

# 제한적인 출처논문을 활용한 사망률분석

SIS특종상해손해사정(주), 파라메딕

이신형, MD, FLMI

mortality analysis of limited source article

Sinhyung Lee, MD, FLMI

Paramedic, SIS insurance claim adjustment Co .Ltd.

## ■ ABSTRACT

Medical risk selection or mortality analysis is very important in insurance medicine. Among many kind of source articles there have been several limitations. There are few long-term follow-up studies in rare disease, as Romeo<sup>(5)</sup>'s article. We can do mortality analysis of this type using cause of death within the article and assumption of expected mortality  $q'$ . In the case of article which is published in foreign country such as Tikkanen et al<sup>(6)</sup>, we can use comparative group from the control group within source article. It is another way for mortality analysis of limited article. However Retrospective study even performed in Korea, is unusable for estimation of extra-mortality.

**Key Words : insurance medicine, early repolarization, electrocardiogram, hepatitis D virus, mortality**

## 연구배경

보험의학의 요체인 사망률분석은 출처논문의 선택이 매우 중요하다. 건설한 출처논문의 선택을 통해서만 과학적인 초과 위험지표를 산출할 수 있기 때문이다<sup>(1)</sup>. 하지만 질병에 따라서, 또는 연구 환경에 따라서 출처논문으로 인용할만한 자료가 늘 풍부하지않은 않다. 경우에 따라서는 제한적인 연구 자료를 활용하여 사망률분석을 수행해야 할 경우도 있다. 이와 같은 어려운 상황에서의 사망률분석방법을 고찰해 보는 일은 뜻 깊은 일로 여겨진다. 생명보험 언더라이팅 실무적으로도 도움이 클 것이다<sup>(2)</sup>. 이에 본 연구를 시행하였다.

Lee<sup>(4)</sup>는 사망률분석에 있어서 의료환경이 다른 나라에서 타 인종을 대상으로 연구된 자료를 출처논문으로 사망률분석을 시행한 경우의 초과위험지표 왜곡의 가능성을 지적한 바 있다. 사망률분석의 결과를 실제 활용할 곳은 대한민국이므로 타 인종 대상으로, 타국에서 시행된 연구 역시 경우에 따라 제한사항에 해당될 수 있겠다. 사망률분석방법론을 고찰하기 위해 제한적인 출처논문을 4개<sup>(5)(6)(7)(8)</sup> 선택하고, 각각의 경우에 적절한 사망률분석 방법에 관하여 연구하였다.

## 대상 및 방법

보험의학 사망률분석에서 제한적인 출처논문이란 출처논문 가치등급체계 상 다양한 제한 사항을 가진 논문을 일컫는다<sup>(3)</sup>.

### 1. 예정사망률을 가정하여 초과위험지표 산출 (D형간염 사망률)

Romeo 등<sup>(5)</sup>은 이탈리아 어느 병원에서 1978년부터 2006년에 걸쳐 HDV환자 299명을 대상으로 그 임상적 경과를 의무기록부를 통해 분석하였다. HDV감염은 간 조직에서 HDV RNA가 확인되거나 혈청 HBs 항원 양성 B형 간염 환자들 중 HDV

접수 : 2010년 6월 15일 게재승인 : 2010년 9월 9일  
교신저자 : 이신형

\* Corresponding author : SIS Paramedic, 10<sup>th</sup> Fl. Samsung Jeil Bldg., 702-2, Yeoksam-Dong, Gangnam-Gu, Seoul, Korea, 137-751.  
E-mail drlee@sisko.co.kr

항체 양성인 경우로 정의하였다. 평균 추적관찰기간 233개월 중 82명에서 간경화가 새로이 발생되었다. 총 186명의 간경화 환자들 중 46명에서 간세포암이, 43명은 복수, 44명은 황달, 그리고 1명은 간성혼수가 병발하였다. 또한 관찰 대상 중 총 63명이 사망하였는데, 간부전으로 사망한 경우가 37명(59%)으로 가장 많았고, 간과 연관 없는 악성종양으로 4명, 간세포암으로 6명, 인간면역결핍바이러스 감염 연관 사망 9명, 외상 1명, 간 이식 후 일차성간부전으로 3명이 사망하였다.

출처논문은 HDV감염 환자의 장기추적관찰 연구로써 매우 드문 자료이다. 희박한 질병은 역학 연구도 거의 없다. 따라서 사망률분석 작업이 녹록지 않다. Singer 등<sup>(9)</sup>은 제한적인 출처 논문을 사용할 경우의 사망률분석 방법을 제시하였다. 요약하면, 연구 대상의 연령대를 보아 예정사망률( $q'$ )을 가정하는 것인데, 젊은 층이라면  $q' = 0.002$ 로 하는 것이다.

## 2. 해외 연구, comparative group within the source article 방법 (조기재분극심전도소견)

Tikkanen 등<sup>(6)</sup>은 중년 핀란드인을 대상으로 장기 추적관찰 연구를 시행하였는데, 1966년부터 1972년 사이에 기본 검사가 이루어졌고 최초 12,310명 중 89%의 참여율을 보였다. 원래 이 연구는 Coronary Heart Disease Study(CHD study) 라는 핀란드에서 시행된 건강보험 관련 역학 연구<sup>(10)</sup>의 일환이었다. 총 참여 대상은 평균 연령 44세의 핀란드 중년 10,864명이었다. 기본 검사 때 심전도검사를 시행하였다. 30년 이상 추적 관찰하여 제1종점은 심장 사망, 제 2 종점은 기타 사망 및 부정맥 사망으로 하였다. 조기재분극 심전도소견은 J점 상승( $\geq 0.1$  mV 또는  $>0.2$  mV)으로 정의하였다.

연구 대상 중 630명에서 0.1mV 이상의 조기재분극 소견을 나타내었고, 이 중 384명(3.5%)은 하벽 유도에, 262명(2.4%)은 측벽 유도에 조기재분극 소견이 존재하였다. 두 개 유도에 모두 존재하는 경우도 16명(0.1%) 있었다. 하벽 유도에서 J점 상승이 적어도 0.1mV이었던 대상자는 심장 사망의 위험이 통계적으로 유의하게 높았다(보정비교위험도 1.28; 95% 신뢰구간 1.04~1.59;  $p = 0.03$ ). J점 상승이 0.2mV 이상이었다는 36명(0.3%)은 심장사망 위험이 명백히 높았고(보정비교위험도 2.98; 95% 신뢰구간 1.85~4.92;  $p < 0.001$ ), 부정맥사망 위험성 역시 마찬가지로(보정비교위험도 2.92; 95%신뢰구간 1.45~5.89;  $p = 0.01$ ). 한편, 이차분석에서는 QT간격( $p = 0.03$ ) 및 좌심실비대( $p = 0.004$ )와 같은 기타 심전도 위험소견은 제1종점 예측인자로서의 유의성이 조기재분극 소견보다는 경미한 것으로 확인되었다(비교위험도 ; QTc간격 확장 1.20, 심실비대 1.16, J점 상승  $\geq 0.1$  mV 1.28, J점 상승  $>0.2$  mV 2.98). 결론적으로 대규모 장기추적관찰 연구를 통해 표준심전도검사 상 하벽 유도에서 확인되는 조기재분극 소견은 중년 핀란드인에서 심장 사망의 위험 요인이 입증되었다.

출처논문의 생존분석 유형은 코호트로 부터 선정된 이상 소견군과 정상군의 생존 경향을 구간별로 직접 비교한 형식이다. 이 같은 유형은 보험의학적 사망률분석에 있어서 비교군 선택 시 출판된 일반 생명표를 사용치 않고도 논문 속에 있는 정상군으로부터 예정률 수치를 활용할 수 있게 한다. 사망률분석 작업에서 가장 오류가 많은 절차는 비교군선택 과정이라고 알려져 있다<sup>(1)</sup>.

사망률분석이란 초과위험지표를 산출하는 작업으로써 관찰군과 비교군의 상호비교 작업이 핵심인데 이 때 비교하려는 집단을 잘못 선택한다면 통계학적 분석에 있어서 선택 편이가 개입하여 사망률분석 결과는 믿을 수 없게 된다. 그런데 출처논문 속에 존재하는 대조군을 사망률분석의 비교군으로 활용한다면, 이 같은 우려를 씻을 수 있다. 출처논문에 나타난 대조군이란 그 통계학적 건실함이 해당 학술지의 상호심사 정책에 의해 담보되기 때문이다. 이러한 사망률분석 방법을 출처논문 속에 있는 대조군을 비교군으로 활용한다는 의미로 “comparative group within the source article”이라 칭하면 적절할 듯싶다. 사망률비(MR,%)와 초과사망률(EDR,%)의 산출을 위한 계산은 윈도우즈 오피스 프로그램(한글엑셀2007, 한국마이크로소프트, 서울)을 이용하였고, 생존곡선으로부터 구간별 누적생존율을 알아내는 것은 Rigatti<sup>(11)</sup>가 보고한 방법으로 하였다.

## 3. 본문 중 시간-사건 관련 수치의 활용(연금수익자 생존율 연구)

독일은 사회보장 연금제도가 잘 발달되어 있다<sup>(12)</sup>고 한다. 독일에서 연금수급자를 대상으로 사망률을 조사한 코호트연구 논문<sup>(8)</sup>이 발표된 바 있다. 연구 목적은 은퇴 시기와 그 사망률을 조사하여 향후 연금정책에 활용하기 위해서였다. 대상은 독일 건강보험 가입자들로서 총 129,675명이었다. 이들은 1990년 1월부터 2004년 12월에 걸쳐 50세부터 65세 사이에 은퇴한 사람들이다. 결과변수(종속변수)는 은퇴시점으로부터 사망까지의 시간이며, 노령연금 가입군과 장애연금 가입군으로 나누었다. 추적 관찰은 은퇴 시점으로부터 사망까지 이루어졌는데, 최대 15년이었다.

분석을 위한 연령 분류는 노령연금군은 56~60세와 61~65세, 장애연금군은 51~55세, 56~60세 및 61~65세 이었다. 설명변수(독립변수)는 연령과 은퇴 시 건강상태로 하였다. 노령연금군과 장애연금군 각각에서 연령대별 생존경향이 15년 간 누적한 계추정법으로 생존 분석하였으며, 출처논문의 Fig1에 카플란-마이어 생존곡선으로 표현되었다. 노령연금군과 장애연금군의 생존 경향에 대한 비교는 로그-순위 검정으로 처리하였는데,  $p < 0.001$ 로 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다. 그런데, 두 연금군의 비교를 포함하여 생존곡선이 표현된 그림인 Fig1은 연령 보정이 되지 아니한 수치였다. 한편, 각 연금군의 연령

분포를 나타낸 출처논문의 Tab2를 보면, 남성 88,000명, 여성 41,000명으로 여성이 전체의 1/3 정도 밖에 되지 않는 치우친 분포를 보여주었다. 즉 출처논문의 Fig1 생존곡선으로 사망률분석을 실시하기엔 문제가 있는 것이다. 연구 대상이 치우친 연령 분포를 나타낸다면 선택 편의를 배제할 수 없기 때문이다. 다시 말해 사망률분석을 위해서는 연령 보정된 생존수치를 활용할 수 있어야 한다는 의미이다. 출처논문의 결과 부분에 다행스럽게도 연령, 혼인여부, 경제력 등 사회경제적 요소를 보정한 후 대조군과 비교한 생존분석 결과가 콕스의 비례위험 회귀 모형으로 산출되어 있었다. 대조군은 61~65세 연령대이었다.

본문 중 결과부분에 서술된 내용을 바탕으로 초과위험지표를 계산한다. 콕스의 비례위험회귀모형<sup>(13)</sup>으로 산출된 비교위험도(HR)와 함께 본문 중 시간-사건에 관한 서술을 바탕으로 노령연금군과 장애연금군의 연령대별 사망률분석 관련 수치를 구한다.

생존분석에서 시간 t에 대한 위험함수란 Δt가 0으로 수렴할 때 t시점까지 생존한 대상 중 (t, t+Δt)구간에서 사망하는 확률을 Δt로 나눈 값으로 표현되는 바, 이는 인구학에서 말하는 사망력<sup>(14)</sup>이며, 보험의학 사망률분석에서는 q의 의미이기 때문이다. 아울러 콕스의 비례위험회귀모형에서의 비교위험도, HR은 사망률의 비가 되므로 MR과 동일한 의미이다.

#### 4. 임상의학 연구의 활용 (신세포암의 예후)

Ku등<sup>(7)</sup>은 신세포암에서 종양의 크기와 예후 사이의 관계를 알아보기 위해 신세포암 환자의 생존분석 연구를 국내에서 시행하였다. 예후에 큰 영향을 미친다고 알려진 종양 크기의 절단값(cut-offs value)을 찾으려는 목적이었다. 광범위 신절제수술 후 병리병기 T1 이상으로 확인된 522명을 대상으로 평균 58.5개월 간 진료기록부로 검토된 후향적 연구이다. 생존 수치는 출처논문의 Figure 1의 3 개 곡선 중 암 관련 사망 곡선인 B를 활용한다. T1과 T2병기 환자들의 누적생존율이 위험 노출수(NER)와 함께 구간별로 표시되어 있다. T1 또는 T2기의 생존 수치가 나타나 있으므로 사망률분석은 이들 데이터를 바탕으로 계산할 수 있으며 초과위험지표가 산출될 것이다. 또한 구간별 위험노출수가 명시되어 있으니 행렬연산을 활용하여 l과 q를 바탕으로 d와 w 또한 유도할 수 있어서 complete table도 작성할 수 있다. 더불어 한국인을 대상으로 국내에서 수행된 연구이므로 금상첨화다.

그러나 문제가 있다. Ku등<sup>(7)</sup>의 연구는 후향적 연구라는 점이 다. 후향적 연구는 출처논문 가치등급체계 상 사망률분석이 불가한 U등급이다<sup>(3)</sup>. 생존함수를 추정할 수 있으려면 연구 시작 전에 생존시간의 시작점을 확실히 정할 수 있어야 하고, 정확한 생존 기간을 측정할 수 있는 기준이 필요하며, 사건 발생 여

부가 명확히 구별 가능해야 한다는 3가지 전제 조건이 필요하다. 하지만 후향적 연구는 이들 조건을 만족시키기가 어렵다.

이와 같은 경우는 연구자와 접촉하여 이 연구가 실제로 후향적 연구인지, 아니면 historical prospective study인지를 확인하는 것이 좋다. 확인 결과 historical prospective study이면 생존곡선과 위험폭로수를 바탕으로 비교경험률표를 작성하여 초과사망률을 산출하고, 후향적연구라면 사망률분석을 포기해야 할 것이다.

### 결과

#### 1. q'의 가정을 활용한 초과위험지표 산출 (Romeo 등<sup>(5)</sup>)

출처논문에 나타나 있는 생존 데이터는 출처논문의 Figure 4. 로서 20년 추적관찰기간 동안 1년 구간별 누적발생률로 표현되어 있다. 하지만 Figure 4의 세 개의 곡선 중 첫째 간경화, 둘째 비대상성 간부전, 셋째 간세포암 발생 등 중점이 사망이 아니어서 보험의학적 사망률분석에 활용될 수 없는 수치이다.

노출인원 E는 출처논문에서 최초 299명을 233개월 동안 관찰하였으니  $299 \times \frac{233}{12}$  로 5806pt-yr이다.

한편, q는 간으로 사망한 환자들이 총 46명이니

$$q = \frac{d}{E} \text{로 } \frac{46}{5806} = 0.0079 \text{이다.}$$

여기에 30대 연령층의 q'을 0.002로 가정한다.

$$\text{그렇게 하면 } MR = 100 \times \left( \frac{0.0079}{0.002} \right) = 395\%.$$

$EDR = 1000 \times (0.0079 - 0.002) = 6\%$  라는 초과위험지표가 산출된다(Table 1).

Table 1. Approximate extra-risk of HDV infection

Observed data			Expected data			Comparative Experience	
A	B	C	D	E	F	G	H
		Average		Total	Average		
Exposure (person-years)	Total deaths	annual mortality rate (B/A)	Exposure (A)	Death (D*F)	annual mortality rate (assumption)	Mortality ratio (%) (100°C/F)	Excess death rate (1000°C-F)
5806	46	0.0079	5806	12	0.002	395	6

#### 2. 해외 연구, comparative group within source article 방법 (Tikkanen 등<sup>(6)</sup>)

사망률분석에 활용된 데이터는 출처논문<sup>(6)</sup> 중 Figure1의 A이다. 이 Figure에는 J점 상승군과 정상군의 심장 사망에 대한 카플란-마이어 생존곡선이 표시되어 있다. 40년 관찰기간 동안의

누적생존율로 표시되었으며, 10년 구간 별 노출인원(number of exposure at risk, NER;  $l$ )도 명시되어 있다.

출처논문의 생존곡선을 바탕으로 구간별 누적생존율( $P$ )을 알아내고, 그로부터 구간생존율( $p$ )을 구한 다음, 관찰군과 비교군의 구간사망률( $q$ )을 활용해 연평균 사망률비(MR)와 초과사망률(EDR)을 구하면 각각 623%와 15%이었다 (Table 2).

**Table 2.** This shows comparative experience table of mortality analysis of early repolarization of inferior lead ECG<sup>(6)</sup>

interval	t to t+Δt	P	q	$P'$	$q'$	MR(%)	EDR(%)
1	0-10	0.988517	0.011429	0.977143	0.022857	50	-11
2	10-20	0.771429	0.228571	0.937143	0.040936	558	188
3	20-30	0.565714	0.434286	0.862857	0.079268	548	355
4	30-40	0.28	0.72	0.771429	0.10569	680	614
Ann mean	$\bar{n}$		0.017429	0.997204	0.002796	623	15

**3. 본문 중 시간-사건 관련 데이터 활용(Brockman등<sup>(8)</sup>)**

출처논문에서 조기은퇴는 장기생존율에 지대한 영향을 미친다는 사실을 서로 다른 연금집단을 비교함으로써 확인하였다. 더불어 건강한 상태로 일찍 은퇴한 집단의 양호한 생존 경향이 여성에서 확인되었다. 이 연구에서는 조기 은퇴 관련하여 건강에 대한 부정적인 요소와 긍정적인 측면이라는 두 가지 상반된 효과를 알게 된 것이 성과라고 주장하였다.

61~65세 노령연금군의  $q$ 란; 본문 서술에 따라 E가 112인-년 가운데 2명 사망이므로  $q = \frac{d}{E}$  에서  $\frac{2}{112} = 0.179$ , 56세~60세의 장애연금군 역시 같은 방법으로 E가 72인-년 중 2명 사망으로  $q=0.028$ , 노령연금 56~60세는 E는 130인-년 가운데 2명 사망으로  $q=0.0154$ 이다. 이들 수치를 표로 정리하여 표준체라고 볼 수 있는 노령연금 61~65세의  $q(\Rightarrow q')$ 와 비교하면 초과위험지표는 장애연금 56~60세 군에서 EDR 10명%, 노령연금 56~60세 군에서 EDR -10명%이 산출되었다(Table 3.) 동일한 방법으로 여성을 계산하면 Tab4와 같다.

**Table3.** Comparative mortality of early retirement men in each pensioner.

Group	Alive at start		Exposure		Number of death		HR(%)		Estimated mortality		
	n	Person-year	d	d'	100d/d'	Annual		EDR(%)			
						q	q'				
OAP61-65	26,554	126,722	2,227		100	0.018					
REP56-60	11,322	56,714	2,426	995	244	0.028	0.018		10		
OAP56-60	41,414		6,607	6,797	95	0.015	0.018		-4		

\*adjusted calendar year at retirement, age, and socioeconomic status  
† OAP:Old Age Pension, REP:Reduced Earning Pension

**Table 4.** Comparative mortality of early retirement woman in each pensioner.

Group	Alive at start		Exposure		Number of death		HR(%)		Estimated mortality		
	f	E	d	d'	100d/d'	Annual		EDR%			
						q	q'				
OAP61-65	22760	79470	1351		100	0.0137					
REP61-65	229	9957	229	106	216	0.0172	0.0137		4		

**4. 임상의학 연구의 활용 (Ku 등<sup>(7)</sup>)**

이 논문은 후향적 연구로 확인되어 사망률분석이 불가능하였다.

**고찰**

본 연구에서 인용된 출처논문 중 Romeo 등의 연구는 D형간염바이러스 감염 환자 299명을 20여 년 동안 추적 관찰하여 사망, 간경화, 간세포암, 간부전 등의 종점(outcome)을 확인한 hospital-based, historical prospective study이다. historical prospective study는 엄밀히 따지면 후향적 연구에 속하여 보혈의학 사망률분석에 적당치 않다. 하지만 D형 간염에 대한 추적관찰 연구가 극히 드물다는 점과 진료 차트를 분석한 연구이어서 질병 경과에 대한 임상학적인 내용이 매우 충실할 것으로 기대된다는 점 등을 고려할 때 사망률분석을 시도해 볼 가치는 있을 것으로 여겨진다.

추적관찰 연구가 거의 없는 희박한 질환은 생명보험 언더라이팅에서도 만날 일이 별로 없을 것이다. 하지만 초과위험지표는 구해 두어야 한다, 이를 수행기 위해서는 제한적인 상황에서도 초과위험지표를 산출할 후 있는 방법을 마련해야만 한다.

일반적으로 추적관찰연구 논문에 사인이나 시간-사건 관련 데이터가 서술된 경우는 흔치 않다. 하지만 Romeo등 및 Brockman등의 연구처럼 본문에 이같은 내용이 특별히 서술되었다면 흥미롭다. 특히 Romeo등의 논문은 병원 진료 차트를 분석하였으므로 사인에 대한 신뢰성도 높을 것이다. 본 연구에서 활용한 젊은 연령층의 예정사망률  $q' = 0.002$ 에 관하여는 Lee등<sup>(15)</sup>은 0.001을 사용한 경우도 있다. 출처논문에서 노출인원 5806patients-year중 간으로 인한 사망이 아닌 경우는 17명이다. 이는 간 위험을 가진 자 중 간 의 원인에 따른 사망이므로 일반 사망인 셈이다.

이 때 사망률은  $\frac{17}{5806} = 0.0029$ 로서 0.002로 을 가정한 것은

심각한 오류는 없어 보인다. 하지만 출처논문에 제한 요소가 있는 관계로 사망률분석 결과 또한 제한적으로 활용될 수밖에 없을 것 같다. 한편 출처논문의 연구가 시행된 장소가 우리나라

라가 아니라는 점 또한 제한사항이다. 비록 적지 않은 제한 점이 있으나, 극히 드문 질병에서 출처논문을 활용하여 사망률분석을 시행하는 방법 중 한 가지를 제시하였다. 향후 관련 분야의 방법론이 많이 연구될 필요가 있겠다.

한편, 전통적인 생존분석 방법인 콕스의 비례위험회귀모형에서 도출된 비교위험도를 MR로 가정하여 초과위험지표를 역으로 계산하는 방법은 그 유용성이 매우 크다. 연금수급자 생존연구에서는 콕스의 비례위험회귀모형으로부터 도출된 비교위험도와 함께 본문 중 서술된 시간-사건 관련 수치를 함께 활용한 기법이다. 출처논문에 제시된 생존곡선만으로도 초과위험지표의 산출은 가능해 보인다. 하지만 그 생존곡선은 연령 보정이 없어서 선택 편의를 배제하기 어려운 바, 사망률분석에 활용하기에는 바람직하지 않을 것이라 본다. 일반적인 사망률 분석방법론(16)에 따라 실제로 계산하여 본 결과 남성에서 MR 197%, EDR 15명%, 여성은 MR 138%, EDR 4명% 이었다.

조기재분극 심전도소견은 표준심전도 검사에서 ST절의 상방요형 상승(elevation of upward concavity) 및 상향 T파로 정의된다(Fig1).

Fig 1. Early repolarization in precordial leads

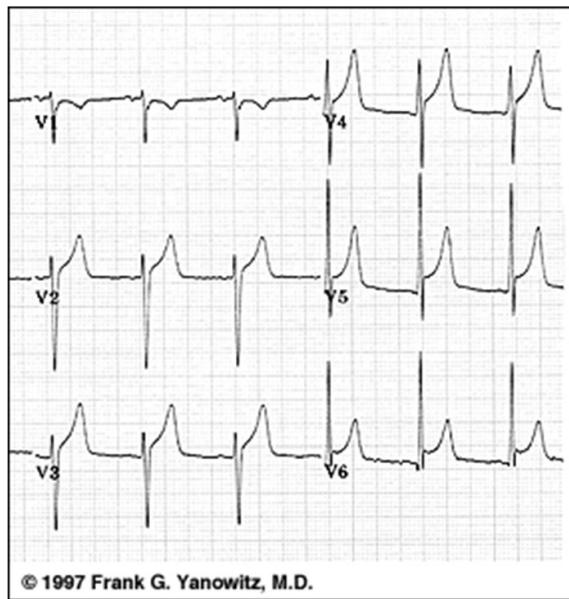
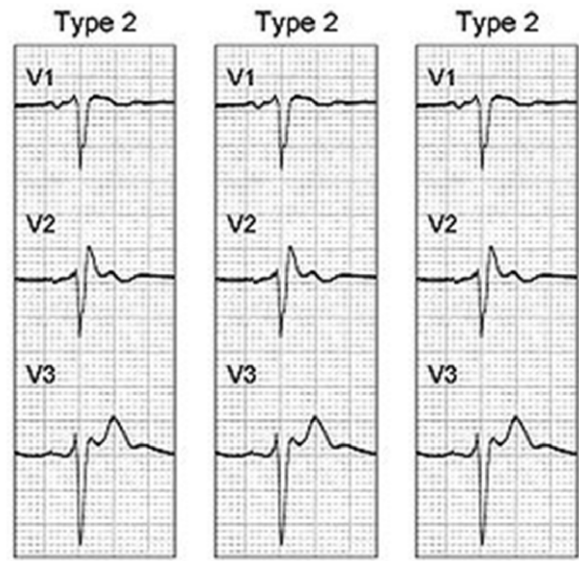


Fig 2. Notch of downsloping limb of the QRS complex in the early repolarization



Fig 3. Brugada syndrome



심전도 검사 상 조기재분극 소견이 나타나는 기전은 확실치 아니하나 심실의 탈분극 시기와 재분극 시점의 겹침 현상(17) 또는 심외막 활성화 전위의 변화와 연관된 심벽 재분극 과정의 시간적 변동(18)에 의한다는 주장 등이 있다. 원래 심전도 검사에서 ST절의 상승은 심근의 허혈성 손상을 의미하지만, QT간격 이동을 측정할 수 있는 직류 자기심장도(direct current magnetocardiogram)를 이용한 연구(19)에 따르면 조기재분극 소견은 허혈성 손상과는 전혀 관련 없음이 확인되었고, 이는 조기재분극 소견이 정상 범위에 속한다는 의사들의 오랜 믿음의 근거가 되었다. 그러나 경우에 따라서 이 소견은 브루가다증후군(Brugada syndrome)이나 심실 내 전도장애와 같은 보다 심각한 상태와의 감별이 어려울 수도 있다. 이 때는 환자의 상세한 이학적 검사와 함께 침습적인 전기생리검사가 필요하다. 조기재분극 소견을 나타내는 환자 즉 조기재분극증후군(early repolarization syndrome)은 early ventricular repolarization, benign early repolarization, juvenile or unconventional ST-T pattern이라고도 부른다.

생명보험 위험평가에서 관심 높은 브루가다증후군과 조기재분극소견의 심전도 감별점(20)은; 조기재분극은 주로 흉부유도 V2-V4(5)에 나타나는데, QRS복합체의 마지막 부분에 이유 없는 홈이나 연결선이 짧게 나타난(Fig 2.) 후 QRS복합체와 일치하는 방향으로 ST절이 상방요형으로 올라가는 것이 특징이다. 한편, 브루가다증후군에서는 보통 V1-V3유도에서 뚜렷한 J점 상승과 함께 ST절의 하향 상승이 뒤따르는 형태로 나타난다(Fig 3). 이 처럼 심전도 소견에서 차이가 나타나는 기전은 심외막과 심내막에서 포타슘-채널 개방자와 칼슘-채널 차단자의 작용으로 심외막과 심내막의 활성화전위를 서로 다르게 하여 경벽 전압차를 발생시키기 때문이라고 설명(21)하고 있다.

본 연구에서 사용된 출처논문은 대규모 장기 코호트 연구로서 보험의학 사망률분석에 적절한 연구이다. 특히 개별 의료기관에 내원한 환자를 대상으로 한 연구가 아닌, 대규모 인구 집단을 대상으로 한 장기 추적관찰 연구라는 점은 사망률분석 작업에 있어서 상당한 강점이다. 다만 이 같은 연구가 시행된 곳이 우리나라가 아니라는 것이 아쉬운 점이다. 연구 장소가 핀란드임으로 말미암아 질병 특성이나 의료 환경이 우리와 달라서 장기 예후 역시 차이가 있을 가능성도 배제할 수 없다. Lee<sup>(4)</sup>는 이와 같은 문제를 사망률분석에 있어서 타 인종, 타 환경에서 시행된 연구를 출처논문으로 사용한 경우의 초과위험 지표의 왜곡 가능성이라고 지적하였다.

하지만, 본 연구에서 적용한 사망률분석방법인 comparative group within source article 기법은 국민생명표를 활용치 않고, 출처논문 속에 있는 대조군으로부터 예정률을 인용한다. 따라서 이상 소견자의 정상군에 대한 상대적 차이 만 반영되므로 타민족의 예후를 국민생명표와 비교하는 것 보다는 초과위험 편차가 크지 않을 것으로 기대할 수 있다. 하지만 한국인을 대상으로 우리나라에서 시행된 역학 연구를 출처논문으로 사용한다면 더욱 건설한 사망률분석이 될 수 있을 것이라 본다.

출처논문에서 하벽 유도에 조기재분극 소견을 나타내는 수검자들의 초과위험이 확인되었다. 이는 향후 생명보험 언더라이팅에 있어서 할증률 개발의 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 여겨진다. 더불어 우리나라에서도 본 연구의 출처논문과 같은 대규모 장기 역학 연구가 필요할 것으로 사료된다.

역학연구가 아닌 특정한 목적을 가진 임상의학 연구를 사망률분석의 출처논문으로 활용해야 할 경우도 적지 않다. 여기서 조심해야 할 점은 생존 수치의 진정성과 통계학적 견실함이다. 이들 두 가지가 만족되지 아니한 상태에서 무조건 계산만 한다면 그 초과위험지표 또한 신뢰할 수 없다. 본 연구에서 세 번째 예로 든 출처논문은 연구 설계 상 사망률분석이 불가능한 경우이다.

본 연구를 통해 제한적인 출처논문에서의 사망률분석방법론에 관하여 고찰하였다. 논문에 서술된 데이터를 바탕으로 사망률분석 개념에 근거한다면 본 연구의 Romeo<sup>(5)</sup>과 Tikkanen<sup>(6)</sup> 및 Brockman<sup>(8)</sup>의 출처논문과 같이 사망률분석이 가능하겠으나, 연구 디자인에서 사망률분석에 적절치 아니한 경우라면 적절한 논문이 출판되기를 기다려 볼 수 밖에 없겠다는 의견이다. 보험의학의 요체인 사망률분석방법론에 관하여 고찰하는 것은 보험의학 발전에 있어서 매우 중요한 것으로 본다. 본 연구가 그 밑거름이 되길 바라며, 앞으로 유사한 연구가 계속 수행될 필요가 있을 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- (1) Ashley T, Engman ML. Workbook of Basic Mortality Methodology Course, AAIM, Oct6~7, 2006.
- (2) Brown JL, Falk K. Insurance administration 2<sup>nd</sup> ed. Atlanta, LOMA, 2002.
- (3) Singer RB, Kita MW. Guidelines for evaluation of follow-up articles and preparation of mortality abstracts. J Insur Med 1991; 23(1): 21-9.
- (4) Lee S. Role of medical claims review. J Korean Life Insur Med Assoc 2007; 26: 31-9.
- (5) Romeo R, Ninno ED, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, Franchis RD, et al. A 28-year study of the course of hepatitis A infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterol 2009; 136: 1629-38.
- (6) Tikkanen JT, Anttonen O, Juttala J, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiogram. New Engl J Med 2009; 361(26): 2529-37.
- (7) Ku JH, Moon KC, Kwak C, Kim HH. External validation of an international multicenter study to predict survival in Korean patients with pT2N0M0 renal cell carcinoma. Urology 2009; 74: 359-63.
- (8) Brockman H, Müller R, Helmert U. Time to retire? time to die? a prospective study of early retirement on long-term survival. Soc Sci Med 2009; 69: 16-4.
- (9) Singer RB, Kita MW. Guidelines for evaluation of follow-up articles and preparation of mortality abstracts. J Insur Med 2004; 36: 115-8.
- (10) Reunanen A, Aromaa A, Pyörälä K, Punsar S, Maatela J, Knekt P. The social insurance institution's coronary heart disease study: baseline data and 5-year mortality experience. Acta Med Scand Suppl 1983; 637: 1-120.
- (11) Rigatti SJ. A simple method for computer-based survival curve measurement. J Insur Med 2009; 41(2): 107-9.
- (12) Durand R. The German pension fund. SCOR Newsletter; Nov-2002.
- (13) Cox DR. Regression models and life tables. J R Soc Series B Stat methodol 1972; 34: 187-220.
- (14) Wikipedia. Survival analysis. <http://wikipedia.org/> accessed at Mar-24, 2010.
- (15) Lee S, Lee SW, Kim S, Pokorski R. Moyamoya disease: review of the literature and estimation of excess morbidity and mortality. J Insur Med 2009; 41: 207-12.
- (16) Pokorski RJ. Mortality methodology and analysis text. J Insur Med 1988; 20: 20-45.
- (17) Morace G, Padeletti L, Porciani MC, Fentini F. effect of

- isoproterenol on the “early repolarization” syndrome. *Am Heart J* 1979; 97(3): 343-7.
- (18) Yan G-X, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada Syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*, 1999; 100: 1660-6.
- (19) Savard P, Cohen D, Lepschkin E, Cuffin BN, Mandia JE. Magnetic measurement of S-T and T-Q segment shifts in humans. Part I: early repolarization and left bundle branch block. *Circ Res* 1983; 53: 264-73.
- (20) Gussak I, Antzelevitch C. Early Repolarization Syndrome: Clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000; 33(4): 299-308.
- (21) Antzelevitch C. Cellular basis for the repolarization waves of the ECG. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1080: 268-81.