

류마티스관절염 환자에서 미국, 영국, 일본 류마티스학회 TNF- α 길항제 사용 가이드라인과 한국의료보험 급여기준 비교 조사

손경민 · 정동민 · 김율빈 · 한지숙 · 서영일 · 정영옥 · 김인제 · 김현아

한림대학교 의과대학 류마티스내과학교실

Comparison Korean National Health Insurance Reimbursement and Other Guidelines for TNF- α Blocker in Rheumatoid Arthritis

Kyeong Min Son, Dong Min Jung, Yul Bin Kim, Ji Suk Han, Young-Il Seo,
Young Ok Jung, In Je Kim, Hyun Ah Kim

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea*

Objective. The aim of this study was to examine how many Korean rheumatoid arthritis (RA) patients fulfilling the 2008 American College of Rheumatology (ACR) recommendation, 2007 British Society for Rheumatology (BSR) guideline and 2010 Japan College of Rheumatology (JCR) guideline for TNF- α blocker, meet the Korean National Health Insurance reimbursement criteria and to evaluate the reasons for failing the Korean National Health Insurance reimbursement criteria.

Methods. Data were obtained from a registry of RA patients who visited rheumatology clinics of Hallym university affiliated hospitals. Patients who were previously prescribed with methotrexate or leflunomide for more than 3 months and had at least one DAS28 examination were included in the present study.

Results. Of 642 patients included, 118 episodes meeting ACR guideline for using TNF- α blocker were identified

in 88 patients (13.7%). In addition, 19 episodes meeting BSR guideline in 17 patients (2.6%) and 21 episodes meeting JCR guideline in 21 patients (6.2%) were identified. Four episodes (4.8%) meeting ACR recommendation, 0 episodes meeting BSR criteria and 5 episodes (12%) meeting JCR criteria, respectively, were eligible for TNF- α blocker according to the Korean National Health Insurance reimbursement guideline. The most common reason for failing the Korean National Health Insurance reimbursement criteria was the number of active joint counts (92.6%).

Conclusion. Our results show that the majority of RA patients satisfying the ACR guideline, BSR and JCR guideline for use of the TNF- α blocker did not meet the Korean National Health Insurance reimbursement criteria. Patients most often failed due to active joint count criteria.

Key Words Korean National Health Insurance reimbursement criteria, Rheumatoid arthritis, TNF- α blocker

서 론

류마티스관절염은 다관절에서 발생하는 만성적인 자가

면역성 염증 질환으로, 관절의 파괴 및 기능저하를 가져오며 이로 인하여 일상생활의 장애뿐 아니라 노동 및 경제적

<Received : August 13, 2012, Accepted : October 11, 2012>

Corresponding to : Hyun Ah Kim, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 896, Pyongchon-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea. E-mail : kimha@hallym.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

손실을 가져오게 된다. 최근 류마티스관절염 치료의 궁극적인 목표는 빠른 시간 내에 임상적 관해에 도달함으로써 염증을 조절하여 통증을 해소하고, 관절의 손상을 예방하여 삶의 질을 향상시키는 데 있다 (1). 1990년대 후반부터 도입된 생물학적 제제의 개발은 과거 1940년대 후반의 스테로이드와 1980년대 중반의 methotrexate의 도입과 더불어 류마티스관절염 치료의 패러다임을 바꾸는 사건으로 현재 항류마티스약제(DMARD)에 불충분한 효과를 보이는 활동성 류마티스관절염 환자에게 사용됨으로써 많은 경우에서 좋은 치료 효과를 보이고 있다 (2-5). 하지만 이러한 생물학적 제제는 높은 약제비 및 약물유해반응 등을 고려하여 현재 국내에서는 보험기준을 만족하는 경우에만 한하여 약제비의 보험 급여 인정을 하기 때문에 한국 건강보험 기준을 만족하는 경우에만 사용이 가능하다. 하지만 실제 임상에서는 항류마티스약제(DMARD)사용에도 불구하고 높은 질병활성도를 보이는 환자가 보험기준에 해당하지 않는 경우를 흔히 경험하게 된다. 본 연구는, 한국 건강보험 기준의 적절성을 평가하기 위해 미국, 영국, 일본 류마티스학회의 TNF- α 길항제에 대한 권고 기준과 한국 건강보험 기준을 비교하였다. 이를 위하여 류마티스관절염 환자 가운데 세 나라의 TNF- α 길항제의 권고 기준을 만족하는 환자 중 한국 건강보험급여기준의 충족률과 보험기준을 충족하지 못하는 이유를 조사하였다.

대상 및 방법

4개 대학 병원에서 1987년 또는 2010년 미국 류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR) 진단기준에 따라 류마티스관절염을 진단받고, 1번 이상의 DAS28-ESR을 측정하였으며, 3개월 이상 methotrexate 또는 leflunomide을 처방 받은 환자들의 의무 기록을 2010년 8월에서 2012년 5월 사이의 기간 동안 후향적으로 조사하였다. 본 연구는 한림대학교 성심병원 임상윤리위원회의 임상시험 승인을 받았다.

의무기록을 통하여 환자의 연령, 성별, 치료 및 질병 이환 기간, 사용 중인 항류마티스약제 종류 및 스테로이드의 사용여부 및 용량을 조사하였다. 질병활성도 평가는 DAS28-ESR을 이용하였으며, 종창관절수(swollen joint count, STC) 및 압통관절수(tender joint count, TJC), 활성관절수(active joint count)를 측정하였다. 관절 평가는 DAS28에 포함된 28개의 관절과 2개 대학병원에서는 양측 발목 및 중족지(metatarsophalangeal joint) 관절을 포함한 총 40개의 관절을 평가하였다. 혈액검사에는 류마티스인자(Rheumatoid factor, RF), 항CCP항체(anti-cyclic citrullinated protein antibody, ACPA) 양성 여부, 적혈구 침강속도(ESR), C-반응단백(CRP)을 조사하였다. 또한 마지막 DAS28 측정한 1년 내외에 시행한 수부 및 족부 X-ray에서 관절의 골미란(bone erosion) 여부를 조사하였으며 관절 평가 및 X-ray 판독은 류마티스내과 전문가가 시행하였다.

총 대상 환자는 642명이었으며, 이중 한번 이상 DAS28 ≥ 5.1 로 측정된 환자 중 미국 류마티스학회(ACR) 및 영국 류마티스학회(British Society for Rheumatology, BSR)의 TNF- α 길항제 권고 기준을 만족하는 환자를 선정하였고, 40개의 관절평가가 시행된 환자 중 일본 류마티스학회(Japan College of Rheumatology, JCR)의 권고 기준을 만족하는 환자를 선정하였다(Figure 1). 이들 중 총 40개의 관절평가가 되어 있는 경우 한국 건강보험 기준을 만족하는 비율 및 기준을 만족시키지 못하는 이유에 대하여 알아보았다. 미국 류마티스학회 생물학적 제제 사용 권고 기준은 높은 질병 활성도(high disease activity)를 기준으로 적어도 3개월 이상 항류마티스약제를 사용하였으며 DAS28 ≥ 5.1 이상이 되는 경우에 기준을 만족시킨다고 정의하였다 (6). 영국 류마티스학회 권고기준은 methotrexate을 포함하여 2가지 이상의 항류마티스약제를 3개월 이상 사용하였으며 1달 간격으로 시행한 질병활성도가 연속으로 DAS28 ≥ 5.1 되는 경우로 본원에서는 1달 간격으로 DAS28을 측정하는 경우가 적어도 6개월 이내 시행한 DAS28이 연속으로 5.1 이상이

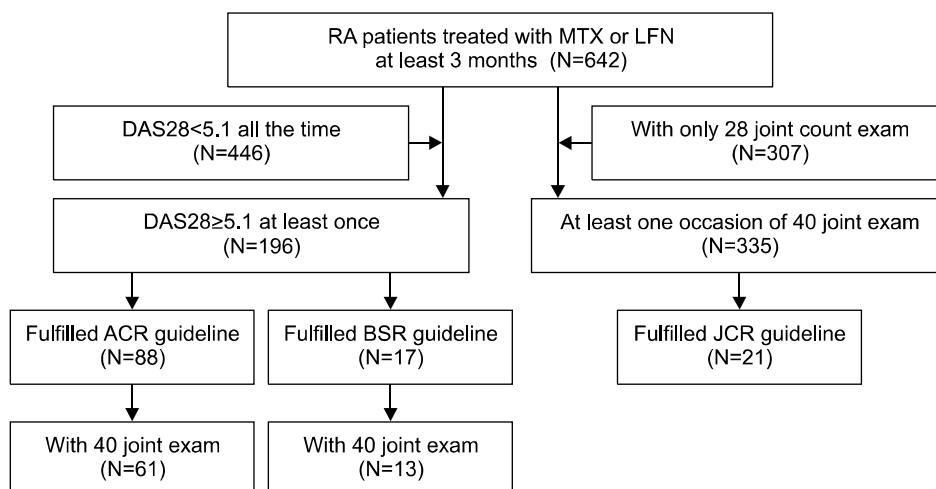


Figure 1. Recruitment of rheumatoid arthritis (RA) study participants. MTX: Methotrexate, LFN: Leflunomide, DAS28: Disease activity score 28, ACR: American College of Rheumatology, BSR: British Society for Rheumatology, JCR: Japan College of Rheumatology.

되는 경우를 기준을 만족한다고 정의하였다 (7). 일본 류마티스학회의 기준은 종창관절수(SJC), 압통관절수(TJC)가 각각 6개 이상, ESR \geq 28 mm/hr or CRP \geq 2 mg/dL이고, 적어도 3개월 이상 항류마티스약제를 사용하였지만 질병이 잘 조절되지 않는 경우였다 (8). 한국의 건강보험 기준은 조조강직이 45분 이상, 활성관절수(하나의 관절 내에 종창 및 압통이 같이 관찰되는 관절 수)가 총 20개 이상이거나 또는 4개의 대관절(양 어깨, 팔꿈치, 팔목, 무릎, 발목, 고관절)을 포함하여 6관절 이상인 경우, 2종류 이상의 항류마티스약제를 각각 3개월 이상씩 치료한 경우이다 (2).

또한 실제 임상에서 TNF- α 길항제를 처방한 경험이 있는 류마티스 내과 분과 전문의를 대상으로 TNF- α 길항제에 대한 한국 건강보험 기준의 합리성 및 가장 불합리하다고 생각하는 요소에 대하여 설문조사를 시행하였다. 설문조사는 이메일을 통한 방법과 직접면담을 통하여 시행하였다.

통계적 처리는 SPSS 통계 프로그램을 이용하였고 모든 수치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다.

결 과

2010년 8월에서 2012년 5월 사이의 기간 동안 방문하여 3개월 이상 methotrexate 또는 leflunomide을 처방 받고 1번 이상의 DAS28-ESR을 측정한 총 대상 환자는 642명이였다. 성별 분포는 여자가 506명(78.8%)이였고 평균 연령은 55.1세(17~86세)였다. 치료 전 평균 이환 기간은 36개월(1~480개월), 치료 기간은 36개월(3~153개월)이였다. 류마티스 인자(RF)는 78%, 항CCP 항체(ACPA)는 75%에서 양성이였고, 전체 관찰 평균 DAS28는 3.32 \pm 1.22 (0.42~7.45)이였다. 항류마티스약제 중 methotrexate는 88%에서, leflunomide는 40%에서 사용되었고 스테로이드는 74%의 환자가 복용 중 이였고, 평균 용량은 3.17 \pm 2.58 mg이였다. 642명의 환자 중 1번 이상 DAS28 \geq 5.1 인 환자는 총 196명 이였으며, 이중 미국 류마티스학회 생물학적 제제 사용 권고 기준을 만족하는 환자는 88명(88/642, 13.7%)였고, 영국 류마티스학회의 기준을 만족하는 환자는 17명(17/642, 2.6%)였다. 또한 642명의 환자 중 40개의 관절 평가가 되어 있는 환자는 335명 이였으며 이중 일본 류마티스학회 기준을 만족하는 환자는 21명(21/335, 6.2%)였다. 세 나라의

Table 1. Characteristics of the study subjects satisfying ACR, BSR and JCR guidelines for TNF- α blocker in rheumatoid arthritis

Variable	ACR (N*=88)	BSR (N*=17)	JCR (N*=21)
Age (year)	56.9 \pm 13.4	57.5 \pm 13.0	55.5 \pm 15.8
Female, N (%)	83 (94.3)	16 (94.1)	16 (84.2)
Disease duration (month) (range)	55.9 \pm 99.4 (1~480)	59.9 \pm 133.4 (1~480)	53.5 \pm 91.1 (1~240)
Treatment duration (month) (range)	32.2 \pm 32.8 (3~132)	50.9 \pm 37.2 (7~124)	30.5 \pm 27.5 (3~92)
RF positive, N (%)	62 (70.5)	12 (85.7)	17 (94.4)
ACPA positive, N (%)	54 (61.4)	7 (70)	14 (56)
Baseline ESR (mm/hr)	42.8 \pm 28.4	40.1 \pm 25.9	46.4 \pm 29.2
Baseline CRP (mg/dL)	2.83 \pm 2.98	2.37 \pm 4.18	2.79 \pm 3.89
Presence of radiographic bone erosion, %	53.8	42.9	50

ACR: American College of Rheumatology, BSR: British Society for Rheumatology, JCR: Japan College of Rheumatology, RF: rheumatoid factor, ACPA: anti-citrullinated protein antibody, baseline ESR: erythrocyte sedimentation rate at the start of treatment, baseline CRP: C-reactive protein at the start of treatment. *N: number of patient satisfying each national guideline for TNF- α blocker, Data are expressed as mean \pm standard deviation, unless specified otherwise

Table 2. Medications used by the study subjects of Table 1

Variable	ACR (N*=88)	BSR (N*=17)	JCR (N*=21)
Initial DMARDs			
MTX/LFN/HQ/SSZ (%)	48.9/10.2/63.6/5.7	56.3/25/68.8/12.5	52.6/21/63.2/21.1
Current DMARDs			
MTX/LFN/HQ/SSZ (%)	85.2/28.4/28.4/0	89.5/63.2/21.1/5.3	95.8/25/0/8.3
Initial use of corticosteroid (%)	87.5	87.5	89.5
Initial dose of prednisolone (mg) (mean \pm SD)	5.4 \pm 3.6	4.8 \pm 3.2	5.0 \pm 2.6
Current use of corticosteroid (%)	87.5	94.7	85
Current dose of prednisolone (mg) (mean \pm SD)	4.5 \pm 2.7	5.2 \pm 2.1	4.7 \pm 3.5

ACR: American College of Rheumatology, BSR: British Society for Rheumatology, JCR: Japan College of Rheumatology, MTX: methotrexate, LFN: leflunomide, HQ: hydroxychloroquine, SSZ: sulfasalazine, *N: number of patient satisfying each national guideline for TNF- α blocker

Table 3. Profiles of DAS28 in study subjects at the time of satisfying ACR, BSR and JCR guidelines for TNF- α blocker in rheumatoid arthritis

Variable	ACR (episode*=118)	BSR (episode*=19)	JCR (episode*=25)
Current DAS28 (range)	5.81 \pm 0.63 (5.1~7.84)	5.84 \pm 0.46 (5.1~6.7)	6.15 \pm 0.86 (4.82~7.62)
SJC in 28 joint (range)	3.9 \pm 3.7 (0~17)	3.6 \pm 3.3 (0~9)	6.8 \pm 2.7 (3~15)
TJC in 28 joint (range)	13 \pm 6.5 (2~28)	14.8 \pm 7.4 (5~28)	13.8 \pm 6.5 (4~28)
Active joint count in 28 joint [†]	4.1 \pm 3.9 (0~16)	3.3 \pm 2.8 (0~11)	8.0 \pm 4.1 (0~22)
Active joint count in large joints [‡]	1.4 \pm 1.8 (0~8)	1.2 \pm 1.5 (0~4)	2.2 \pm 2.3 (0~7)
Patient global assessment of disease activity (0~100 mm)	64.7 \pm 20.0	64.7 \pm 18.7	57.4 \pm 29.4
ESR (mm/hr)	41.5 \pm 25.3	38.8 \pm 26.5	44.4 \pm 19.0
CRP (mg/dL)	1.47 \pm 1.97	0.94 \pm 1.06	2.89 \pm 2.63

ACR: American College of Rheumatology, BSR: British Society for Rheumatology, JCR: Japan College of Rheumatology, DAS28: disease activity score 28, SJC: swollen joint count, TJC: tender joint count, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, *episode: number of clinic visit fulfilling each national guideline for TNF- α blocker in rheumatoid arthritis, [†]Active joint: swollen and tender joint within one joint, [‡]Large joints: both shoulder, hip, knee, ankle, elbow, wrist

TNF- α 길항제 사용 권고 기준을 만족하는 환자의 임상적 특징은 Table 1, 사용중인 항류마티스 약제의 종류 및 스테로이드 사용여부 및 용량은 Table 2에 기술하였다.

대상 환자들의 외래 방문 기록 중 TNF- α 길항제 사용 권고 기준을 만족하였던 횟수를 살펴보면, 미국 류마티스 학회의 기준은 88명 환자 중 118회의 방문에서, 영국 류마티스학회의 기준은 19회(17명 환자), 일본 류마티스학회의 기준은 25회(21명 환자)에서 관찰되었다. TNF- α 길항제 사용 권고 기준을 만족하였던 경우 DAS28의 각 구성요소별 특징은 Table 3에 기술하였다. 평균 DAS28은 모두 5.1 이상으로 높은 질병 활성도(high disease activity)를 보였으며, 이 때 평균 ESR은 한국 건강보험 기준보다 높았으나 평균 CRP는 미국 및 영국 권고기준을 만족하는 경우에는 한국 건강보험 기준인 2 mg/dL 보다 낮게 나타났다. 또한 평균 종창관절수(STC)는 3~6개, 평균 압통관절수(TJC)는 13~14개였으나, 한국 건강보험 기준에서 명시하는 활성관절수(active joint count)는 평균 3~8개로 보험 기준인 20개에 매우 못 미치는 것을 알 수 있었다. 또한 12개의 대관절 중 활성관절수도 평균 1~2개였다.

미국 및 영국 류마티스학회의 권고 기준을 만족하는 경우 중 40개의 관절 평가가 되어 있는 경우는 각각 61명 중 82회의 방문, 11명 중 15회의 방문에서였다. 이 경우 TNF- α 길항제의 한국보험 기준을 만족하는 경우는 미국 권고 기준을 만족하는 4회의 방문에서 관찰되었고(4.9%), 영국 권고 기준을 만족하는 방문에서는 관찰되지 않았다. 일본 권고 기준을 만족하는 경우는 총 21명 중 25회의 방문에서였고, 이 중 한국 보험기준을 만족하는 경우는 3회의 방문에서 관찰되었다(12%). 미국 류마티스학회 권고 기준을 만족하는 경우 한국보험 기준을 만족하지 못하는 이유를 살펴보면, 활성관절수(active joint count)의 조건을 만족하지 못하는 경우가 92.6%로 가장 높았다(Table 4). 미국 및 영국 류마티스학회의 권고 기준을 만족하는 경우, 염증수치의 조건을 만족

Table 4. Reasons for failing the Korean National Health Insurance reimbursement criteria among the episodes fulfilling the American College of Rheumatology (ACR) guideline for TNF- α blocker (Total episode=82)

Failed criteria	Number (%)
Acute phase reactant (ESR or CRP)*	30 (36.5)
Active joint count [†]	76 (92.6)
Previous treatment history [‡]	18 (21.9)

*ESR \geq 28 mm/hr or CRP \geq 2 mg/dL, [†]Active joint count: more than 20 total active joint counts or total 6 active joint counts with more 4 active joint count in large joints, [‡]Previous treatment history: inadequate control despite treatment for at least 3 months respectively with 2 more DMARDs

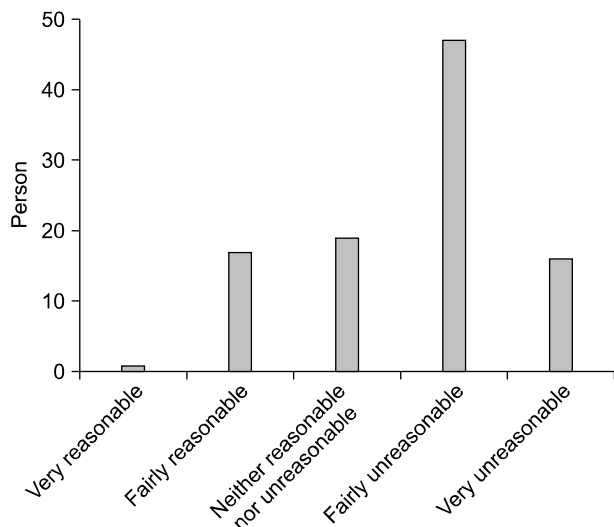
하지 못하는 경우를 살펴보면 각각 36.6%, 36.8%였다. 일본 류마티스학회의 기준은 한국 건강보험과 동일하게 염증수치의 조건이 있으므로 해당되는 경우가 없었다.

TNF- α 길항제의 한국보험 기준에 대한 설문 조사는 실제 임상에서 TNF- α 길항제를 처방한 경험이 있는 류마티스 내과 분과 전문의를 대상으로 하였으며, 총 120명 중 100명(83%)이 설문에 응답하였다(Figure 2). 한국보험 기준의 합리성에 대한 질문에서는 비교적 불합리하다는 답변이 47명(47%)로 가장 많았으며, 4가지 보험기준 중 가장 불합리하게 생각되는 것은 총활성관절수의 조건이 50명(50%)으로 가장 많았다.

고 찰

본 연구에서는 한국 류마티스관절염 환자 중 미국, 영국, 일본 류마티스학회의 TNF- α 길항제의 사용 권고 대상이 되는 환자를 조사하고 이들에게서 한국 건강보험 급여 기준 충족도를 관찰하였다. 각 조건을 만족하는 경우 중 한국 건강보험 기준을 만족하는 경우는 각각 4.9, 0, 12%였다. 건강보험 기준의 조건을 만족하지 못하는 이유로는 활성

A Question: What is your opinion about the Korean National Health Insurance reimbursement criteria for TNF- α blocker in rheumatoid arthritis?



B Question: Among the Korean National Health Insurance reimbursement criteria for TNF- α blocker in rheumatoid arthritis, which one is the most unreasonable in your opinion?

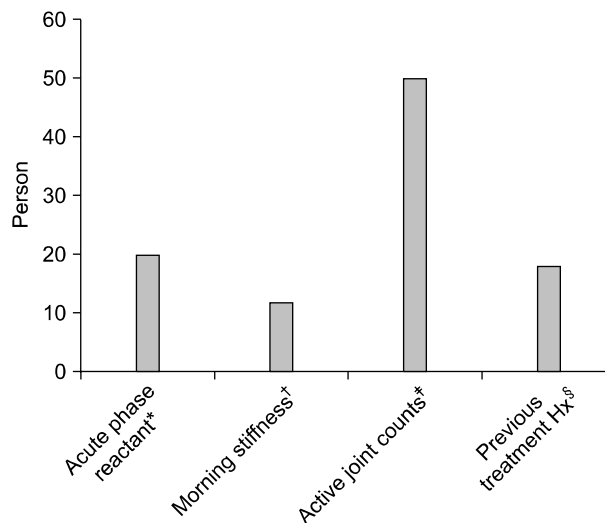


Figure 2. Responses to questionnaires about the Korean National Health Insurance reimbursement criteria for TNF- α blocker in patients with rheumatoid arthritis. (A) Overall rating on the Korean National Health Insurance reimbursement criteria (B) Each reimbursement criteria selected as the most unreasonable. *Acute phase reactant: ESR \geq 28mm/hr or CRP \geq 2 mg/dL, †Morning stiffness: more than 45 minutes, ‡Active joint count: more than 20 total active joint counts or total 6 active joint counts with more 4 active joint count in large joints, §Previous treatment Hx: inadequate control despite treatment for at least 3 months respectively with 2 more DMARDs.

관절수의 부족이 92.6%로 가장 많았다.

최근 류마티스관절염의 치료는 조기 발견 및 적극적인 치료를 통하여 빠른 시일 내 임상적 관해에 도달하고자 하고, 이를 위해 초기에 항류마티스약제 사용을 권고하고 있다 (9). TNF- α 길항제는 항류마티스약제 사용 후에도 질병이 잘 조절되지 않는 경우 주로 사용되며, 초기 류마티스관절염에서 일차 약제로 항류마티스약제와 병용 투여시 항류마티스약제 단독 사용보다 효과가 더 좋다는 보고도 있다 (10-12). 2010년 유럽류마티스학회(European League Against Rheumatism, EULAR)의 TNF- α 길항제 사용에 대한 권고 기준은 나쁜 예후인자가 있는 경우(RF/ACPA 고역가, 고활성도(very active disease activity), 조기관절과괴(early joint damage)), 1차 항류마티스약제 사용 3~6개월 후 질병 활성도가 중증도(moderate disease activity) 이상이거나, 나쁜 예후인자가 없는 경우에는 2차 항류마티스약제 사용 후 질병이 잘 조절되지 않는 경우이다 (9). 또한 2012년 개정된 미국류마티스학회(ACR)의 TNF- α 길항제 권고 기준을 보면 이환기간이 6개월 이내이고, 나쁜 예후를 가지고 있는 경우(기능제한, 관절외 증상, RF/ACPA 양성, x-ray 상 골미란)에는 일차 약제로도 사용이 가능하다 (13). 미국(ACR), 일본 류마티스학회(JCR)에서 TNF- α 길항제에 대한 권고 기준을 제안하고 있지만 두 나라의 실제적 처방 패턴은 임상사의 판단에 따라 필요한 경우 보험 적용을 인정하고 있고, 영국의 경우 류마티스학회(BSR)의 권고 기준에 따라 보험기준을 적용하고 있다. 국내에서는

TNF- α 길항제 보험급여기준을 만족하는 경우만 보험급여를 인정하고 있으며, 실제적으로 비싼 약물 비용으로 인하여 보험기준을 만족하지 못하는 경우에는 질병 활성도가 높더라도 약물을 사용하기 어려운 실정이다.

TNF- α 길항제의 보험 기준의 적합성에 대한 다른 연구를 살펴보면, 2008년 프랑스에서 시행한 PRISME II 연구에 따르면, 총 1,132명의 류마티스관절염 환자 중 TNF- α 길항제의 사용이 필요한 경우는 프랑스 류마티스학회(French Society For Rheumatology, SFR)의 기준을 만족하는 경우는 7%, 류마티스전문의가 사용이 필요하다고 판단하는 경우는 10%, 영국류마티스학회(BSR)의 기준을 만족하는 경우는 0.9%로 BSR 기준을 만족하는 경우가 가장 낮았고, SFR의 기준과 류마티스전문의의 판단을 충족하는 비율은 3%의 차이를 보이는 것을 볼 수 있었다 (14). 또한 벨기에에서 492명의 활동성 류마티스관절염 환자를 대상으로 TNF- α 길항제 사용의 적합성을 조사하였으며 이때 류마티스 전문의의 판단으로는 27.4%가 약물 치료가 필요하다고 한 반면, 이의 대략 1/4인 6.9%만이 보험기준을 만족하였다. 이 경우 본 연구와 같이 보험기준 중 활성관절수의 조건 충족이 가장 낮은 것을 알 수 있었다 (15). 하지만 국내의 경우, 다른 세 나라의 권고 기준을 만족하는 경우에도 국내 건강보험 기준을 만족하지 못하는 경우가 많았으며, 이러한 환자들의 질병활성도가 평균 DAS28 \geq 5.1임을 고려할 때 질병 활성도가 높은 환자에서도 한국 건강보험 기준을 충족시키기가 어려운 것을 알 수 있었다.

그리고 특히 보험 기준 중 총활성관절수는 한 관절 내에 압통 및 종창이 동반하는 경우로 결과적으로 20개 이상의 종창관절수가 필요하게 된다. 하지만 2010년 발표된 EULAR/ACR RA classification guideline 에 따르면 진단기준에 관절 평가를 압통 또는 종창관절수로 평가하고 있으므로 단독으로 압통 및 부종이 있는 관절도 질병활성도 평가에 포함되어야 할 것이다 (16).

본 연구의 제한점으로는 4곳의 대학병원에서 시행하였으므로, 대표성에 한계가 있고, DAS28-ESR을 기준으로 질병활성도를 판단하는 경우, 특히 종창관절이 없고, 압통관절수가 많은 경우 섬유근통과 같은 동반질환에 의한 영향을 배제할 수 없다는 점이다 (17). 또한 40개의 관절평가에서 누락되는 관절들이 있어서 활성관절의 수가 실제보다 적게 평가되었을 가능성이 있고 이로 인하여 한국보험 기준을 만족시키지 못하는 환자의 비율이 실제보다 높게 나타났을 가능성이 있다. 그리고 건강보험의 기준은 해당나라의 소득 정도와 사용되는 그 나라의 국민 의료비 등에 의하여 영향을 받으므로 소득이나 국민의료비에서 차이를 보이는 세 나라의 권고 기준과 단순 비교를 하는 것은 제한점이 있다.

하지만 각각 세 나라의 권고 기준을 만족하는 경우 평균 종창관절수가 3~6개, 평균 압통관절수가 13~14개로 다발성 관절통을 호소하고 있고, 평균 질병활성도가 DAS28 ≥ 5.1 로 높은 질병 활성도임을 고려할 때, 질병활성도가 높은 많은 수의 환자에서 한국보험 기준을 만족하지 않는 것을 알 수 있었다. 또한 설문을 통하여 실제 임상에서 TNF- α 길항제를 처방하는 임상의들도 보험 적용기준이 비교적 불합리하다고 생각하는 것을 알 수 있었다.

현재까지 류마티스관절염에서 TNF- α 길항제 한국 건강보험에 관련된 연구는 의료급여 정책 변화에 의한 TNF- α 길항제 처방 및 지속률에 대한 연구 (18)와 한국의료보험 자료를 통한 TNF- α 길항제 처방 지속률 및 이에 관련된 만성질환 인자를 알아본 연구 (19)로, 본 연구는 처음으로 다른 나라의 TNF- α 길항제 권고기준을 만족하는 류마티스관절염 환자들 중 한국 건강보험 기준의 충족률에 대하여 조사하였다. 본 연구에서 해외의 TNF- α 길항제 권고기준을 충족하는 한국 류마티스관절염 환자의 대다수가 한국 건강보험 기준을 만족하지 못하는 것을 확인하였다. 본 연구 결과를 바탕으로 합리적인 보험급여 기준의 검토가 이루어져야 할 것이다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어졌습니다(과제 고유번호: A110274).

참고문헌

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
2. Song JS. Review of tumor necrosis factor inhibitors on rheumatoid arthritis. *J Korean Rheum Assoc* 2007;14:1-14.
3. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
4. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
5. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
6. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
7. Ledingham J, Deighton C, British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:157-63.
8. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N. Japan College of Rheumatology. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:451-8.
9. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
10. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
11. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid ar-

- thritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375-82.
12. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1298-304.
 13. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:625-39.
 14. Fautrel B, Flipo RM, Saraux A. Eligibility of rheumatoid arthritis patients for anti-TNF-alpha therapy according to the 2005 recommendations of the French and British Societies for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1698-703.
 15. Geens E, Geusens P, Vanhoof J, Berghs H, Praet J, Esselens G, et al. Belgian rheumatologists' perception on eligibility of RA patients for anti-TNF treatment matches more closely Dutch rather than Belgian reimbursement criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:546-50.
 16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
 17. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:794-800.
 18. Lee JH, Cho SK, Choi CB, Sung YK, Bae SC. Impact of change in reimbursement guideline of rheumatoid arthritis on the short term persistence of tumor necrosis factor (TNF) blockers. *J Rheum Dis* 2011;18:283-7.
 19. Cho SK, Sung YK, Choi CB, Bae SC. Impact of comorbidities on TNF inhibitor persistence in rheumatoid arthritis patients: an analysis of Korean National Health Insurance claims data. *Rheumatol Int* 2011 [Epub ahead of print].