

만성혈전색전성 폐고혈압의 보험의학적 위험

SIS파라메딕

이신형, MD, PhD, FLMI

Medical Risk Selection of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

SIS paramedic Co. Ltd.

Sinhyung Lee, MD, PhD, FLMI

ABSTRACT

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension(CTEPH) is known as class IV pulmonary hypertension. Unlike other subtype of pulmonary hypertension, surgical treatment such as pulmonary endarterectomy is well known therapeutic strategy. Also there' s oral disease-modifying drug which is developed lately. According to recent article, the prognosis of CTEPH is markedly improved. If prognosis of certain disease is improved, insurance rating should be altered. Whether rating change is necessary or not, mortality analysis of CTEPH was performed from recently published source article, Estimated extra-risks are MR of 525% and EDR of 37%. In conclusion, the extra-risks of CTEPH are still very high.

Key words : pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, mortality, insurance risk, underwriting

서론

폐 고혈압의 보험의학적 위험평가는 보통 고위험군으로 분류되어 있는 실정이다.⁽¹⁾⁽²⁾ 그런데, 이들 자료는 폐고혈압의 세부 분류에 따른 수치가 아닌 폐고혈압 전체를 하나의 질환으로 초과위험지표를 산출한 경우가 대부분이다. 폐고혈압 중 수술적 치료의 효과가 우수한 아형인 만성혈전색전성 폐고혈압(chronic Thromboembolic pulmonary Hypertension : CTEPH)은 그 초과위험지표가 다소 긍정적일 가능성도 있겠다. 더불어 최근 도입된 경구 약제는 수술 후 관리에 있어서도 많은 도움이 된다⁽³⁾고 하였다. 임상의학적으로 괄목할만한 예후 호전이 달성되었다면, 보험의학적으로는 할증률의 변경이 뒤따라야 할 것이다. 이는 초과위험지표의 산출로 확인된다. 따라서 최근 출판된 논문을 바탕으로 CTEPH의 초과위험지표를 산출하는 것은 의학적 언더라이팅에 있어서 뜻 깊은 일이 될 수 있을 것으로 여겨진다.

만성혈전색전성 폐고혈압

만성혈전색전성 폐고혈압(chronic Thromboembolic pulmonary Hypertension : CTEPH)은 치명적인 질환인데, 비특이적 증상으로 인해 진단이 늦어지는 경우가 적지 않다. 폐순환 계통에 폐쇄 병변이 존재하고 그 결과 폐혈관 저항이 상승되어 폐동맥고혈압과 함께 우심부전을 야기한다.

2008년 2월 캘리포니아의 다나포인트에서 개최되었던 제 4회 국제 폐고혈압 심포지움에서는 폐고혈압을 다섯 가지 아형으로 분류하였다.⁽⁴⁾ 첫째는 폐동맥고혈압(Pulmonar Arterial Hypertension : PAH)으로 특발성폐고혈압(Idiopathic Pulmonary Hypertension :IPAH) 및 가족성폐고혈압(Familial Pulmonary Hypertension : FPAH), 그리고 약물, 결체조직 질환 및 인간면역결핍바이러스와 관련된 연합성폐고혈압(Associated Pulmonary Hypertension : APAH) 등으로 구성된다. 둘째는 좌심 질환과 연관된 폐고혈압이고, 셋 째는 폐질

접수 : 2010년 12월 17일 게재승인 : 2010년 12월 31일
교신저자 : 이신형

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

환 또는 저산소증과 연관된 폐고혈압이며, 넷째가 CTEPH, 마지막은 이종성(miscellaneous) 등으로 구성되어 있다.

여기서 말하는 폐동맥고혈압이란 인체 내 수분 과잉에 따른 이차적인 폐 부종 및 폐 고혈압은 해당 없다. 즉, 폐모세혈관쇄기압(pulmonary capillary wedge pressure : PCWP) 또는 좌심실 확장말기압(left ventricular end-diastolic pressure)이 15mmHg 이하이면서 평균 폐동맥압(mean pulmonary artery pressure)이 25mmHg 이상 또는 폐혈관저항(pulmonary vascular resistance)이 3 Wood unit 이상이거나 300dyn · sec/cm⁵ 이상인 경우를 말한다.

CTEPH의 정확한 유병률은 확실치 않다. Pengo 등⁽⁵⁾에 의하면, 정맥혈전색전증의 기왕력이 없었던 223명의 급성폐색전증 환자를 추적 관찰하였더니 1년, 2년 경과 시 각각 3.1% 및 3.8%의 유 증상 CTEPH이 발병하였으며 혈액응고 장애와 비장 적출이 위험인자라고 보고하였다.

병리 기전 또한 아직 완벽하게 밝혀진 것은 아니지만, 대체로 다음과 같이 알려져 있다⁽⁶⁾. 폐 색전이 발생되면 폐 순환계에 폐쇄 병증이 이어지는데, 폐쇄 병증의 자연 소실 후 일정 기간 동안 밀월기를 거치면서 폐쇄 혈관으로부터 혈전이 기질화되거나 폐쇄 병변이 없는 혈관 부위에서 응력이 증가하는 과정을 통해 소혈관 동맥병증(small vessel arteriopathy)이 나타난다. 이어서 폐혈관 저항이 상승하고, 폐동맥고혈압이 나타난 후 우심부전으로 진행된다.

CTEPH의 핵심적인 병리 현상인 소혈관동맥병증은 3가지로 구분된다. 첫째 구역기관지 폐동맥의 폐쇄 병변, 이것은 육안으로 확인 가능하지만 말초에 위치하여 폐동맥내막절제술(pulmonary endarterectomy : PEA)은 불가능하다. 둘째는 폐쇄 병변이 없는 탄력 혈관의 원위부에 발생하는 동맥병증이다. 셋째는 폐쇄 병변이 존재하는 탄력 혈관의 원위부에 위치한 소형근육형 동맥과 세동맥의 동맥병증이다. 이들 세가지 병변의 현미경적 병리조직 소견에는 차이가 있다.

CTEPH의 진단에 있어서 가장 기본적인 검사는 환기-관류 폐 스캔이다. 이 검사는 민감도가 90 내지 100%, 특이도는 94 내지 100% 정도로 알려져 있다. 양성 소견은 부조화된 관류장애이다. 최근 들어 전산화단층촬영-폐혈관조영술(CT-PA)도 각광받고 있다.⁽⁷⁾ 우심실 비후나 총폐동맥의 확장 또는 혈전색전성 물질이 직접 관찰되기도 한다. 심전도검사는 전통적인 진단 기법 중의 하나이다. 우측편위, 하방 전극의 P-pulmonale, 흉부 유도 V₁에서 키 큰 R파 등과 같은 우심실 비대 소견이 특징적이다. 한편, 표준 사지 유도 I의 S파, III의 Q파 출현 및 T파 역위 등의 소견은 S1Q3T3라 불리는 급성폐색전증의 소견이다. 그 외에도 흉부 고해상도단층촬영은 구역성 저관류 영상을 나타내고, 도플러 심초음파나 자기공명혈관조영술 및 폐혈관내시경도 진단에 활용될 수 있다.⁽⁸⁾

치료는 폐동맥내막절제술이 효과적인데 풍선 혈관성형술이나, 심방중격 관통술 및 폐이식도 고려된다. 폐동맥내막절제술의 수술 적응증으로는 병변 위치의 접근 가능성, 심각한 동반 질환이 없을 것, 평균 폐동맥압 40mmHg 이상, 폐혈관저항 300dyn · sec/cm⁵ 이상, 뉴욕심장협회 기능분류 체계 3 또는 4군, 외과 팀의 경험 등⁽⁹⁾이 포함 된다. 긍정적인 수술 성적을 보고한 연구들⁽⁸⁾⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾이 적지 않다.

보험의학적 초과위험지표 산출

보편적인 보험의학 교과서⁽¹¹⁾에 의하면 폐고혈압의 평균적인 생존 기간은 남성 39개월, 여성 32개월 정도라 하였다. 본 연구에서 CTEPH의 초과위험지표 산출에 인용한 출처논문은 2008년 11월 출판된 Condilliff 등⁽¹²⁾의 논문이다. 코호트의 구조는 CTEPH으로 진단된 469명의 환자를 PEA 수술 적응증인 321명과 비적응증 148명으로 나누어 전향적으로 추적 관찰하였다. 흥미로운 점은 이 연구가 시행된 영국에서는 경구 질병 조절 약제가 2002년 후반 경 승인되었기 때문에 환자 등록 시점을 2001/2002년과 2003년 이후로 구별하였다는 점이다.

수술군과 비수술군 간의 환자 특성의 차이는 크지 않았다. 두 집단의 생존 경향은 출처논문의 Figure2에 카플란-마이어 곡선으로 표현되었는데, 통계적으로 유의하게 수술군에서 양호하였다(p=0.023). 2001/2002년 등록과 2003년 이후 등록 시점에 따른 생존분석은 시대별 생존 경향의 차이를 알 수 있게 해 준다. 생존율은 수술군과 비수술군 모두 2001/2002년 등록군 대비 2003년 이후 등록군에서 월등하였다(수술군; p=0.022, 비수술군; p=0.023). 한편 수술 후 추적 관찰 평가 항목에서 기능 측면을 조사하니 PEA 후 폐고혈압이 지속되었던 집단에서 조차 WHO 평가 체계 상 기능 호전이 확인되었다. 출처논문⁽¹²⁾은 과거에 비해 최근 CTEPH에서 PEA 이후 예후 호전은 괄목할 만 하다고 결론지었다.

사망률분석은 보험의학 분야에서 잘 알려진 생명표법⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾으로 산출하였다. 관찰군의 사망률은 출처논문의 시기 별 카플란-마이어 생존 곡선을 활용하였고, 비교군의 사망률 수치는 연구 시점과 일치하는 영국의 국민생명표를 인터넷에서 구해 사용하였다.

2001/2002년 등록 시점에서는 비교사망비(MR)가 133%, 초과사망률(EDR)은 1,000명 당 88명 이었다(Tab 1). 2003년 이후 등록 시점에서는 MR 525%, EDR 37%이 산출되었다(Tab 2). MR이 525%라면 선택사망비(SelectMR)은 550%를 넘어 600%에 이를 듯하다. 임상의학적으로 예후가 좋아진 것은 사실이지만, 보험의학적 관점으로는 여전히 높은 위험군 임에 틀림없다.

Table 1. Extra-risks of chronic thromboembolic pulmonary hypertension enrolled at 2001/2002.

i	p	age	q'	MR%	EDR%
1	0,8481	60	0,00712	2134	145
2	0,8875	61	0,00805	1397	104
3	0,0,9155	62	0,00884	956	76
4	0,9692	63	0,00987	312	21
Ann. mean	0,9040	Ann. mean	0,00847	1133	88

Table 2. Extra-risks of chronic thromboembolic pulmonary hypertension enrolled at 2003.

i	p	age	q'	MR%	EDR%
1	0,9008	58	0,0075	1316	92
2	0,9594	59	0,0081	501	32
3	0,9637	60	0,0089	407	27
4	0,9969	61	0,0101	31	-7
Ann. mean	0,9546	Ann. mean	0,0087	525	37

고찰

특정 질환의 예후 호전이란 어떤 의미일까? 의학도들이 특정 질환의 예후 호전을 인식하게 되는 과정은 대규모 무작위 대조군 연구나 전문가 합의보고서 또는 동료 의학자와의 의사 소통을 통해서일 것이다. 특정 질환에서 치료 방법의 발전으로 예후가 호전되었다면 보험의학적으로는 초과위험지표가 변동될 것이며, 이는 할증률도 바뀌어야 함을 의미한다.

CTEPH의 예후는 최근 PEA수술의 확대와 경구 약제의 발전으로 호전되었음이 명백하다. 하지만 본 연구에서 산출한 초과위험지표를 볼 때, 보험의학적으로는 여전히 고위험군에 해당된다는 것 또한 사실이어서 할증률 변경이 시급하다는 느낌은 들지 않는다. 결론적으로 임상학적 예후 호전이 할증률의 변경이라는 언더라이팅 실무에 반영될 수 있기 위해서는 사망률분석을 통해 보험의학적으로 재해석될 필요가 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

(1) Reinsurance Group of America Inc. Global Underwriting Manual. St. Louis, 2009.
 (2) Brackenridge RDC, Croxson RC, Mckenzie R, eds. Brackenridge’s medical selection of life risk 5th ed. Palgrave-mcmillan, New York, 2006.
 (3) Iwase T, Nagaya N, Satoh T, Sakemaki F, kyotani S, Takaki H, et al. Acute and chronic effect of surgical thromboendarterectomy on exercise capacity and ventilator efficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Heart 2001;

86(2): 188-92.
 (4) Barst RJ, Gibbs SR, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Mclaughlin VV, Rubin LJ, et al. Update evidence based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54: S78-84.
 (5) Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. New Engl J Med 2004; 350: 2257-64.
 (6) Tudor RM, graham BB. The diseased endothelium: would it explain it all? PVRI Rev 2010; 2(1): 5-11.
 (7) Paul JF, Khallil A, Cinqualkbre AS, Leroy-Ladurie F, Cerrina J, Fadel E, et al. Findings on submillimeter MDCT are predictive of operability in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Radiol 2007;188: 1059-62.
 (8) Mellemkjaer S, Ilkjaer LB, Klaatborg KE, Christiansen CI, Severinsen IK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ten years experience in Denmark. Scand Cardiovasc J 2006;40:49-53.
 (9) Coulden R. State-of-the-art: imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am thorac Soc 2006; 3: 577-83.
 (10) Salami S. chronic thromboembolic pulmonary hypertension. PVRI Rev 2009;1(2):129-34.
 (11) Brackenridge RDC, Croxson RC, Mckenzie R, eds. Brackenridge’s medical selection of life risks 5th ed. Palgrave-mcmillan, NewYork, 2006.
 (12) Condiliffe R, kiely DG, Gibbs SR, Corrls PA, peacock AJ, Jemkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1122-7.
 (13) Engman M, Ashley T. Basic mortality methodology course. American academy of insurance medicine, San Antonio, Oct-2007.
 (14) Pokorski RJ. Mortality methodology and analysis seminar. J Insur Med 1988; 20(4): 20-44.