대한한방소아과학회지 제35권 제2호(2021년 5월)
J Pediatr Korean Med. May, 2021;35(2):1-10
ISSN 2287-9463(Online), https://doi.org/10.7778/jpkm.2021.35.2.1

특발성 저신장의 경제성 평가 연구 경향 분석: 체계적 문헌고찰

이보람[1,*] · 권찬영[2] · 장수빈[3]

[1]한국한의학연구원 임상의학부, [2]동의대학교 한의과대학 신경정신과학교실,
[3]대구한의대학교 한의과대학 예방의학교실

Abstract

A Systematic Review of Economic Analysis on Idiopathic Short Stature

Lee Boram[1,*] · Kwon Chan-Young[2] · Jang Soobin[3]

[1]*Clinical Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine*
[2]*Department of Oriental Neuropsychiatry, Dong-eui University College of Korean Medicine*
[3]*Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Daegu Haany University*

Objectives

We aimed to examine health-related economic analysis of available interventions on idiopathic short stature (ISS).

Methods

Eight studies were reviewed from English, Korean, and Chinese databases which were published up to December 24, 2020. Effectiveness, utility, and cost data were extracted from the studies and descriptive analysis of the individual studies was conducted

Results

Five studies were chosen. In the two economic evaluation studies, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of growth hormone (GH) treatment was presented by performing cost-effectiveness analysis based on the deterministic decision tree approach for the GH and untreated group. Final adult height and direct medical costs were analyzed as effectiveness and cost outcomes. In 1 review article, an ICER of GH was presented based on systematic review on the effects of the GH treatment. In the two clinical trials, the effectiveness and cost of the 12 months Oriental medicine combination treatment were presented in comparison with the GH treatment alone. There were no literatures that provided utility data of available intervention on ISS.

Conclusions

The results of this study will be used as basic data for the economic analysis of Oriental medicine treatment on ISS in the future.

Key words: Idiopathic short stature, Economic evaluation, Cost-effectiveness analysis, Systematic review

Received: March 16, 2021 • **Revised**: May 18, 2021 • **Accepted**: May 21, 2021
***Corresponding Author**: Boram Lee
Clinical Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 1672 Yuseongdae-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34054, Republic of Korea
Tel: +82-42-223-4052, Fax: +82-42-223-2955, E-mail: qhfka9357@naver.com

ⓒ The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the tenus of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Ⅰ. Introduction

특발성 저신장 (idiopathic short stature)은 전신적, 내분비계, 영양 상의, 또는 염색체 이상 등이 없으면서 동일 연령, 성별, 인구에 해당하는 평균 신장의 -2 표준편차 (standard deviations, SDs) 미만인 경우를 의미한다[1]. 역학연구에 따르면, 저신장으로 의뢰된 전체 소아 중 특발성 저신장의 비율은 약 80%로 추정된다[2]. 특발성 저신장은 그 자체로 특히 소아와 청소년에서 낮은 신장으로 인한 감정적 문제를 야기할 수 있는 등, 사회심리적 및 사회경제적인 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다[3,4].

오늘날 특발성 저신장에 대한 치료로는 2003년 미국 식품의약국 (Food and Drug Administration, FDA)에서 유전자 재조합 사람성장호르몬 (recombinant human growth hormone, 이하 성장호르몬)의 사용을 승인한 이후[5], 성장호르몬 치료는 임상에서 주로 사용되고 있다. 하지만, 국내 조사결과에 따르면 성장호르몬 치료에 대한 만족도는 29.1%로 낮은 편이며[6], 성장호르몬 치료가 대상 아동의 삶의 질이나 자존감에 긍정적인 영향을 미치지 못한다는 연구 결과도 존재한다[7]. 또 중요한 것은 성장호르몬 치료의 비용은 전세계적으로 매우 높기 때문에 높은 경제적 부담을 야기한다는 것이다[8,9]. 따라서 특발성 저신장에 대해서 비용-효과적인 근거기반 치료가 필요한 상황이다.

한편, 경제성 평가는 비용과 결과를 고려하여, 여러 치료들을 비교분석 할 수 있게 해주며, 이를 통해 현재 사용가능한 치료 옵션들 중 최상의 선택을 확인하는데 도움이 된다[10]. 따라서 경제성 평가는 중재의 효능과 안전성뿐만 아니라, 건강기술 평가 영역에서 중요한 지표로 간주되고 있다. 하지만 아직까지 특발성 저신장에 대해 가용한 중재들을 경제성 평가 관점에서 포괄적으로 검토한 체계적 문헌고찰은 없는 상황이다.

따라서 저자들은 이 체계적 문헌고찰을 통해 특발성 저신장 치료에 사용되고 있는 중재에 대하여 건강-관련 경제성 평가 결과를 종합적으로 검토하고자 했다.

Ⅱ. Materials and methods

1. 검색 데이터베이스 및 검색 전략

검색 데이터베이스로는 체계적 문헌고찰의 핵심 데이터베이스인 Medline (via PubMed), EMBASE (via Elsevier) 및 Cochrane library에서 검색을 시행하였다. 또한 한의치료와 관련된 문헌을 수집하기 위하여 한국 데이터베이스인 전통의학정보포털 (Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 학술연구정보서비스 (Research Information Service System, RISS) 및 한국의학논문데이터베이스 (Korean Medical Database, KMbase)와 중국 데이터베이스인 中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)와 万方 (Wanfang data)을 추가로 검색하였다. 한 연구자 (BL)가 언어, 출판 상태와 관련없이 각 데이터베이스 검색을 수행하였으며, 검색일은 2020년 12월 24일이었다. 포괄적인 문헌 수집을 위해 체계적 문헌고찰 방법론 전문가와의 논의하에, 관련 문헌의 참고문헌과 clinicaltrials.gov와 같은 trial registry를 추가로 검색하였으며, 저널에 게재된 논문 외에 학회 초록집과 학위논문도 포함하였다. 인구집단인 "특발성 저신장"과 "경제성 평가"에 해당하는 검색어를 사용하였으며, Medline (via PubMed)에서는 ("idiopathic short stature"[TIAB] OR "Growth Disorders"[MH] OR "growth disorder*"[TIAB] OR "growth retardation"[TIAB] OR "short stature"[TIAB] OR Dwarfism[MH] OR Dwarfism[TIAB] OR "Failure to Thrive"[MH] OR "failure to thrive"[TIAB] OR "growth impairment"[TIAB]) AND ("Costs and Cost Analysis"[MH] OR "Cost-Benefit Analysis"[MH] OR "Economics, Pharmaceutical"[MH] OR economic*[TIAB] OR cost*[TIAB] OR price*[TIAB] OR pricing[TIAB] OR expenditure[TIAB] OR budget[TIAB] OR "Quality-Adjusted Life Years"[MH] OR "quality adjusted life year*"[TIAB] OR QALY*[TIAB] OR "quality adjusted life expectancy"[TIAB] OR "Markov model"[TIAB] OR "decision tree"[TIAB])를 검색어로 사용하였다. 또한 본 연구진은 연구 수행 전에 OSF registry (URL: https://osf.io/asqj2)에 연구 프로토콜을 등록하고, 국제 학술지에 프로토콜 논문을 게재하였으며[11], 이에 따라 본 연구를 수행하였다.

2. 문헌 선정, 제외 기준

1) **대상자 유형**: 연구대상 질환은 성별, 인종 제한 없이 신장이 동일 역연령, 성별 및 인구의 평균치에서 -2 SD 미만인 특발성 저신장 환자를 대상으로 하였다. 성장호르몬 결핍증 등 저신장을 유발할 수 있는 기질적 질환을 가진 환자를 대상으로 한 연구는 제외하였다.

2) **중재 유형**: 중재의 종류에는 제한을 두지 않아 성장호르몬 주사제 등의 기존 의학적 치료와 한약, 침 등의 한의치료를 모두 포함하였다.

3) **결과지표**: 특발성 저신장 환자에서 특정 중재의 비용, 효과 등 경제성과 관련된 정보를 제공한 논문은 모두 포함하였다. 즉, 엄밀한 의미의 경제성 평가가 수행되지 않았더라도, 특정 중재의 효과와 비용에 대한 정보를 함께 제공한 경우, 본 연구에 포함하였다. 결과지표로는 효과 자료 (성인 키, 성인 예측 키, 키 변화, 성장호르몬 수치 등), 효용 자료 (European Quality of Life Five Dimension scale, EQ-5D 등), 비용 자료를 분석대상으로 하였다.

4) **연구 설계**: 연구 설계에는 제한을 두지 않았다.

전문 (full-text)을 확보할 수 없는 논문의 경우, 배제하였다.

3. 문헌 선별, 자료 추출 및 분석

각 데이터베이스에서 검색된 문헌을 EndNote X8 (Clarivate Analytics, Philadelphia, USA)로 반입하였으며, 중복 문헌을 제거한 후 검색된 문헌의 제목 및 초록 검토를 통해 1차로 문헌을 선별하였다. 이후 1차로 포함된 문헌을 대상으로 전문을 확보하여 최종 선정 문헌을 확정하였다.

포함된 문헌으로부터 연구 설계에 따라 저자, 출판 연도, 출판 국가, 연구 환경, 표본 수, 연령 등 인구집단의 세부사항, 치료군 및 대조군 중재의 세부사항, 경제성 평가 모델링, 경제성 평가 방법 (비용-최소화 분석, 비용-편익 분석, 비용-효과 분석, 비용-효용 분석 등), 관점, 효과, 효용 및 비용 데이터, 비용-효과 추정 및 민감도 분석 등 경제성 평가 결과에 대한 정보를 Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, Redmond, USA)을 사용하여 추출하였다. 포함된 연구들의 중재, 경제성 평가 방법 등의 높은 이질성으로 인하여 정량적 합성은 수행하지 않았으며, 개별 연구를 기술적으로 분석하였다.

문헌 선별, 자료 추출 및 분석은 연구자 2인 (BL, CYK)에 의해 독립적으로 수행되었으며, 연구자 간 이견이 있는 경우, 제 3의 연구자 (SJ)와의 토론에 의하여 합의에 도달하였다.

Ⅲ. Results

1. 문헌 선정 결과

총 8,282개의 문헌이 검색되었으며, 관련 문헌의 참고문헌 검토를 통해 1편이 추가되었다. 중복된 문헌 제거 후, 6,809개 문헌의 제목 및 초록 검토를 통해 41편을 선별하였으며, 전문 검토 결과 특발성 저신장과 관련 없는 문헌 2편, 경제성 평가와 관련 없는 문헌 34편을 제외하여 최종적으로 5편의 문헌이 본 연구에 포함되었다 (Fig. 1).

2. 포함된 문헌의 일반적 특성

포함된 5편의 문헌 중 2편[12,13]은 특발성 저신장에 대한 성장호르몬 치료의 경제성 평가 연구였으며, 이외 종설 1편[8]과 임상시험 2편 (무작위배정 비교 임상시험 1편[14], 비무작위배정 비교 임상시험 1편[15])의 경우, 엄밀한 의미의 경제성 평가를 수행하지는 않았으나 특발성 저신장 대상 성장호르몬 치료 및 한의치료의 비용 및 효과 결과를 모두 제시하였기 때문에 본 연구에 포함되었다. 포함된 연구들의 출판 국가로는 중국 2편[14,15], 영국 1편[12], 미국 1편[13], 이탈리아 1편[8]이었다. 3편[8,12,13]의 연구에서 성장호르몬 치료의 비용 및 효과 지표를 제시하였으며, 2편[14,15]의 연구에서는 한의치료의 비용 및 효과 지표를 제시하였다.

3. 포함된 경제성 평가 연구의 특성 (Table 1)

1) 중재 및 대조군

포함된 2편[12,13]의 경제성 평가 연구는 모두 성장호르몬 치료와 무처치군인 growth monitoring을 비교하였다. 특히 Bryant 등[12]은 체계적 문헌고찰 방법론을 사용하여 선행 문헌에 따라 성장호르몬 주사제 용량, 치료기간, 치료 비용 등이 상이한 2가지 시나리오를 중재

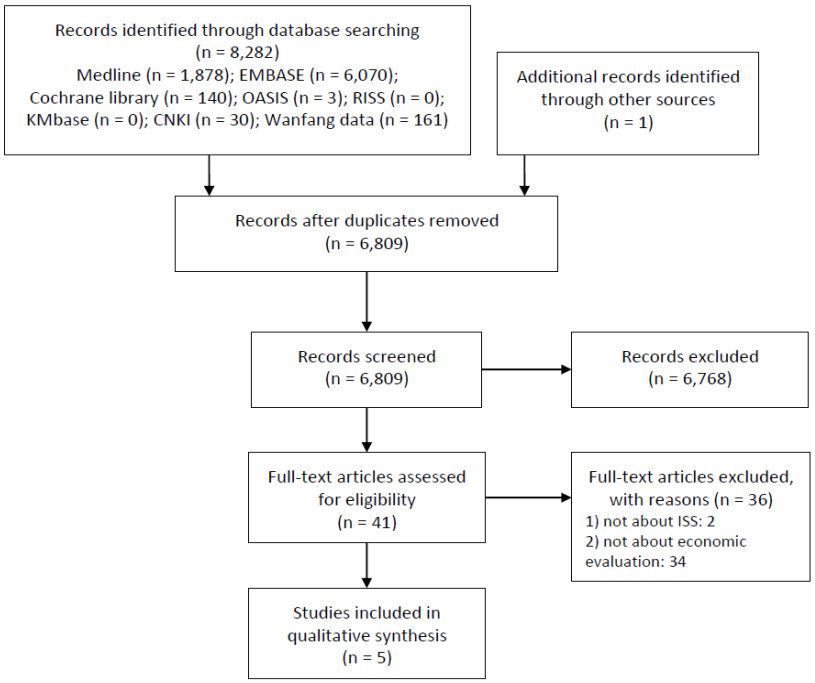

Figure 1. A flow diagram of the literature screening and selection processes

CNKI, China National Knowledge Infrastructure; ISS, Idiopathic Short Stature; KMbase, Korean Medical Database; OASIS, Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System; RISS, Research Information Service System

및 대조군으로 설정하고 각각에 대하여 경제성 평가를 수행하였다. Lee 등[13]은 growth monitoring에 포함되는 health care events로 연 1회 소아 내분비 전문의 진료 및 골연령 방사선 사진 촬영으로 설정하였으며, 성장호르몬 치료에 포함되는 health care events로는 성장호르몬 치료와 더불어 연 3회 소아 내분비 전문의 진료와 연 1회 골연령 방사선 사진 촬영, 갑상선 기능 검사 및 인슐린-유사 성장인자1 측정으로 설정하였다.

2) 연구 디자인

2편[12,13]의 문헌 모두에서 연구디자인으로 비용-효과 분석을 수행하였다.

3) 연구 모델

2편[12,13] 모두 deterministic decision tree approach를 기반으로 수행되었다.

4) 분석 관점

Bryant 등[12]은 National Health Service and Personal Social Services 관점에 따라 분석하였으며, 여기에는 병원 치료, 지역 사회 기반 의료, 지역 사회 기반 사회 치료 및 약제비 등이 포함된다. Lee 등[13]은 Health care payer 관점에 따라 분석하였다.

5) 효과 및 비용 지표

2편[12,13] 모두 최종 성인 키를 효과 지표로 제시하였으며, 효용을 제시한 문헌은 없었다. 또한 2편[12,13] 모두 약제비, 진료비 및 검사비를 포함한 직접 의료 비용만을 분석하였고, 교통비용 등의 비의료비용과 생산성 손실 비용 등은 분석하지 않았다. 화폐 단위로는 Bryant 등[12]은 파운드 (£), Lee 등[13]은 달러 ($)를 사용하였다.

6) 비용-효과 추정

이상에서 효과 및 비용 추정치를 결합하여 growth monitoring에 대비한 성장호르몬 치료의 점증적 비용-효과비 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)를 제시하였다.

7) 결과

Bryant 등[12]의 연구 결과에서 특발성 저신장에 대하여 성장호르몬 치료는 시나리오에 따라 cm 당 £13,498 및 £27,202의 ICER 값을, Lee 등[13]의 연구 결과에서는 inch 당 $52,634의 ICER 값을 보고했다.

8) 기타

미래에 발생하는 효과 및 비용을 현재 가치로 평가하기 위해 할인율 적용시, Bryant 등[12]은 효과는 연간 1.5%, 비용은 연간 6%를 적용하였으며, Lee 등[13]은 효과와 비용 모두 3%의 할인율을 적용하였다. 이는 국내 심평원 의약품 경제성 평가 지침이 효과 및 비용 결과 모두 할인율을 연간 5%로 적용하고, 0%, 3%, 7.5%의 할인율 적용 결과를 민감도 분석을 통해 제시하는 것과 상이한 결과이다. 또한 Bryant 등[12]은 치료기간, 탈락률, 성장호르몬 주사제 용량 등에 따라 민감도 분석을 수행하였으며, Lee 등[13]은 치료 효과, 치료기간, 성장호르몬 주사제 용량, 성장 가변성에 따라 확률적 민감도 분석을 수행하였다.

4. 포함된 종설 문헌의 특성 (Table 1)

Deodati 등[8]은 특발성 저신장에 대한 성장호르몬 치료의 효과에 대하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 3편의 무작위배정 비교 임상시험과 7편의 비무작위배정 비교 임상시험을 포함하여 분석하였으며, 메타분석을 수행한 결과 성장호르몬 치료를 5.4년간 시행했을 때, 치료군과 비치료군의 성인 키 효과 차이는 대략 4 cm로 산출되었다. 연간 평균 성장호르몬 치료 비용이 €20,000을 고려했을 때, 성장호르몬 치료의 비치료군 대비 ICER는 €27,000 (per cm)로 산출되었다.

5. 포함된 임상시험 문헌의 특성 (Table 1)

특발성 저신장 인구집단을 대상으로 한의치료의 효과를 측정하는 임상시험에서, 대조군 대비 한의치료의 효과 및 비용 데이터를 명시한 임상시험은 2편[14,15]이었으며, 각각 1개의 병원에서 수행되었다.

Li[15]는 155명의 특발성 저신장 대상자를 학령전기 (3-7세) 44명, 학령기 (7-13세) 61명, 청소년기 (13-16세) 50명으로 구분한 후, 각 시기에 따라 한약치료, 지압 및 일상관리를 제공하는 한의복합치료군, 성장호르몬 치료군, 무처치군으로 배정하였다. 12개월간의 치료 후, 각 시기별로 치료 효과 및 비용 자료를 제시하였다. 효과 지표로는 연간 키 변화를 제시하였으며, 학령전기에서 한의복합치료군 (15명)은 연간 8.9 ± 1.6 cm (평균 ± 표준편차), 성장호르몬 치료군 (15명)은 7.6 ± 1.3 cm, 무처치군 (14명)은 3.1 ± 0.5 cm 성장하였다. 학령기에서 한의복합치료군 (20명)은 연간 8.7 ± 2.3 cm, 성장호르몬 치료군 (21명)은 7.6 ± 1.5 cm, 무처치군 (20명)은 3.4 ± 0.6 cm 성장하였고, 청소년기에서 한의복합치료군 (17명)은 연간 6.9 ± 1.6 cm, 성장호르몬 치료군 (17명)은 6.3 ± 1.2 cm, 무처치군 (16명)은 3.1 ± 0.8 cm 성장하였다. 모든 시기에서 한의복합치료군이 성장호르몬 치료군 및 무처치군에 비하여 연간 키 변화가 유의하게 증가하였다. 비용 화폐단위는 위안 (¥)으로 제시하였으며, 비용 항목으로 무엇을 포함하였는지에 대해서는 언급되지 않았으나, 무처치군의 비용 데이터가 제시되지 않은 것으로 보아 약제비, 진료비 및 검사비 등 직접 의료비용만을 산출한 것으로 추정된다. 학령전기에는 한의복합치료군 비용이 8,708.9 ± 0.0 위안, 성장호르몬 치료군 비용이 9,824.3 ± 1231.9 위안, 학령기에는 한의복합치료군은 11,238.4 ± 0.0 위안, 성장호르몬 치료군은 23,060.7 ± 3,888.2 위안, 청소년기에는 한의복합치료군은 18,832.1 ± 0.0 위안, 성장호르몬 치료군은 36,770.7 ± 3,457.5 위안으로 제시되었으며, 한의복합치료군에서 유의하게 적었다.

Zhang[14]은 60명의 脾腎兩虛형 특발성 저신장 대상자를 한양방복합치료군 및 성장호르몬 치료군으로 30명씩 무작위배정하였다. 한양방복합치료군의 경우 한약을 2개월간 투약하고, 한약 중단 후 10개월간 성장호르몬 치료를 하였으며, 성장호르몬 치료군의 경우 12개월간 성장호르몬 치료를 시행하였다. 효과 지표로는 연간 키 변화와 이에 따른 총유효율을 제시하였다. 한양방복합치료군의 연간 키 변화는 10.55 ± 2.60 cm, 총유효율은 96.67% (29/30)이었고, 성장호르몬 치료군의 연간 키 변화는 10.18 ± 1.74 cm, 총유효율은 93.33% (28/30)이었다. 두 군간 효과 지표의 유의한 차이는 없었다. 비용 화폐단위는 위안 (¥)으로 제시하였으며, 한양방복합치료군의 비용은 36,121.60 ± 13,054.07 위안, 성장호르몬 치료군의 비용은 43,850 ± 16,101.63 위안이었고, 한양방복합치료군에서 유의하게 적었다.

Table 1. Summary of the Included Studies

First author (year)	Study design	Model / Perspective	Population	(A) Intervention	(B) Comparison	Effectiveness outcome	Cost outcome	Results	Sensitivity analysis
Bryant (2002)	Cost-effectiveness analysis	Deterministic decision tree approach	60% males, aged 10 yr	GH treatment -drug dose: 0.35 mg/kg/wk -treatment period: 6 yr -final height gain: 7.5 cm -mean total cost: £70,674 -drop-out rate: 29%	No GH treatment (growth monitoring) -mean total cost: £1,440 -drop-out rate: 30%	Final adult height -discounting rate: 1.5%	Direct medical costs (pharmacy costs, physician costs and laboratory and radiologic costs) -discounting rate: 6%	-mean height gain per patient: 5.13 cm -mean incremental total cost per patient: £69,234 -ICER: £13.498 per cm (£4,295-134,978)	-Scenario A: length of treatment varying between 5 and 12 yrs -Scenario B: drop-out rate varying between 0 and 20% -Scenario C: drug dose based on age- and sex-related weight at the 9th percentile
		NHS and Personal Social Services		GH treatment -drug dose: 0.233 mg/kg/wk -treatment period: 7 yr -final height gain: 2.68 cm -mean total cost: £51,023 -drop-out rate: 29%	No GH treatment (growth monitoring) -mean total cost: £1,535 -drop-out rate: 30%			-mean height gain per patient: 1.82 cm -mean incremental total cost per patient: £49,488 -ICER: £27,202 per cm (£8,096-272,019)	
Lee (2006)	Cost-effectiveness analysis	Deterministic decision tree approach	Male, aged 10 yr	GH treatment -drug dose: 0.37 mg/kg/wk -treatment period: 5 yr -final height gain: 2.8 inch -mean total cost: $100,207 -drop-out rate: 30%	No GH treatment (growth monitoring) -mean total cost: $248 -drop-out rate: 30%	Final adult height -discounting rate: 3%	Direct medical costs (pharmacy costs, physician costs and laboratory and radiologic costs) -discounting rate: 3%	-mean height gain per patient: 1.9 inch -mean incremental total cost per patient: $99,959 -ICER: $52,634 per inch	-Lower and higher efficacy -Low and standard GH dosage -7 yr (aged 8-15 yr) and 10 yr (aged 5-15 yr) treatment period -Probabilistic % (50, 30, and 10) of variance due to growth variability
		Health care payer							
Deodati (2011)	Systematic review	NA	NA	GH treatment -treatment period: 5.4 yr -mean annual cost: 20,000	No GH treatment (growth monitoring)	Final adult height	NR	-mean height gain per patient: 4 cm -mean incremental total cost per patient: NR -ICER: 27,000 per cm	NR
Li (2012)	CCT	NA	Preschool (3-7 yr) (A) N=15, (B1) N=15, (B2) N=14 School age (7-13 yr) (A) N=20, (B1) N=21, (B2) N=20 Puberty (13-16 yr) (A) N=17, (B1) N=17, (B2) N=16	(1) Herbal medicine (免煎顆粒) *Cervi Cornus Colla* 6 g, *Testudinis Chinemis Plastrum et Carapax* 6 g, *Schisandrae Fructus* 6 g, *Acanthopanacis Cortex* 6 g, *Codonopsis Pilosulae Radix* 10 g, *Astragali Radix* 10 g, *Atractylodis Rhizoma Alba* 10 g, *Poria Sclerotium* 10 g, *Dioscoreae Rhizoma* 10 g, *Achyranthis Radix* 10 g, *Rehmanniae Radix Recens* 10 g (2) Acupressure (for 10-15 min) CV4, SP6, ST36, BL23, GV4, KI1 (3) Usual care	(B1) GH 0.1 U/kg/d (Preschool), 0.15 U/kg/d (School age and puberty) (B2) No treatment	Height change (cm/yr)	Cost (¥, yuan)	(Height change / Cost) Preschool (A) 8.9 ± 1.6 cm / ¥8,708.9 ± 0.0 (B1) 7.6 ± 1.3 cm / ¥9,824.3 ± 1231.9 (B2) 3.1 ± 0.5 cm School age (A) 8.7 ± 2.3 cm / ¥11,238.4 ± 0.0 (B1) 7.6 ± 1.5 cm / ¥23,060.7 ± 3,888.2 (B2) 3.4 ± 0.6 cm Puberty (A) 6.9 ± 1.6 cm / ¥18,832.1 ± 0.0 (B1) 6.3 ± 1.2 cm / ¥36,770.7 ± 3,457.5 (B2) 3.1 ± 0.8 cm	NR

First author (year)	Study design	Model / Perspective	Population	(A) Intervention	(B) Comparison	Effectiveness outcome	Cost outcome	Results	Sensitivity analysis
Zhang (2017)	RCT	NA	(A) N=30, mean age: 10.26 ± 2.62 yr (B) N=30, mean age: 10.75 ± 2.78 yr *Dual deficiency of spleen-kidney	(1) Herbal medicine (益腎健脾中藥) (2 mon) *Pseudostellariae Radix* 10 g, *Astragali Radix* 10 g, *Atractylodis Rhizoma Alba* 10 g, *Dioscoreae Rhizoma* 10 g, *Poria Sclerotium* 10 g, *Rehmanniae Radix Preparata* 10 g, *Testudinis Chinemis Plastrum et Carapax* 10 g, *Cervi Cornu Colla* 5 g, *Corni Fructus* 10 g, *Psoraleae Semen* 10 g, *Citri Unshius Pericarpium* 5 g, *Alismatis Rhizoma* 5 g, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* 3 g -Deficiency of liver blood: *Lycii Fructus* 10 g, *Acanthopanacis Cortex* 5 g, *Loranthi Ramulus Et Folium* 10 g -Deficiency of heart blood: *Schisandrae Fructus* 5 g, *Polygalae Radix* 10 g, *Acori Graminei Rhizoma* 5 g -Liver depression and spleen deficiency: *Bupleuri Radix* 5 g, *Meliae Fructus* 5 g, *Corydalis Tuber* 5 g (2) GH 0.15 U/kg/d (after herbal medicine, 10 mon)	GH 0.15 U/kg/d (12 mon)	1. Height change (cm/yr) 2. Total effective rate (Height change)	Cost (¥, yuan)	(Height change / Total effective rate / Cost) (A) 10.55 ± 2.60 cm / 96.67% / ¥36,121.60 ± 13,054.07 (B) 10.18 ± 1.74 cm / 93.33% / ¥43,850 ± 16,101.63	NR

Abbreviations. CCT, controlled clinical trial; GH, growth hormone; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; NA: not applicable; NHS, national health service; NR, not recorded; RCT, randomized controlled trial.

IV. Discussion

본 체계적 문헌고찰에서는 기존의 연구를 포괄적으로 종합하여 특발성 저신장에 대해 가용한 중재들의 건강 관련 경제성 평가와 관련한 근거를 요약하고자 했다. 검색을 통해 얻어진 관련 연구의 수는 5편이었으며, 2편의 경제성 평가 연구, 1편의 종설, 2편의 임상시험이 포함되었다. 이 중, 한의치료와 관련된 연구는 2편이었다.

우선 경제성 평가 2편의 경우, 모두 성장호르몬 치료를 대상으로 했으며, deterministic decision tree approach를 기반으로 한 비용-효과 분석을 실시하였다. 비용은 약제비, 진료비, 검사비 등 직접 의료 비용으로, 효과는 최종 성인 키를 지표로 사용하여, ICER 값을 제시하였다. 한편, 1편의 체계적 문헌고찰 연구에서도 메타분석을 통해 비치료군 대비 성장호르몬 치료의 ICER을 cm 당 €27,000으로 보고했다. 나머지 임상시험 2편의 경우, 한의치료의 효과와 비용 데이터가 보고되었는데, 한 연구에서 12개월 동안 한약치료, 지압, 일상관리 등 한의복합치료의 효과는 대상자의 연령대(학령전기, 학령기, 청소년기)에 따라 각각 8.9 ± 1.6 cm, 8.7 ± 2.3 cm, 6.9 ± 1.6 cm로 나타났고, 비용은 각각 8,708.9 ± 0.0 위안, 11,238.4 ± 0.0 위안, 18,832.1 ± 0.0 위안이었다. 반면, 성장호르몬 치료의 효과는 대상자의 연령대에 따라 각각 7.6 ± 1.3 cm, 7.6 ± 1.5 cm, 6.3 ± 1.2 cm로 나타났고, 비용은 각각 9,824.3 ± 1231.9 위안, 23,060.7 ± 3,888.2 위안, 36,770.7 ± 3,457.5 위안이었다. 한의복합치료와 성장호르몬 치료 모두 대상자의 연령이 증가함에 따라 효과는 적어지고, 비용은 증가하는 경향을 보였고, 모든 연령대에서 한의복합치료의 효과는 성장호르몬 치료군에 비해 유의하게 더 높았다. 다른 한 연구에서 2개월 동안 한약 치료 후 10개월 동안 성장호르몬 치료 (한양방복합치료)의 효과는 10.55 ± 2.60 cm이고, 비용은 36,121.60 ± 13,054.07 위안인 반면, 12개월 동안 성장호르몬 치료의 효과는 10.18 ± 1.74 cm였고, 그 비용은 43,850 ± 16,101.63 위안으로 나타나, 효과 측면에서는 군 간의 큰 차이가 관찰되지 않았지만 한양방복합치료군에서 비용이 더 적은 것으로 보고되었다.

오늘날 특발성 저신장에 대해서 효과적이면서도 경제적인 근거기반 치료가 필요하며, 이를 위해 특발성 저신장에 가용한 중재들에 대해 경제성 평가가 필요한 상황임에도 불구하고, 본 연구에서의 포괄적 검색 결과에서 알 수 있듯이 이 분야에 대한 경제성 평가 연구는 매우 부족한 상황이며, 한의치료의 ICER 등 비용-효과성을 분석한 연구는 없었다. 하지만 일부의 연구에서 한의복합치료 또는 한양방복합치료의 효과와 비용 데이터를 보고하였고, 그 결과를 감안할 때 추후 특발성 저신장에 대한 한의치료의 비용-효과 분석 시 유망한 결과가 나올 수 있음을 추측할 수 있었다. 또한, 현재 한국의 한의 임상연구는 중재의 효과성이나 안전성뿐만 아니라, 비용-효과성이 중요한 지표로 여겨지고 있고, 실제 국내에서 진행되고 있는 여러 한의계 임상연구들[16-18]에서 경제성 평가를 포함하고 있음을 감안할 때, 향후 특발성 저신장에 대한 한의 임상연구에 한의치료의 비용-효과 분석이 포함될 수 있으리라 사료된다. 그리고 이러한 연구 설계시 본 연구에서 검토한 기존 연구들의 모델링 기법을 바탕으로 모델을 구축하여 비용-효과 분석에 참고할 수 있을 것이다.

본 연구는 한의치료를 포함하여 특발성 저신장에 대해 가용한 중재들의 경제성 데이터를 포괄적으로 분석하는 첫 체계적 문헌고찰이라는 강점을 가지고 있다. 하지만 본 연구에서는 다음과 같은 한계점이 감안되어야 한다. 먼저 포함된 연구의 수가 매우 부족하였으므로, 성장호르몬을 포함하여 현재 특발성 저신장에 대해 가용한 중재들에 대한 경제성, 특히 비용-효과성을 결론내리기 어려웠다. 또한, 포함된 연구들은 모두 중국, 영국, 미국, 이탈리아로, 한국에서 시행된 연구가 없었기 때문에 포함된 연구 결과들을 국내에서 받아들이기 위해서는 한국의 경제사회적 및 의료적 환경이 고려되어야 할 것이다. 둘째, 포함된 연구들 중, 질보정 수명 (quality-adjusted life year, QALY) 등 효용성 관련 지표는 분석되지 않았다. 하지만 한국인 대상 EQ-5D-Y QALY 산출이 어렵다는 점을 고려할 때, 향후 연구에서는 효용성 지표보다는, 기존 경제성 평가 모델링 연구에서 사용된 것처럼 최종 성인 키 등의 효과 지표를 사용하여 경제성 평가를 시행하는 것이 타당할 것으로 사료된다. 그러나 이를 위해서는 성인 키와 같이 장기 효과를 보고하는 임상연구가 필요한데, 현재 국내 한의 임상연구의 경우 이러한 장기 효과를 보고하는 연구가 부족한 상황이다. 따라서 한의치료의 장기 효과를 보고하는 레지스트리 기반의 연구가 필요할 뿐 아니라, 후향적 의무기록 분석이나 가용한 기타 자료원 등을 활용하여 이를 탐색적으로 평가하는 연구 역시 시도될 수 있을 것이다. 또한 경제성 평가를 수행

하기 이전에 효과 자료 확보가 필요하므로, 특발성 저신장에 대한 국내 한의치료의 임상현장 기반 효과를 밝히는 임상연구가 활발히 수행될 필요성이 있다. 셋째, 포함된 연구들의 설계 및 중재 등의 이질성으로 인해 본 체계적 문헌고찰에서는 정량적 합성을 수행하지 못했다. 특히 한의치료는 그 중재가 가진 특성 상, 이질성이 정량적 합성을 위해 해결해야 할 과제가 될 수 있는데, 현재 국내에서 특발성 저신장에 대한 한의 임상연구는 기초적인 수준이기 때문에, 전문가 합의 등 특발성 저신장에 대한 한의치료의 표준화를 도모하고 관련 임상연구를 시행한다면 보다 고품질의 임상근거를 축적하는데 도움이 될 수 있으리라 사료된다.

V. Conclusion

영어, 한국 및 중국 데이터베이스 검색을 통해 2020년 12월 24일까지 출판된 특발성 저신장에 대한 가용 중재들의 건강 관련 경제성 분석 결과를 검토한 결과는 다음과 같다.

1. 2편의 경제성 평가 연구에서는 성장호르몬 치료와 무처치군을 의사결정나무 접근법을 기반으로 비용-효과 분석을 수행하여 성장호르몬 치료의 ICER를 제시하였다. 효과 지표로는 최종 성인 키, 비용 지표로는 직접 의료 비용이 분석되었다. 또한 치료효과, 치료기간, 탈락률, 치료 용량, 성장 가변성 등에 따라 민감도 분석이 수행되었다.
2. 종설 1편에서도 성장호르몬 치료의 효과에 대한 체계적 문헌고찰 기반으로 ICER를 제시하였다.
3. 임상시험 2편에서는 12개월간의 한의복합치료 혹은 한양방복합치료의 효과 및 비용을 성장호르몬 치료와 비교하여 제시하였다. 효과 지표로는 12개월 간의 치료 후 키 변화가 사용되었다.

VI. Acknowledgement

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호: HF20C0103).

VII. References

1. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Hormone Research. 1996;45 Suppl 2:64-6.
2. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr. 1994; 125(1):29-35.
3. Wheeler PG, Bresnahan K, Shephard BA, Lau J, Balk EM. Short stature and functional impairment: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158(3): 236-43.
4. Zlotkin D, Varma SK. Psychosocial effects of short stature. Indian J Pediatr. 2006;73(1):79-80.
5. Cuttler L, Silvers JB. Growth hormone and health policy. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(7):3149-53.
6. Huh K, Park MJ. Questionnaire-based analysis of growth-promoting attempts among children visiting a university growth clinic. Korean J Pediatr. 2009;52(5): 576-80.
7. Theunissen NC, Kamp GA, Koopman HM, Zwinderman KA, Vogels T, Wit JM. Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. J pediatr. 2002;140(5):507-15.
8. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. BMJ. 2011;342:c7157.
9. Lee KH. Growth hormone therapy in short stature children. J Korean Med Assoc. 2008;51(9):849-55.
10. Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: important principles and methodology. The Laryngoscope. 2013;123(6):1341-7.
11. Lee B, Kwon CY. Review of economic analysis of available interventions on idiopathic short stature: a protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine. 2021; 100(7):e24871.
12. Bryant J, Cave C, Mihaylova B, Chase D, McIntyre L, Gerard K, Milne R. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2002;6(18):1-168.

13. Lee JM, Davis MM, Clark SJ, Hofer TP, Kemper AR. Estimated cost-effectiveness of growth hormone therapy for idiopathic short stature. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160(3):263-9.
14. Zhang XY. To explore the treatment of idiopathic short stature with TCM-WM and gene of ISS. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (Master's thesis). 2017.
15. Li J. The clinical curative effect observation on the traditional Chinese medicine and comprehensive interference in the treatment of idiopathic short stature. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (Master's thesis). 2012.
16. Hyun EH, Lee HY, Kim HW, Kim HM, Kim EJ, Kim SJ, Song YG, Kim YI, Nam WJ, Seo DH, Lee SH, Kim N. Clinical and cost-effectiveness of collaborative traditional Korean and Western medicine treatment for low back pain: a protocol for a prospective observational exploratory study. Medicine. 2018;97(39): e12595.
17. Kim SH, Jo J, Kim DI. The effectiveness, safety, and economic evaluation of Korean medicine for unexplained infertile women: a multi-center, prospective, observational study protocol. Medicine. 2017;96(51): e9360.
18. Lee HY, Kang HW, Kim N, Hyun EH, Seo JH, Lyu YS, Jung IC, Kim GW, Park B, Choi SY, Kim HW, Kim HM. Effectiveness of collaborative treatment using Korean and Western medicine for mild cognitive impairment or dementia: a protocol for a prospective observational exploratory study. Medicine. 2018;97(35): e12098.