

내성결핵의 보험의학적 위험분석

SIS파라메딕

이신형 MD, FLMI

Insurance risk analysis of drug-resistant tuberculosis

Sinhyung Lee MD, FLMI

SIS paramedic Co.

■ ABSTRACT

Background: Recent emergence of drug-resistant tuberculosis such as multidrug-resistant tuberculosis(MDR-TB) or extensively drug-resistant tuberculosis(XDR-TB) has become important health care problems. It has also become grave issues for insurance industries in determining medical risks. We have therefore strived to analyze the comparative mortality rates for drug-resistant tuberculosis through utilization of results from previous articles.

Methods: Comparative mortality was calculated from source articles using mortality analysis methods.

Results: Mortality ratio of MDR-TB was estimate to 1200%, and excess death rate was 110 per 1,000. Comparative mortality between MDR-TB and XDR-TB by Korean study⁽¹⁾ were 1750, 382, 405, 443, 1025, and 357%, for each 10 months study intervals, respectively. Total mortality ratio was 594% and total excess death rate was 60 per 1,000person. It was determined that the risk of XDR-TB was much greater than MDR-TB.

Discussion; Pending the development of a novel anti-tuberculosis drug, it would be prudent to steer clear insuring XDR-TB during underwriting phase due to high medical cost that it creates.

Key Words : insurance medicine, risk selection, drug resistance, *Mycobacterium tuberculosis*, extensively drug-resistant tuberculosis

연구배경

전 세계적인 결핵 퇴치 노력에도 불구하고 결핵으로 인한 사망은 무시할 수 없는 실정이다. 이와 같은 최근의 결핵 관리의 어려움은 두 가지 요소에 기인하는 바, 첫째는 인간면역결핍바이러스 감염증의 확대이고, 다른 하나는 약제 내성결핵의 출현이다⁽¹⁾. 우리나라는 인간면역결핍바이러스 감염증 보다는 내성결핵 문제가 더욱 중요하리라 여겨진다. 약제내성결핵에 관한 장기 생존분석 연구는 드물어 보험의학적 위험분석 자료가 거의 없다. 특정 질환에 대한 보험의학적 위험분석 자료가 없

음은 그 질환에 관한 메디컬 언더라이팅 기준 설정 역시 불가능함을 의미한다. 본 연구는 최근 유명 의학학술지에 게재된 논문인 우리나라 환자를 대상으로 시행된 연구를 바탕으로 광범위내성결핵의 기타다제내성결핵에 대한 상대적인 초과위험률을 산출하고자 한다. 본 연구의 결과는 향후 이 질환의 메디컬 언더라이팅에 도움이 될 것으로 기대한다.

접수 : 2009년 1월 15일 게재승인 : 2009년 3월 15일

교신저자 : 이신형 (drlee@sisko.co.kr)

대상 및 방법

1. 출처논문(Source article)

광범위내성결핵의 초과위험률 분석에 사용된 출처논문은 김도형 외 13인 공저, 「광범위내성결핵의 치료 결과 및 장기생존율」⁽²⁾로써 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine(*Am J Respir Crit Care Med*) 2009년 제178권 1075쪽부터 1082쪽에 게재되었다. 이 논문은 광범위내성결핵의 장기생존율에 관한 의미 있는 연구이다. 먼저 출처논문의 내용을 요약해 보겠다.

대한민국의 다수 전문 결핵치료 기관에서 새로이 진단된 다제내성결핵(multi drug-resistant tuberculosis; MDR-TB) 환자 중 광범위내성결핵(extensively drug-resistant tuberculosis; XDR-TB) 환자를 대상으로 하였다. 전체 1,407명의 결핵균 배양 양성 결핵 환자 중 광범위내성결핵은 75명, “XDR-TB가 아닌 MDR-TB”(=기타 다제내성결핵 군으로 표현)이 1,332명이었으며, 관찰기간은 5년이었다. 출처논문의 Fig1에는 광범위내성결핵과 기타 다제내성결핵 환자의 생존 곡선이 사인 별로 표시되어 있다. 가시적으로도 광범위내성결핵 군이 기타 다제내성결핵 군에 비해 전체 및 결핵 사인에서 생존률이 낮았고, 통계학적으로도 유의한 결과였다.(로그순위검사; 전체 사인 $p < 0.001$, 결핵 사인 $p < 0.001$) 7개의 table에는 각 집단에 관한 환자 특성 및 치료 성적 등이 나타나 있다. 본 연구는 보험의학적 위험분석에 관한 주제이므로 기타 임상외학적 내용은 제외한다.

다제내성결핵의 생존률에 관한 국내 연구 중 보험의학적 위험분석에 활용할 만한 논문은 찾기 힘든 실정이다. 어쩔 수 없이 미국에서 연구된 자료⁽³⁾를 활용하였다.

2. 보험의학적 위험분석

출처논문의 생존분석 데이터는 구간별 생존수(entrants; l)가 명시되지 아니하여 각 실험 군에서 구간별 위험노출인원(exposure; E)을 계산할 수 없는 바, 구간별 누적생존율을 바탕

으로 구간생존율 및 사망률을 구한 후 구간사망률만으로 사망률비와 초과사망률을 산출하여 양 집단의 위험 정도를 비교해 보려 한다. 여기서 계산된 초과위험지표는 광범위내성결핵군의 기타 다제내성결핵 군에 대한 상대적인 위험 정도이므로 언더라이팅 시에는 기존의 결핵 위험률 및 다제내성결핵의 위험률을 고려하여 상대적으로 활용되어야 할 것이다.

초과위험지표의 상대적 활용을 위해서는 다제내성결핵의 초과위험에 관한 정보도 필요하겠다. 다제내성결핵의 초과위험 지표 산출을 위해 활용한 출처논문⁽³⁾은 관찰 사망수 25명으로 출처논문 등급체계⁽⁵⁾ 상 B등급 이상의 가치가 인정된다. 하지만 단일기관 연구로써 특정 비교군을 선택하는 어려움, 기대사망률(q')은 Singer의 방법⁽⁵⁾에 따라 0.01로 가정하여 이후 계산을 진행하였다.

결과

1. 폐결핵 및 다제내성결핵의 초과위험지표

최근 유럽에서 시행된 역학 연구⁽⁴⁾에 의하면, 폐결핵에 이환된 집단과 그렇지 아니한 집단 사이에는 폐결핵 집단이 비교위험도 1.15 정도의 초과 사망률을 가지는 것으로 보고되어 있다. 국내에서 수행된 역학 연구는 제한적이다.

Chan 등⁽³⁾의 논문을 토대로 다제내성결핵의 초과위험지표를 산출하였다. 그 논문에서 대상 환자는 총 205명으로 평균 연령은 39.9세(2 ~ 85세), 관찰 기간은 18년이었고, 결핵으로 인하여 사망한 경우는 모두 25례 이었다. 따라서 다제내성결핵의 사망률(q)은 25/205로 0.12가 된다. 비교군이 없는 경우 관찰군의 평균 연령에 따라 기대사망률을 가정⁽⁵⁾하는데, Chan 등⁽³⁾의 논문은 평균 연령 39.9세로 비교적 젊으니 기대사망률(q')은 0.01이 적절하겠다. 따라서 사망률비(MR)는 $100 * (0.12/0.01)$ 로 1200%, 초과사망률(EDR)은 $1000 * (0.12-0.01)$ 로 1000명 당 110명이다. 상당한 고위험군인 셈이다.

Table 1. Comparative experience table between XDR-TB and MDR-TB*

interval	Start-end(months)	Cumulative survival(p & p')		Interval survival(p & p')		Interval mortality(q & q')		MR, %	EDR, /1000person
		XDR† (P)	MDR‡ (P')	XDR(p)	MDR(p')	XDR(q)	MDR(q')		
1	0-10	0.93	0.996	0.926	0.996	0.074	0.004	1750	70
2	10-20	0.83	0.969	0.897	0.973	0.103	0.027	382	76
3	20-30	0.79	0.958	0.956	0.989	0.044	0.011	405	33
4	30-40	0.76	0.948	0.952	0.989	0.048	0.011	443	37
5	40-50	0.67	0.938	0.887	0.989	0.112	0.011	1025	102
6	50-60	0.62	0.917	0.921	0.978	0.079	0.022	357	57
total	0-60	0.76	0.954	0.923	0.986	0.072	0.012	594	60

* Kim DH, Kim HJ, Kong SJ, et al. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistance tuberculosis, *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 178: 1075-82.

† Extensively drug-resistant tuberculosis

‡ Multi drug-resistant tuberculosis and not XDR-TB

2. 광범위내성결핵의 초과위험지표

구간별 생존자수가 없는 논문은 보험의학적 사망률분석에 있어서 출처논문으로서의 가치가 제한적이지만 광범위내성결핵의 역학 연구 자료가 거의 없는 현실을 감안하면 출처논문⁽²⁾의 가치 등급⁽⁵⁾은 A등급으로 평가할 수 있겠다.

10개월을 하나의 구간으로 하여 전체 6개 구간에 대한 보험의학적 사망률분석 관련 데이터를 Table 1에 정리하였다. 계산은 마이크로소프트 한글엑셀 (마이크로소프트사, 2002) 프로그램을 사용하였다. 1구간으로부터 6구간 및 전체 구간에 대한 사망률비는 357%에서 1750%에 걸쳐 있었고, 1000명 당 초과사망률은 최소 33명에서 최대 102명 이었다.

고찰

1. 광범위내성결핵의 정의 및 국내 현황

1990년 대 들어 항결핵 약제 중 이소니아지드(=아이나)와 리팜핀에 내성을 나타내는 결핵균이 등장하였고, 이는 결핵 관리에 큰 부담으로 작용하였다. 이 같은 결핵을 다제내성결핵(Multidrug-resistance tuberculosis; MDR-TB)이라 칭하며, 2차 약제(Second Line Drug; SLD)를 사용해야만 한다. 2차 약제는 이소니아지드와 리팜핀을 기반으로 하는 1차 약제에 비하여 가격이 비쌀 뿐 아니라 독성은 강하고, 항결핵 효과는 오히려 약하다.

광범위내성결핵(Extensively drug-resistant tuberculosis; XDR-TB)에 대한 최초의 정의는 2006년 미국 질병관리본부에서 제시하였는데, 다제내성결핵 가운데 6 종류의 2차 약제 중 3개 이상에 내성을 나타내는 것으로 하였다. 2차 약제는 아미노글리코사이드(aminoglycosides), 폴리펩티드(polypeptides), 플루로퀴놀론(fluoroquinolones), 치오아미드(thioamide), 사이클로세린(cycloserine), 파스(para-aminosalicylic acid; PAS) 등이다⁽⁶⁾.

한편, 2006년 10월 세계보건기구에서는 기존의 광범위내성결핵의 정의를 수정⁽⁷⁾하였다. 그 내용은 다제내성결핵에서 플루로퀴놀론 제제(fluoroquinolones; ofloxacin, ciprofloxacin 등)에 내성을 나타냄과 동시에 한 개 이상의 주사형 2차 약제에 내성을 갖는 경우이다. 주사형 2차 약제란 아미카신, 카프레오마이신 및 가나마이신 등을 말한다.

역학 조사에 따르면, 우리나라의 광범위내성결핵 현황은 2003년 당시 전체 다제내성결핵의 1 내지 23%를 차지한다고 보고⁽⁸⁾⁽⁹⁾되어 있다. 치료에 관하여는 폐절제술과 같은 외과적 수술의 유용성에 관한 연구들⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾도 있지만 환자의 치료 순응도 저하로 말미암아 녹록치 못한 실정이다.

2. 보험의학적 위험평가

산출된 사망률비와 초과사망률 등의 초과위험지표를 보면, 광범위내성결핵은 기타 다제내성결핵 집단에 비해 초기 위험이 매우 높음을 알 수 있다. 본 논문에서 사용한 사망률분석 방법은 생명표법을 이용한 전통적인 사망률분석 방법론⁽¹²⁾을 광범위내성결핵 군과 기타 다제내성결핵 군이라는 두 가지 집단을 상호 비교할 수 있도록 약간 변형한 것이다. 전통적 방법에서는 비교군이 표준 집단을 의미하는 다양한 생명표일 것이나, 본 연구에서는 비교군이 광범위내성결핵 군에 대한 기타 다제내성결핵 집단이다. 실제 언더라이팅에 활용키 위해서는 다제내성결핵의 위험률을 먼저 정한 후 그 수치에 대한 상대적 위험률로서 활용되어야 할 것이다.

결론적으로, 향후 우리나라에서 광범위내성결핵의 출현 가능성은 점차 높아질 것인바, 획기적이고 새로운 항결핵 약제가 나오지 않는 한 이 질환에 대한 언더라이팅 의사결정은 부정적일 수밖에 없을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- (1) Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis — implications for global public health. *New Engl J Med* 2007; 356(7): 656-7.
- (2) Kim DH, Kim HJ, Kong SJ, Kim YS, Kim TH, Kim EK, Lee KM, Lee SS, Park JS, Koh WJ, Lee CH, Kim JY, Shim TS. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistance tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 178: 1075-82.
- (3) Chan ED, Laurel V, Chan JF, Huynh MLN, Goble M, Iseman M. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistance tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1103-9.
- (4) Liestøl K, Tretli S, Tverdal A, Mæhlen J. Tuberculin status, socioeconomic differences and differences in all-cause mortality: experience from Norwegian cohorts born 1910-49. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 427-34.
- (5) Singer RB, Kita M. Guidelines for evaluation of follow-up study and preparation of mortality abstracts. *J Insur Med* 1991; 23(1): 21-9.
- (6) CDC. Emergency of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs —worldwide, 2000-2004. *Morb Mort Wkly Rep* 2006; 55(11): 301-5.
- (7) World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland: World Health organization; 2006. (WHO/HTM/TB/2006.361).

- (8) Bai JH, Park YK, Choi YW, Bai JI, Kim HJ, Chang CL, Lee JK, Kim SJ. Trend of anti-tuberculosis drug resistance in Korea, 1994-2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 571-6.
- (9) Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1290-5.
- (10) Park SK, Lee CM, Song SD. A retrospective study for the outcome of pulmonary resection in 49 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(2): 143-9.
- (11) Seo HJ, Park H, Keum DY, Yoo SY. Surgical treatment of MDR pulmonary tuberculosis. *Kor J Thorac Surg* 2003; 36: 839-45.
- (12) Singer RB. The application of life table methodology to risk appraisal. In Brackenridge RDC, Croxson RS, McKenzie R eds. *Brackenridge's medical selection of life risks* 5th ed. Palgrave-mcmillan, NY, 2006. p 45-70.