



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

보건학 석사학위 논문

한국인 영유아 및 청소년에서
수막구균 백신 예방접종의
비용-효과 분석

Cost-Effectiveness of Meningococcal Vaccination
Strategies in Korean Infants and Adolescents

2013 년 4 월

서울대학교 보건대학원
보건학과 보건정책관리학 전공
박 명 하

초 록

수막구균은 영유아 및 청소년에서 발생하는 세균성 수막염의 중요한 원인균 중의 하나이다. 수막구균 질환은 치명률이 높고 사지절단, 청각장애, 신경학적 장애와 같은 후유증을 남기지만, 백신의 접종을 통하여 효과적으로 예방할 수 있다. 우리나라에는 수막구균 4가 단백결합 백신이 2012년에 도입되었다. 본 연구에서는 수막구균 백신이 국가 필수 예방접종 사업에 포함되는 경우를 가정하고, 접종 연령 및 접종 일정별로 가능한 백신 접종 전략을 도출하여 사회적 관점에서 비용-편익과 비용-효과성을 평가하였다. 2012년 출생 코호트와 1세 인구, 그리고 11세 청소년 인구를 대상으로 수막구균 백신의 기초 접종 및 추가접종을 시행하는 전략의 비용-편익을 분석하였고, 다시 마르코프 모형을 사용하여 백신 미접종 대비 비용-효과성을 평가하였다. 분석기간은 백신의 효과를 고려하고 수막구균 질환의 발생빈도가 높은 영유아기와 청소년기를 포함하는 시기의 영향을 분석할 수 있도록 20년으로 하였다. 분석 결과, 만 11세 청소년을 대상으로 수막구균 백신을 1회 접종하는 전략이 가장 비용-효과적이었으며 질병 부담을 약 76% 감소시키는 것으로 나타났다. 1회당 백신접종 총비용을 47,000 원(백신비용 42,000 원, 접종비용 5,000 원)으로 가정하였을 경우, 청소년을 대상으로 수막구균 백신을 1회 접종하는 전략의 점증적 비용-효과비(ICER)는 QALY당 45,074,186 원이었고 비용-편익비는 0.088 이었다. 민감도 분석 결과 경제성 평가에 가장 영향이 큰 변수는 수막구균 질환의 발생률이었다. 다음으로는 질환의 치명률, 백신 가격, 장기 후유증의 발생확률 순이었다. 손익 분기점에서의 백신 가격은 34,981 원으로 분석되었다. 연구 결과, 수막구균 백신을 국가 필수 예방접종 사업에 포함하여 예방접종을 시행하면 질병 부담은 감소하지만 사회적 비용 또한 큰 것으로 평가되었다. 국가 필수 예방접종 사업은 경제성뿐만 아니라 질병의 부담, 백신의 특성, 다른 대안의 존재 여부, 사회적 수용성, 시행 가능성, 임상적 유용성, 사회적 형평성, 윤리적 측면 등 다양한 요소를 고려하여야 한다. 국가 필수 예방접종에 수막구균 백신을 추가하는 의사결정에는 이러한

인자들을 모두 고려하여 신중한 판단이 필요할 것으로 생각된다.

주요어 : 수막구균, 수막구균 백신, 국가 필수 예방접종, 비용-편익,
비용-효과, 경제성 평가

학 번 : 96902-510

목 차

제 1 장 서 론	7
제 1 절 수막구균	7
제 2 절 수막구균 질환의 예방: 수막구균 백신	9
제 3 절 연구의 필요성 및 목적	11
제 2 장 연구 방법.....	13
제 1 절 연구의 방법	13
제 2 절 분석 모형 및 분석 방법	13
(1) 분석 대상 및 비교대안의 선정	13
(2) 분석 방법 및 기간, 분석 관점.....	15
(3)건강상태에 대한 정의.....	17
(4)분석 모형 및 방법	19
제 3 절 기본 자료의 수집.....	22
(1)질병의 발생률.....	22
(2)혈청군 별 발생률.....	24
(3)예방접종을 시행한 경우의 질병 발생률 및 백신 접종률.....	25
(4)백신의 효과 및 면역감소, 군집면역.....	25
(5)삶의 질	29
제 4 절 비용	31
(1)백신 접종과 관련된 비용.....	31
(2) 질병 관련 비용	33
(3) 후유증 관련 비용	36

(4) 조기사망으로 인한 비용.....	38
제 5 절 민감도 분석.....	39
제 3 장 연구 결과.....	41
제 1 절 분석 결과.....	41
제 2 절 비용-편익 분석 및 비용-효과성 분석 결과.....	44
제 3 절 민감도 분석 결과.....	49
제 4 장 고 찰.....	61
제 5 장 요약 및 결론.....	69
참고 문헌.....	72

표 목차

[표 1] 가능한 MCV 4 예방접종 전략.....	15
[표 2] 수막구균 질환 및 빈도.....	18
[표 3] 수막구균 질환의 건강상태 요약.....	19
[표 4] 연도별 수막구균 질환 발생 건수.....	22
[표 5] 수막구균의 대륙별 혈청군 분포.....	24
[표 6] 수막구균 4가 단백결합 백신.....	26
[표 7] 질병 발생률 및 접종율, 백신의 효과 요약.....	29
[표 8] 수막구균 질환 후유증의 발생 빈도 (생존자 중 후유증 발생빈도 %)	30
[표 9] 수막구균 질환 후유증의 HEALTH UTILITY INDEX	30
[표 10] 비용 분류.....	31
[표 11] NIP에 도입된 백신의 가격 구조.....	32
[표 12] 장애의 종류에 따른 월평균 수입, 경제활동 참가율, 실업률	37
[표 13] 후유증 발생시 본인의 연간 노동 생산성 손실분	38
[표 14] 모형에 투입된 변수들(질병 발생률, 치명률, 후유증 빈도, HUI, 백신 효과, 비용).....	40
[표 15] 한국인 영유아 및 청소년에서 수막구균 백신 접종시 예상 결과.....	43
[표 16] 수막구균 백신 접종의 비용-편익 분석.....	45
[표 17] 수막구균 백신 접종의 비용-효과성 분석(개인의 비용-효과성 분 석).....	46
[표 18] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. 수막구균 질환 발생률 변화에 따른 ICER 변화.....	51
[표 19] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. CFR 변화에 따른 ICER 변화	52
[표 20] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. 백신가격 변화에 따른 ICER 변 화.....	53
[표 21] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. 후유증 발생확률에 대한 ICER 변화.....	56
[표 22] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. 백신의 효과 변화에 따른 ICER 변화.....	57

[표 23] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. 장기 후유증 비용 변화에 대한 ICER 변화	60
--------------------------------------------------------------------	----

그림 목차

[그림 1] 수막구균 백신 접종의 경제성 평가를 위한 마르코프 모형	21
[그림 2] 수막구균 백신 예방접종 전략의 비용 효과성 (LIFE-YEAR, YRS)	48
[그림 3] 수막구균 백신 예방접종 전략의 비용 효과성 (QALY, YRS)	48
[그림 4] 민감도 분석 결과 (TORNADO DIAGRAM)	49
[그림 5] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. 수막구균 질환 발생률 변화에 따른 ICER 변화	50
[그림 6] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. CFR 변화에 따른 ICER 변화	51
[그림 7] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. 백신 가격 변화에 따른 ICER 변화	53
[그림 8] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. 청각장애 발생 확률 변화에 따른 ICER 변화	54
[그림 9] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. 사지절단 발생 확률 변화에 따른 ICER 변화	55
[그림 10] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. 신경학적 장애 발생 확률 변화에 따른 ICER 변화	55
[그림 11] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. 백신의 효과 변화에 따른 ICER 값 변화	57
[그림 12] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. 사지절단 장애의 비용 변화에 따른 ICER값 변화	58
[그림 13] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. 청각장애의 비용 변화에 따른 ICER값 변화	59
[그림 14] ADOLESCENTS 1-DOSE STRATEGY. 신경학적 장애의 비용변화에 따른 ICER값 변화	59

제 1 장 서 론

제 1 절 수막구균

수막구균(*Neisseria meningitidis*, 이하 수막구균)은 영유아¹ 및 청소년에서 발생하는 세균성 수막염의 가장 중요한 원인균 중 하나로 (WHO, 2011) 수막구균 질환은 질병의 진행 경과가 급박하여 적절한 치료에도 불구하고 높은 사망률을 보이며 또한 후유증으로 인한 장애의 발생 빈도가 높아(Edmond, 2010) 전세계적으로 중요한 공중 보건 문제 가운데 하나로 인식되고 있다. 수막구균성 뇌수막염의 연간 발생률은 지역적 시기적으로 차이가 크며 인구 100,000 명당 0.5~1,000 건으로 보고되고 있다. 수막구균은 피막 다당질의 종류에 따라 13가지 혈청군으로 분류되는데 미국과 유럽지역에서는 B군과 C군이 가장 흔한 원인균으로, 아시아와 아프리카 지역에서는 A군과 C군이 주된 원인균으로 알려져 있었으나 최근에는 Y군 및 W군이 증가하는 것으로 보고 되고 있다. 지역적 시기적 차이는 있지만 침습성 수막구균 질환의 90% 이상이 13가지 혈청군 중 A, B, C, W, Y 등 다섯 가지 혈청군에 의해 발병하는 것으로 알려져 있다 (Harrison, 2009; Halperin, 2011).

수막구균은 건강한 소아의 2~5% 의 비인두에서 발견되는데 호흡기 분비물을 통해 전파되며 상기도에 집락된 균이 전신으로 과급되어 질병이 발생한다. 수막구균에 의한 침습성 질환은 2세 미만의 소아에서 흔히 발생하는데, 1세 미만에서는 100,000 명당 9 건, 특히 4개월 이내의 어린 영아에서는 100,000 명당 25 건으로 영아기에 가장 높은 발생 빈도를 보이는 것으로 알려져 있다. 이후 연령이 증가함에 따라 다소 빈도가 감소하다가 청소년기와 젊은 성인에서 발생 빈도가 증가하고 노인층에서 다시 높은 발생 빈도를 보인다. 수

¹ 영아: 1개월~12개월, 유아: 만 1세~3세

막구균 질환은 연중 발생하지만 대부분은 겨울과 초봄에 발생하고 감염의 90% 이상이 산발적 발생이지만 유행성으로 발생할 수도 있다. 수막구균에 감염될 경우 뇌수막염, 균혈증부터 패혈증 쇼크, 사망에 이르기까지 다양한 침습성 질환이 발생하게 된다. 수막구균에 의한 침습성 질환은 감염될 경우 적절한 치료에도 불구하고 10% 이상이 사망한다. 또 수막구균 감염 후 11~20%에서 난청, 신경학적 장애, 수지 또는 사지 절단, 피부 흉터 등의 후유증이 남게 된다. 수막구균 감염의 위험인자로는 수막구균 질환 환자와의 긴밀한 접촉, 비장이 정상적으로 작동하지 못하는 경우나 해부학적으로 비장이 없는 무비증(asplenia), 보체결핍증과 같은 면역저하자, 그리고 기숙사 생활을 하는 대학 신입생 및 군 신병 등 집단생활을 하는 경우 등으로 이들 인구집단에서는 수막구균 질환의 발생빈도가 같은 연령의 다른 사람들에 비해 높다. 또한 수막구균의 집단발생(outbreak)은 가족, 학교, 신병 훈련소 등 집단생활과 긴밀한 접촉을 통해 균이 잘 전파되는 조건에서 일어나는 것으로 알려져 있다(대한소아과학회, 2012).

우리나라에서는 1960~80 년대에는 소아 및 성인의 세균성 수막염의 원인으로 수막구균이 차지하는 비율이 30% 정도였으나 1990 년대 이후에는 10% 미만으로 현저히 감소한 것으로 보고되고 있다(대한소아과학회, 2012). 그러나 실제로 질병 자체가 감소하였는지는 명확하지 않고 항생제의 남용 등으로 인하여 초기 균 배양검사에서 원인균이 정확하게 동정되지 않았기 때문에 수막구균 감염이 감소한 것으로 보고되었을 가능성도 배제할 수 없다. 우리나라에서도 신병 훈련소와 같이 집단 생활을 통해 균이 잘 전파되는 조건에서는 수막구균의 보균율이 증가하는 것으로 보고되고 있다. Choi(1991), Park(1995)등은 1990~1999년에 국군 논산 훈련소에서 여름, 가을과 겨울에 입영시와 훈련이 끝난 시기에 수막구균 보균율을 조사하였다. 계절에 따른 보균율은 겨울철이 가장 높았고(32~79%), 가을(23~61%), 여름(14~32%) 순이었다. 특기할 만 한 점은 입소시 비보균자가 훈련 후 보균자로 이행하는 경우가 여름철 26%, 가을철 26%, 겨울철 58%로, 전체적으로는 36%가 비보균자에서 보균자로 이행하였고 집단

생활을 통하여 보균자의 빈도가 증가하는 양상을 보였다. 특히 1990년 겨울을 보면 신병 훈련소 입소 전 보균율이 37.4%에서 신병 훈련소 입소 한달 후에는 74.1%로 증가하여 계절적으로 좀 더 접촉 빈도가 높은 겨울에 보균율이 증가하였음을 보여준다. 당시 주된 혈청군은 W-135, 29E, Y군 순이었다. 수막구균 보균율이 20% 이상인 집단에서는 우세 혈청군에 의한 수막구균 감염의 유행 위험이 있다고 알려져 있는데, 이는 우리나라에서도 학교나 신병 훈련소 같이 긴밀한 접촉이나 집단 생활을 통해 균이 잘 전파되는 조건에서는 수막구균 집단발생의 위험이 높음을 의미한다.

제 2 절 수막구균 질환의 예방: 수막구균 백신

수막구균 질환은 백신 접종을 통하여 효과적으로 예방할 수 있으며 백신 예방접종을 대체할 수 있는 효과적인 다른 예방법은 없다. 수막구균 질환자와 긴밀한 접촉을 하게 되는 가족 내 구성원이나 의료진들의 경우 리팜핀(Rifampin)을 복용하는 화학적 예방요법을 권고하고 있는데, 이는 노출 후 질병발생을 억제하기 위한 것으로 백신 예방접종에 대한 대안이 아니다. 미국에서는 수막구균 혈청군 중 A, C, Y 및 W-135 혈청군에 대한 피막 다당질 항원이 포함된 4가 다당 백신(Meningococcal Tetravalent Polysaccharide Vaccine, MPSV4)이 개발되어 1974 년부터 2세 이상의 소아 및 성인에게 사용되었다. 그러나 다당 백신의 경우 18개월 미만의 소아에서는 효과가 없으며, 백신에 대한 반응은 T세포 비의존성 항원에 대한 반응으로 면역원성이 낮게 나타나는 문제가 있다(hypoimmune response). 또한 반복 접종해도 항체의 기왕반응이 일어나지 않는다(no immune memory and no booster response). 다당질 백신 접종 이후 주로 형성되는 항체도 친화력(affinity)이 비교적 낮은 IgM이며, IgG 생산으로의 전환(switching)이 불량하다는 단점이 있다. 따라서 다당 백신은 주로 개발도상국 등에서 이슬람 성지순례(Haji) 참가자들이나

여행자들에게 접종되고 있다(대한소아과학회, 2012).

다당 백신의 이러한 한계점을 극복하기 위하여 최근에는 다당질 항원을 운반단백(Carrier Protein)과 결합한 수막구균 4가 단백질결합백신(Meningococcal Tetravalent Conjugate Vaccine, 이하 MCV4)이 개발되어 사용되고 있다. 현재 외국에서 허가를 받아 사용되고 있는 MCV4로는 노바티스 사의 Menveo[®](멘비오)와 사노피 파스퇴르 사의 Menactra[®](메낙트라)가 있다. 미국에서는 2005년부터 모든 청소년에게 수막구균 4가 단백질결합 백신의 접종을 권고해 왔다. 현재는 11~12세 모든 청소년에게 MCV4를 1회 접종하도록 권고하고 있으며 16~18세에 다시 추가 접종을 권고하고 있다 (US CDC MMWR, 2013). 한편 우리나라에서는 수막구균 백신이 필요한 경우에는 희귀 의약품 센터를 통해서 MCV4를 구입하여 수막구균 감염의 위험이 높은 사람들에게만 접종을 권고하여 왔다. 고위험군에는 검사실 직원, 군대 신병, 기숙사 거주 대학 신입생, 지속적인 보체 성분 결핍증 또는 무비증 환자, HIV 감염자 등이 포함된다. 미국으로 유학을 가는 경우에는 수막구균 예방접종이 미국의 기본 예방접종에 포함되어 있기 때문에, 미국 예방접종 자문위원회(Advisory Committee on Immunization Practices, 이하 ACIP)의 권고일정에 따라 수막구균의 예방접종을 완료하도록 권고하고 있다 (대한소아과학회, 2012).

우리나라에서 수막구균 예방접종에 대한 관심이 고조된 것은 지난 2011년 경이다. 2011년 4월 논산 훈련소에서 뇌수막염 환자가 집단 발생하였고 이후 수막구균 뇌수막염으로 인하여 신병이 사망하는 사건이 발생하였다. 이를 계기로 우리나라에서도 수막구균 백신의 예방접종에 대한 관심이 증가하게 되었고, 2012년에는 노바티스의 수막구균 4가 단백질결합 백신인 Menveo[®](이하 멘비오)가 허가되어 국내에 도입되었다. 이후 군대 내 신병 훈련소와 같은 집단생활자에서 수막구균 감염을 예방하기 위하여 우리나라에서도 2013년부터는 모든 신병을 대상으로 MCV4의 예방접종을 실시하기로 결정하였다(어윤호, 2012).

제 3 절 연구의 필요성 및 목적

수막구균은 균혈증 또는 뇌수막염과 같은 침습성 질환을 일으키고 이들 질환은 치명률이 높지만 백신의 예방접종을 통하여 효과적으로 예방할 수 있다. 새로운 백신을 국가 필수 예방접종 지원 사업(National Immunization Program, 이하 NIP)에 포함하기 위해서는 먼저 백신의 효능 효과 및 안전성이 입증되어야 하며 더불어 경제성, 사회적 수용성, 평등성, 윤리적 측면 등 다양한 요소가 고려되어야 한다. 이러한 의사결정 과정에서 새로운 사업, 즉 새로운 백신을 국가 필수 예방접종에 도입하는 경우 백신의 경제성 평가도 중요한 판단 기준 중의 하나이다. 유럽에서는 영국, 아일랜드, 스페인, 벨기에, 네덜란드 등 많은 국가에서 수막구균 C 백신을 UMV(Universal Mass Vaccination Program, 우리나라의 NIP와 동일한 개념)에 포함하여 시행하여 왔는데 이러한 의사결정 과정에서 수막구균 백신의 경제성 평가가 중요한 판단기준 중의 하나로 사용되었다(Welte 등, 2004; Welter 등, 2005).

과거 미국에서는 수막구균 백신이 주로 고위험군에서 침습성 수막구균 감염을 예방하고 유행을 중지시키기 위하여 사용되었으나, 최근에는 청소년에서 수막구균 감염의 빈도가 증가하여 청소년의 기본접종에 포함되었으며 이에 앞서 미국에서도 다양한 접종연령에서 수막구균의 경제성을 평가하였다(Ortega-Sanchez 등, 2008; Shepart 등, 2005). 우리나라에서는 2012년에 MCV4가 국내에 도입되었고 대한소아과학회 감염위원회와 예방접종 자문위원회에서는 아직 고위험군에 한하여 제한적으로 예방접종을 권고하고 있다. 그러나 최근에 집단생활자와 같은 고위험군에서 수막구균 질환의 발병 위험성과 예방접종의 중요성이 대두되면서 2013년부터는 모든 신병을 대상으로 MCV4를 접종하기로 결정하였다.

이처럼 국내에서도 수막구균 백신 사용에 대한 필요성과 중요성이 점차 증가하고 있으나 수막구균 백신의 집단 예방접종을 뒷받침할 만한 국내 질병 부담 연구가 부족하고 수막구균 백신의 집단 예방접종의 경제성 평가에 대한 연구 또한 전무하다. 따라서 본 연구에서는 수막구균 백신이 NIP 에 포함된다는 가정하에 접종

연령 및 접종 일정에 따른 다양한 전략의 비용-편익을 분석하고, 백신 미접종 대비 비용-효과성을 분석하여 합리적인 의사결정에 도움을 줄 수 있는 판단 기준을 제시하고자 하였다.

따라서 본 연구의 목적은 수막구균 백신을 NIP 에 포함하여 예방접종을 시행하는 경우, 접종 대상이 되는 영유아 및 청소년을 대상으로 가능한 각각의 백신접종 전략에 대하여 비용-편익 및 비용-효과 분석을 시행하는 것으로 하였다.

제 2 장 연구 방법

제 1 절 연구의 방법

현재 우리나라에서는 수막구균 백신의 예방접종을 선택접종으로 분류하여 고위험군에 한하여 예방접종을 권고하고 있다. 본 연구에서는 수막구균 질환의 효과적인 예방을 위하여 수막구균 백신을 NIP에 포함하여 접종한다는 가정하에 MCV4의 예방접종 대상인 영유아 및 청소년을 대상으로 접종 연령 및 접종 일정에 따른 접종 전략을 도출한 이후 각 접종 전략의 비용-편익 분석을 시행하였고, 다시 마르코프 모형을 사용하여 예방접종을 시행하지 않는 경우와 비교하여 각 대안 간의 비용-효과 분석을 시행하였다.

제 2 절 분석 모형 및 분석 방법

(1) 분석 대상 및 비교 대안의 선정

본 연구에서는 현재 국내에 시판 중인 수막구균 백신인 MCV4(상품명: 멘비오)를 접종하는 것으로 가정하였다. 외국에서는 다당 백신과 단백결합 백신이 모두 사용되고 있는데, 다당 백신은 접종 이후 낮은 면역반응 및 기왕면역이 생기지 않는 등의 문제가 있어 미국 및 유럽 등 대부분의 선진국에서는 단백결합 백신의 사용을 권고하고 있다. 따라서 수막구균 백신이 NIP에 도입된다면 단백결합백신을 접종하는 것이 타당하다고 판단되어 MCV4를 접종하는 것으로 가정하였다.

접종 대상은 MCV4의 적응증과 수막구균 질환에 취약한 연령대를 고려하여 영유아 및 청소년으로 하였다. 수막구균 질환은 영유아 및 청소년, 그리고 고령자에서 발생빈도가 높다. 수막구균 백신 중

MCV4는 현재 만 2세~55세에서 사용이 허가되어 있지만, 2개월 이상 영유아로 접종 대상을 확장하기 위하여, 2개월, 4개월, 6개월에 기초접종 3회를 실시하고 12~15개월에 추가접종 1회를 시행하는 3상 연구가 진행되었고(Novartis Vaccines, 2012) 2~5년 이내에 적응증의 확대가 예상된다. 따라서 본 연구에서는 수막구균 백신의 접종 대상은 영유아 및 청소년으로 가정하였다.

영아를 대상으로 MCV4를 접종하는 전략은 2012년도 출생 코호트 484,300명²을 대상으로 2개월, 4개월, 6개월에 3회의 기초접종과 12개월에 1회의 추가접종을 실시하는 것으로 가정하였다(Infants 4-Dose Strategy). 유아의 경우에는 국내 허가사항과 미국ACIP의 권고일정대로 9~23개월 유아를 대상으로 12주 간격으로 2회 접종하는 일정을 가정하여, 2012년 기준 만 1세 인구 471,265명³을 대상으로 MCV4를 2회 접종하는 것으로 가정하였다(Toddlers 2-Dose Strategy). 청소년에서 수막구균 백신의 접종은 만 11세에 1회만 접종하는 일정(Adolescents 1-Dose Strategy)과 만 11세에서 1회 접종 이후 만 16세에 추가접종을 시행하는 경우(Adolescents 2-Dose Strategy) 등 2가지 비교 대안을 선정하여 2012년 기준 만 11세 청소년 인구 554,895명⁴을 대상으로 MCV4를 각각 1회 및 2회 접종하는 경우를 가정하였다.

² <http://kosis.kr/> 2012 년도 출생 코호트

³ 통계청 자료는 5세 구간별 인구수만 집계하고 있다. 우리나라의 인구 구조는 영아 사망률이 낮고 정적인 인구 구조이므로 2012년 기준 만 1세 인구는 2011년도 출생 코호트 수로 가정하였다.

⁴ 2012년 기준 만 11세 인구는 2001년 출생 코호트 수로 가정하였다.

[표 1] 가능한 MCV 4 예방접종 전략

대조군	No vaccination	백신을 접종하지 않는 경우
비교군 1	Adolescents 1-Dose Strategy (1 dose regimen)	만 11세에서 1회 기초접종만 하는 경우
비교군 2	Adolescents 2-Dose Strategy (2 dose regimen)	만 11세에서 1회 기초접종 이후 만 16세에 추가접종을 시행하는 경우
비교군 3	Toddlers 2-Dose Strategy (2 dose regimen)	만 1세에서 12주 간격으로 2회 접종하는 경우
비교군 4	Infants 4-Dose Strategy (4 dose regimen)	2,4,6개월에 기초접종 3회 및 12개월에 1회의 추가접종을 시행하는 경우

(2) 분석 방법 및 기간, 분석 관점

가. 분석 방법

본 연구에서는 먼저 접종 일정 및 연령에 따른 각각의 접종전략의 비용과 편익을 추정하여(Benefit/Cost Ratio) 사업의 타당성을 평가하였다. 또한 마르코프 모형(Markov Cohort Model)을 이용하여 백신 미접종 대비 각 대안의 증가된 생존년수(Life-years gained, 이하 LYG)와 삶의 질을 고려한 질보정수명(Quality Adjusted Life Years, 이하 QALY) 값을 산출하고, 점증적 비용-효과비(Incremental Cost-Effectiveness Ratio, 이하 ICER)를 통해 대안들을 비교하는 포괄적인 비용-효과 분석을 시행하였다. 본 연구의 비용-편익 분석에는 Microsoft Office Excel 2007을 사용하였고 비용-효과 분석에는 TreeAge Pro 2012 프로그램을 사용하였다.

경제성 평가에서는 통상적으로 미래에 발생하는 이익보다 현재의 이익을 선호하는 시간 선호(time preference) 때문에 미래의 비용과 결과를 할인하는 절차가 필요하다(Drummond 등, 1987). 본 연

구에서는 국내의 약물경제성 평가지침에 따라 비용과 결과 모두에 연간 5%의 할인율을 적용하였다.

$$NPV = \sum_{t=0}^T \frac{B_t}{(1+r)^t} - \sum_{t=0}^T \frac{C_t}{(1+r)^t}$$

NPV: Net Present Value of the Vaccination Strategy

B: Benefits

C: Costs

t: time period

r: discount rate

나. 분석 기간

국내외에서 사용되고 있는 MCV4 중 메낙트라와 멘비오는 모두 청소년에서 1회 접종으로 개발되었고 1회 접종 이후 효능은 5년까지 추적하여 입증되었다. 이후 백신의 실제 사용 후 연구결과를 보면, 11~18세 청소년에서 메낙트라는 1회 접종시점으로부터 3년 후 약 71~95%에서 질병방어 수준(protective level)의 항체가를 유지하고 있었고 멘비오는 1회 접종 이후 약 65%가 질병방어 수준의 항체가를 유지하고 있는 것으로 보고되었다(메낙트라 제품설명서, 2011; 멘비오 제품 설명서, 2011). 미국 ACIP는 사용 후 백신의 효과 평가 연구 등의 결과를 바탕으로 11~12세에 MCV4를 1회 접종하고 16~18세에 추가접종을 하는 경우 21세까지는 예방접종의 효과가 있을 것이라고 말하고 있다(MacNeil 등, 2011; MacNeil 등 2012). MCV4의 입증된 효능효과를 고려하고 수막구균 질환의 발생빈도가 높은 영유아기와 청소년기를 포함하는 기간 동안 예방접종의 경제성을 평가하기 위하여 본 연구에서는 분석기간을 20년으로 하고 분석주기는 1년으로 하였다.

다. 분석 관점

본 연구는 수막구균 백신이 NIP에 포함되는 경우를 가정하고 이에 대한 비용-편익 및 비용-효과 분석을 시행하여 합리적인 의사결정

의 근거를 마련하는 것을 목적으로 하고 있다. 필수 예방접종의 대상이 되는 백신은 의약품과 같이 건강보험공단을 통하여 급여를 하는 급여항목이 아니고, NIP (공식 명칭: 국가 필수 예방접종 지원사업)라는 별도의 예산을 통하여 지원하게 되는데, 질병관리본부와 보건복지부는 예방접종 자문위원회 등의 자문을 받아 NIP에 포함될 백신을 결정한다. NIP 도입이 결정되면 기획재정부에 예산 편성안이 제출되고 국무회의를 거쳐 보건복지 예산안이 통과되면 정부와 지방자치단체가 1:1의 비율로 예방접종비용을 부담하게 된다(질병관리본부, 2013). 이를 고려하여 본 연구에서는 사회적 관점(societal perspective)에서 분석을 시행하였다.

또한 수막구균 질환은 영유아 및 청소년에서 발생빈도가 높고 적절한 치료에도 불구하고 후유증으로 인한 장애가 흔하게 발생한다. 영유아 및 청소년 집단에서 후유증으로 인한 장애가 남을 시 평생의 생산성에 영향을 주기 때문에 이를 고려하는 것이 본 분석의 취지에 더 부합한다고 판단되어 생산성 손실을 고려하여 비용을 평가하였다.

(3) 건강상태에 대한 정의

수막구균은 뇌수막염, 균혈증, 패혈증과 같은 침습성 감염증과 폐렴 등의 하부 호흡기 감염을 일으키며 또한 흔하지는 않으나 결막염, 관절염, 요도염 등의 감염을 일으킨다.

[표 2] 수막구균 질환 및 빈도

Infectious syndromes associated with meningococcal disease	Frequency (proportion of patients)
<ul style="list-style-type: none"> • Meningitis • Meningococcal septicemia • Pneumonia • Upper respiratory tract infection • Conjunctivitis • Pericarditis • Arthritis • Urethritis 	<ul style="list-style-type: none"> • >60% • 5~20% • 5~15% • Less common presentations

(Stephens 등, 2007; Rosenstein 등, 2001; US CDC Pink Book, 2011)

수막구균에 감염되면 60% 이상에서 뇌수막염을 일으키는데 영유아 및 청소년에서의 뇌수막염은 초기 증상이 비특이적이어서 다른 질환과의 감별 진단이 쉽지 않다. 수막구균성 균혈증(meningococemia) 상태가 되면 특이적인 발진 등이 갑자기 나타나며, 발진은 처음에는 반점, 반점 구진, 점상 출혈 또는 자색반 등의 형태로 발전할 수 있다. 수막구균에 의한 침습성 질환은 진행 경과가 급박하여, 항생제 치료를 하더라도 자색반, 사지 허혈(ischemia), 응고증(coagulopathy), 폐부종, 쇼크(빈맥, 빈호흡, 핏뇨, 말초혈관 순환 장애) 등에 이어 나중에는 착란(confusion) 및 저혈압성 쇼크, 혼수 등이 급속히 진행되고 발병 후 수 시간 내에 사망할 수 있다(대한소아과학회, 2012). 치료하지 않은 수막구균성 뇌수막염과 균혈증은 치명적이며 적절한 치료를 하더라도 약 10% 내외의 환자가 증상 발현 후 24~48시간 이내에 사망한다. 또한 생존한다고 하더라도 많은 경우에 심각한 후유증을 동반하게 되는데, 10~20% 정도에서 지적장애, 청력손실, 간질성 발작 및 기타 신경학적 장애를 남기게 된다(De Wals 등 2001). 본 연구에서는 수막구균성 질환의 치명도와 장애를 동반한 후유증을 남기는 질병의 특성을 고려하여 다음과 같이 건강 상태를 분류하였다.

[표 3] 수막구균 질환의 건강상태 요약

Meningococcal Disease	Survival	No Sequelae
		Hearing Loss
		Amputation
		Neurological Sequelae
	Death	
No meningococcal diseases		

(4)분석 모형 및 방법

먼저 접종 연령 및 접종 일정별 각 대안의 비용-편익을 분석하였고, 다시 마르코프 모형을 사용하여 백신 미접종 대비 비용-효과 분석을 시행하였다.

비용-편익 분석은 Microsoft Office Excel 2007 프로그램을 사용하여 아래와 같이 계산하였다.

$$B/C = \frac{\sum_{t=0}^T \frac{B_t}{(1+r)^t}}{\sum_{t=0}^T \frac{C_t}{(1+r)^t}}$$

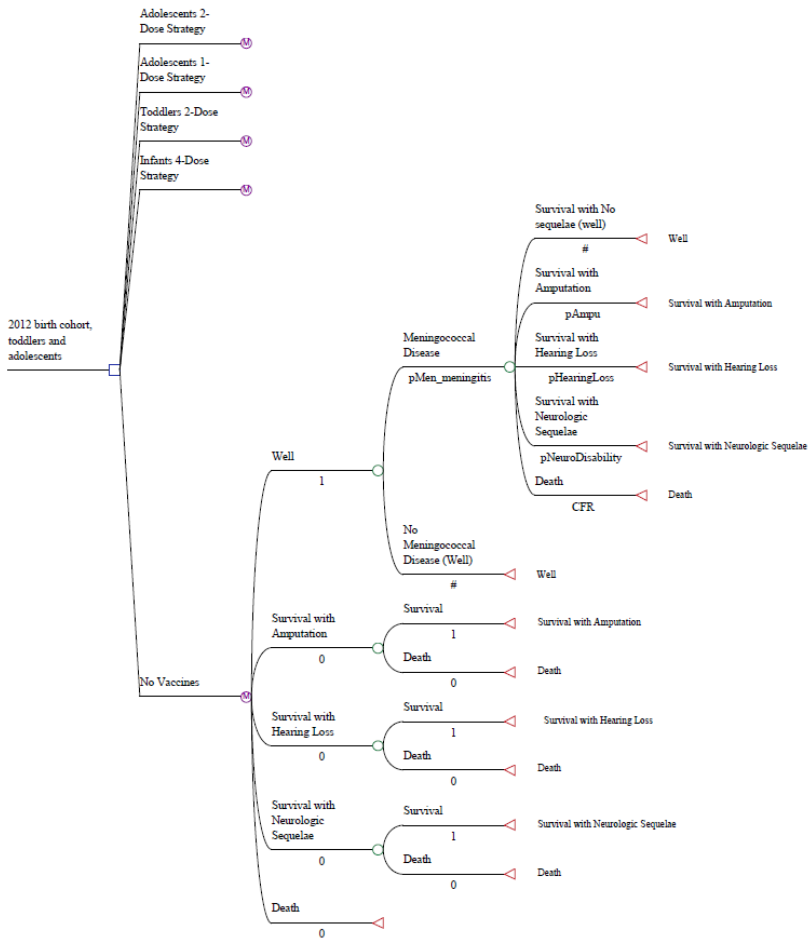
B(Benefits) = costs of treatment of disease saved
 + value of premature death saved
 + costs of treatment of disease-related sequelae saved
 C(Costs) = cost of vaccine + vaccine administration costs
 t: time period from Year 1 after immunization
 T: time period until Year 20 after immunization
 r: discount rate (evaluated at 5%)

수막구균 백신의 접종을 통하여 질병의 치료비용, 조기사망으로 인한 비용, 질병의 후유증으로 인한 비용 등이 절감될 것이므로 이를 편익으로 계산하였다.

수막구균 백신 접종 사업의 비용은 백신비용 및 접종비용으로 하였으며 이상반응과 관련된 비용은 고려하지 않았다. (제 4절, (1) 백신 접종과 관련된 비용 참조)

비용-편익의 분석기간은 앞서 기술한 바와 같이 20년으로 하였으며, 편익에 대해서는 5%의 할인율을 적용하였고, 백신 접종과 관련된 비용은 초회년도에만 발생하는 것으로 가정하였다.

비용-효과 분석은 마르코프 모형을 사용하여 TreeAge Pro 2012로 분석하였다. 본 분석에 사용된 마르코프 모형은 그림 1과 같다.



[그림 1] 수막구균 백신 접종의 경제성 평가를 위한 마르코프 모형 (1 cycle)

제 3 절 기본 자료의 수집

(1)질병의 발생률

아시아의 많은 국가는 수막구균 질환 발생의 상시발생 지역(endemic area)으로 일본의 경우 연간 30 예 정도의 수막구균 뇌수막염이 발생하는 것으로 보고되고 있다. 우리나라의 경우 수막구균 질환에 대한 역학연구 자료가 충분하지 않고, 국가적 차원의 체계적인 질병감시체계가 구축되어 있지 않아 기본 발생률을 정확히 추정하기는 어렵다. 우리나라에서는 1960~80 년대에는 세균성 수막염의 원인균으로 수막구균이 차지하는 비율이 30% 정도였다. 이후 정확한 원인은 알 수 없으나 1990 년대 이후에는 10% 미만으로 감소한 것으로 보고되었다. 질병관리본부에 보고된 건수를 보면 예년에는 연간 10예 정도가 보고되었는데, 2002 년, 2003 년에 각각 27 예, 38 예로 증가하여 당시 소규모의 유행이 있었던 것으로 추정된다(질병관리본부 웹통계, 2013).

[표 4] 연도별 수막구균 질환 발생건수

연도	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	계
환자수	11	27	38	8	7	11	4	1	3	12	7	4	133
사망자수	1	2	1	1	1	2	1	0	0	0	2	0	11

수막구균 감염의 발생률에 대한 연구 중 단일기관 연구로는 Lee(1979)가 1958~1976년 세브란스 병원에서 40 예 발생을 보고하였고, 1961~1976년 원주기독병원에서 20 예 발생을 보고한 연구가 있다. 다기관 연구로는 Choi 등(2005)이 인하대 병원(1997~ 2004)과 길병원(2000~2004)에서 시행한 연구로 총 15 건의 수막구균 감염 중 뇌수막염 14 예, 균혈증 1 예를 보고한 연구 등이 있다. 또한 장기간에 걸친 다기관 연구로는 김경효 등(2011)이 1986~2005년까지 20년 동안 전국의 18개 대학병원에서 18세 미만 소아 및 청소년 중 뇌수막염으로 입원한 환자에서 수막구균으로 확진된 경우를 연구하여 연령별, 지역별, 시기별 발생률

의 분포를 보고한 연구가 있다. 동 연구에서는 총 27 예의 확진 사례 중 4 건에서 환아가 사망하여 치명률(case fatality rate, 이하 CFR)은 14.7%로 보고 하였다. 외국의 경우 보통 수막구균 질환의 치명률은 13% 정도로 보고되고 있으며 Deeks 등(1997)의 연구 및 Squires 등(2000)의 연구에서는 수막구균 혈청군별 치명률을 보고하고 있는데, A군은 2.8~6.2%, C군은 7.2~15.9%, Y군은 8.4~18.4%, W군은 2.8~6.2%로 보고 되었다.

우리나라에서 세균성 수막염의 발생률을 지역사회 기반의 전향적 감시체계(prospective surveillance)를 통하여 체계적으로 역학 조사한 연구로는 김정수 등(2004)의 연구가 유일하다. 동 연구는 1999년 9월부터 2001년 12월까지 약 2년 동안 전라북도에서 1세 미만의 영유아 23,486 명을 포함한 5세 미만의 소아 116,894 명을 대상으로 국제백신연구소와 함께 진행되었다. 이후 국제백신연구소의 김순애 등(2012)은 김정수 등(2004)의 연구에서 얻은 검체를 분자생물학적 기법을 활용하여 후향적으로 분석하여 우리나라에서 수막구균성 뇌수막염의 발생률을 추가로 분석하였다. 김순애 등(2012)은 이러한 연구를 통하여 우리나라에서 5세 미만 영유아 및 소아에서 수막구균 질환의 발생률은 100,000 명당 6.8 [95% CI, 3.5-13.5]건으로 보고하였다.

김순애 등(2012)의 연구는 연구방법 및 설계가 체계적이고 수막구균 질환의 진단방법 또한 정확도가 높은 분자생물학적 진단방법을 사용한 연구이므로, 본 연구에서는 영유아의 수막구균 질환 발생률은 김순애 등(2012)등의 연구 결과를 인용하였다. 영아의 경우 수막구균 질환의 발생률은 27.2/100,000(9.9~74.2)로 가정하였고, 유아의 경우 4.5/100,000(0.8~23.8)로, 청소년의 경우 6.8/100,000(3.5~13.3)으로 가정하였다. 수막구균 질환의 치명률은 장기간에 걸친 다기관 연구인 김경효 등(2011)의 연구결과를 인용하여 14.7%로 가정하였다. 수막구균 발생률은 지역별 시기적으로 차이가 있으므로 민감도 분석을 통하여 이를 보완하였다.

(2) 혈청군 별 발생률

수막구균의 알려진 13가지 혈청군 중 침습성 질환의 90%이상이 혈청군 A, B, C, Y, W-135 등에 의해 발생하며 이들의 상대적 빈도는 연령, 시기, 지역에 따라 다르게 나타난다. 북미, 남미, 유럽, 호주, 뉴질랜드에서는 혈청군 B, C에 의한 질환의 빈도가 가장 높았으나 수막구균 C 단백결합 백신 도입 이후 C 혈청군은 급격히 감소하였고, 아프리카 등에서는 A가 가장 빈번한 혈청군으로 나타나고 있다 (European CDC, 2011; U.S. ABC Report, 2008; U.S. ABC Report, 2009; Canada PHA-CCDR 2009).

[표 5] 수막구균의 대륙별 혈청군 분포

지역	시기	혈청군 분포 (%N)
미국	2008/2009	B(33%),C(30%),Y(30%),기타(7%), N=224
캐나다	2006	B(54%),C(20%),Y(13%),기타(13%), N=210
EU	2009	B(71%),C(13%),Y(4%),기타(12%), N=4487
남미, 캐리비안	2010	C(57%),B(28%),Y(3%),기타(17%), N=989
아프리카	2006	A(91%),W-135(8%),N=2192
호주	2007	B(84%),C(8%),기타(9%), N=267
뉴질랜드	2007	B(83%),C(10%),기타(7%), N=89

우리나라를 비롯한 아시아 지역은 혈청군 A와 C가 우세한 것으로 알려져 있었으나 최근에는 Y가 증가하고 있으며 W도 증가하고 있다. Bae 등(2008)의 연구에서 혈청군 B와 Y가 확인되었으며 Y가 가장 우세한 혈청군이었다. 이상오 등(2003)의 연구는 수막구균 질환의 고위험군인 군대 내에서의 발생률 연구로 수막구균 감염 10예를 보고하였으나 이중 PCR에 의해 혈청군을 확인한 것은 3예 뿐으로 혈청군 A가 1예, 혈청군 C가 2예였다. 2002년과 2003년 질병관리본부 보고에 따르면 각각 27예 및 33예의 수막구균 뇌수막염이 보고되었고 이들 중 원인균주의 일부가 혈청군 Y로 확인되어 당시 혈청군 Y에 의한 소규모 유행이 있었던 것으로 추정된다. 또한

2011년 군대 내 뇌수막염 집단발병으로 사망한 신병에서 검출된 수막구균은 W-135 혈청군이였다. 따라서 우리나라도 A, B, C, Y, W-135 혈청군이 수막구균 질환을 일으키는 주요 혈청군으로 생각된다. 그러나 보다 상세한 혈청군 분포에 대한 국내 역학자료가 미비하고 혈청군별 발생률은 시기적 지역적 변이가 있으므로 본 연구에서는 혈청군별 발생률은 기본 분석에서는 고려하지 않았고 민감도 분석을 통하여 보정하였다.

(3) 예방접종을 시행한 경우의 질병 발생률 및 백신 접종률

백신접종 후의 질병 발생률은 아래와 같이 계산하였다.

$$DI_{vacc} = DI_{no\ vaccine} * (1 - CR_{vaccine} * Eff_{vaccine})$$

CR=coverage rate, DI=disease incidence

수막구균 백신이 NIP에 포함되어 영유아 및 청소년에게 접종되는 경우의 접종률은 현재 국가필수 예방접종에 포함되어 있는 다른 소아백신의 접종률을 참고하여 추정하였다. 현재 NIP에 포함되어 있는 영유아 및 소아백신의 접종률은 95% 이상이고 11~12세 청소년의 경우 85%~90%인 것을 고려하여 영유아에서 수막구균 백신을 접종할 경우 접종률은 100%로 가정하였고, 청소년에서 접종할 경우 접종률은 90%로 가정하였다. 백신의 접종률이 감소하면 군집면역으로 인한 효과도 감소하게 되어 백신의 효과가 전반적으로 더 낮게 나타나게 된다. 접종률 변화에 따른 영향은 백신의 효과변화에 따른 민감도 분석을 통하여 보정하였다.

(4) 백신의 효과 및 면역감소, 군집면역

가. 백신의 효과

미국 및 유럽에서 허가되어 있는 수막구균 4가 단백결합 백신은 2

가지 종류가 있다.

[표 6] 수막구균 4가 단백결합 백신

	제조사	결합단백	포함된 혈청군	허가 연령군
Menactra®	사노피 파스퇴르	Diphtheria toxoid	A,C,W135,Y	2~55세
Menveo®	노바티스	Diphtheria toxin mutant CRM 197	A,C,W135,Y	2~55세

(사노피 파스퇴르, 2011; 노바티스, 2011)

이 중 2013년 6월 현재 국내에 도입되어 사용되고 있는 수막구균 단백결합 백신은 노바티스사의 멘비오이다. 멘비오는 2010년 2월 미국 FDA에서 허가되었고 우리나라에서는 2012년 5월 허가되어 2012년 9월부터 발매되었다. 멘비오는 수막구균 A, C, W-135 그리고 Y 혈청군의 피막 다당질 항원을 CRM(Modified Diphtheria toxoid)단백과 결합한 수막구균 4가 단백결합 백신이다. 미국에서는 멘비오보다 먼저 2005년 1월부터 동일한 항원을 D(Diphtheria toxoid)단백과 결합한 수막구균 4가 단백결합 백신인 메낙트라가 사용되어 왔다. 메낙트라는 2005년 1월 미국에서 허가되어 사용되기 시작하였는데 메낙트라의 도입 전후를 포함한 1998년부터 2007년까지의 기간 동안 수막구균 침습성 질환의 발생률은 100,000만 명 당 0.92에서 0.33으로 64% 감소하였다(Cohn 등, 2010). 메낙트라 도입 이후인 2005년에서 2008년까지 미국에서는 12~20세 청소년 전체에서 사망 3건을 포함한 총 14건의 백신 접종 후 감염(break through) 사례가 보고되었다(MacNeil 등, 2011). 이러한 자료를 근거로 메낙트라의 효과는 80~85%인 것으로 추정하고 있다.

본 분석에서는 현재 국내에 도입되어 사용중인 멘비오의 효능 효과를 기준으로 하였다. 멘비오의 국내 허가는 멘비오의 글로벌 등록용 임상연구와의 가교연구를 통하여 한국인에서의 면역원성과 비한국인에서의 면역원성의 유사성을 입증하는 방식으로 허가되었다. 백신의 개발 과정에서 백신의 허가를 취득하기 위한 3상 임상연구는 이

상적으로는 백신을 접종한 군과 접종하지 않은 군에서의 이중무작위배정 임상연구를 통하여 백신접종 전후의 질병의 감소 효과를 직접 측정하게 되는데, 이러한 경우 수 만 명의 피험자를 대상으로 하는 장기간에 걸친 임상연구가 필요하다. 따라서 일단 백신의 주요 임상연구가 완료되어 미국이나 유럽과 같은 일차등록국가(Reference Country)에서 백신이 허가되고 난 이후에는 백신 접종군과 위약군에서 항체양전율(Seroconversion rate)⁵을 측정하고 면역원성⁶을 측정하는 가교자료를 통하여 이후 다른 국가에서 허가를 취득하게 된다. 우리나라에 도입되어 있는 백신은 대부분 이러한 가교연구자료를 바탕으로 허가되었다.

멘비오의 미국 및 유럽연합에서의 허가는 이미 허가되어 사용되고 있는 수막구균 단백결합 백신인 메낙트라와 비교하여 면역원성 측면에서 비열등성을 입증하는 방식으로 허가되었다. 따라서 멘비오의 효과(efficacy)는 메낙트라와 유사한 것으로 가정하여 본 연구의 기본 분석에서는 백신의 효과를 메낙트라와 효과와 동일하게 85%로 추정하여 분석하였다.

나. 면역감소 및 군집면역

백신의 효과는 시간이 지남에 따라 감소하게 되는데 이를 면역감소(waning immunity or waning effect)라고 한다. 시간의 흐름에 따른 백신의 효과는 아래와 같이 추정할 수 있다.

$$VE(t) = se^{-\omega t}$$

s : first year efficacy, ω : annual waning rate

메낙트라와 멘비오의 사용 후 백신의 효과 평가 연구 결과를 보면

⁵ 항체 양전율: 백신 접종 후 질병방어수준(protective level) 이상의 항체가를 보이는 피험자의 비율

⁶ 백신 접종 이후 생성된 항체를 측정하는 것

두 백신 모두 백신의 효과가 시간에 따라 감소하는 현상이 관찰되었다. 11~18세 청소년에서 메낙트라를 1회 접종한 경우 3년 후에 약 71~95%에서 질병방어 수준의 항체를 유지하고 있었고 멘비오를 1회 접종한 경우는 약 65%가 질병방어 수준의 항체를 유지하고 있었다. 또한 멘비오 접종 후 혈청군 C에 대한 항체를 측정하는 결과를 보면 접종 후 2~5년 후에 약 62~72%에서 질병방어 수준의 항체를 가지고 있는 것으로 조사되었다(Gill 등, 2010). 따라서 본 연구에서도 백신의 효과는 시간의 흐름에 따라 감소하는 것으로 가정하였으며 백신의 효과는 매년 5%씩 감소하는 것으로 가정하였다.

백신 접종 후 예방접종을 시행하지 않는 군에서도 질병의 발생이 감소하게 되는 현상을 군집면역효과(herd immunity 또는 집단 면역효과)라고 한다. 백신 접종 이후 대상 인구 집단에서의 접종률이 일정수준 이상에 도달하면 백신을 접종 받지 않은 집단에서도 질병의 예방효과를 보이는 군집면역이 나타난다. 이는 예방접종에 있어서 중요한 개념이다. 수막구균 백신을 국가 필수 예방접종에 포함하여 영유아 또는 청소년에게 접종하게 될 경우 백신을 접종하는 집단 뿐만 아니라 백신을 접종하지 않는 다른 연령대의 인구 집단에서도 군집면역 효과가 나타날 것으로 기대된다. 군집면역 효과와 같은 간접 효과는 다음과 같이 Anderson and May formula를 통하여 산출할 수 있다.

$$A_i(t) = h_i(t) A_i^{NV}$$

$A_i(t)$: the attack rate in age group i at time t
 A_i^{NV} : the attack rate in age group i in the absence of vaccination
 $h_i(t)$: age dependent factor ($0 < h_i(t) < 1$)

$$[h_i(t)] = h_0 [a_{ij} c_j p_j(t) / \sum_j a_{ij} c_j p_j(t)] [Z_i(t)]$$

$p_j(t)$: the number of individuals in each age group
 c_j : the rate of carriers in these age group
 h_0 : general parameter
 a_{ij} : the relative contribution of individuals in groups j to disease transmission to individuals in age group i

수막구균 백신의 경우 영국에서 수막구균 단백결합 C 백신을 국가 필수 예방접종에 도입한 이후 군집면역 효과가 관찰되었다(Trotter 등, 2004; Ramsay, 2003). 그러나 이와 같은 군집면역 효과는 미국에서 수막구균 단백결합 백신이 국가 필수 예방접종으로 시행된 이후에는 관찰되지 않았다(Cohn 등, 2012). 이러한 상반된 연구 결과를 감안하여 본 연구에서는 군집면역 효과는 포함하지 않았고, 민감도 분석을 통하여 보정하였다.

[표 7] 질병 발생률 및 접종율, 백신의 효과 요약

접종군	백신 접종 전 DI	Coverage	백신 효과	백신 접종 후 DI
영아	27.2/100,000 (9.9~74.2)	100%	85%	4.08/100,000
유아	4.5/100,000 (0.8~25.8)	100%	85%	0.675/100,000
청소년	6.8/100,000 (3.5~13.5)	90%	85%	1.598/100,000

(5) 삶의 질

본 연구에서는 수막구균 질환에 감염된 이후 생존하는 경우에 질환의 후유증으로 인한 삶의 질 감소를 고려하였다. 수막구균 감염 후 발생하는 주요 후유증은 사지절단 (Amputation), 청각장애 (Hearing loss) 그리고 신경학적 후유증(Neurologic sequelae)으로 분류하였다. 수막구균 질환 및 후유증에 해당하는 건강상태에 대하여 효용값을 측정한 국내 자료는 없다. 외국의 경우에도 각각의 질병 결과에 대하여 수막구균 질병 이후의 해당 후유증으로 인한 삶의 질을 직접 측정한 자료는 없으므로, 원인과 관계없이 최종결과가 이들 장애와 유사한 경우 즉, 사지절단, 청각장애, 신경학적 이상에 대한 효용(Health Utility Index, 이하 HUI)을 사용하였다.

수막구균 질환의 경우, 질병의 진행 경과가 매우 급속한 급성 감염성 질환이므로 수막구균 감염의 급성 에피소드에 대하여서는 삶의

질을 고려하지 않았고 생존자 중 장애가 남는 경우에 대하여서만 삶의 질을 고려한 HUI를 사용하였다. 수막구균 감염 후유증의 발생 빈도와 HUI는 아래와 같다.

[표 8] 수막구균 질환 후유증의 발생빈도

(생존자 중 후유증 발생빈도 %)

	Base Case	Range	Ref
Amputation,%	1.9	0.5~10	Erickson 등(1998); Kirsch 등 1996; Barquet 등(1999)
Hearing Loss,%	6.4	2~20	Erickson 등(1998); Baraff 등 (1993)
Neurologic disability,%	2.1	0.02~11	Kirsch 등 1996; Barquet 등(1999); Baraff 등 (1993); Bohr 등(1983)

[표 9] 수막구균 질환 후유증의 Health Utility Index

	Base Case	Range	Ref
Amputation	0.710	0.31~0.8	Postma 등(1992); Tennvall 등 (2000)
Hearing Loss	0.723	0.64~0.82	Krabbe 등(2000); Cheng 등(2000)
Neurologic disability	0.060	0~0.39	Neumann 등 (2000)

제 4 절 비용

본 연구에서 비용은 (1)백신접종과 관련된 비용, (2)질병과 관련된 비용, (3)후유증 발생과 관련된 비용, 그리고 (4)조기사망으로 인한 비용으로 나누어 분석하였다.

[표 10] 비용 분류

비용 분류	상세 내역
백신접종과 관련된 비용	백신 비용, 백신 접종비용, 백신접종 후 이상반응 관련 비용, 백신 접종을 위한 의료기관 방문 교통비
질병 관련 비용	진료비, 교통비, 부모의 생산성 손실
후유증 관련 비용	후유증 치료비용, 후유증으로 인한 생산성 손실분
조기사망으로 인한 비용	수막구균 질환으로 인한 사망시 생산성 손실분

(1)백신 접종과 관련된 비용

가. 백신 가격 및 백신 접종비용

현재 국내에서 사용되고 있는 수막구균 단백결합 백신 멘비오의 접종가는 의료기관마다 약간의 차이는 보이지만 약 15만원 정도이다. 수막구균 백신이 NIP에 포함될 경우 구입 가능 가격을 추정하기 위하여 현재 NIP에 포함되어 사용되고 있는 백신들의 NIP 도입 전후의 가격을 참조하였다.

질병관리본부의 ‘국가 필수 예방접종 도입의 우선 순위 선정’ 보고서에 따르면 NIP에 도입되는 경우 조달청 납품 가격은 현재 병의원 납품 가격의 약 72% 수준인 것으로 조사되었다(최은화 등, 2010). 현재 NIP에 도입되어 있지 않은 로타바이러스 백신이나 자궁경부암 백신의 병의원 납품 가격은 시중 유통가격의 50~60%였고 멘비오의 2012년 군납가격은 1회 접종분(Dose)당 42,000원 이었다(어윤호, 2012). 이를 참고하여 본 연구에서는 멘비오가 국가 필수 예

방접종에 도입되어 사용될 경우 백신 가격은 2012년 군대 납품 가격인 42,000원으로 하였다. 민감도 분석에서 사용할 백신 가격의 상한가는 멘비오의 병의원 납품 가격의 80% 선으로 가정하였으며 멘비오의 병의원 납품 가격은 시장가격의 50%로 가정하였다. (시장 가격*0.5*0.8: KRW 150,000 * 0.5* 0.8= 60,000).

[표 11] NIP에 도입된 백신의 가격 구조

백신종류	조달청가격 (원)	의원납품가격 (가중평균, 원)	가격차이(%)
B형 간염	1,602	2,762	42.00
DTaP	3,280	5,688	42.33
IPV	9,220	11,012	16.27
MMR	8,300	10,175	18.43
JBE(Killed)	2,885	4,574	36.93
Td	12,000	14,418	16.77
수두	11,000	14,113	22.06
평균			27.8

(이운태 등, 2008)

백신의 가격 이외에 국가 필수 예방접종에 도입된 백신을 접종할 경우 백신 접종비용을 보상하여 주게 된다. 국가 필수 예방접종의 접종비용(administration cost)은 5,000원으로 책정되어 있으므로 이를 사용하였다.

나. 백신 접종 후 이상반응 (Adverse Event)와 관련된 비용

NIP에 포함된 백신은 백신 접종 후 이상반응(adverse event)이 발생하게 되면 예방접종 피해보상 심의위원회에서 이상반응에 대한 피해상황을 조사하고 인과관계 등을 판단하여 피해에 대한 보상과 보상 범위 등을 결정하고 담당하게 된다.⁷

⁷ 전염병예방법 제10조의2, 동법시행령 제3조의2, 제3조의3, 제3조의4, 제3조의7, 제3조의8, 제3조의9, 제3조의10, 제3조의11, 제3조의12 및 제3조의 13

본 연구에 사용된 수막구균 단백결합 백신인 멘비오는 10세 소아를 대상으로 한 총 3개의 무작위 배정 대조 임상연구(Randomized Controlled Trial, 이하 RCT)에서 안전성을 평가하였고(멘비오 투여 피험자수: 2883명), 11~55세 청소년 및 성인을 대상으로 한 5개의 RCT에서(Menveo를 투여한 참가자 6,185명) 안전성을 평가하였다. 임상 연구에서 관찰된 가장 흔한 국소 및 전신 이상반응은 주사부위 통증과 두통이었다. 멘비오의 안정성 프로파일을 고려할 때 수막구균 백신이 NIP에 도입된다고 하더라도 이상반응 관리를 위한 총당금의 적립액에는 큰 변화가 없을 것이므로 이상반응 관리 비용은 본 연구의 기본 분석에서는 고려하지 않았고, 민감도 분석에서 비용의 변화가 비용-효과성 결과에 미치는 영향을 분석하여 이를 보정하였다.

다. 백신 접종을 위한 의료기관 방문 교통비

수막구균 백신이 NIP에 포함되는 경우, 영유아 및 청소년 모두 현재 NIP에 포함되어 있는 다른 필수예방 백신의 접종시기와 동일한 시점에 수막구균 백신을 접종을 받게 된다. 따라서 현재 국가 필수 예방접종의 백신을 접종하러 가는 시기에 수막구균 백신의 예방접종이 추가되는 것이므로 이 부분에 대하여서는 따로 교통비를 반영하지 않았다.

(2) 질병관련 비용

수막구균 질병 발생시 의료비용은 질병의 치료를 위한 의료비용, 의료기관 방문을 위한 교통비, 그리고 분석 대상인 영유아 및 청소년의 간병으로 인한 부모의 생산성 손실비용으로 나누어 계산하였다.

가. 질병의 치료를 위한 의료비용

수막구균 질환의 치료비용은 2010년도 건강보험 통계연보 자료를 참고하여 뇌수막염의 치료비용에 준하여 계산하였다. 1인당 뇌수막염의 진료비를 진료실인원으로 나누어 계산한 뇌수막염의 1인당 진료비는 1,386,793 원이었다. 건강보험 통계연보에서의 총진료비는 ‘보험급여부분 + 보험의 본인부담비’로 비급여 비용이 포함되어

있지 않으므로 비급여 비용까지 반영하기 위해 비급여 비용에 대하여서는 2008 년 건강보험 본인부담 실태조사의 자료를 참고하였다. 2007 년 기준 비급여 본인부담률은 각 질환별로 다양하게 조사되어 있었지만 본 연구에서 조사하는 질환이 모두 조사되어 있지 않아 전체적으로 집계된 수치만을 반영하였다. 2007년 전체적으로 집계된 비급여 본인 부담률은 입원 20%, 외래 16.6%로 이를 적용하였다. 수막구균 질환의 경우 질병의 경과가 위중하고 급박하므로 모두 입원에 준하여 본인 부담률은 20%를 적용하였다. 비급여 본인 부담률까지 반영한 1인당 총진료비는 ‘1인당 진료비/(1-비급여 본인부담률)’ 이 된다. 수막구균 질환의 평균 내원 일수를 산출하기 위하여 각 질병별 외래방문 일수와 입원 일수는 2010년 국민건강 통계에서 ‘내원일수/ 진료실인원’ 으로 산출하였다. 뇌수막염의 평균 내원 일수는 8.12 일이었다. 비급여와 내원 일수를 포함한 수막구균 질환의 1인당 치료비용은 1,733,491 원이다. 물가상승률 5%를 가정하여 2012년 말까지로 보정한 후 질병의 치료를 위한 의료 비용은 1인당 1,911,174 원으로 가정하였다.

$$\begin{aligned}
 &1\text{인당 진료비(보험 비용/년)} = \text{진료비/진료실인원} \\
 &1\text{인당 급여항목 진료비(급여+법정본인부담)} \\
 &\text{비급여 본인부담률 : 입원 20\%, 외래 16.6\% (2007년 기준)} \\
 &1\text{년간 내원일수} = (\text{내원 총 visit 수} / \text{진료실인원}) \\
 &1\text{인당 총진료비(비급여 포함/1년)} \\
 &= 1\text{인당 진료비}/(1-\text{비급여본인부담률})
 \end{aligned}$$

나. 질병치료를 위한 의료기관 방문 교통비

본 연구의 분석대상 집단은 영유아 및 청소년으로 질병의 발생으로 인해 의료기관을 이용할 때 드는 교통비는 분석의 편의상 보호자 1인의 교통비로 산출하였다. 국민건강영양조사 제3기 자료(2006)에 따르면 편도 교통비는 외래의 경우 8600 원, 입원의 경우 10,600 원이었다. 수막구균 질환의 경우 질병의 특성상 단기간 입원치료가 될 것이므로, 교통비용은 입원 시 왕복 교통비용으로 가정하여 21,200 원으로 가정하였다. 물가상승률 5%를 가정하여 2012 년

말까지로 보정한 후 질병치료를 위한 1인당 의료기관 방문 교통비는 28,410 원으로 가정하였다.

다. 질병발생 시 질병치료 과정에서 부모의 생산성 손실

수막구균 감염으로 인해 질병이 발생할 경우 의료기관을 이용하는 과정에서 치료를 받는 대상은 영유아 및 청소년으로 보호자의 동행이 필요하다. 이 때 보호자는 국내의 일반적인 현실로는 주로 30~40대 여성일 것으로 생각된다. 본 연구에서는 2008 년 한국노동패널 기초분석보고서에 보고된 30대 여성의 평균 시간당 임금을 사용하여 인적 자원 접근법(Human capital approach)으로 부모의 생산성 손실을 추정하였다. 2008 년 한국노동패널 기초분석보고서에 보고된 월평균 소득(1,670,100원)과 주당 평균 근로시간(44.2 시간)을 반영하여 9451 원으로 산출하였다. 그리고 모든 30대 여성이 생산성활동에 참여하지는 않으므로 경제활동 참가율과 취업률을 반영하여(55.068%; 한국통계월보, 2012), 여성 30대의 단위시간당 손실액은 5,205 원으로 산출하였다. 자세한 산출방법은 다음과 같다.

① 여성 30-39세 평균 시간당 임금 = 9451.36원

평균 시간당 임금 = 월 평균임금 / (주당 평균근로시간*4)
- 월 평균금액: 167만 100원 -주당 평균 근로시간: 44.2시간

② 여성 30-39세 경제활동참가율*취업률=55.068

단위시간당 손실액
=여성 30~39세의 평균 시간당 임금 *경제활동참가율*취업률
= 9451.36 * 0.55068 = 5204.67원

수막구균 질환의 경우 모두 입원치료로 가정하였으므로 생산성 손실은 입원 이용을 할 경우 8시간으로 가정하였다. 그리하여 내원 일수당 부모의 생산성 손실 비용은 입원 이용을 할 경우 입원 일당 41,637원(단위시간당 손실액 5204.67원 * 8시간)으로 적용하였다. 수막구균 질환의 평균 내원일수는 8.12일 이므로 수막구균 치료로 인한 부모의 생산성 손실비용은 338,092 원이다. 물가상승률 5%를

적용하여 2012년 말 비용으로 보정한 후 수막구균 질환으로 인한 부모의 생산성 손실은 1인당 410,953원으로 가정하였다.

(3) 후유증 관련 비용

가. 후유증 재활 치료비

수막구균에 감염되어 뇌수막염, 균혈증과 같은 침습성 질환을 앓게 되는 경우 생존한다고 하더라도 생존자의 10~20%에서 다양한 형태의 심각한 후유증이 남는 것으로 알려져 있다. 후유증 발생시 재활 치료비의 추정을 보다 정확하게 하기 위하여 수막구균 질환의 장기적인 치료가 필요한 후유증을 사지절단(Amputation), 청각장애(Hearing Loss), 신경학적 장애(Neurologic Sequelae)로 분류하였고 각 유형의 장애 발생확률은 역학 자료를 참고하였다. 후유증 재활 치료비를 산정하기 위하여 각각의 장애 유형에 대하여 원인과 관계 없이 최종 결과가 이들 장애와 유사한 경우에 해당하는 장애의 재활치료 비용과 동일한 정도의 재활치료 비용이 소요되는 것으로 가정하였다. 사지절단(Amputation)의 경우 지체장애로 인한 재활치료 비용, 청각장애(Hearing Loss)의 경우 청각장애로 인한 재활치료 비용, 신경학적 장애(Neurologic Sequelae)의 경우 뇌병변장애에 해당하는 재활치료 비용이 필요한 것으로 가정하였으며, 각 장애 발생시 월평균 재활비용은 2011년 장애인 실태조사의 자료를 참고하였다. 청각장애의 월평균 재활비용은 263,300 원이었고 지체장애의 월평균 재활비용은 710,700 원이었으며, 뇌병변장애의 월평균 재활비용은 694,400 원이었다. 각 장애의 월평균 재활비용에 각 장애발생확률을 곱하여 월평균 후유증 발생 시 재활치료 비용을 산출하였고, 본 연구의 분석주기인 1년에 맞추어 후유증 발생 시 연간 재활비용을 다음과 같이 계산한 후 물가상승률 5%를 적용하여 2012년도 말 비용으로 보정하였다. 수막구균 감염 후유증으로 인한 1인당 재활치료 비용은 청각장애의 경우 3,317,580 원, 지체장애의 경우 8,954,820 원, 그리고 신경학적 장애의 경우 8,749,440 원으로 가정하였다.

후유증 발생 시 재활비용(연간)

$$= \text{월평균 후유증 재활비용} * 12\text{개월}$$

$$\text{월평균 후유증 치료비} = \text{각 후유증 월평균 재활비용} * \text{발생확률}$$

나. 후유증 발생 시 본인의 생산성 손실

수막구균 질환의 경우 생존한다고 하더라도 평생 장애가 남는 심각한 후유증의 발생확률이 높으며, 이는 평생 생산성 손실을 초래한다. 평생 생산성 손실을 계산하기 위해 정상인의 월평균 생산총액에서 장애 발생시 월평균 생산총액을 감하여 월평균 생산총액을 계산하였으며, 경제활동 참가기간은, 2012 년 출생 코호트의 평균 기대수명은 81 년이지만 현재의 경제활동 참가기간을 참고하여 40 년으로 가정하였다. 2012 년 한국통계월보 기준으로 2011 년 정상인의 월평균 생산총액은 3,167,100 원이었고 경제활동 참가율은 61.8%, 실업률은 2.9% 이었다. 수막구균 질환의 후유증 발생시 본인의 노동 생산성 손실분은 아래와 같이 산출하였다.

$$\begin{aligned} &\text{수막구균 질환의 후유증 발생시 본인의 노동 생산성 손실분} = \\ &\text{비장애인의 월평균 생산총액} * \text{경제활동 참가율} * (1 - \text{실업률}) \\ &- \text{해당 장애인의 월평균 생산총액} * \text{경제활동 참가율} * (1 - \text{실업률}) \end{aligned}$$

[표 12] 장애의 종류에 따른 월평균 수입, 경제활동 참가율, 실업률

구분	월평균 수입	경제활동 참가율 (%)	실업률(%)
청각장애	1,250,000	39.67	4.88
지체장애	1,550,000	47.49	7.45
신경학적 장애	1,180,000	12.98	13.29

[표 13] 후유증 발생시 본인의 연간 노동 생산성 손실분

구분	생산성 발생분 (원)	생산성 손실분 (원)
장애 발생 전	22,806,084	
장애 발생 후		
청각장애	5,660,116	17,145,968
지체장애	8,175,071	14,649,013
신경학적 장애	1,582,652	21,223,432

후유증 발생시 1인당 연간 노동 생산성 손실분을 계산한 후 물가상승률 5%를 반영하여 2012년 비용으로 보정하였다. 1인당 연간 노동 생산성 손실분은 청각장애의 경우 18,003,266 원, 지체장애의 경우 15,381,464 원, 그리고 신경학적 장애의 경우 22,284,604 원으로 가정하였다.

수막구균 질환의 '후유증 관련 비용'의 총액은 '후유증 재활 치료비'와 '후유증 발생 시 본인의 생산성 손실'을 합하여 계산할 수 있다. 따라서 후유증 관련비용의 총액은 청각장애의 경우 21,320,846 원, 지체장애의 경우 24,336,284 원, 그리고 신경학적 장애의 경우 31,034,044 원으로 계산하였다.

(4) 조기사망으로 인한 비용

수막구균 질환으로 사망하게 될 경우 조기사망에 따른 생산성 손실이 발생하게 된다. 조기사망으로 인한 생산성 손실분의 계산은 전염병예방법에 따른 보상범위를 참조하였다. 국가 필수 예방접종에 포함된 백신을 접종받은 후 사망하게 될 경우 사망 당시 월 최저금액에 240을 곱한 금액을 보상하게 되므로, 조기사망으로 인한 연간 생산성 손실분은 2012년 기준 월 최저임금 957,220원*12인 11,486,640원으로 가정하였다.

제 5절 민감도 분석

연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 전반적인 투입 변수들의 영향력을 살펴보기 위하여 토네이도 민감도 분석(Tornado analysis) 및 일원 민감도 분석(One-way deterministic sensitivity analysis)을 통한 민감도 분석을 수행하였다. 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 주요 변수로는 (1) 수막구균 질환의 발생률 (2) 수막구균 질환의 치명률 (3) 수막구균 질환의 치료비용 (4) 후유증의 발생률 (청각 장애, 사지절단, 신경학적 장애의 발생률) (5) 후유증 관련 비용 (청각 장애, 사지절단, 신경학적 장애의 치료 비용 및 생산성 손실) (6) 후유증으로 인한 효용 감소 (청각장애, 사지절단, 신경학적 장애로 인한 삶의 질 감소) (7) 백신의 효과 그리고 (8) 백신 가격을 선정하였고 이들 각각에 대하여 민감도 분석을 수행하였다.

[표 14] 모형에 투입된 변수들

(질병발생률, 치명률, 후유증 빈도, HUI, 백신 효과, 비용)

Parameters	Base Case	Worst Case	Best Case
수막구균 질환의 발생률	6.8/100,000	2.2/100,000	25.84/100,000
수막구균 질환의 치명률(%)	14.7	2.8	18.4
수막구균 질환의 치료비용(원)	2,312,246	-50%	+50%
청각장애 발생확률(%)	6.4	2	20
사지절단 발생확률(%)	1.9	0.5	10
신경학적 장애 발생확률(%)	2.1	0.02	11
청각장애 효용(HUI)	0.723	0.64	0.82
사지절단 효용(HUI)	0.710	0.31	0.8
신경학적 장애 효용(HUI)	0.060	0	0.39
백신의 효과 (%)	85%	65%	95%
백신 가격 (원)	42,000	10,000	60,000
수막구균 질환 치료비용 총액(원) (질병 치료비용+ 교통비+간병으로 인한 부모의 생산성 손실분)	2,350,537	-50%	+50%
후유증 관련 비용 총액(원) (후유증으로 인한 재활치료 비용+후유증으로 인한 생산성 손실분)			
청각장애	21,320,846	-50%	+50%
사지절단	24,336,284	-50%	+50%
신경학적 장애	31,034,044	-50%	+50%

제 3 장 연구 결과

본 연구에서는 수막구균 백신이 국가 필수 예방접종에 도입되는 경우를 가정하여 접종 연령 및 접종 일정별 비교대안의 비용-편익과 비용-효과성을 평가하였다. 필수 예방접종에 포함되는 백신은 보험을 통한 급여가 아니라 정부와 지방자치단체가 조달하는 별도의 기금을 통하여 지원된다는 점과, 수막구균 질환의 특성상 평생장애를 동반하는 후유증의 발생확률이 높다는 점을 고려하여 본 연구는 사회적 관점을 취하였다. 분석모형에 투입된 변수값이 경제성 평가 결과에 미치는 영향을 분석하기 위하여 민감도 분석을 시행하였고, 임계분석(threshold analysis)을 통하여 비용과 효용이 같아지는 손익 분기점에서의 백신가격(break-even price, 손익분기 가격)을 제시하였다.

제 1 절 분석 결과

2012년도 출생 코호트, 1세 유아, 그리고 11세 청소년 코호트를 대상으로 수막구균 백신을 NIIP에 포함하여 접종하는 경우 접종대상 연령별로 20년 동안 예상되는 효과 및 비용을 비용-편익 분석과 비용-효과 분석을 통하여 평가하였다. (분석결과: 표 15)

영아에서 4회 수막구균 예방접종을 시행하는 경우 백신접종 총비용은 92,186,505,000 원이 소요되며,⁸ 유아에서 2회 수막구균 예방

⁸ 2012년도 출생 코호트 484,300명 대상, 접종률 100%, 2,4,6개월 기초 접종시 1회 접종당 47,000원(백신비 42,000원, 접종비 5,000원), 12~15개월 추가접종에 대하여 할인을 5% 적용

접종을 시행하는 경우에는 44,298,910,000 원이 소요되는 것으로 나타났다⁹. 청소년에서 수막구균 예방접종을 시행하는 경우에는 1회 접종의 경우에는 총 26,080,065,000 원이 소요되며 2회 접종까지 시행하는 경우에는 총 59,365,571,108 원이 필요한 것으로 분석되었다.¹⁰

⁹ 만 1세 인구 471,265명 대상, 접종률 100%, 12주 간격 2회 접종, 1회 접종당 47,000원

¹⁰ 만 11세 인구 554,895명 대상, 접종률 90%, 1회 접종비 47,000원, 16세 추가접종시 5% 할인을 적용

[표 15] 한국인 영유아 및 청소년에서 수막구균 백신 접종 시 예상결과

	No Vaccination	Vaccination	Outcomes Prevented
청소년을 대상으로 접종하는 경우			
수막구균 질환(건수)	189	45	144
후유증(건수)			
사지절단	14	3	11
청각장애	48	11	37
신경학적 장애	16	4	12
조기사망(건수)	111	26	85
백신접종 총비용(원)		1회접종: 26,080,065,000 2회접종: 59,365,571,108	
유아를 대상으로 접종하는 경우			
수막구균 질환(건수)	161	2	159
후유증(건수)			
사지절단	12	0	12
청각장애	41	0	41
신경학적 장애	13	0	13
조기사망(건수)	94	1	93
백신접종 총비용(원)		44,298,910,000	
영아를 대상으로 접종하는 경우			
수막구균 질환(건수)	165	99	66
후유증(건수)			
사지절단	13	8	5
청각장애	42	25	17
신경학적 장애	14	8	6
조기사망(건수)	97	58	39
백신접종 총비용(원)		92,186,505,000	

제 2 절 비용-편익 분석 및 비용-효과성 분석 결과

수막구균 백신의 예방접종을 영유아 및 청소년을 대상으로 시행하였을 경우 예상되는 비용과 편익을 화폐가치로 환산하여 수막구균 백신 예방접종 사업의 비용-편익을 분석하였고, 다시 마르코프 모형을 사용하여 백신을 접종하지 않는 경우와 비교하여 각 접종전략의 개인의 비용-효과성을 분석하였다.

수막구균 백신 접종 전략의 비용-편익 분석은 본 연구의 제 2장 제 2절 분석 모형 및 분석방법에 기술한 방법대로 각 백신접종 전략의 예상되는 편익과 비용을 모두 화폐가치로 환산하여 비용-편익 비¹¹를 구하였다.

총편익(Benefits)¹²은 수막구균 백신을 접종을 통하여 20년 동안 수막구균 질환의 발생이 감소하게 됨으로써 절감되는 '질병의 치료 비용', '조기사망 비용', '후유증 관련비용'의 합으로 계산하였다. 수막구균 백신 접종으로 인한 총 비용은 백신가격, 백신의 접종비용, 그리고 이상반응으로 인한 보상비용으로 분류할 수 있다. 이상반응으로 인한 보상비용은 NIP 전체에 대하여 책정되어 있는 비용으로 수막구균 백신의 NIP 포함으로 인하여 증가되는 부분을 크지 않으므로 본 연구에서는 이를 고려하지 않았다. 따라서 총비용은 수막구균 백신비용과 접종비용의 합으로 계산하였다. 비용과 효과에 모두 5% 할인율을 적용하였으며 비용은 기초접종 및 추가접종을 시행하는 연도에만 발생하는 것으로 가정하였다.⁸⁻¹⁰

11	$BC = \frac{\sum_{t=0}^T \frac{B_t}{(1+r)^t}}{\sum_{t=0}^T \frac{C_t}{(1+r)^t}}$	<p>B(Benefits) = costs of treatment of disease saved + value of premature death saved + costs of treatment of disease-related sequelae saved</p> <p>C(Costs) = cost of vaccine + vaccine administration costs</p> <p>t: time period from Years 1 after immunization T: time period until 20 Years after immunization r: discount rate (evaluated at 5%)</p>
----	----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹² 수막구균 백신 접종의 총편익(Benefits) =

(백신 접종전 질병 발생률 - 백신 접종 후 질병 발생률) * (질병치료 비용 + 조기사망비용 + 후유증 관련비용)

[표 16] 수막구균 백신 접종 비용-편익 분석

비교대안	Benefits(원)	Costs(원)	B/C ratio
No Vaccination			
Adolescents 1-Dose Strategy	2,287,208,383 ¹³	26,080,065,000	0.088
Adolescents 2-Dose Strategy	2,287,208,383	59,365,571,108	0.039
Toddlers 2-Dose Strategy	1,430,663,459	44,298,910,000	0.032
Infants 4-Dose Strategy	8,872,109,635	92,186,505,000	0.096

비용-편익 분석 결과 예방접종을 시행하지 않는 경우와 비교하여 4가지 전략 모두 비용-편익비는 1을 초과하지 않았다. 즉 수막구균 백신의 예방접종을 시행하게 되는 경우 편익보다 비용이 더 큰 것으로 분석되었는데, 이는 수막구균 질환의 발생률이 상대적으로 매우 낮기 때문인 것으로 생각된다.

¹³ 청소년에서 수막구균 백신 1회 접종과 2회 접종의 효능에 차이가 없다고 가정하였음. 실제로는 2회 접종의 경우 항체가 더 오래 지속될 것으로 예상됨.

[표 17] 수막구균 백신 접종 비용-효과성 분석

(개인의 비용-효과성 분석)

비교대안	Category	Cost(원)	Effectiveness	
			LY	QALY
No Vaccination	Undominated	33,848	12.77357	12.77364
Adolescents 1-Dose Strategy	Undominated	51,074	12.77371	12.77364
Toddlers 2-Dose Strategy	Undominated	94,191	12.77376	12.77376
Adolescents 2-Dose Strategy	Dominated	98,074	12.77371	12.77364
Infants 4-Dose Strategy	Dominated	198,389	12.77364	12.77346

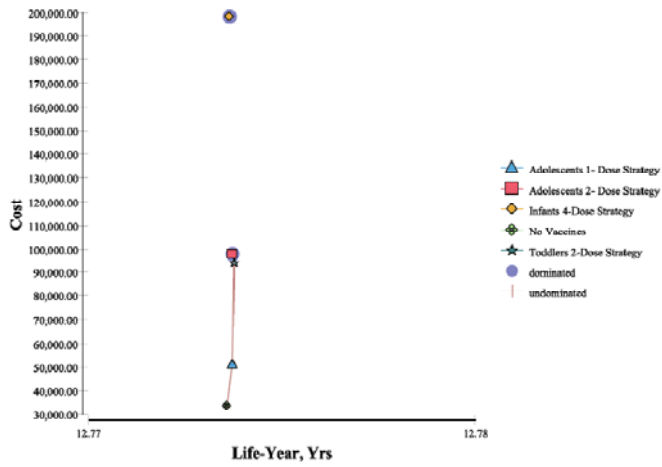
Incr. Cost (원)	Incremental Effectiveness		Incremental C/E (ICER)	
	LY	QALY	LY (원/LY)	QALY (원/QALY)
17,226	0.000138	0.000382	124,714,839	45,074,186
43,117	0.000045	0.000115	951,509,464	373,108,310
3,883	-0.000045	-0.000115	-85,697,696	-33,603,998
104,198	-0.000119	-0.000303	-875,554,204	-343,337,409

개인의 비용-효과 분석 결과 예방접종을 시행하지 않는 경우와 비교하여 청소년에서 1회 예방접종을 시행하는 경우(Adolescents 1-Dose Strategy)가 가장 비용-효과적이고 다음으로는 유아에서 2회 예방접종을 시행하는 경우(Toddlers 2-Dose Strategy)로 나타

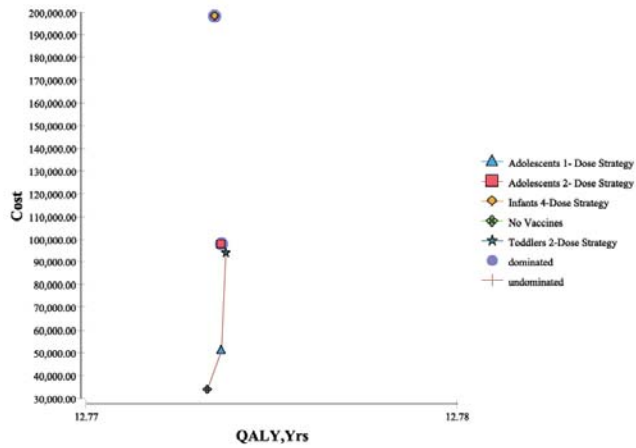
났다. 청소년에서 2회 예방접종을 시행하는 경우(Adolescents 2-Dose Strategy)와 영아에서 4회 예방접종을 시행하는 경우(Infants 4-Dose Strategy)는 위의 두 대안과 비교하여 열등대안으로 나타나 배제되었다.

청소년에서 1회 예방접종을 시행하는 경우 비용, 효과 증가분을 살펴보면 17,226 원의 추가비용이 발생하고 생존년수(Life-Year, 이하 LY)는 0.000138 년이 증가하며, 질보정수명(이하 QALY)은 0.000373 만큼 증가하여 점증적 비용-효과비(Incremental Cost Effectiveness Ratio, 이하 ICER)는 예방접종을 시행하지 않는 경우와 비교하여 각각 LY 기준 124,714,839 원, QALY 기준 45,074,186 원으로 분석되었다. 미접종 대비 청소년 대상 1회 예방접종의 추가효과는 0.000138 LYG에 불과하였는데, 이는 수막구균 질환의 발생률이 100,000 명당 6.8 건으로 매우 낮기 때문인 것으로 추정된다.

2012년 우리나라 1인당 GDP는 \$ 23,679로 이를 당시의 환율 \$1 당 1,128원을 적용하여 환산하면 26,709,912원이다. 수막구균 예방접종사업에 대한 사회적 지불용의 (Willingness-To-Pay, 이하 WTP)를 1인당 GDP로 가정할 경우에는 수막구균 백신 예방접종은 비용-효과적이지 않은 것으로 분석된다. WHO에서는 WTP를 1인당 GDP의 1~3배로 권고하고 있고, 우리나라의 경우도 중증 질환에 대해서는 1인당 GDP의 2배 정도를 WTP로 하자는 논의가 있다. 수막구균 질환은 질병의 경과 및 결과가 위중하므로 이러한 기준에서 본다면 수막구균 백신 예방접종을 만 11세 청소년을 대상으로 1회 시행하는 전략이 비용-효과적이라고 할 수 있다.



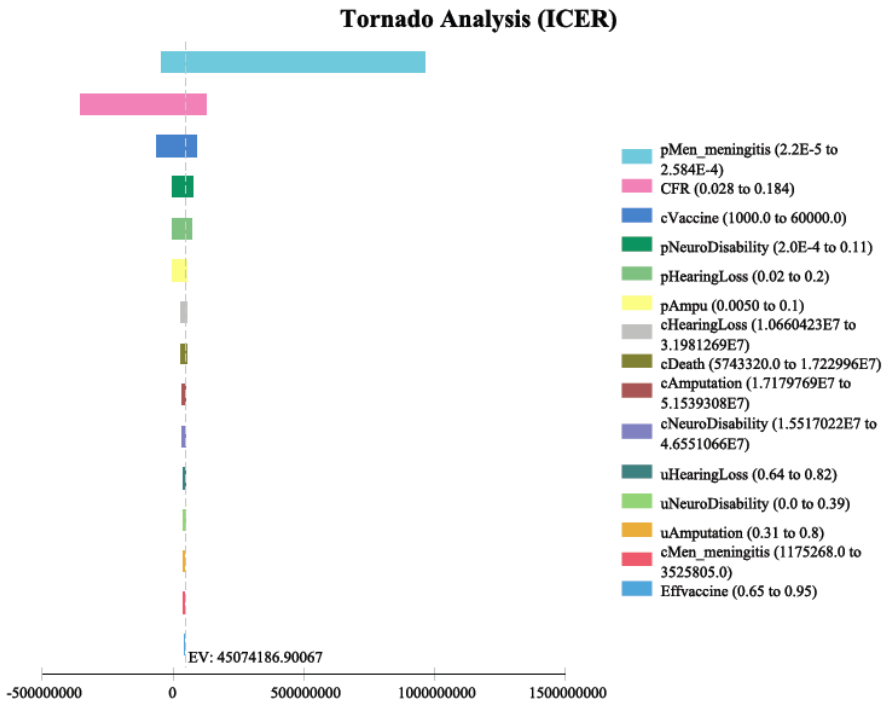
[그림 2] 수막구균 백신 예방접종 전략의 비용 효과성
(Life-Year, Yrs)



[그림 3] 수막구균 백신 예방접종 전략의 비용 효과성
(QALY, Yrs)

제 3 절 민감도 분석 결과

비용-효과 분석 결과 가장 비용-효과적인 전략은 청소년에서 수막구균 단백결합 백신을 1회 접종하는 것이었다. 동 전략의 경제성 평가 결과에 영향을 미칠 수 있는 전반적인 투입 변수들의 영향력을 살펴보기 위하여 민감도 분석을 수행한 결과 청소년을 대상으로 한 수막구균 백신 예방접종 사업의 비용-효과성은 수막구균 질환의 발생률에 가장 민감한 것으로 나타났다. 그 다음으로 경제성 평가 결과에 영향을 줄 수 있는 요인은 수막구균 질환의 치명률, 백신 가격, 그리고 장기적 후유증의 발생확률 순으로 분석되었다.



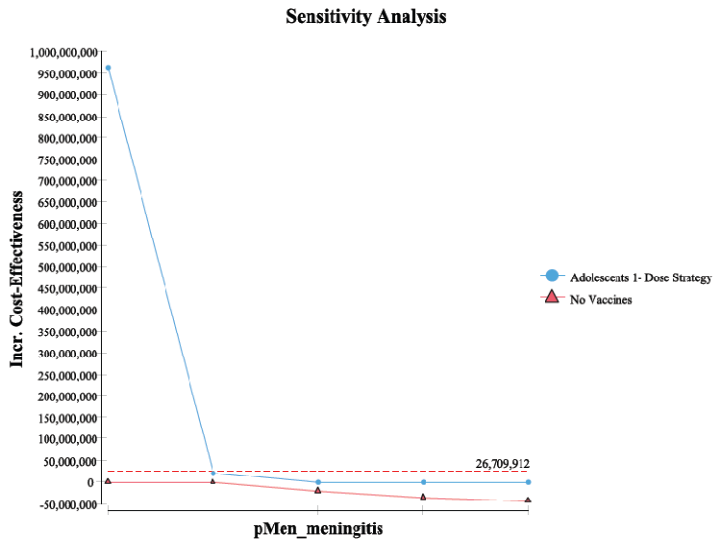
[그림 4] 민감도 분석 결과 Tornado Diagram

청소년을 대상으로 한 수막구균 백신 예방접종 사업의 비용-효과성 분석 결과에 영향이 큰 변수들 각각에 대하여 일원 민감도 분석

(One-way sensitivity analysis)을 시행한 결과는 다음과 같다.

가. 수막구균 질환의 발생률

본 연구에서는 수막구균 질환의 기본 발생률로 김정수 등(2004)의 역학연구에서 수집한 검체를 분자생물학적 방법으로 후향적으로 재분석하여 수막구균 질환의 발생률을 추정한 국제백신연구소의 김순애 등(2012)의 연구 결과를 사용하였고 수막구균 질환의 발생률은 100,000명당 6.8 명 [95% CI, 3.5-13.5]으로 가정하였다. 민감도 분석에서는 질병관리본부 자료를 참고하여 수막구균 질환이 연간 10예 정도 발생하는 경우를 질병의 발생률이 가장 낮은 경우 (Worst Case)로 가정하였다. 질병발생률이 가장 높은 경우(Best Case)로는 2002년, 2003년에는 수막구균 질환의 보고 건수가 각각 27예, 38예로 증가하였던 것을 참고하였다. 청소년을 대상으로 한 수막구균 백신 1회 접종전략의 비용-효과성은 수막구균 질환의 발생률 변화에 가장 민감한 것으로 분석되었다.



[그림 5] Adolescents 1-Dose Strategy.

수막구균 질환 발생률 변화에 따른 ICER 변화

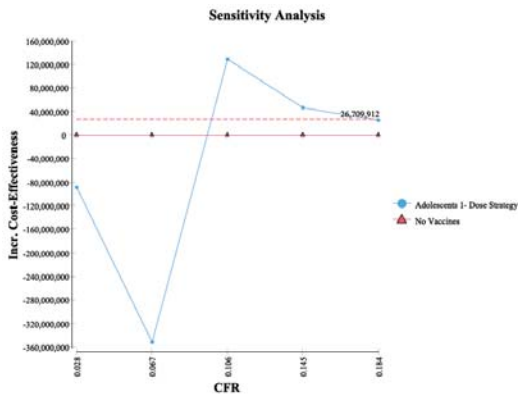
[표 18] Adolescents 1-Dose Strategy.

수막구균질환 발생률 변화에 따른 ICER 변화

수막구균 질환의 발생 확률 (probability)	ICER (원/QALY)
0.00002	963,801,467
0.00008	22,344,084
0.00014	Dominant
0.0002	Dominant
0.00026	Dominant

나. 수막구균 질환의 치명률

전세계적으로 수막구균 질환의 치명률은 13% 정도인 것으로 보고되고 있다. 우리나라에서는 김경효 등(2011)이 1986~2005년까지 20년 동안 전국의 18개 대학병원에서 18세 미만 소아 및 청소년 중 뇌수막염으로 입원한 환자에서 수막구균으로 확진된 경우를 연구하여 치명률은 14.7%로 보고하였다. 본 연구에서는 기본 분석에서 수막구균 질환의 치명률로 이를 채택하였고, 수막구균 질환의 혈청군별 치명률을 고려하여 2.8%~18.4%의 범위에서 치명률을 변화시켜 가면서 민감도 분석을 시행하였다.



[그림 6] Adolescents 1-Dose Strategy.

CFR 변화에 따른 ICER 변화

[표 19] Adolescents 1-Dose Strategy.

CFR 변화에 따른 ICER 변화

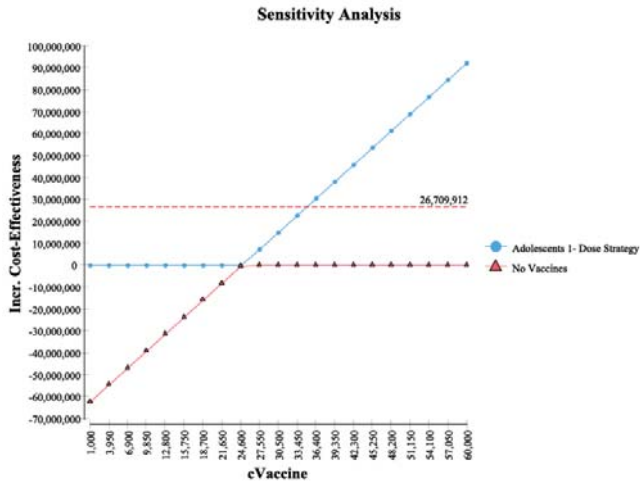
민감도 분석 시 대입값 CFR	ICER(원/QALY)
0.028	Dominated
0.067	Dominated
0.106	129,159,371
0.145	46,773,172
0.184	25,293,592

수막구균 질환의 치명률이 기본 분석에서 가정한 14.7%에서 우리나라에서 소규모 유행이 있었던 Y 혈청군의 치명률인 18.4%로 증가하였을 경우 청소년 대상 수막구균 백신 1회 접종전략의 ICER값 변화를 살펴보면, 치명률이 약 18.4 %일 때 ICER값은 25,293,592 원으로 분석되었다.

다. 백신 가격

본 연구에서는 2012년 수막구균 백신의 군대납품 가격인 42,000 원을 백신의 기본 가격으로 하여 기본 분석을 수행하였다. 미국의 경우 2013년 4월 29일 기준 수막구균 백신 가격은, CDC 가격이 메낙트라(ACWY-135 D)의 경우 \$82.12, 멘비오(ACWY-135 CRM)의 경우 \$82.12이고, 민간부문(Private Sector) 가격이 메낙트라(ACWY-135 D)의 경우 \$112.93, 멘비오(ACWY-135 CRM)의 경우 \$110.72 였다(US CDC Vaccine Price List, 2013).

이처럼 민간 부문과 공공 부문의 공급가격에는 차이가 크고 모형에 투입된 여러 요소 중 가장 통제하기 용이한 변수 중의 하나가 백신의 가격이다. 백신의 경우 생산공정의 특성상 일반 의약품과 같은 수준의 규모의 경제(Economies of Scale)가 적용되기 어려운 점이 있으나, 단백결합 백신은 대량 공급될 경우 가격 조정이 어느 정도는 가능할 것으로 생각되어, 백신의 가격을 10,000~60,000 원으로 변화시켜가면서 민감도 분석을 수행하였다.



[그림 7] Adolescents 1-Dose Strategy.

백신 가격 변화에 따른 ICER 변화

[표 20] Adolescents 1-Dose Strategy.

백신 가격 변화에 따른 ICER 변화

백신 가격 KRW	ICER(원/QALY)
12,800	Dominant
18,700	Dominant
24,600	Dominant
27,550	7,264,290
30,500	14,983,266
36,400	30,421,216
42,300	45,859,167
51,150	69,016,093
60,000	92,173,019

수막구균 백신 예방접종 사업의 ICER 값은 백신 가격의 변화에 민

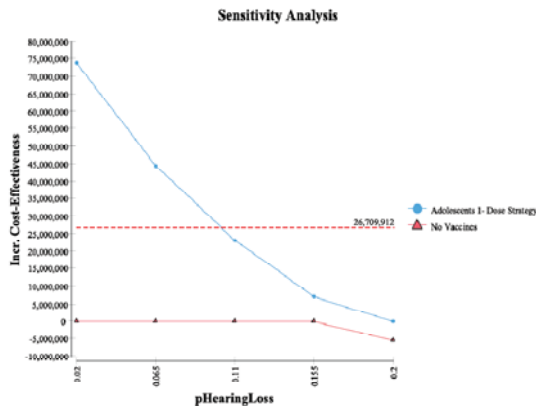
감한 것으로 분석되어 임계분석을 통하여 손익분기 가격을 구하였다.

임계 분석(손익분기 가격)

수막구균 백신의 손익분기 가격(break-even price)은 수막구균 백신 예방접종 사업이 사회적 관점에서 비용절감적인 대안이 될 수 있는(cost-saving), 즉 $NPV \leq 0$ 이 될 수 있는 1회 접종 분량당 백신의 가격으로 정의할 수 있다. WTP를 2012년 우리나라 1인당 GDP인 26,709,912원으로 가정할 경우 청소년에서 수막구균 백신을 1회 접종하는 전략의 손익 분기점에서의 백신 가격은 34,981원이었다.

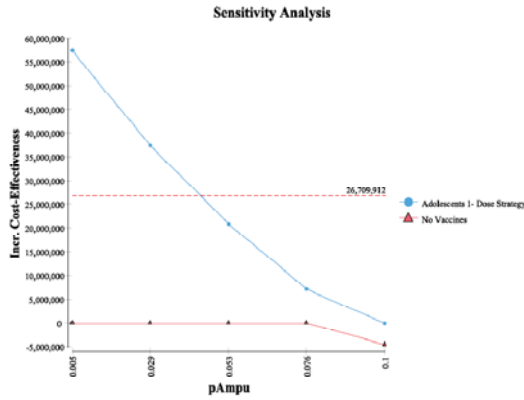
라. 장기적 후유증의 발생확률

수막구균 백신의 예방접종의 경제성은 청각장애와 사지절단과 같은 장기적 후유증의 발생률에 민감한 것으로 분석되었다.



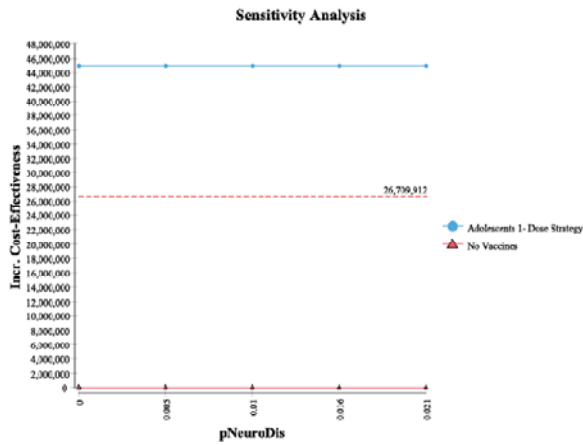
[그림 8] Adolescents 1-Dose Strategy.

청각장애 발생 확률 변화에 따른 ICER 변화



[그림 9] Adolescents 1-Dose Strategy.

사지절단 발생 확률 변화에 따른 ICER 변화



[그림 10] Adolescents 1-Dose Strategy.

신경학적 장애 발생 확률 변화에 따른 ICER 변화

[표 21] Adolescents 1-Dose Strategy.

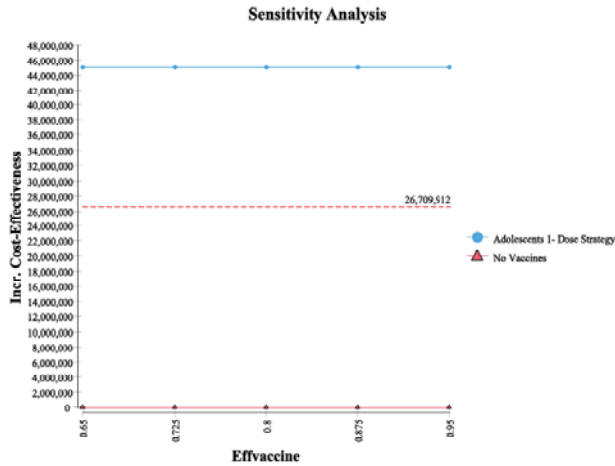
후유증 발생확률에 대한 ICER 변화

	민감도 분석시 대입값	ICER(원/QALY)
청각장애 발생 확률	상한 0.2	Dominant
	하한 0.02	73,885,447
사지절단 발생 확률	상한 0.1	Dominant
	하한 0.005	57,315,917
신경학적 장애 발생 확률	상한 0.021	45,074,186
	하한 0	45,074,186

신경학적 장애 발생확률의 변화에 따른 ICER 값은 차이가 없었는데, 이는 전반적으로 수막구균 질환의 발생확률이 매우 낮고 이중 일부가 신경학적 장애로 이어지기 때문에 신경학적 장애의 발생확률의 절대값이 매우 낮기 때문인 것으로 생각된다.

마. 백신의 효과

본 연구의 기본 분석에서는 백신의 효과는 85%로 가정하였고 분석기간 20년 동안 백신의 효과는 매년 5%씩 감소하는 것으로 가정하였다. 또한 청소년에서 수막구균 백신을 1회 접종하는 경우와 2회 접종하는 경우 모두 백신의 효과는 차이가 없는 것으로 가정하였다. 그러나 실제로는 청소년에서 백신을 2회 접종하는 경우 백신의 효과는 더 오래 지속될 것으로 생각된다. 군집면역은 영국에서 수막구균 C 단백결합 백신 사용 이후 장기적 예방효과에 중요한 영향을 준 요인 중의 하나였다. 그러나 이와 같은 효과는 미국에서 수막구균 백신 예방접종 사업 시행 이후에는 관찰되지 않았다. 따라서 본 연구에서는 군집면역은 고려하지 않았다. 이를 보정하기 위하여 백신의 효과를 65%~95%로 변화시켜 가면서 민감도 분석을 수행하였다.



[그림 11] Adolescents 1-Dose Strategy.

백신의 효과 변화에 따른 ICER 값 변화

[표 22] Adolescents 1-Dose Strategy.

백신의 효과 변화에 따른 ICER 변화

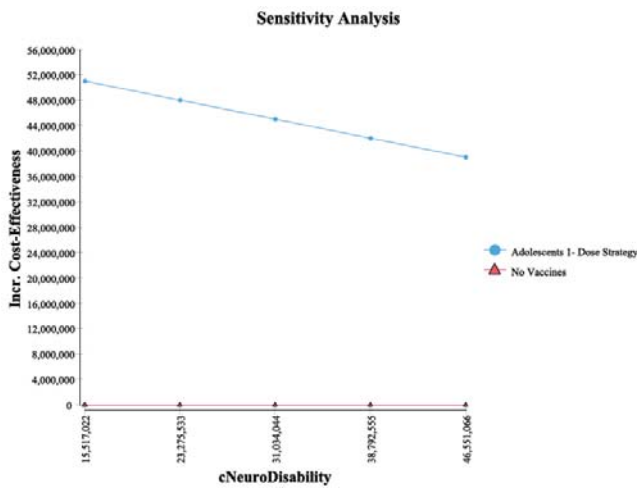
	민감도 분석시 대입값	ICER(₩/QALY)
백신의 효과	상한 95%	48,988,764
	하한 65%	48,988,764

민감도 분석 결과 수막구균 백신 예방접종은 백신의 효과에는 크게 민감하지 않은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 백신의 효과를 이미 일정 수준 이상으로 가정하였기 때문으로 백신의 효과가 일정 수준 이상일 때에는 결과에 대한 영향이 적은 것으로 생각된다.

바. 청각장애와 같은 장기적 후유증 관련 비용

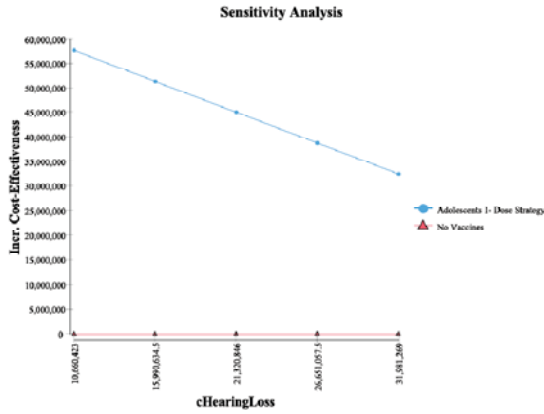
수막구균 질환은 질병의 경과가 급박하고 치명률이 높은 반면에 생존한다고 하더라도 사지절단으로 인한 지체장애, 청력손실로 인한 청각장애, 신경학적 장애 등 장기적으로 치료와 재활을 요하는 후유

증의 발생빈도가 높다. 이와 같은 장기적 후유증의 재활 및 치료, 그리고 장기적 후유증의 발생에 따른 본인의 노동 생산성 감소분 등을 장기적 후유증 관련 비용으로 계상하여 기본 분석을 시행하였다. 비용은 장애인 실태조사 등을 통하여 유사한 장애를 가지고 있는 경우의 비용으로 대체하였는데, 우리나라의 경우 재활 치료에 들어가는 의료비가 상대적으로 저렴하여 장애인의 재활, 치료 비용 등이 과소 평가되었을 수 있다. 반면에 장기적 후유증으로 인한 본인의 노동 생산성 손실을 고려할 경우 비용이 과대평가 될 가능성도 있다. 따라서 민감도 분석에서는 기본분석에 사용된 장기적 후유증 관련 비용을 $\pm 50\%$ 의 범위 내에서 변화시켜 가면서 장기적 후유증 관련 비용의 변화가 수막구균 백신 예방접종 사업의 경제성 평가에 미치는 영향을 살펴보았다.



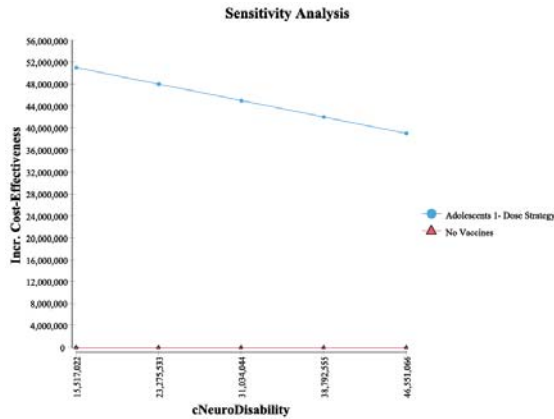
[그림 12] Adolescents 1-Dose Strategy.

사지절단 장애의 비용 변화에 따른 ICER값 변화



[그림 13] Adolescents 1-Dose Strategy.

청각장애의 비용 변화에 따른 ICER값 변화



[그림 14] Adolescents 1-Dose Strategy.

신경학적 장애의 비용변화에 따른 ICER값 변화

장기적 후유증 관련 비용이 기본 분석에 사용된 비용대비 50%~150% 구간에서 변화할 경우에 따른 청소년 대상 수막구균 백신 1회 접종전략의 ICER값의 변화를 살펴보면, 수막구균 백신의 예방접종 사업은 장기적 후유증의 비용에는 그다지 민감하지 않은 것으로 나타났다. 우리나라의 의료체계에서 장애의 재활과 치료에

관련 비용이 상대적으로 낮기 때문에 이에 대한 결과값의 변화도 작은 것으로 생각된다.

[표 23] Adolescents 1-Dose Strategy.

장기 후유증 비용 변화에 대한 ICER 변화

	민감도 분석시 대입값	ICER(원/QALY)
사지절단 장애 관련 비용	상한 51,539,308	30,069,408
	하한 17,179,769	51,078,875
청각장애 관련 비용	상한 31,981,269	32,523,312
	하한 10,660,423	57,625,060
신경학적 장애 관련 비용	상한 46,551,066	30,070,766
	하한 15,517,022	51,068,607

제 4 장 고 찰

세균성 수막염은 인플루엔자나 다른 소아질환과 비교하여 발생률이 높지는 않으나 질병의 경과가 급박하고 치명률이 높으며, 생존한다고 하더라도 평생 장애를 남기는 장기적 후유증의 발생확률이 높은 편이다. 더욱이 세균성 뇌수막염 중에서도 수막구균에 의한 질환은 질병의 초기증상이 비특이적이어서 감별진단이 어렵다. 반면에 질병의 진행 경과와는 다른 세균성 수막염과 비교하여 볼 때 매우 급박하여, 발병 후 24~48시간 이내에 사망에 이를 수 있다. 또한 생존한다고 하더라도 사지절단으로 인한 지체장애, 청각장애, 신경학적 후유증으로 인한 장애 등 심각한 장애를 남긴다. 2010년 질병관리본부의 국가 필수 예방접종사업의 우선 순위 개발과제보고서(최은화 등, 2010)에서는 당시 백신 예방가능 질환이었던 5가지 질환¹⁴에 대하여 평가를 내리면서 향후 NIP에 도입하여야 할 백신의 우선 순위를 선정한 바 있다. 동 보고서에서는 질병의 중증도와 심각성을 고려할 때 NIP 도입의 우선 순위는 헤모필루스 인플루엔자 백신(이하 Hib 백신) 및 폐구균 백신과 같은 세균성 수막염 예방백신이라고 평가하였다.

이후 2013년 3월에는 Hib 백신 및 55세 이상의 고령자를 대상으로 한 폐구균 백신이 NIP에 도입되었다. 질병관리본부에 따르면 2015년 이후에는 영유아 및 소아를 대상으로 한 세균성 수막염의 예방을 위하여 폐구균 백신을 NIP에 도입하기 위한 논의가 진행 중이라고 한다. 따라서 세균성 수막염의 주요 3대 원인균을 예방할 수 있는 세균성 수막염 예방백신 중 NIP 포함 여부가 아직 논의되고 있지 않은 백신은 비교적 최근에 도입된 수막구균 백신 뿐이다. 수막구균 백신은 우리나라에는 2012년에 도입되었으나 외국의 경우

¹⁴ b형 인플루엔자균 질환 (Hib), 폐구균 질환, A형 간염, 로타 바이러스 위장관염, 인유두종 바이러스 질환(HPV)

미국, 영국, 스위스 등 여러 나라에서 이미 필수 예방접종으로 분류되어 상당 기간 접종되어 왔다.

이러한 배경을 고려할 때 수막구균 질환의 우리나라에서의 질병부담 (질환의 빈도, 사망률, 치명률, 중증도, 지속기간, 경제적 영향 및 유행 가능성)과 백신의 특성 (백신의 효능 효과 및 안전성), 그리고 경제성(국가의 재정부담, 다양한 백신 접종전략의 비용 효과성 및 공중보건 우선순위) 등을 고려하여 수막구균 질환의 NIP 도입 여부를 논의하여 보는 것은 의미 있는 일이다. 이러한 의사결정에 도움이 되고자 본 연구에서는 수막구균 백신의 국가 필수 예방접종 사업 도입이라는 정책결정에 판단근거가 될 수 있도록 접종 연령 및 접종 일정에 따른 다양한 수막구균 백신 예방접종 전략의 비용-편익과 비용-효과성을 평가하였다.

본 연구에서는 2012년도 출생 코호트, 1세 유아, 그리고 11세 청소년 코호트를 대상으로 MCV4를 NIP에 포함하여 접종하는 경우, 접종 연령 및 접종 일정 별로 20년 동안 예상되는 비용과 편익을 사회적 관점에서 분석하였고, 백신 미접종 대비 각 접종 전략의 비용-효과성을 마르코프 모형을 사용하여 분석하였다. 수막구균 백신의 접종 대상 연령은 영유아 및 청소년으로 하였는데, 수막구균 백신의 현재 적응증은 2세~55세로 허가되어 있다. 그러나 접종 대상을 2세 미만 영유아로 확장하기 위한 임상연구가 완료되어 향후 5년 이내에 2개월 이상의 영유아 부터 수막구균 백신을 접종할 수 있을 것으로 예상된다. 따라서 접종 전략 중에 영유아를 대상으로 수막구균 백신을 4회 접종하는 전략을 포함하였다. 그렇지만 추후 2개월 이상 영유아를 대상으로 한 허가사항이 확정되기 전까지는 영아를 대상으로 한 MCV4 접종 전략의 경제성 평가를 논의하는 것은 무리가 있을 수 있다. 1세 이상 유아를 대상으로 한 수막구균 백신 접종전략은 현재 허가사항과 접종가이드라인을 참고하여 2회 접종을 시행하는 것으로 가정하였다. 청소년을 대상으로 한 접종일정은 우리나라의 경우 1회 접종을 권고하고 있고, 미국의 경우 2회 접종을 권고하고 있다. 따라서 1회 접종 및 2회 접종 전략을 모두 가정하였다.

비용-편익 분석 결과 접종연령이나 접종일정과 상관없이 수막구균

백신 예방접종 사업은 순편익보다 비용이 더 큰 것으로 나타났다. 이는 수막구균 질환의 발생률이 100,000명당 6.8건 정도로 다른 감염성 질환이나 만성질환과 비교하여 질환의 발생률이 매우 낮기 때문인 것으로 생각된다. 접종 전략 중 비용-편익비가 가장 높은 것은 청소년을 대상으로 1회 수막구균 백신을 접종하는 것으로 비용-편익비는 0.088이었고, 이 경우 백신 예방접종을 통하여 질병의 발생은 76.2%, 수막구균 질환으로 인한 사망은 76.5% 감소하는 것으로 분석되었다. 외국의 경우 수막구균 백신 접종의 비용-편익을 분석한 연구로는 Shepard 등(2005)의 연구가 있다. 동 연구에서는 미국에서 청소년 및 영유아를 대상으로 MCV4를 1회 접종하였을 경우 경제성을 평가하였다. 동 연구에서도 청소년을 대상으로 MCV4를 접종하는 것이 가장 편익이 높은 것으로 평가되었는데, 질병 부담은 약 46% 감소시킬 수 있고 비용-편익비는 0.08이라고 보고한 바 있다.

2013년에 국가필수 예방접종 사업에 도입된 Hib의 경우에도 질환의 발생률은 100,000 명당 6건 정도이나 질환의 위중함을 고려하여 NIP에 도입되었다는 점을 감안하면 비용-편익 분석만으로 NIP 도입여부를 결정하기는 어렵다. 그렇지만 수막구균 백신을 NIP에 포함하게 될 경우 질병 부담은 감소하지만 이에 상응하는 사회적 비용 또한 클 것으로 예측된다.

비용-효과 분석 결과는 청소년을 대상으로 수막구균 백신을 1회 접종하는 것이 가장 비용-효과적인 전략이었고 다음은 유아를 대상으로 수막구균 백신을 2회 접종하는 것이었다. 청소년을 대상으로 수막구균 백신을 1회 접종하는 경우 ICER 값은 증가된 QALY 당 45,074,186 원이었다. ICER 값이 어느 정도일 때 비용-효과적이라고 판단하는지에 대한 절대적 기준은 존재하지 않으나, 세계보건기구(WHO)는 비용-효과의 역치 또는 사회적 지불용의를 결정하는데 있어 ICER가 한 국가의 1인당 GDP를 넘지 않으면 매우 비용-효과적, 1배~3배 사이일 때 비용-효과적, 그리고 3배가 넘을 때 비용-효과적이지 않다고 평가하고 있다(WHO, 2013). 2012년 우리나라 1인당 GDP는 26,709,912 원으로 WHO의 기준을 적용하면 청소년에서 수막구균 백신을 1회 접종하는 전략은 비용-효과적으로 분석되었다. 그러나 WHO의 기준치는 하나의 가이드라인을 제공

하고 있는 것으로 각 나라의 경제적 차이와 사회적 수용성은 고려하지 않은 것이다. 우리나라의 경우 의약품 급여에 있어서의 관례를 바탕으로 1인당 GDP를 WTP로 하게 되면 수막구균 백신의 예방접종은 비용-효과적이지 않다. 최근 우리나라의 의약품 급여에 있어서도 중증질환에 대해서는 1인당 GDP의 2배 정도를 WTP로 하자는 논의가 있으므로 수막구균 질환의 중증도와 치명률을 고려하여 이러한 기준을 적용해 본다면 수막구균 백신 예방접종을 청소년에서 1회 시행하는 것은 비용-효과적이라고 할 수 있다.

그러나 청소년을 대상으로 수막구균 백신을 1회 접종하는 전략의 비용-효과성을 논하기에 앞서 동 전략의 백신 미접종 대비 접종의 추가효과는 0.000138 LYG로 매우 낮은 것도 사실이다. 이는 수막구균 질환의 발생률이 매우 낮기 때문으로 추정되는데, 따라서 수막구균 백신의 NIP 포함 여부에 대해서는 신중한 판단이 필요하다. 백신의 경우 균이 박멸되지 않은 상태에서 접종을 중단하게 되면 집단발생(outbreak)의 위험이 있다. 수막구균의 경우 우리나라 집단 생활자에서의 보균율은 Choi (1991) 및 Park (1995) 등의 연구에서 알 수 있듯이 상대적으로 높은 편으로 집단발생의 위험을 배제할 수 없다. 백신의 접종을 통한 집단발생 억제효과 등을 반영한다면 효과가 증대될 수 있으므로, 집단발생에 대한 효과를 반영할 수 있는 동적인 모형(dynamic model)을 적용한 추가연구가 필요하다.

최근 10년 동안 수막구균 백신을 필수 예방접종으로 분류한 다른 나라의 경우와 수막구균 백신의 경제성 평가를 시행한 연구를 살펴보면, 스위스에서는 Ruedin 등(2003)이 영유아에서 수막구균 C와 폐구균 9가 단백결합 백신을 3회 접종하는 전략이 비용-효과적이고 ICER 값은 증가된 QALY 당 €34,000 라고 분석하였다. Shepard 등(2005)은 미국에서 수막구균 백신 접종전략의 비용-효과성을 분석하였다. 동 연구에서는 청소년에서 MCV4를 1회 접종하는 경우 증가된 생존연수(LYG) 당 \$121,000 이 소요되어 MCV4의 예방접종을 통하여 질병부담을 상당히 감소시킬 수 있으나 그에 수반되는 사회적 비용 또한 높다고 분석하였다. 캐나다의 경우 De Wals 등(2007)이 경제성 평가연구를 통하여 청소년을 대상으로 수막구균 백신을 예방 접종하는 것이 경제성이 있으며 이 경우 수막

구균 단백질결합 C백신을 사용하는 것이 MCV4를 사용하는 것보다 가격이 더 저렴하여 비용-효과적이라고 분석하였다. 수막구균 단백질결합 C백신이나 수막구균 C와 폐구균 9가 단백질결합 백신 등은 우리나라에 도입되어 있지 않다. 본 연구에서는 보다 많은 혈청군을 포함하고 있는 MCV4를 접종하는 경우를 가정하여 분석하였고, 분석 대상 백신이 연구마다 다르므로 본 연구와 외국의 연구와의 직접 비교는 어렵다.

백신의 가격은 2012년 덴비오의 군대 납품 가격인 1회 접종분당 42,000 원으로 가정하여 기본 분석을 시행하였다. 청소년을 대상으로 MCV4의 1회 예방 접종을 시행하는 전략에서 WTP를 1인당 GDP인 26,709,912 원으로 가정하였을 때 백신의 손익분기 가격은 34,981 원으로 분석되었다.

본 연구는 사회적 관점에서 분석을 시행한 것으로 생산성 손실 비용을 포함하고 있다. 생산성 손실 비용(질병의 이환으로 인하여 발생한 생산성 손실, 조기사망으로 인한 생산성 손실 등)을 고려하게 될 경우 비용이 과대평가 될 가능성을 배제할 수 없으므로, 통상 의약품의 경제성 평가에서는 보건의료체계 관점을 취하게 된다. 이러한 경우에는 생산성 손실은 고려하지 않고, 의료비용(본인부담비용 포함) 및 비의료비용(교통비용포함)만을 고려하게 된다. 본 연구는 백신예방접종 사업의 특성상 생산성 손실을 고려한 사회적 관점에서 분석을 시행하였고, 보험자 관점이나 보건의료체계 관점에서는 생산성 손실을 배제하고 분석하는 경우 비용-효과성이나 손익분기 가격이 다르게 분석될 수 있다.

국가 필수 예방접종 사업에 새로운 백신을 도입하는 의사결정에는 새로운 사업의 경제성(비용-효과성, 재정부담)뿐만 아니라 질병부담, 백신의 특성(백신의 효능 효과 및 안전성), 다른 대안의 존재여부, 예방접종 시행 전략 (접종연령, 접종 일정 등), 사회적 수용성, 시행가능성, 평가 가능성, 과학적 관점 및 임상적 유용성, 평등성, 윤리적 측면, 법적인 측면 등 다양한 사항들이 고려되어야 한다. 따라서 경제성 평가만으로 의사결정을 내릴 수는 없지만 경제성 평가 자료도 의사결정 과정의 중요한 판단기준 중의 하나이다. 이러한 맥락에서 본 연구는 국내에서 수막구균 백신의 예방접종에 대한 최초

의 경제성 평가 연구이고, 또한 접종 연령별로 가능성 있는 다양한 접종전략을 도출하여 비교하였다는 점에서 의의가 있다.

각 질환의 질병부담 및 경제성 평가 연구에서 가장 근간이 되는 것은 국내 고유의 역학적 지표(질병 발생률, 치사율, 후유증 발생률 등)이나 우리나라의 경우 체계적인 질병 감시체계가 미흡하여 이러한 지표들이 제한되어 있다는 한계가 있다. 따라서 외국의 질병 발생률을 근거로 추정을 하게 되는 경우가 많은데 이렇게 되면 실제 국내의 질병 부담이 과소 혹은 과대 평가될 가능성이 있다. 이러한 한계점을 극복하기 위하여 본 연구에서는 질병의 부담이나 비용 자료로 다기관 장기 연구과제 결과만을 사용하였다. 질병 발생률의 경우 김순애 등 (2012)이 보고하고 있는 자료를 사용하였는데, 동 연구는 국제백신연구소와 함께 진행한 매우 잘 설계된 지역사회 기반 역학연구로 평가 받고 있는 김정수 등(2004)의 연구를 분자생물학적 진단기법을 사용하여 재분석 한 것으로 이는 비교적 정확하게 수막구균 질환의 발생률을 추정할 수 있다. 치명률 및 혈청군별 자료 등에 있어서도 단일 기관 자료보다는 다기관 장기 연구 과제의 자료를 사용하여(김경효 등, 2011) 가능하면 오차를 줄이려고 노력하였으며 민감도 분석을 통하여 모형의 투입변수에 따른 영향력을 분석하였다.

다른 경제성 평가 연구들과 마찬가지로 본 연구 또한 많은 가정에 근거하고 있는데, 이러한 연구의 모델은 현실에서 일어나는 실제의 경우의 수를 반영하기에는 역부족이다. 수막구균 백신의 경우 사용 후 연구 결과를 보면 시간에 따라 백신의 효과가 감소하는 현상이 관찰되었고 영국에서 수막구균 C 단백질 결합 백신 사용 후 관찰된 군집면역은 장기적 예방 효과를 보인 큰 요인으로 분석되었으나, 본 연구의 기본 분석에서는 군집면역은 고려하지 않았다. 또한 백신의 접종을 통하여 집단발생의 위험을 억제할 수 있는데 이러한 효과를 반영하지 못하였다. 이러한 한계점은 민감도 분석을 통하여 보정하였다.

또한 수막구균 백신의 효과를 수막구균 질환의 빈도가 높은 영유아기와 청소년기를 포함한 20년으로 제한하였고, 1회 접종과 2회 접종 모두 동일한 효과를 가정하였으나 실제로는 2회 접종의 경우 백

신의 효과는 높을 것으로 추정된다. 백신의 접종률도 청소년의 경우 90%, 영유아의 경우 100%로 비교적 높게 가정하였는데 이 또한 결과에 영향을 줄 수 있다. 백신의 예방접종 이후 항생제 내성 감소를 반영하지 않은 것도 본 분석 모델의 제한점이라 할 수 있다. 폐구균 예방백신의 외국에서의 연구 결과를 보면 예방백신 사용 이후 항생제 처방률이나 내성이 감소하는 것으로 나타났는데(Palmu 등, 2012), 수막구균 백신의 예방접종의 경우에도 항생제 내성 감소가 관찰될 것으로 예상된다.

이러한 한계점을 보완하기 위하여 본 연구에서는 민감도 분석을 수행하였다. 민감도 분석 결과 수막구균 백신 예방접종에 가장 영향력이 큰 요인은 질병의 발생률로 조사되었다. 본 연구에 사용된 질병의 발생률의 경우 뇌척수액 검체를 분석하여 추정한 것으로 뇌수막염이나 균혈증이 아닌 수막구균에 의한 폐렴 등의 다른 질환은 포함하고 있지 않을 수 있다. 따라서 수막구균 질환의 전체 발생률에 오차가 있을 수 있다. 수막구균 질환의 발생률 다음으로 영향이 있는 요인은 수막구균 질환의 치명률, 백신 가격, 그리고 장기적 후유증의 발생률 순이었다. 백신의 효과는 기본값 85%에서 65%~95% 범위로 변화시켜가면서 민감도 분석을 수행하였으나 민감하지 않은 요인으로 분석되었다. 수막구균 백신의 효과가 일정 수준 이상일 경우 경제성 평가에 영향을 주지 않을 것으로 생각되는데, 민감도 분석에 사용한 백신의 효능 효과 범위가 수막구균 백신 사용 후 연구 결과를 바탕으로 하여 최저치를 선정하였고, 이러한 수치 이상에서는 모형의 결과값에 큰 영향이 없었던 것으로 판단된다.

수막구균 백신을 국가 필수 예방접종에 도입하려고 할 경우 어느 연령대에서 어떠한 접종일정으로 권고해야 하는지를 결정하여야 할 것이다. 본 연구의 비용-효과성 분석 결과 11세 청소년에서 1회 예방접종을 시행하는 것이 가장 비용-효과적으로 나타났다. 최근 미국 등에서는 사용 후 연구 결과를 바탕으로 16~18세의 추가접종까지 권고하고 있는데 우리나라도 추가접종을 권고하게 될 경우 재정부담은 증가하게 될 것이다. 우리나라의 경우 현재 군대에서 수막구균 예방접종을 시행하고 있으므로, 11~12세에서 1회 접종 이후 군입대자에서 예방접종을 시행하게 되면 이를 통하여 면역증강 효과와 함께 백신의 추가접종을 받지 못한 집단에서도 어느 정도의

군집면역을 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 분석 결과 수막구균 4가 단백결합 백신(MCV4)을 청소년에서 1회 예방접종을 하는 경우 우리나라에서도 상당한 질병부담의 감소(질병발생 76.2% 감소, 사망 76.5% 감소)가 예상되나 이에 수반되는 비용은 증가된 QALY 당 45,074,186 원이 소요되는 것으로 분석되었다. 수막구균 백신 예방접종 사업에는 상당한 비용이 소요되지만 이를 통하여 백신으로 예방 가능한 수막구균 질환의 질병부담 또한 크게 감소시킬 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 동 전략의 백신 미접종 대비 접종 의 추가효과는 0.000138 LYG로 매우 낮은 것도 사실이다. 이는 수막구균 질환의 발생률이 낮기 때문으로 추정되는데, 따라서 수막구균 백신의 NIP 포함 여부에 대해서는 신중한 판단이 필요하다.

제 5 장 요약 및 결론

수막구균은 영유아 및 청소년에서 발생하는 세균성 수막염의 가장 중요한 원인균 중 하나로 수막구균 질환은 질병의 진행 경과가 급박하여 적절한 치료에도 불구하고 높은 사망률을 보이며 또한 후유증으로 인한 장애의 발생 빈도가 높다. 이러한 질환은 백신접종을 통하여 효과적으로 예방할 수 있다. 우리나라에서는 세균성 수막염의 3대 원인균을 예방할 수 있는 백신들 중 Hib 백신의 소아예방접종이 2013년 국가 필수 예방접종에 도입되었으며 폐구균 백신은 소아예방접종을 국가 필수 예방접종으로 도입하기 위한 논의가 진행 중이다. 그러나 세균성 수막염의 3대 원인균 중 하나인 수막구균 예방 백신은 비교적 최근인 2012년에 도입되어 이에 대한 논의는 아직까지 미비하며 경제성 평가 연구 결과 또한 없다.

본 연구는 우리나라에서 MCV4를 NIP에 도입할 경우 접종 연령 및 접종 일정별로 비용-편익과 비용-효과성을 평가한 최초의 연구이다. 본 연구는 2012년도 출생 코호트와 1세 인구, 11세 인구를 대상으로 사회적 관점에서 분석하였으며 분석 기간은 20년으로 하였고, 비용-효과성은 마르코프 모델을 이용하여 분석하였다. 백신을 접종하지 않는 경우와 비교하여 수막구균 백신을 국가 필수 예방접종에 도입하였을 경우 가능한 접종전략을 영아에서 4회 접종하는 경우, 유아에서 2회 접종하는 경우, 청소년에서 1회 접종 하는 경우 또는 청소년에서 2회 접종하는 경우로 분류하여 가능성 있는 다양한 접종전략의 비용과 편익, 효과성을 분석하였다.

분석 결과 수막구균 백신을 11세 청소년에서 1회 접종하는 전략 (Adolescents 1-DoseStrategy)의 비용-편익비는 0.088 이었고 다른 전략대비 가장 비용-효과적인 것으로 나타났다. 이러한 경우에 20년간 수막구균 질환 144건과 사망 85건을 예방하여 질병 부담을 약 76% 정도 감소시키는 것으로 나타났다. 점증적 비용-효과비 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, 이하 ICER)는 증가

된 QALY 당 45,074,186원이었다. 그러나 동 전략의 백신 미접종 대비 접종 의 추가효과는 0.000138 LYG로 매우 낮게 분석되었는데, 이는 수막구균 질환의 발생률이 낮기 때문으로 추정된다. 민감도 분석에서 수막구균 백신 예방접종의 경제성은 질병의 발생률, 치명률, 백신 가격, 그리고 장기적 후유증의 발생률 등에 민감한 것으로 나타났다.

2012년 우리나라 1인당 GDP는 26,709,912원으로 WTP를 1인당 GDP를 기준으로 하게 되면 수막구균 백신의 예방접종은 비용-효과적이지 않았다. 이 경우 사회적 관점에서 수막구균 백신의 손익분기 가격은 백신 1회 접종분당 34,981원이었다. 최근 우리나라의 의약품 급여에 있어서도 중증질환에 대해서는 1인당 GDP의 2배 정도를 WTP로 하자는 논의가 있으므로 수막구균 질환의 중증도와 치명률을 고려하여 WTP를 1인당 GDP의 2배로 적용할 경우에는 수막구균 백신 예방접종을 청소년에서 1회 시행하는 것은 비용-효과적이라고 할 수 있다.

본 연구는 여러 가지 가정에 근거하고 있다. 각 질환의 질병부담 및 경제성 평가 연구에서 가장 근간이 되는 것은 국내 고유의 역학적 지표(질병 발생률, 치사율, 후유증 발생률 등)이나 우리나라의 경우 체계적인 질병 감시체계가 미흡하여 이러한 지표들이 제한되어 있다는 한계가 있다. 이러한 한계는 가능한 한 신뢰도 높은 다기관 장기분석 연구의 국내자료를 인용하고 민감도 분석을 시행하여 보완하였다.

NIP에 새로운 백신을 도입하는 의사결정에는 새로운 사업의 경제성(비용-편익, 비용-효과성, 재정부담)뿐만 아니라 질병부담, 백신의 특성(백신의 효능 효과 및 안전성), 다른 대안의 존재여부, 예방접종 시행 전략(접종연령, 접종 일정 등), 사회적 수용성, 시행가능성, 평가 가능성, 과학적 관점 및 임상적 유용성, 평등성, 윤리적 측면, 법적인 측면, 윤리적 측면 등 다양한 사항들이 고려되어야 한다. 경제성 평가만으로 의사결정을 내릴 수는 없지만 비용-편익 및 비용-효과성 분석자료는 정책결정에 있어 중요한 판단 기준 중의 하나이다. 이러한 관점에서 본 연구는 국내에서 수막구균 백신의 예방접종에 대한 최초의 경제성 평가 연구이고, 또한 연령별로 다양한 접

중전략을 도출하여 비교하였다는 점에서 의의가 있다. MCV4의 NIP 도입 여부는 이러한 인자들을 모두 고려한 신중한 판단이 필요할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. World Health Organization. Meningococcal Vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec* 2011; 86:521–539.
2. Edmond K. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:317–28.
3. Harrison LH. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine.* 2009;27S:B51–B63.
4. Halperin SA, *et al.* The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2011.
5. Neisseria Meningitidis Vaccine. In: J LH, editor. The Korean Pediatric Society Immunization Guideline. 7th edition. Seoul: The Korean Pediatric Society; 2012. p. 201–17.
6. Choi TY. The study on serogroups of Neisseria meningitides carried by Korean Army Recruits *J Korean Mil Med Asso.* 1991;22:66–76.
7. Park H, Lee D, Seo P, Kim S, Choi T, Kim J. Carrier rate, serogroup and vaccination effect of Neisseria meningitides in army trainees in Korea. *Chungbuk Med J.* 1995;5:45–57.
8. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, *et al.* Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention MMWR Recommendations and Reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and Reports/Centers for Disease Control and Prevention. 2013;62(RR-2):1.
9. 어윤호, "멘비오, 군 접종, 국방부-노바티스 합의", [데일리팜 (dailypharm news)], 2012.11.05. Available from: <http://www.dailypharm.com/News/163269>.
10. Welte R, Trotter CL, Edmunds WJ, Postma MJ, Beutels P. The role of economic evaluation in vaccine decision making: focus on meningococcal group C conjugate vaccine. *PharmacoEconomics.* 2005;23(9):855–74. PubMed PMID: 16153131.
11. Welte R, Van den Dobbelsteen G, Bos JM, de Melker H, Van Alphen L, Spanjaard L, *et al.* Economic evaluation of meningococcal serogroup C conjugate vaccination programmes in The Netherlands and its impact on decision-making. *Vaccine.* 2004 Dec 9;23(4):470–9. PubMed PMID: 15530695.

12. Ortega-Sanchez IR, Meltzer MI, Shepard C, Zell E, Messonnier ML, Bilukha O, et al. Economics of an adolescent meningococcal conjugate vaccination catch-up campaign in the United States. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008 Jan 1;46(1):1-13. PubMed PMID: 18171206.
13. Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott II RD, Rosenstein NE. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics*. 2005;115(5):1220-32.
14. Novartis Vaccines, A Study to Evaluate Safety and Immune Response of Novartis Meningococcal ACWY Vaccine In Infant, Last verified in Oct 2012. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00474526?term=menveo&rank=9>
15. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*: Oxford University Press; 1987.
16. Sanofi Pasteur, Product Information of Menactra, 30 Nov 2011. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/Approvedproducts/UCM131170.pdf>

Novartis Vaccines, Product Information of Menveo, March 2011. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/Approvedproducts/UCM201349.pdf>.
17. MacNeil JR, Cohn AC, Zell ER, Schmink S, Miller E, Clark T, et al. Early estimate of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30(6):451-5.
18. MacNeil JR, Cohn AC. Meningococcal vaccine effectiveness [Presentation]. International Pathogenic Neisseria Conference; September 10-14; Wurzburg, Germany 2012.
19. 질병관리본부, 예방접종 도우미, 국가예방접종사업 소개. Available from: <https://nip.cdc.go.kr/nip/index.html>.
20. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet*. 2007;369:2196-210.

21. Centers for Disease Convention and Prevention, USA. Meningococcal Pink Book 2011
22. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(18):1378–88.
23. JK, De Wals P, McMahon J, Heim S. Complications of meningococcal disease in college students. *Clin Infect Dis*. 2001; 33:737–739
24. 질병관리본부 웹 통계시스템. Available from: <http://stat.cdc.go.kr/>
25. Lee EJ. Clinical Observation of Meningococcal Infection *Korean J Pediatr*. 1979;20(4):46–53.
26. Choi S, Kim E, Moon J, Lee J, Chung M, Kim S et al. Clinical and Epidemiologic Features of Meningococcal Infections in Incheon, Korea *Infect Chemother*. 2005;37:119–26.
27. Choi EH, Lee HJ, Kang JH, Kim KH, Kim DS, et al. Meningococcal Meningitis in Korean children for 20 years:1986–2005. *World Society of Pediatric Infectious Disease*; November; Melbourne, Australia 2011.
28. Deeks S, Kertesz D, Ryan A, Johnson W, Ashton F. Surveillance of invasive meningococcal disease in Canada, 1995–1996. *Can Commu Dis Rep Canada*. 1997;23(16):121.
29. Squires SG, Pelletier L, Mungai M, Tsang R, Collins F, Stoltz J. Invasive meningococcal disease in Canada, 1 January 1997 to 31 December 1998. *Can Commu Dis Rep*. 2000;26(21):177–82.
30. Kim JS et al. Incidence of Haemophilus influenzae type b and other invasive diseases in South Korean children. *Vaccine*. 2004;22(29):3952–62.
31. Kim SA, Kim DW, Dong BQ, Kim JS, Anh DD, Kilgore PE. An expanded age range for meningococcal meningitis: molecular diagnostic evidence from population–based surveillance in Asia. *BMC infectious diseases*. 2012;12:310. PubMed PMID: 23164061.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. Stockholm: ECDC; 2011. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107_SUR_IBD_2008–09.pdf
33. U.S. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report Emerging Infections Program Network, *Neisseria meningitidis* 2008. Available from: www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/mening08.html

34. U.S. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report Emerging Infections Program Network, *Neisseria meningitidis* 2009. Available from: www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/mening09.html
35. Canada: PHA-CCDR Vol 35 April 2009 Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-dcc-3/index-eng.php>
36. Bae SM, Kang YH. Serological and genetic characterization of meningococcal isolates in Korea. *Jpn J Infect Dis.* 2008;61(6):434-7.
37. Lee SO, Ryu SH, Park SJ, Ryu J, Woo J-H, Kim YS. Meningococcal disease in the Republic of Korea army: incidence and serogroups determined by PCR. *Journal of Korean Medical Science.* 2003;18(2):163.
38. Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, Hatcher C, Theodore J, Schmidt M, et al. Changes in *Neisseria meningitidis* disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease. *Clinical Infectious Diseases.* 2010;50(2):184-91.
39. MacNeil JR, Cohn AC, Zell ER, Schmink S, Miller E, Clark T, et al. Early Estimate of the Effectiveness of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2011;30(6):451-510.
40. Gill CJ, Baxter R, Anemona A, Ciavarro G, Dull P. Persistence of immune responses after a single dose of Novartis meningococcal serogroup A, C, W-135 and Y CRM-197 conjugate vaccine (Menveo®) or Menactra® among healthy adolescents. *Human vaccines.* 2010;6(11):881-7.
41. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet.* 2004;2004(364):365-7.
42. Ramsay ME. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ.* 2003;326:365-6.
43. Cohn A, Meyer S, Macneil J. et al. Impact of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY) coverage on disease incidence-United States, 2004-2010 [Presentation]. International Pathogenic *Neisseria* Meeting; September 10-14; Wurzburg, Germany 2012.
44. Erickson L, De Wals P. Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990-1994.

- Clinical infectious diseases. 1998;26(5):1159–64.
45. Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L, Giroir BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *The Pediatric infectious disease journal*. 1996;15(11):967.
 46. Barquet N, Domingo P, Cayla JA, Gonzalez J, Rodrigo C, Fernández-Viladrich P, et al. Meningococcal disease in a large urban population (Barcelona, 1987–1992): predictors of dismal prognosis. *Archives of internal medicine*. 1999;159(19):2329.
 47. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *The Pediatric infectious disease journal*. 1993;12(5):389–94.
 48. Bohr V, Hansen B, Kjersem H, Rasmussen N, Johnsen N, Kristensen HS, et al. Sequelae from bacterial meningitis and their relation to the clinical condition during acute illness, based on 667 questionnaire returns. Part II of a three part series. *Journal of Infection*. 1983;7(2):102–10.
 49. Postma A, Kingma A, De Ruyter JH et al. Quality of life in bone tumor patients comparing limb salvage and amputation of the lower extremity. *J Surg Oncol*. 1992;51:47–51.
 50. Tennvall GR, Apelqvist J. Health-related quality of life in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. *J Diabetes Complications*. 2000;14:235–41.
 51. Krabbe PFM, Hinderink JB, van den Broek P. The effect of cochlear implant use in postlingually deaf adults. *Int J Technol Assess Health Care*. 2000;16:864–73.
 52. Cheng AK, Rubin HR, Powe NR, Mellon NK, Francis HW, Niparko JK. Cost-utility analysis of the cochlear implant in children. *JAMA*. 2000;284:850–6.
 53. Neumann PJ, Sandberg PA, Araki SS, Kuntz KM, Feeny D, Weinstein MC. A comparison of HUI2 and HUI3 utility scores in Alzheimer's disease *Med Decis Making*. 2000;20:413–22.
 54. Choi EH. Prioritization of Introduction to the National Immunization Program. Korea Centers for Disease Control and Prevention Project Report. Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2010.
 55. 이윤태. 08년 국가필수예방접종 보장범위 확대사업 대비 예방접종 수가 개발. 질병관리본부 연구보고서. KCDC, 2008.
 56. Health Insurance Review and Assessment Service. National Health Insurance Statistical Yearbook. Seoul, South Korea: HIRA; 2010.

57. National Health Insurance Service. 2008년도 건강보험환자 진료비 실태조사. Seoul, South Korea: 2008.
58. 질병관리본부. 국민건강영양조사 제3기 원시자료. 2006.
59. 한국노동연구원. 제11차(2008년도) 한국가구와 개인의 경제활동 - 한국노동패널 기초분석보고서. 2008.
60. Korean Statistical Information Service, KOSIS. 한국통계월보 2012년 10월호(취업률) 2012.09 현황. 2012.
61. 보건복지가족부. 2011년 장애인 실태조사2011.
62. Centers for Disease Control and Prevention, USA. Vaccine Price List (Prices last reviewed/updated: April 29,2013) 2013 [updated April 29]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/>.
63. World Health Organization. Cost-effectiveness thresholds 2013. Available from: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/.
64. Jaccard Ruedin H, Ess S, Zimmermann H, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine*. 2003;21(27):4145-52.
65. De Wals P, Coudeville L, Trottier P, Chevat C, Erickson LJ, Nguyen VH. Vaccinating adolescents against meningococcal disease in Canada: A cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2007;25:5422-40.
66. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, Puumalainen T, Lommel P, Hezareh M, Moreira M, Schuerman L, Kilpi TM. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2012 Nov 15. doi:pii: S0140-6736(12)61854-6. 10.1016/S0140-6736(12)61854-6.

ABSTRACT

Background. Meningococcal invasive disease is one of the leading causes of mortality in children and young adults in many parts of the world. A meningococcal conjugate vaccine, Men A/C/W-135/Y vaccine was approved in Korea for use in children and adults from 11 to 55 years as of May 2012. Clinical trials are going on to expand a licensure to younger age groups from 2 months and above.

Objective. This study aimed at evaluating and comparing the health and economic impact of MCV4 vaccination strategies in Korean infants, children and adolescents aged 2 months to 21 years under the assumption that MCV 4 would be incorporated into the National Immunization Program for routine use.

Methods. Projected health and economic outcomes via cost-benefit and cost-effectiveness analysis from a societal perspective over a hypothetical 2012 infants, toddlers, and adolescents population cohort. A Markov cohort model over a 20-year period was employed for CEA. Also conducted a sensitivity analysis to measure the impact of key variables and suggested a break-even price.

Results. Routine MCV4 vaccination over Korean adolescents at the age of 11 years was the most cost-effective strategy. It would prevent 144 cases of meningococcal diseases, 60 cases of long-term sequelae, and 85 premature deaths over 20 years of period, which was a 76% reduction in the burden of disease. At a cost of 47,000 won per vaccination (vaccine cost per dose at 42,000 won, and administration cost of 5,000 won), adolescents 1-dose vaccination strategy would cost

26,080,065,000 won in total and an ICER/QALY of an individual was 45,074,186 won. The result was sensitive to the prevalence of meningococcal disease, followed by case fatality rate, vaccine cost, and the prevalence of long-term sequelae. Break-even price for adolescents 1-dose vaccination program was 34,981 won. The Benefit-to-Cost ratio of adolescents 1-dose vaccination strategy was 0.088.

Conclusion. Routine MCV 4 vaccination with Korean adolescents under the National Immunization Program would effectively reduce the burden of meningococcal diseases, but at a relatively high societal cost. Decision makers should also consider other factors such as the burden of disease, availability of the alternatives, feasibility of the program, social acceptability, and ethical considerations.

Key words: meningococcal disease, meningococcal vaccine, National Immunization Program, Cost-Benefit Analysis, Cost-Effectiveness Analysis, Markov model

Student Identification Number: 96902-510