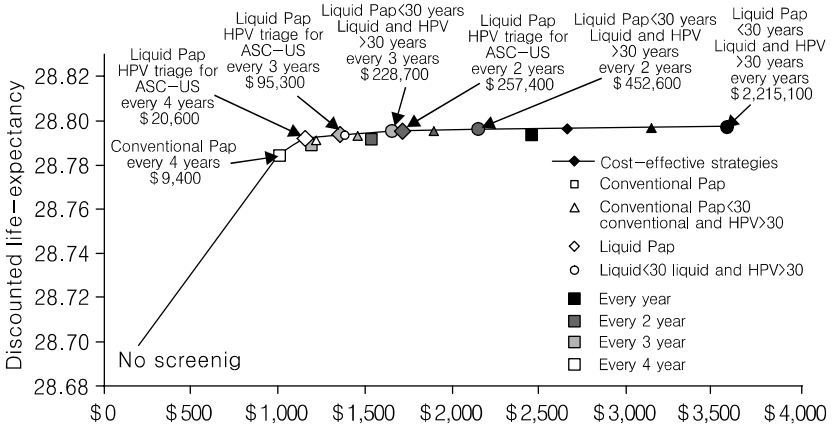

Fig. 2. Cost-benefit analysis between various cervical cancer screening strategies (Wright, 2004, Obstet Gynecol)

예방효과를 얻으면서 얼마나 검사 간격을 연장시킬 수 있는가에 의해 평가된다. 최근 미국의 경우 HPV test가 선별검사로서 유용하다고 주장하는 이들의 근거는 HPV test가 도입으로 인해 선별검사 간격을 3-4년으로 연장시킬 수 있다는 것이다.[4,5] 둘째, 자궁경부암의 경우 어느 한도 이상 효과를 증가시키기는 매우 어렵다는 것을 알 수 있다. 국가에 따라서 달라질 수 있는 비용 부분을 완전히 무시하고 생각하더라도, liquid cytology와 HPV test를 매년 시행하는 것은 conventional cytology를 2년마다 시행하는 것과 효과 측면에서 큰 차이를 보이지 않는 것을 알 수 있다. 반면, conventional cytology를 2년마다 시행하는 것보다는 liquid PAP test를 3년마다 시행하는 방법, 또는 liquid cytology와 HPV test를 4년마다 시행하는 방법이 효과라는 측면에서도 더 높은 것을 알 수 있다.

2. 국내 HPV screening test 비용-효과 분석의 문제점

자궁경부암 조기검진과 관련하여 외국의 경우에는 다수의 비용-효과 분석 모형 및 그에 따른 결과가 제시되고 있다. 미국의 경우, 이미 1990년대 초반 이후로 자연사 모형을 구축하였고, 이러한 수학적 자연사 모형을 구축한 후 조기검진 방안을 모형에 적용하여 가상 코호트를 통해서 비용-효과비를 추정하여 조기검진 방안 선택에 있어서 중요한 근거를 마련하고 있다. 현재까지 하버드 보건대학원 팀에서 Goldie 등이 제시한 모형이 가장 널리 알려져 있으며(Fig. 3), 이는 건강, HPV 감염, CIN, local cancer, regional cancer, distant cancer의 건강상태를 설정하고 이에 대한 건강상태 이동확률을 구하여 모형을 구축하였다. 고위험 HPV 감염 상태에 따른 질병의 진행 정도를 달리한 특징이 있다. 이 외에도 다른 몇 가지 모형들이 있으며 ASCUS의 포함 여부와 자궁적출술 유무, 암의 병기 등의 포함 유무에 따라서 각 모델 간에 차이가 있다.

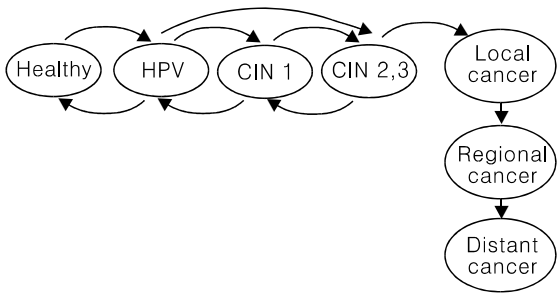

Fig. 3. Natural history model of cervical cancer (Goldie and Kim, 2005, J Nat Cancer Inst)

1997년 네덜란드의 van Ballegooijen 등은 자궁경부암 발생 이전의 HPV infection duration을 그 길이에 따라 두 가지로 설정하여 각각 두 모델에서 비용-효과를 테스트하였다.[9] 그 결과, 암 발생 이전 HPV 감염 잠복기에 따라서 비용-효과 결과가 전혀 반대로 나타나는 것을 발견하였다. 따라서 HPV가 감염되고 나서 도대체 얼마 정도의 기간이 있어야 자궁경부암이 발생하는가라는, 즉 HPV의 자연사(natural history)에 대한 정확한 데이터가 필요하다는 점이 문제로 대두되었다. 이렇게 어떠한 자연사 모델을 사용하느냐에 따라서 비용-효과 분석의 결과는 때로는 완전히 정반대의 결과를 나타내기도 한다는 사실을 주의할 필요가 있다. 또한, 우리나라의 경우 이러한 자연사 모델을 구축하기 위한 데이터가 없어서 해외의 데이터에 의존해야 하는 상황이므로 이에 대한 대책이 시급한 상황이다.

이러한 자연사 모델뿐 아니라 정확한 비용-효과 분석을 위해서는 여러 관련 변수가 필요하며, 이러한 변수들은 국내의 자료에서 도출된 것이라야 한다. 우선 HPV 발생률을 정확하게 알아야 하는데, 현재 국내에서는 일반 인구집단을 대상으로는 1999년에서 2000년에 걸쳐서 한 차례, 그리고 2002년에 한 차례 이루어진 바 있다. 외국에서는 HPV 발생률 및 유병률에 대해서 다수의 연구결과가 이미 발표되었으며 이러한 자료가 비용-효과 분석에 활발히 이용되고 있다. 따라서, 우리나라도 정확한 HPV 유병률이 일반 인구집단 대상으로 하는 대규모 코호트 연구를 통하여 파악되어야 할 것이다. 또한, 각 질병단계에서의 진행 및 퇴행 확률이 알려져야 한다. 그러나 국내 연구는 질병단계 간 이동확률에 대한 자료가 거의 전무한 상황이다. 또한, 사망자료가 필요하다. 정확한 자궁경부암 사망률 및 전체 사망률을 알고 있어야 한다. 현재 사망자료로 활용할 수 있는 것은 통계청에서 발표한 사망원인등록자료가 있다. 또, 암이 발생한 이후 조기검진이 이루어지지 않는 경우 증상에 의해 병원을 방문함으로써 진단이 이루어진다고 가정할 때, 침윤성 암의 증상 발현 양상 및 발생률을 알아야 하는데 국내에서는 그와 같은 자료가 없다. 치료 효과와 관련해서는 정확한 생존율을 알아야 한다. 이 경우 전국 단위의 조사결과가

필요한데, 이러한 전국적 규모의 조사로는 한국 중앙 암 등록 본부에서 중앙암등록자료를 바탕으로 생존 여부와 사망시점에 대하여 조사한 한국인의 암 생존율 자료가 있다. 또한 비용관련변수를 알아야 한다. 외국의 경우, Digene 사의 hybrid capture II의 경우 직접 비용은 달러 환산하여 영국의 경우 40불, 네덜란드 45불, 프랑스 31불, 이태리 32불 정도이다.[5]

이렇게 정확한 비용-효과 분석을 위해서는 여러 변수가 정확하게 파악되어야 한다. 그러나, 우리나라의 실정은 그렇지 못하다. 자궁경부암 조기검진 모형을 구축하고 이에 따라서 대입되어야 하는 변수 중 국내 자료가 반드시 필요한 자료가 있으며, 부득이한 경우 외국의 자료를 이용하더라도 큰 차이가 없을 것으로 예측되는 변수가 존재한다. 외국과 크게 다르거나, 크게 다르지 않더라도 결과에 큰 영향을 줄 수 있는 변수는 국내자료가 필요한 경우라고 할 수 있다. 특히, HPV 발생률, 보다 정확한 사망통계자료, 치료 및 기타 비용에 대한 부분은 국내의 자료 보완이 시급하다고 할 수 있겠다.

그러나, 이러한 변수의 보완이 문제점의 전부는 아니다. 비용-효과 분석에 있어서 모델링 접근법이 가지는 또 하나의 기본적인 한계는 적절한 모델 구축의 어려움이다. 위에 외국에서 개발한 모델을 예시하였으나 이 조차도 정확한 것인가에 대하여는 이론의 여지가 많다. 더구나, 구축된 모델이 과연 제대로 구축된 모델인가를 스스로 평가하는 것이 매우 어렵다. 이는 국외 연구자들도 동일하게 겪고 있는 어려움이라고 하겠다. 따라서, 모델링 방법 자체의 한계를 극복하기 위한 노력도 국내외적으로 필요하다.

3. HPV 백신과 비용-효과 분석

최근 관심을 모으고 있는 자궁경부암 백신 역시 의료정책 입안자들에게는 비용-효과 문제가 매우 중요시되고 있다. 먼저 위에 설명한 바와 같이, 백신의 비용-효과 분석을 위해서는 모델을 만들어야 한다. 이 모델 수립에는 일차적으로 HPV의 자연사(natural history)가 필요함은 물론, 백신의 효과(efficacy), 범위(coverage), 지속 기간(duration)에 대한 자료가 필요하고, HPV 전파율(transmission rate)이 고려되어야 한다. Goldie 등 하버드 연구진들은 HPV 백신에도 Markov 모델을 여전히 사용하고 있으나,[10] 이는 HPV의 전파율이 고려되지 않은 모델로 불완전하다고 할 수 있다. 따라서, 적절한 모델의 수립이 매우 시급한 상황이다.

우선 Markov 모델을 이용한 Goldie의 연구를 보면, HPV 16/18 vaccine을 12세에 접종하며 백신의 단가는 $377로 하였다. 백신의 efficacy는 90%, coverage는 100%로 하였을 때 cost per QALY (quality adjusted life year)는 $24,300이었다. 반면 Merck 사에서 Elbasha 등에 의해 진행되고 있는 연구결과의 경우는 Markov 모델이 아닌 dynamic model을 이용한 것이다. 이들 역시 단가를 $300로 하였으며 백신의 efficacy는 90%, coverage를 70%로 하였다. 이 연구에서는 cost per QALY가 $700이었으나 이는 아직 발표된 결과는 아니다. 따라서, 모델과 대입변수에 따라서 비용효과분석 결과가 상당히 달라지는 것을 알 수 있으며, 이에 대한 보다 적절한 연구가 시급히 요구되고 있다. 또한, 남성에게 백신을 접종할 것인지, 어느 나이에 접종을 할 것인지를 결정하기 위해서도 이러한 비용-효과 분석이 더욱 요구되고 있다.

결 론

비용-효과분석을 위한 모델링에 사용될 국내 자료는 매우 취약한 수준이며 매우 산발적으로 생산되고 있다. 이 점을 극복하기 위해서는 필요한 기초 연구 분야가 활성화되어야 한다. 암 등록사업 외에도 보건소 및 여러 의료기관과 연계한 정보체계의 구축을 통해서 검진 및 암 전 단계의 진단 및 치료에 대한 정보가 축적되어 있어야 한다. 비용 자료 역시 현재의 건강보험 자료나 환자조사 자료만으로는 각각 타당도나 규모에 제한점이 있다. 따라서, 각 암종별로 조기검진과 관련하여 필요한 정보체계를 확립하기 위한 정부와 학계의 노력이 필요하다.

참고문헌

1. Holmes J, Hemmett L, Garfield S. The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer. A review of recent modelling studies. Eur J Health Econ 2005; 6: 30-7.
2. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. JAMA 2002; 287: 2372-81.
3. Sherlaw-Johnson C, Philips Z. An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. Br J Cancer 2004; 91: 84-91.
4. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human

papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. Obstet Gynecol 2004; 103: 619-31.
5. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 888-95.
6. Cochand-Priollet B, Cartier I, de Cremoux P, Le Gales C, Ziol M, Molinie V, et al. Cost-effectiveness of liquid-based cytology with or without hybrid-capture II HPV test compared with conventional Pap smears: A study by the French society of clinical cytology. Diagn Cytopathol 2005; 33: 338-43.
7. Legood R, Gray AM, Mahe C, Wolstenholme J, Jayant K, Nene BM, et al. Screening for cervical cancer in India: How much will it cost? A trial based analysis of the cost per case detected. Int J Cancer 2005; 117: 981-7.
8. Davies P, Arbyn M, Dillner J, Kitchener HC, Meijer CJ, Ronco G, et al. A report on the current status of european research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. Int J Cancer 2006; 118: 791-6.
9. van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle ME, Warmerdam PG, Meijer CJ, Walboomers JM, Habbema JD. Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness. Br J Cancer 1997; 76: 651-7.
10. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 604-15.

Cost-benefit issues about human papillomavirus (HPV) testing

Sokbom Kang
National Cancer Center, Goyang, Korea

Recently, a number of evidences that human papillomavirus (HPV) testing was efficient in cervical cancer screening were introduced. Moreover, successful trial outcome of preventive cancer vaccine opened new era of cervical cancer prevention. However, undoubtedly, applying new cancer screening and prevention strategy would bring on economical concern about increased medical expense. Therefore, appropriate cost-benefit analysis is very important before establishing new strategy as standard policy. In this article, we presented a few recent results about cost-benefit effectiveness by other group. And we also suggested what would be needed to perform successful.

Key Words : Cervical neoplasm, Human papillomavirus, Cancer screening, Cost-effectiveness, Vaccine, Cancer prevention