

소아 성장호르몬결핍증 치료에 사용되는 성장호르몬 서방형 주사제의 경제성 평가

연세대학교 보건대학원, 연세대학교 보건정책 및 관리 연구소, 연세대학교 세브란스 어린이병원 소아과*,
서울대학교 의과대학 소아과교실†, 연세대학교 보건대학원‡

강혜영 · 김덕희* · 양세원† · 김윤남‡ · 김미선‡

= Abstract =

Economic evaluation of a weekly administration of a sustained-release injection of recombinant human growth hormone for the treatment of children with growth hormone deficiency

Hye-Young Kang, Ph.D., Duk Hee Kim, M.D.*, Sei-Won Yang, M.D.†, Yoon-Nam Kim, M.S.‡, and Miseon Kim, M.S.‡

Graduate School of Public Health, Institute of Health Services Research, Yonsei University

Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University*

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University†

Graduate School of Public Health, Yonsei University‡

Purpose: From a societal perspective, we evaluated the cost-effectiveness of a novel sustained-release injection of recombinant human growth hormone (GH) administered on a weekly basis compared with that of the present daily GH injection for the treatment of children with GH deficiency.

Methods: Health-related utility for GH therapy was measured based on the visual analogue scale. During July 2008, caregivers of 149 children receiving GH therapy from 2 study sites participated in a web-based questionnaire survey. The survey required the caregivers to rate their current subjective utility with daily GH injections or expected utility of weekly GH injections. Because there was no difference in the costs of the daily and weekly therapies, for the purposes of this study, only drug acquisition costs were considered.

Results: Switching from daily to weekly injection of GH increased the utility from 0.584 to 0.784 and incurred an extra cost of 4,060,811 Korean won (KW) per year. The incremental cost-utility ratio (ICUR) for a base case was 20,305,055 KW per quality-adjusted life year (QALY) gained. Scenario analyses showed that the ICUR ranged from 15,751,198 to 25,489,929 KW per QALY.

Conclusion: The ICUR for a base case and worst case scenario analyses ranged from 0.85 to 1.37-times per capita gross domestic product of Korea, which is considered to be within the generally accepted willingness-to-pay threshold. Thus, it is concluded that switching from daily to weekly injection of GH would be cost-effective. (*Korean J Pediatr* 2009;52: 1249-1259)

Key Words: Cost, Cost effectiveness, Growth hormone, Quality of life, Recombinant growth hormone, Utility

서 론

인체 성장호르몬(human growth hormone, hGH)이란 뼈골

성장판의 연골 세포 분화를 자극하여 성장을 촉진시키는 호르몬이다¹⁾. 성장기 어린이에게는 뼈골 성장판의 연골세포 분화를 자극하여 성장을 촉진시키고, 성인에게는 대사 작용에 영향을 주며 단백질 합성과 축적을 증가시키는 역할을 하여 대사를 조절하는데 관여한다¹⁾. 성장호르몬 결핍은 특히 근육, 지방, 뼈 등 신체구성 성분의 변화에 많은 영향을 미치므로 골다공증, 관절염, 비만 등의 질환을 초래하게 된다¹⁾. 또한 성장호르몬의 자연적인 감소에 의하여 결핍증상을 일으키는 수준이 되면 당뇨병이나 고혈압이 유발되는 경우가 있으며 이러한 경우 성장호르몬의 보충요법을 시행하여야 한다²⁾.

오늘날 소아 성장호르몬결핍증으로 인한 저신장 치료를 위해

Received : 29 June 2009, Revised : 27 July 2009

Accepted : 1 October 2009

Address for Correspondence : Hye-Young Kang, Ph.D.

Graduated School of Public Health, Institute of Health Services Research, Yonsei University, 134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea

Tel : +82-2-2228-1521, Fax : +82-2-392-7734

E-mail : hykang@yuhs.ac

This study is supported by an unrestricted fund by LG Life Sciences, 2008

사용되고 있는 치료제로는 ‘성장호르몬 생물학적 제제(recombinant human growth hormone, rhGH)’가 있다³⁾. 1985년부터 유전공학기술에 의하여 성장호르몬이 대장균이나 효모에서 발현하여 대량생산이 가능해짐에 따라 성장호르몬 치료가 보다 널리 사용되고 있다^{4, 5)}. 이들 rhGH 제제는 성장장애 환아에 매일 피하주사로 투여해야 하므로 성장기 아동들에게 육체적, 심리적 부담을 야기하여 목표한 치료기간을 지키지 못하여 충분한 치료효과를 얻지 못하는 문제점이 대두되어 왔다^{6, 7)}.

이러한 매일 주사의 어려움을 개선하고 복약순응도(compliance)를 높이기 위한 방법으로 펜 시스템을 이용한 약물 전달 도구 개발, 경구 또는 비강을 통한 투여를 들 수 있다⁴⁾. 그러나 펜 시스템 역시 매일 주사해야 하는 불편함을 여전히 가지고 있고, 성장호르몬과 같이 거대 분자량의 펩티드 단백질 약물의 경우 수용액상으로 주사 투여하는 방법 이외에 경구투여 같은 다른 형태의 제형은 실용화 되지 않았다¹⁾. 이에 국내에서 서방출형 인장성장호르몬 제형에 대한 연구가 착수되었으며, 2008년 1월 식품약품안전청 허가를 받았다⁸⁾. 이는 우리 나라에서 최초로 개발한 서방출형 rhGH 주사제로서, 기존 주사제와 달리 주 1회만 주사하여 환자의 불편감과 번거로움을 최소화시키고 복약순응도를 향상시키는 장점이 있으며, 국내 임상시험결과 안전성과 유효성에서 기존주사제와 동일한 것으로 입증되었다⁸⁾.

이와 같은 서방형 주사제의 개발은 매일 주사를 맞아야 하는 소아환자의 육체적, 정신적 고통, 그리고 주사를 놓는 보호자의 심적 부담감 및 번거로움을 현저히 감소시켜, 환자 본인과 보호자의 삶의 질을 개선하는 데 크게 기여할 것으로 판단된다. 따라서, 서방형 주사제의 임상적 가치를 포괄적으로 평가하기 위해서는 안전성과 효과성(성장크기로 정의됨)이외에 기존 매일 주사제와 비교한 서방형 주사제에 대한 환자와 보호자의 추가적인 효용 및 선호도를 평가하는 것이 필요하다. 더 나아가, 이러한 추가적인 효용이 기존의 매일 주사제에서 주1회 주사제로 전환함으로써 추가 발생하는 비용을 상쇄할 정도인지 평가하여 서방형 주사제의 경제성을 평가하는 것이 필요하다.

이 연구에서는 소아 성장호르몬결핍증의 저신장 치료에 사용되는 성장호르몬 생물학적 제제인 서방형 주사제의 임상적 가치에 대한 경제성을 평가하기 위해 기존 주사제(매일 주사 제형)와 서방형 주사제(주 1회 주사 제형)에 대한 환자의 효용을 측정하고, 매일 주사제 대비 주 1회 주사제의 점증적 비용-효용비를 산출하였다.

대상 및 방법

1. 분석방법 개요

이 연구는 성장호르몬결핍증(growth hormone deficiency, GHD)으로 성장호르몬 주사요법을 받고 있는 소아를 대상으로 수행하였다. 분석기간은 투약기간 1년으로 정의하였으며, 분석

관점은 사회적 관점을 취하였다. 기존의 매일 투여 제형 대비 주 1회 제형의 투약빈도 감소 효과로 인한 소아환자의 육체적, 심리적, 사회적 불편감 감소가 주는 사회경제적 가치를 분석하기 위해 비용-효용 분석을 실시하였다.

2. 효용 측정

국내 임상시험결과, 성장호르몬 매일 주사 제형과 주 1회 주사 제형의 안전성과 유효성(성장크기로 측정)은 유의한 차이가 없는 것으로 관찰되었다⁸⁾. 그러나, 매일 주사에서 주1회 주사로 전환할 경우, 주사 빈도의 감소로 인해 육체적, 정신적, 사회적 불편감에 대한 개선효과와 투약순응도 개선효과가 있다. 따라서, 이 연구에서는 매일 주사 제형과 비교한 주1회 주사 제형의 이러한 개선 효과를 점증적 효용(incremental utility)으로 측정하였다.

성장호르몬주사 매일 투여 제형과 주1회 투여 제형에 대한 선호도 혹은 효용을 비교 분석하기 위해, 시각화 척도(visual analogue scale, VAS)방법^{9, 10)} 의해 투약 관련 효용을 측정하였다. 설문지에 매일 주사제형과 주1회 주사제형의 공통점과 차이점을 제시하고, 정상적인 건강상태의 삶의 질을 100, 사망을 0으로 가정할 경우, 매일 주사를 맞으면서 경험한 자녀의 불편감은 자녀의 삶의 질을 어느 정도 수준에 머물게 했는지 보호자가 주관적인 판단에 따라 0과 100사이의 값을 기입하도록 하였다. 또한, 만일 매일 주사 대신 주 1회 주사로 바꾸어 맞게 될 경우의 불편감을 상상할 때 예상하는 자녀의 삶의 질을 0과 100사이의 값으로 기입하도록 하였다(Appendix 1).

이 연구에 참여한 2개 병원의 소아내분비과에서 성장호르몬결핍증(growth hormone deficiency, GHD) 치료를 위해 1회 이상 성장호르몬 주사요법 처방전(매일 주사제)을 받은 적이 있는 성장호르몬결핍증 소아 환자의 보호자를 대상으로 설문조사를 실시하였다. 즉, 다른 질환 또는 병은 없는데 키가 작은 아이들은 설문조사에 포함되지 않았으며, 성장호르몬결핍증 환자만 포함되었다. 설문조사 시점인 2008년 7월 동안 총 173명이 설문대상자로 파악되었으며, 이 중 149명이 응답하여 응답률은 86.13%였다. 설문조사는 민간 조사전문기관에 의뢰하여 훈련된 조사원에 의해 시행되었으며, 2단계로 진행되었다. 첫째, 환자 리스트에 포함된 개인에 대해 각각 전화로 접촉하여 설문조사의 취지를 밝히고 설문조사 참여의사를 확인하였다. 설문조사참여에 동의하는 경우 이메일 주소를 물어 보았으며, 이메일로 인터넷 설문조사지에 접근할 수 있는 URL 주소를 알려주었다. 둘째, 설문조사 참여 동의자는 본인이 편한 시간에 지정된 URL 주소로 접속하여 인터넷 설문조사에 응답하였다. 각 대상자마다 URL 주소 끝자리 숫자가 다르게 지정되어 응답여부를 점검할 수 있게 하였다. 미응답의 경우 추가로 2번 더 응답을 독려했다. 응답자가 컴퓨터에 익숙하지 않거나 컴퓨터에 문제가 있어 응답이 어려운 경우 원격으로 조정하여 웹을 직접 열어주었다. 응답자가 컴퓨터가 없는 경우 우편으로 설문지를 보내어 다시 우편으로 돌려받거나 팩스로 받았다.

3. 비용 추계

성장호르몬 주사요법에 소요되는 비용은 ‘의약품비,’ ‘부작용 치료비,’ 처방전 발급 및 모니터링을 위한 외래방문에 소요되는 ‘외래방문진료비,’ ‘의료기관 왕복 교통비,’ ‘외래방문 시간에 대한 보호자의 기회비용’으로 정의할 수 있다. 처방전 발급 및 모니터링을 위한 외래방문 간격은 매일 투여 제형과 주1회 투여 제형에 차이가 없으므로, 두 제형 간에 ‘외래방문진료비,’ ‘의료기관 왕복 교통비,’ ‘외래방문 시간에 대한 보호자의 기회비용’은 동일한 것으로 판단된다. 또한, 국내임상시험 결과 두 제형 간에 부작용 발생률의 유의한 차이가 관찰되지 않으므로⁸⁾, 부작용 치료비도 동일한 것으로 가정하였다. 따라서, ‘의약품비’를 제외한 비용항목들은 두 제형 간에 차이가 없는 것으로 판단되므로, 매일 투여 제형에서 주 1회 투여 제형으로 전환할 경우 추가적으로 발생하는 비용을 추계하기 위해서 두 제형의 의약품비만을 비교하였다.

매일 투여 제형의 의약품비는 국내에 허가·시판되고 있는 성장호르몬 주사제들의 사용량 기준 시장점유율을 가중치로 사용하여 보험약가 가중평균값을 산출하였으며, 그 결과 4 IU 당 32,140원으로 계산되었다. 성장호르몬 주사제 용량은 체중에 따라 달라지는데, 이 연구에서는 대상 어린이의 체중을 40 kg으로 가정하였으며, 40 kg 소아의 평균 1회 용량은 4 IU이다. 일반적으로 평균 주 6회 투약하므로 한 주당 의약품비는 192,841원이다. 따라서, 연간 의약품비는 10,055,303원(=192,841원/주 * 365일/7일)으로 계산되었다. 주1회 주사제 24 mg의 제조사 제안가격 270,720원(주당 의약품비)을 이용한 연간 의약품비는 14,116,114원(=270,720원/주 * 365일/7일)으로 계산되었다.

4. 자료분석

1) 비용-효용 분석

이상 위에서 조사, 추계된 효용과 비용값을 이용하여 점증적 비용-효용비(incremental cost-utility ratio, ICUR)를 아래와 같이 계산함으로써 비용-효용 분석을 하였다.

$$ICUR = (C_w - C_d) / (U_w - U_d)$$

여기서,

C_w = 주1회 투여제형의 연간 의약품비

C_d = 매일 투여제형의 연간 의약품비

U_w = 주1회 투여제형에 대한 환자의 효용값

U_d = 매일 투여제형에 대한 환자의 효용값

2) 민감도 분석

분석에 사용된 주요 변수의 불확실성이 분석결과에 미치는 영향을 고찰하기 위해 이 연구에서는 단변량 민감도분석(one-way sensitivity analysis)과 시나리오 분석(scenario analysis)을 하였다. 단변량 민감도분석은 주1회 투여제형의 제안가격에 ±5%를 적용한 가격, 효용의 표준편차를 적용한 값을 각각 적용하여 수행하였다.

시나리오 분석을 위하여 최상의 경우 분석(best case analysis)과 최악의 경우 분석(worst case analysis) 방법으로 분석하였다. 최상의 경우 분석은 ‘주1회 투여제형의 제안가격’과 ‘효용’의 측정값 범위 중 매일 투여 제형과 비교한 주1회 제형의 비용-효과성을 극대화(즉, 점증적 비용-효용비를 극소화)시키는 값을 적용하여 분석하였다. 반대로, 최악의 경우 분석은 제안가격과 효용의 측정값 범위 중 매일 투여 제형과 비교한 주1회 제형의 비용-효과성을 극소화(즉, 점증적 비용-효용비를 극대화)시키는 값을 적용하여 분석하였다.

Table 1. Socioeconomic and Growth Hormone Therapy-related Characteristics of Respondents

Characteristics	Mean ± SD or Frequency (%)	Minimum- Maximum
Patients (children)		
Age (years)	2.19 ± 4.21	4-28
Gender		
Male	61 (40.94)	
Female	88 (59.06)	
Self-rated health status		
Very healthy	11 (7.38)	
Somewhat healthy	60 (40.27)	
Neither health nor unhealthy	43 (28.86)	
Somewhat unhealthy	29 (19.46)	
Unhealthy at all	6 (4.03)	
Duration of receiving GH therapy (years)	3.60 ± 2.83	0.25-14
Care givers		
Relationship with the patient		
Mother	121 (81.21)	
Father	28 (18.79)	
Grandparents	0 (0)	
Others	0 (0)	
Education		
Middle school graduates or less	2 (1.34)	
High school graduates	52 (34.90)	
College graduates	90 (60.40)	
Graduate study or above	5 (3.36)	
Average monthly family income		
<3 million KW	46 (30.87)	
3- <4 million KW	47 (31.54)	
4- <5 million KW	25 (16.78)	
5- <6 million KW	13 (8.72)	
6- <7 million KW	5 (3.36)	
≥7 million KW	13 (8.72)	
Whether a primary care giver for the patient or not		
Yes	134 (89.93)	
No	15 (10.07)	

Abbreviations : GH, growth hormone; KW, Korean won; SD, standard deviation

결 과

1. 응답자의 일반적 특성과 주1회 주사제에 대한 효용

효용에 대한 설문조사 응답자는 어머니가 81.21%로 대부분을 차지했으며, 응답자의 89.9%가 환아에게 직접 주사를 놓는 사람이었다. 환아의 평균 연령은 12.19세이며 최소 4세-최대 28세의 분포를 가지고 있었다. 성장호르몬 평균 치료기간은 3.60년(표준편차: 2.83년)이었으며, 최소 0.25년(3개월)에서 최대 14년으로 분포되어 있었다. 응답자인 보호자가 주관적으로 평가한 환아의 건강상태는 '건강한 편임' 혹은 '매우 건강함'이 전체의 47.65%로 50%가 채 안되어 전반적인 건강수준이 높지 않음을 알 수 있었다(Table 1).

현재 매일 주사제를 투약하고 있는 환아의 보호자를 대상으로 설문조사한 결과, 매일 주사 투약 시 환아의 삶의 질 가중치 혹은 효용값은 평균 0.584로(0-100점 scale로 응답한 것을 0-1점

scale로 환산한 값) 정상적인 건강상태의 삶의 질(100점)의 58.4% 수준인 것으로 조사되었다. 만일, 주 1회 주사제로 전환할 경우 예상되는 삶의 질은 평균 0.784로 조사되었으며, 이는 매일 주사제의 삶의 질 가중치보다 통계적으로 유의하게 높았다(paired t-test $P < 0.0001$, Table 2). 따라서, 매일 주사제에서 주 1회 주사제로 전환할 경우 점증적 효용은 +0.200 혹은 +34.25%로 계산되었다. 효용값의 극단치인 0 혹은 100점으로 응답한 건을 제외하고 평균값을 계산한 결과 매일 주사제, 주1회 주사제 각각 58.68%, 78.69%로 극단값을 포함한 평균값과 거의 동일 하였다.

2. 비용-효용분석 결과

평균 효용값과 제안가격을 이용한 기준 분석(base case) 결과, 성장호르몬 매일 주사제에서 주1회 주사제로 전환할 경우, 연평균 추가비용은 4,060,811원이 발생하고, 질보정수명(quality-adjusted life years, QALYs)은 0.20년이 증가하는 것으로 계산되었다. 따라서, 점증적 비용-효용비는 20,304,055원/QALY로 계산되었으며(Table 3), 이는 완벽한 건강상태의 삶의 질을 갖는 1년을 획득하기 위해 추가비용이 약 2,030만원이 소요되는 것으로 해석될 수 있다.

주1회 주사제 제안약가와 효용값에 대한 단변량 민감도 분석 결과는 다음과 같다. 주 1회 주사제 제안 약가의 $\pm 5\%$ 를 적용하여 계산한 점증적 비용-효용비는 각각 16,775,026원/QALY, 23,833,083원/QALY이었다. 매일 주사제 혹은 주1회 주사제 요법에 대한 평균 효용값에 표준편차를 가감적용한 점증적 비용-효용비는 각각 19,064,840원/QALY, 21,715,567원/QALY이었다(Table 4). 점증적 비용-효용비를 극소화시켜 경제성을 극대화시키는 최상의 경우(best case) 분석결과, 점증적 비용-효용

Table 2. Health-related Utility for a Daily or a Weekly Injection of Growth Hormone

	Mean (SD)	Minimum-Maximum	t-statistic (P-value)*
Daily injection	0.5837 (0.1989)	0-0.98	10.6
Weekly injection	0.7835 (0.1858)	0-1	(<0.0001)

Abbreviation : SD, standard deviation

*paired t-test

Table 3. Cost-effectiveness Analysis Result for Base case

	Cost (KW)	Incremental cost (KW)	QALY	Incremental QALY gained	Incremental cost/QALY gained (KW)
Daily injection	10,055,303	-	0.584	-	-
Weekly injection	14,116,114	4,060,811	0.784	0.200	20,304,055

Abbreviations : KW, Korean won; QALY, quality-adjusted life years

The reference weight for children with growth hormone deficiency for a base case analysis was 40 kg.

Table 4. Univariate Sensitivity Analysis Results

Variables	Data range	Incremental cost/QALY gained (KW)
Proposed price of weekly injection of growth hormone/year (KW)		
Proposed price×95%	13,410,309	16,775,026
Proposed price×105%	14,821,920	23,833,083
Utility		
Mean - SD	daily injection	0.385
	weekly injection	0.598
Mean + SD	daily injection	0.783
	weekly injection	0.970

Abbreviations : KW, Korean won; SD, standard deviation; QALY, quality-adjusted life years

Table 5. Scenario Analysis Results

	Cost (KW)	Incremental cost (KW)	QALY	incremental QALY gained	incremental cost /QALY gained
Best case*					
Daily injection	10,055,303	-	0.385	-	-
Weekly injection	13,410,309	3,355,005	0.598	0.213	15,751,198
Worst case†					
Daily injection	10,055,303	-	0.783	-	-
Weekly injection	14,821,920	4,766,617	0.970	0.187	25,489,929

Abbreviations: KW, Korean won; QALY, quality-adjusted life years.

*Best case is based on 95% of the proposed drug price for a weekly injection and mean utility value less one standard deviation for a daily and a weekly injection, respectively.

†Worst case is based on 105% of the proposed drug price for a weekly injection and mean utility value plus one standard deviation for a daily and a weekly injection, respectively.

비는 약 1,575만원이었다. 반대로, 점증적 비용-효용비를 극대화시켜 경제성을 극소화시키는 최악의 경우(worst case) 분석결과, 점증적 비용-효용비는 약 2,549만원이었다(Table 5). 이상, 민감도 분석결과는 기준분석의 점증적 비용-효용비 2,030만원/QALY에서 크게 벗어나지 않아 기준분석결과가 비교적 안정적임을 알 수 있다.

고찰

이 연구는 성장호르몬 결핍증 소아의 저성장증 치료에 사용되는 성장호르몬 주사요법의 개선된 제형이 가져다 주는 임상적 혜택과 경제적 가치를 평가하기 위해 실시되었다. 기존의 성장호르몬 주사제는 주 6-7회 매일 밤 자기 전 가정에서 피하주사를 맞게 되어 있다. 성장호르몬 주사요법은 연간 3-4 cm 추가성장을 가져다 주는 효과가 있으나, 매일 주사를 맞아야 하는 성장기 어린이는 육체적 고통과 심리적 부담감을 안게 된다⁴⁾. 또한, 매일 자녀에게 주사를 놓아야 하는 보호자 입장에서도 번거로움과 심리적 부담감이 적지 않으며, 여행이나 장기 외출 시 주사의 냉장 보관 및 운반이 어려우며, 가족 외 타인의 시선을 피하여 주사를 놓는 심리적 부담감 등이 있다.

이상과 같은 매일 주사 제형의 불편감과 단점을 보완하고자 매일 주사 대신 주1회 주사로 동일한 성장효과와 안전성을 확보할 수 있는 성장호르몬 서방형 주사제형이 개발되었다. 기존의 매일 주사 제형에 비해 안전성과 효과의 개선 없이 오로지 주사 빈도만을 감소시키는 서방형 주사 제형의 장점은 직접적인 진료비 감소로 이어지는 것이 아니어서 보험자 관점에서는 그 가치가 크게 느껴지지 않을 수도 있다. 그러나 매일 주사 바늘을 피부에 꽂아야 하는 어린 아이들과 자녀의 몸에 직접 주사 바늘을 꽂는 보호자의 입장에서 주사 횟수를 1/6으로 줄일 수 있는 서방형 주사제형은 매우 큰 의미를 가질 것으로 판단된다. 실제로 이 연구에서 시각화척도에 의해 조사한 결과, 현재 매일 주사제를 맞는 환자의 삶의 질은 불과 정상인의 약 58%밖에 되지 않는 것으로 느끼

고 있으며, 주 1회 주사제로 전환할 경우 삶의 질은 정상인의 약 78%로 개선될 가능성이 있는 것으로 예상하고 있다. 따라서, 주 1회 주사제형의 투약 빈도 감소효과는 환아와 보호자에게 매우 큰 가치로 인식되고 있음을 알 수 있다.

이 연구에서는 이러한 주1회 주사제형의 삶의 질 개선효과를 임상적 가치로 판단하여 이에 대한 경제적 가치를 평가하기 위해 비용-효용 분석을 시도하였다. 그 결과, 매일 주사제와 비교한 주1회 주사제의 점증적 효용은 0.20 QALY (quality-adjusted life years, 질보정 수명), 연간 점증적 비용은 약 406만원이었다. 이를 이용하여 계산한 점증적 비용-효용비는 base case의 경우 2,030만원이며, 시나리오 분석결과 최소 1,575만원에서 최대 2,549만원이었다. 즉, 주1회 주사제는 매일 주사제에 비해 삶의 질을 향상시키는 효과가 있는 대신 연간 의약품비 약 406만원이 추가적으로 발생한다. 혹은 주1회 주사제를 투약할 경우 정상인의 삶의 질 1년을 획득하기 위해 매일 주사제에 비해 평균적으로 2,030만원의 추가 비용이 발생한다. 만일, 대체가능한 기존 약과 비교한 신약에 대한 점증적 비용-효용비 임계치(threshold)가 2,030만원 이상이거나, 완벽한 건강상태 1년을 추가적으로 획득하기 위해 추가비용을 2,030만원 이상 지불할 의사가 있을 경우, 성장호르몬 매일 주사제와 비교한 주1회 주사제는 경제성이 우수한 것으로 해석될 수 있다.

기존 약의 제한점을 개선하고자 개발된 신약은 신약개발에 소요된 연구 개발비에 대한 보상으로 기존 약에 비해 높은 약가를 책정하고자 한다. 따라서, 일반적으로 기존 약에 비해 수월한 임상효과를 갖는 신약의 임상효과를 누리기 위해서는 추가비용이 발생한다. 추가적 임상효과 혜택을 누리면서 동시에 총 비용도 감소하는, 소위, 'dominant case'는 실제로 매우 드물게 나타나는 현상이다. 따라서, 추가적 임상효과를 누리기 위해 추가적으로 부담해야 하는 비용이 우리 사회가 지불할 의사가 있는 한도 내의 비용일 경우, 우리는 그 약제가 '비용-효과적이다' 혹은 '경제성이 우수하다'라는 해석을 하게 된다^{11, 12)}.

이러한 해석이 과학적이고 객관적이며 일관성이 있기 위해 그

동안 의약품경제성평가를 수행한 학자들은 공통적으로 수용되는 ‘점증적 비용-효과비 임계값(incremental cost-effectiveness threshold)’ 혹은 ‘점증적 비용-효용비 임계값’을 개발하고자 시도해 왔다¹³⁾. 이론적으로 ‘점증적 비용-효과비 임계값’은 해당 약제를 지불하는 보건의료체계의 경제적 지불능력과 건강에 대한 그 사회의 가치 및 선호도에 의해 영향을 받는다¹³⁾. 그 동안 제안되었던 ‘점증적 비용-효과비 임계값’의 자료출처는 크게 4가지로 구분 된다: 첫째, 특정 연구자 혹은 기관에 의해 제시된 값, 둘째, 선행 경제성평가연구에서 제시된 값, 셋째, 보건의료가 아닌 다른 분야(예: 환경, 교통 등)에서 제시된 값, 넷째, 선행의사결정에 사용된 값¹³⁾. 각 자료출처에 따라 혹은 연구자에 따라 임계값을 도출하는 방법과 이론적 배경이 달라, 현재까지 통용되는 임계값이 존재하지는 않는다. 또한, 각 국가마다 지불능력, 건강에 대한 국민들의 가치 및 선호도, 보건의료를 둘러싼 정치사회적 환경 등이 달라 외국의 의사결정에서 사용하고 있는 임계값을 우리나라에 직접 적용하는 데는 한계가 있다. 우리나라는 의약품경제성평가결과에 대해 현재 통용되는 ‘점증적 비용-효과비 임계값’이 존재하고 있지 않은 실정이다. 그러나, 해당 의약품의 경제성평가결과에 대한 객관적인 자원배분 의사결정이 이루어지기 위해서는 특정 임계값을 기준으로 한 분석결과해석이 필수적이다. 따라서, 이 연구에서는 그 동안 제시된 ‘점증적 비용-효과비 임계값’ 중 비교적 객관성 있는 기관인 세계보건기구(WHO)에서 제시한 임계값을 기준으로 연구결과의 해석을 시도하였다. 2002년 WHO 보고서에 의하면 ‘1 DALY(disability-adjusted year)를 피하는데 혹은 1 QALY(quality-adjusted life year)를 획득하는 데 요구되는 추가비용이 그 나라의 1인당 GDP(gross domestic product)의 3배 보다 적을 경우 그 의료서비스는 경제성이 우한 것으로(혹은 그 의료서비스에 자원을 배분할 가치가 있는 것으로)’ 정의하고 있다¹⁴⁾. 2007년 우리나라의 1인당 GDP는 1,863만원이므로 (한국은행 경제통계 시스템), WHO 보고서에 의한 ‘점증적 비용-효용비 임계값’은 약 5,589만원이 된다(=1인당 GDP*3). 따라서, Base case를 대상으로 분석한 주1회 주사제의 점증적 비용-효용비는 약 2,030만원으로 WHO 기준인 5,589만원보다 적어 비용-효과적인 것으로 해석될 수 있다. 혹은, WHO 임계값을 적용하지 않더라도, base case 및 시나리오 분석결과에서 제시하는 ICUR (약 1,575-2,549만원)은 우리나라 1인당 GDP의 0.85-1.37배 범위 내에 있으므로 매우 안정적으로 비용-효과성이 있는 것으로 결론짓는데 무리가 없을 것으로 판단된다.

그러나, GDP 대비 점증적 비용-효용비에 대한 해석은 개별 환자 입장에서는 다를 수 있다. 환자 개인의 입장에서는 주1회 주사제가 유용하고 간편한 치료임에도 불구하고 추가 비용 부담으로 인해 주1회 주사제에 대한 접근성이 떨어질 가능성도 있다. 따라서, 환자들이 신약의 임상적 유효성의 혜택을 누리기 위해서는 환자의 접근성을 유지할 수 있는 적정 가격에 대한 고려가 필요한 것으로 사료된다.

주사제에서 경구제로 혹은 경구제에서 패취제로의 투약방법 변경, 일 3회 투약에서 1회 투약하는 서방형 제형으로의 변경 등은 환자의 투약편의성을 증가시켜 투약순응도 개선효과를 갖는다¹⁵⁾. 투약 순응도 향상이 치료효과 개선을 가져오는 데는 의심의 여지가 없으나, 경제적으로도 긍정적 효과가 있을지에 대해서는 단순한 결론이 쉽지 않다. 특히, 기존약과 비교한 신약의 임상적 수월성이 투약방법 및 제형변경으로 인한 투약순응도 개선이며, 이에 근거하여 신약의 가치를 평가하고 더 나아가 보험급여결정 등과 같은 의사결정을 해야 할 경우, 투약 순응도 개선으로 인한 경제적 효과에 대한 객관적인 자료가 요구될 것이다. 2008년 Muszbek 등¹⁶⁾은 심혈관질환 및 관련 질환(고혈압, 고지혈증, 당뇨, 심부전)의 치료제에 있어서 투약순응도 개선의 경제적 효과에 대한 선행문헌에 대한 체계적 문헌고찰을 하였다. 그 결과, 일반적으로 투약 순응도 향상은 의약품비의 증가를 가져오나, 치료 효과 개선으로 인해 궁극적으로 의료 이용을 줄여 전체적인 진료비의 감소를 가져오는 긍정적인 경제적 효과가 있는 것으로 결론짓고 있다¹⁶⁾. 따라서, 성장호르몬 주사요법에서도 매일 주사 제형에서 주1회 주사제형으로 전환할 경우 투약순응도가 향상되어 치료효과가 개선되고 궁극적으로 성장호르몬 결핍증으로 인한 추가적인 진료비 감소를 가져오는 장기적 효과가 있을 것으로 기대한다.

최근 우리나라는 의약품의 효율적 사용을 위해 의약품경제성평가를 적극적으로 도입하고 있다. 그러나 의약품경제성평가연구를 시행하는데 필수적인 기초자료, 예컨대, 역학, 비용, 효용 등의 대부분을 외국의 자료에 의존하는 실정이라 국내의 상황을 정확히 반영하는 연구가 이루어지지 못하는 제한점이 있다. 특히, 비용이나 역학변수는 상대적으로 국내자료를 사용하는 경향이 있는 반면, 효용값은 미국 등 서구의 인구집단을 대상으로 측정된 값을 그대로 적용하는 문제점이 있어 왔다. 이 연구에서는 국내에서 성장호르몬 결핍증 소아 환자 치료를 가장 많이 하는 2개 대학병원에서 적어도 3개월 이상 성장호르몬 매일 주사제 투약을 해온 어린이의 보호자를 대상으로 성장호르몬 주사제 투약에 따른 삶의 질에 대한 효용을 VAS에 의해 측정하였다. 따라서, 국내 환자를 대상으로 효용 자료를 생성하여 사용한 연구로서 의의가 있는 것으로 판단된다.

효용 측정방법 중 VAS는 가장 폭넓게 사용되는 방법으로서, 다양한 환경에서 쉽게 사용할 수 있으며, 질문에 대한 응답자의 이해가 쉽고, 통계처리가 비교적 용이한 장점이 있다^{10, 17, 18)}. 그러나, 정밀도가 떨어져 시간교환법이나(time trade-off method, TTO) standard gamble method (SG)에 의한 측정이 더 우수한 방법으로 인식되고 있다. 즉, VAS에 의한 효용측정은 단순히 해당 건강상태를 죽음(0점)과 최상의 정상 건강상태(1점 혹은 100점)의 범위에서 한 지점으로 표현하는 방법이다. 이에 반해, TTO에 의한 효용측정은 해당 건강상태와 죽음 중 한 가지를 선택하는 과정이 반영되고, SG는 해당 건강상태와 죽음의 확률이 반영된 상태에서 한 가지를 선택하므로 상대적인 가치 표현이

VAS에 비해 정확히 이루어지는 것으로 해석되고 있다¹⁹⁾. 그러나, TTO 혹은 SG에 의한 효용측정방법은 응답자 스스로 설문에 응답하기 어려운 질문 방법이므로 면접원의 도움을 동반한 1:1 면접 조사가 적합한 방법이다. 이 연구의 설문대상자인 성장호르몬 주사요법을 받는 환자의 경우, 일반적으로 2-3개월에 한 번씩 성장호르몬제 처방을 받기 위해 병원에 내원하므로 병원에 내원한 환자를 대상으로 면접조사를 실시할 경우 설문대상자를 확보하기 위해 수개월의 시간이 걸리는 문제점이 있다. 따라서, 이 연구에서는 연구의 효율성을 고려하여 환자들이 병원을 내원할 때까지 기다리지 않고 인터넷을 이용하여 환자 스스로 응답하는 자기기입식 설문 조사를 수행하였으며, 면접원의 도움 없이 자기기입식 설문이 가능한 VAS에 의해 효용을 측정하였다.

이 연구는 다음과 같은 제한점을 가지고 있다. 첫째, 이 연구는 서울소재 2개 종합병원의 소아내분비내과에서 성장호르몬결핍증 치료를 위해 성장호르몬 주사요법을 받는 환자를 대상으로 성장호르몬 주사제의 효용을 설문조사하였다. 이들 환자는 전국의 소아 성장호르몬 결핍증 환자를 대표하지 못하고 서울 지역에 국한되어 있으므로 제한된 대표성을 가지고 있다. 둘째, 주1회 주사제의 미투약 빈도 감소효과를 성장효과로 연계하여 추계하지 못한 제한점이 있다. 미투약 빈도가 감소되면 즉, 투약 순응도가 개선되면 치료효과가 극대화 되어 매일 주사제 요법에 비해 추가적인 성장크기가 더 커질 것이다. 그러나, 이에 대한 정확한 추계가 가능하기 위해서는 투약순응도 및 투약순응도와 성장효과의 연관성에 대한 기초자료가 필요하나, 이 연구에서는 이러한 기초자료의 부재로 투약순응도 개선에 따른 성장효과를 추계하지 못한 제한점이 있다. 셋째, 이 연구의 설문조사는 환자의 보호자를 대상으로 하였으며, 보호자에게 원 질환 유형을 질문하지 않았고 별도로 환자별 의무기록조사를 하지 않았다. 따라서, 대상자가 GHD 환자라는 것 외에 보다 자세한 원 질환의 조사가 되지 않았다. 만일 원 질환 유형에 따라 매일 주사제와 주1회 주사제 투여에 대한 삶의 질이 달라질 수 있다면, subgroup analysis가 필요할 것이며 이를 시행하지 못한 것은 연구의 제한점이 될 수 있다고 사료된다.

결론적으로, 위와 같은 연구결과, 소아성장호르몬 매일 주사제형에서 주1회 주사제형으로 전환할 경우 점증적 효용은 +0.200 혹은 +34.25% 개선되는 것으로 예측된다. 따라서, 주1회 주사제형의 투약 빈도 감소효과는 환아와 보호자에게 매우 큰 가치로 인식되고 있음을 알 수 있다. 매일 주사제와 비교한 주1회 주사제의 점증적 비용-효용비를 계산한 결과, base case 분석은 2,034만원/QALY이다. 이는 우리 나라 1인당 GDP의 1.09 배로 일반적으로 적용되는 ICUR 임계값 범위 내에 있는 것으로 판단되어 주1회 주사제형의 경제성이 우수한 것으로 해석될 수 있다.

목적: 소아 성장호르몬결핍증의 저신장 치료에 사용되는 성장호르몬 생물학적 제제인 서방형 주사제의 비용-효과성을 사회적 관점에서 기존 매일 주사제와 비교하여 평가하고자 한다.

방법: 성장 호르몬 치료를 받는 환아를 대상으로 시각화 척도 방법에 의해 건강 관련 효용을 측정하였다. 2008년 7월, 이 연구에 참여한 2개 병원에서 저성장증 치료를 받고 있는 149명의 환아 보호자에게 매일 주사제에 대한 효용과 주 1회 주사제를 사용할 경우 기대되는 효용을 인터넷을 통해 설문조사 하였다. 성장호르몬 주사요법 중 매일 주사제와 주 1회 주사제 투여에 소요되는 직간접 비용은 차이가 없으므로, 두 제형의 의약품비만을 비교하였다.

결과: 매일 주사제에서 주 1회 주사제로 전환할 경우 예상되는 효용값은 0.584에서 0.784로 증가하며, 연평균 추가비용은 4,060,811원이 발생한다. 점증적 비용-효용비는 20,304,555원/QALY (quality-adjusted life year gained)로 계산되었다. 시나리오 분석 결과, 점증적 비용-효용비는 최소 15,751,198원/QALY에서 최대 25,489,929원/QALY이다.

결론: Base case 및 시나리오 분석결과에서 제시하는 점증적 비용-효용비는 우리 나라 1인당 GDP의 0.85-1.37배 범위 내에 있으므로 매우 안정적으로 비용-효과성이 있는 것으로 판단된다. 따라서, 매일 주사제에서 주1회 주사제로의 투약방법 변경은 비용-효과적이라 할 수 있으며, 주 1회 주사제가 추가 비용을 부담하더라도 경제성이 우수하다고 결론지을 수 있다.

References

- 1) Kim YI, Kim ES, Son JG. Human growth hormone. Seoul : Korea Institute of Science and Technology Information, 2002.
- 2) Grumbach MM. Growth hormone therapy and the short end of the stick. N Eng J Med 1988;319:238-41.
- 3) Yang SW. Management of children with short stature. J Korean Endocr Soc 2003;18:561-70.
- 4) Silverman BL, Blethen SL, Reiter EO, Attie KM, Neuwirth RB, Ford KM. A long-acting human growth hormone (Nutropin Depot): efficacy and safety following two years of treatment in children with growth hormone deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15 Suppl 2:715-22.
- 5) Lee BC, Ko CW, Kim DH, Yang SW, Yoo HW, Chung WY. Clinical effects of E cole derived authentic recombinant human growth hormone(DA-3002) in children with growth hormone deficiency. J Korean Endocr Soc 1998;13:526-35.
- 6) Bakker B, Rosenfeld RG. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. Endocr Pract 2008;14:143-54.
- 7) Chiarelli F, Veimo D, Tauber M, Langham S, Dumas H, Johansson L, et al. Observations of non-adherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. Clin Ther 2008;30:307-16.
- 8) LG Life Science. An open-label, active controlled, randomized, parallel-group, multi-centre study to assess efficacy and safety after 6 months-administration of SR-hGH (sus-

요 약

- tained-release human growth hormone) 0.5 mg/kg/wk and Eutropin inj.(immediate-release human growth hormone) 0.21 mg/kg/wk to improve the growth failure in pre-pubertal children with growth hormone deficiency. 2007.
- 9) Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Ch 6. Cost-Utility Analysis. In: *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. New York. Oxford University Press, 2005a:147.
 - 10) Lim SJ, Kang HY, Kang YJ, Lee BS, Park HM, Shin DH. Measuring utility for menopausal systems based on time trade-off and visual analogue scale methods. *Korean J of Health Policy & Administration* 2007;17:113-33.
 - 11) Jnsson B, Mavros P, Gerth WC, Kong SX, Eichler H. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health* 2004;7:518-28.
 - 12) Torrance GW, SiggelJE, Luce BR. Framing and designing the cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, Seigel JE, Ressel LB, Weinstein MC, eds., *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford, New York. Oxford University Press, 1996: 54.
 - 13) Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jonsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value in Health* 2004;7:518-28.
 - 14) World Health Organization. Choosing interventions that are cost effective (WHO-CHOICE). available at: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html. accessed on Dec. 18, 2008.
 - 15) Won JK, Markowski DJ, Sclar DA, Skaer TL. Utility of a sustained-release formulation for antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1993;7:519-22.
 - 16) Khan ZM, Keskinaslan A, Benedict A, Brixner D, Muszbek N. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. *Int J Clin Pract* 2008;62:338-51.
 - 17) Ferris DG, Miller MD. Measurement of subjective phenomena in primary care research: the Visual Analogue Scale. *The Fam Pract Res J* 1993;13:15-24.
 - 18) Philip BK. Parametric statistics for evaluation of the visual analog scale. *Anesth Analg* 1990;71:710.
 - 19) Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Ch 6. Cost-Utility Analysis. In: *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. New York. Oxford University Press, 2005b:151-3.

< Appendix 1 > Questionnaire

<성장호르몬 1일 1회 주사요법과 주 1회 주사요법에 대한 설문조사>

안녕하십니까?
 설문조사에 참여해 주셔서 대단히 감사합니다.
 연세대학교 의과대학(보건대학원) 과 서울대학교 의과대학은 성장호르몬 주사치료를 받고 있는 어린이의 보호자를 대상으로 설문조사를 실시하고 있습니다.

현재 성장호르몬 주사제는 소아에게 매일 주사하므로 성장기 아동들에게 육체적, 심리적 고통을 주고 주사를 놓는 보호자들도 심리적 부담감과 번거로움을 호소하고 있습니다.


이런 문제점을 개선하고자 치료효과와 부작용 면에서 매일 주사제와 동등하면서 매일 주사하지 않고 일주일에 1회만 주사하는 제품이 최근 개발되었습니다.

아래 제시한 ‘매일 주사제’와 ‘주1회 주사제’의 공통점과 차이점을 꼼꼼히 읽어 보시고 설문문항에 응답해 주십시오.

서방형 성장호르몬

☞ 서방형 성장호르몬 주사제는 기존의 매일 투여 하는 성장호르몬 주사를 **일주일에 한 번만 투여**해도 기존 제형과 동등한 성장효과를 가지며, 매일 방 투여하는 기존 제형의 불편함을 개선한 제품입니다.

▶ 제품사진과 특징



[제품사진]
 A. 서방형 성장호르몬
 B. 혼합액

- ✓ 일수일에 한 번 투여
- ✓ 주사 투여 시간 선택 가능
- ✓ 기존 제형과 동등한 성장 효과 (+3~4cm/year)

▶ 기존 제품과 신제품 비교

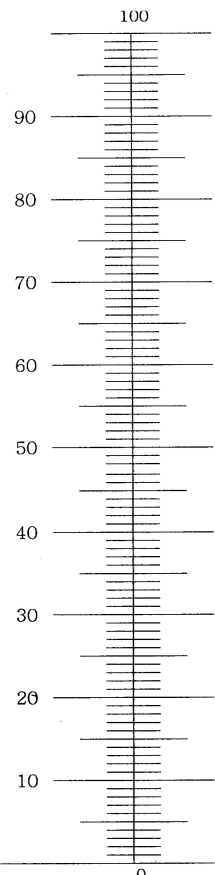
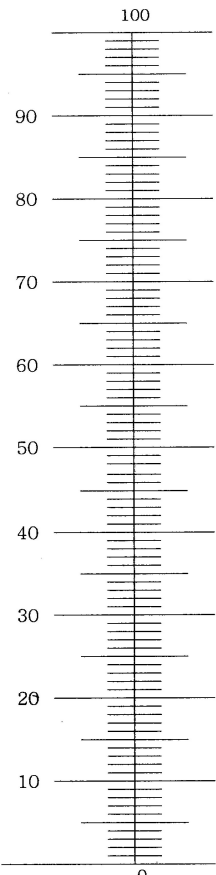
	매일 투여 제형 (기존 성장호르몬 제품)	주1회 투여 제형 (서방형 성장호르몬 제품)
차 이 점	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 주 6~7회 투여 ✓ 잠자기 전 투여 ✓ 희석액 : 물과 같은 성분 ✓ 희석시 세게 흔들면 거품생성 ✓ 주사 전후 차이 없음 ✓ 주사바늘굵기 30G(0.3mm) ✓ 1회 주사량: 약 1mL 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 주 1회 투여 ✓ 아무 때나 일정시간 투여 ✓ 희석액 : 기름과 같은 성분 ✓ 희석시 세게 흔들어도 무방 ✓ 주사후 만지면 약간 통증 느껴짐 ✓ 주사바늘굵기 26G(0.45mm) ✓ 1회 주사량: 약 1mL
배 려 점	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 최소 6개월 이상, 1년 정도 투여 ✓ 팔뚝, 허벅지, 배 등의 위치에 피하주사 ✓ 소아의 체중에 따른 용량과 가격 결정 ✓ 2~8℃ 냉장 보관 ✓ 주사제로서 동등한 성장효과 (1년 투여 시 3~4cm 추가 성장) ✓ 두통, 부종과 같은 가벼운 증상이 드물게 나타나기도 함 (수일내로 소실) 	

다음은 자녀 및 보호자의 일반적 사항을 묻는 질문입니다.

1. 자녀의 생년월일은? _____ 년 _____ 월 _____ 일
2. 자녀의 성별은? ① 남자 ② 여자
3. 자녀가 성장호르몬주사제 치료를 받은 기간은 총 얼마나 됩니까?
(중간에 치료를 쉬 적이 있다면 그 기간은 빼고 치료 받은 기간만 합산해 주십시오.)
약 _____ 년 _____ 개월
4. 자녀의 평소 건강상태는 어떻다고 생각하십니까?
 ① 매우 건강하다
 ② 건강한 편이다
 ③ 보통이다
 ④ 건강하지 않은 편이다
 ⑤ 전혀 건강하지 않다
5. 자녀가 출생 후 현재까지 질병으로 인해 병원에 입원한 횟수는? 총 _____ 회
6. 해당 자녀를 제외한 나머지 형제 수를 적어 주십시오 _____ 명
7. 설문조사에 응답하신 귀하는 자녀와 어떤 관계이십니까?
 ① 어머니 ② 아버지 ③ 할머니 ④ 할아버지 ⑤ 기타 _____
8. 귀하는 자녀에게 직접 성장호르몬조사를 맞추는 분이십니까?
 ① 예 ② 아니오
9. 귀하의 최종학력에 표시하십시오.
 ① 중졸이하 ② 고졸 ③ 대학중퇴 및 졸업 ④ 대학원 이상
10. 부모님 신장을 적어 주십시오: 아버지 _____cm 어머니 _____cm
11. 귀 가정의 월평균 소득은 얼마입니까?
 ① 300만원 미만 ② 300-400만원 미만
 ③ 400-500만원 미만 ④ 500-600만원 미만
 ⑤ 600-700만원 미만 ④ 700만원 이상

다음은 성장호르몬 주사제 투여로 인한 불편감이 **자녀의 삶의 질**에 미치는 영향을
알아보고자 하는 질문입니다.

정상적으로 건강한 상태(육체적, 정신적, 사회적 건강)의 사람이 누리는 삶의 질을 100점,
죽음 상태의 삶의 질을 0점으로 가정할 때,

<p>1. 현재처럼 매일 주사 맞아야 하는 불편감은 자녀의 삶의 질을 어느 정도 수준에 머물게 한다고 생각하십니까? 0~100 사이의 어느 위치에 해당하는지 아래 눈금자 위의 한곳에 선을 그어 표시하십시오</p>	<p>2. 만일 매일 주사제 대신 주1회 주사제로 바꾸어 맞게 될 경우의 불편감을 상상하실 때, 자녀의 삶의 질이 어느 정도 수준에 머물 것이라고 예상하십니까? 0~100 사이의 어느 위치에 해당하는지 아래 눈금자 위의 한곳에 선을 그어 표시하십시오</p>
<p style="text-align: center;">정상적인 건강한 상태</p> <p style="text-align: center;">100</p>  <p style="text-align: center;">0</p> <p style="text-align: center;">죽음</p>	<p style="text-align: center;">정상적인 건강한 상태</p> <p style="text-align: center;">100</p>  <p style="text-align: center;">0</p> <p style="text-align: center;">죽음</p>