

주요 호흡기질환의 보험의학적 이해

안심파라메딕

이신형, MD, PhD, FLMI

Review of Respiratory Disorders in terms of Insurance

Ansim paramedic.

Sinhyung Lee, MD, PhD, FLMI

■ ABSTRACT

The textbook of insurance medicine is very bulky volume and it's revision time may be long. Nowadays medical knowledge and evidences are developing rapidly. It is necessary to revise current insurance risk of certain disease. Review of respiratory diseases in terms of insurance medicine may be valuable information for insurance doctors and life underwriters.

Newly estimated mortality ratio and excess death rate of several respiratory diseases in this review are organizing pneumonia, 266%/44‰; multi-drug resistant tuberculosis, 1200%/110‰; idiopathic interstitial pneumonia, 869%/85‰; VATS lobectomy of stage I lung cancer, 550%/33‰; lymphangiomyomatosis 9826%/66‰; lung transplantation 2026%/92‰, respectively. (*J Korean Life Insur Med Assoc* 2013; 32(2): 39-49.)

Key Words : insurance medicine, life risk, underwriting, mortality analysis

서론

호흡이란 외기의 산소를 체내에서 활용할 수 있도록 만드는 과정이며 생명 현상의 핵심이기도 하다. 이와 같은 기능에 문제가 생긴다는 것은 심각한 상황으로서 의학에서 호흡기학이 차지하는 비중은 매우 크다. 또한 호흡기 계통 질환의 기본적인 증상 중의 하나인 호흡 곤란은 인간이 느끼는 고통 중 가장 큰 고통이라는 점은 논문⁽¹⁾에서도 강조하고 있다. 따라서 호흡기 질환은 보험의학 분야에서도 매우 중요한 분야일 것으로 여겨진다. 이에 주요 호흡기질환에 대하여 보험의학적 측면으로 정리해 보고자 한다.

한편, 보험의학은 보험제도의 건전한 유지를 목적으로 언더라이팅과 클레임 및 고객만족업무와 재보험실무 등으로 구성된 보험관리⁽²⁾ 분야에 의학적 지식을 활용하는 것으로 정의⁽³⁾되어 있다. 전문성이 요구되는 영역이지만, 의과대학 학부 과정에 편성되어 있지 않고, 의사면허 국가시험 과목에도 없다. 교과서 또한 서구에서 출판된 문헌⁽⁴⁾이 유일하다. 그 교과서

는 인체 계통 별 질환들이 각 단원에 정리되어 있는데, 분량이 방대하여 개정 주기가 짧지 못한 한계가 있다. 방대한 교과서식 문헌은 원고 취합 및 편집에 적잖은 시간이 소요되는바, 5년 이내에 개정판을 출판하기는 쉽지 않은 실정이다. 하루가 멀다 하고 새로운 의학이론 및 근거가 제시되고 있는 현실점에서 5년 이상 경과된 교과서를 보험관리 실무에 활용함은 바람직하지 못한 일이다. 따라서 최근 출판된 의학적 근거들을 토대로 한 질병 별 위험평가 자료가 필요하다고 할 것이다. 기존 교과서의 각 단원에서 다른 형식으로 인체 계통 별 보험의학적 위험평가 원고가 모인다면 최신판 교과서가 될 수 있을 것이다. 이와 같은 출판 기획을 기대하며 먼저 호흡기질환을 다루어 보려 한다.

선천성질환을 시작으로 기도폐쇄질환 및 감염성폐질환, 간질성폐질환, 폐종양, 기타질환 등의 순서로 생명보험 의학적 위험평가를 중심으로 서술해 볼 것이다. 보험 업계에 근무하는 의사 및 언더라이터들에게 도움이 될 것으로 기대한다.

접수 : 2013년 9월 30일 게재승인 : 2013년 10월 31일
교신저자 : 이신형 (drlee@asparamedic.co.kr)

본론

1. 선천성 폐질환

(1) 선천성 폐기도 기형 (Congenital Pulmonary airway malformation; CPAM)

CPAM이란 태생기 호흡기관 발육 장애로써, 발현 양상이 폐의 종괴인 경우가 대부분이었던 관계로 과거에는 선천성 낭선종성기형(Congenital Cystic Adenoid malformation; CCAM)이라고 말했었다. 발생률은 8,300 내지 35,000 생존 태아 당 1명 정도로 희귀하다. 선천 기형이 존재하는 기관 분지의 위치에 따라 제0형으로부터 제4형까지 다섯 가지 유형으로 세분한다. 제0형은 기관 수준에서의 문제로써 생존하는 경우가 거의 없고, 제3형은 종말세기관지, 제4형은 폐포 수준에서의 기형이다. 기관지폐분리증(bronchopulmonary sequestration) 엽내형 및 엽외형(intralobar and extralobar type)이라는 병명에 관하여 Stocker 등⁽⁵⁾은 기타 낭 및 가낭성 병변(Other cystic and pseudocystic lesions)으로 재 분류하였다. CPAM의 예후는 유형에 따라 다르다고 알려져 있다. 제0형은 생존하기 힘들고, 제1형은 태아기 수술이 성공적이라면 생존을 기대할 수 있는데 기관지폐포암이 병발될 수 있다. 제2형 및 제3형은 기타 동반 기형 때문에 예후가 불량하며, 제4형은 외과적 제거 수술로 양호한 경과를 보이지만 향후 흉막폐 모세포종(pleuropulmonar blastoma)을 동반할 수 있어서 주의를 요한다고 하였다.

(2) 카르타게너증후군(Kartagener's syndrome)

Siewert가 1904년 처음 보고⁽⁶⁾하였으며 원발성 섬모운동이상증(Primary Ciliary Dyskinesia)이라고도 말한다. 삼주징은 역위(situs inversus), 기관지확장증 및 부비동염 등이다. 병리 기전은 섬모의 구조 이상에 따른 기능 장애이다. 카르타게너증후군 환자의 섬모는 정상 섬모가 가지는 Dynein arm이 없다⁽⁷⁾. Dynein arm은 전자현미경으로 섬모 중단 면을 관찰할 때, 말초 부위에서 확인되는 작은 팔처럼 생긴 구조물로서 두 개씩 모여 존재하고 섬모 운동에 있어서 중요한 역할을 한다.

삼주징 중의 하나인 우심증(dextrocardia)의 심전도 소견은 흥미롭다. 심전도에서 우심증과 사지 유도 좌우 바뀔의 차이는; 둘 다 정상 심전도에서는 보기 힘든 소견들, 즉 표준 사지 유도 II의 하방 P와 사지 증강유도 aVR의 상방 P 및 복서향 축 등은 공통적이지만, 흉부 유도의 파형을 볼 때 사지유도 좌우 바뀔은 R파가 정상이지만, 우심증에서는 그렇지 않다는 점이다. 까닭은 사지 유도 좌우 바뀔에서 흉부유도는 정상적으로 작동하며 심첨부 역시 좌측에 위치하기 때문이다.

카르타게너증후군의 생존분석 연구는 많지 않다. 최근 출판된 논문⁽⁸⁾에 의하면, 카르타게너 증후군 환자들을 30여 년간 추적 관찰하였더니 폐 기능 감소가 확인되었는데, FEV1 및 FVC 모두 50대 경 정상인 대비 50% 정도라고 하였다.

(3) 낭성섬유증

낭성섬유증(cystic fibrosis; CF)은 상염색체 열성 방식으로 유전되는데, 보인자는 무증상이다. 서구에서는 이형접합체의 경우 20명 중 한 명 정도로 비교적 흔하다. 백인종에서 치명적인 선천성질환 가운데 가장 많은 질환이다⁽⁹⁾. 미국 내 인종 별 유병률은; 백인은 3,200~3,500명 당 1명, 히스패닉 계는 9,200~9,500명당 1명, 흑인종은 15,000~17,000명 당 1명, 아시아계는 31,000명 당 1명 등이라 하였으며, 전 세계적인 유병률은 377(영국)~90,000(아시아) 생존 태아 당 1명 정도라고 알려져 있다⁽¹⁰⁾.

병리 기전은 cAMP에 통제 받는 chloride 통로(channel)로 기능하는 CF유전자(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; CFTR)의 기능 장애에 기인한다. CFTR 변이는 여섯 가지 유형이 알려져 있다; 첫째 CFTR 단백질의 완전한 생성 불능, 둘째 단백질 성숙 이상 및 조기 분해($\Delta F508$), 셋째 ATP 결합 및 분해 감소에 따른 조절장애, 넷째 chloride 이동 및 통로의 동기(gating) 장애, 다섯째 비정상적인 촉진자(promoter) 또는 잘라이움(splicing)에 따른 전사 장애, 여섯째 세포 표면에서 통로 전환(channel turnover)의 증가 등이다. 이들 중 $\Delta F508$ 이 가장 흔한 변이 양상이다. CFTR 변이는 낮은 침투도(penetrance)를 나타낸다. 즉 유전형과 질병의 중증도 사이에 연관성이 작다는 의미이다.

평균 생존기간은 지역에 따라 다양한데, 미국이 가장 길어서 36.9세 정도라고 하였다⁽¹¹⁾. 하지만 40세 이상까지 생존하는 경우도 적지 않은 것으로 보고⁽¹²⁾되어 있다. 사인은 대부분 호흡부전이나 폐성심이다. 영국에서의 연구⁽¹³⁾에 의하면, 1959년부터 2008년까지 낭성섬유증으로 사망한 6750명을 조사한 결과 여성과 낮은 사회경제적 상태가 남성 및 높은 사회경제적 상태에 비하여 불량한 예후를 나타내었다고 보고하였다.

2. 기도폐쇄성 질환

(1) 기관지천식과 만성폐쇄폐질환

기관지천식은 가역적인 기도폐쇄 및 기관지 과민성으로 정의되고, 만성폐쇄폐질환(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)은 만성기관지염과 폐기종 중 기도 폐쇄를 동반한 경우로 설명된다. COPD에는 기관지천식의 일부도 포함될 수 있다. 기도폐쇄성 질환의 상호관계를 나타내는 벤다이어그램(Fig 1.)⁽¹⁴⁾은 매우 유명하다. 즉, COPD라는 질병의 개념은 기도폐쇄(보통 FEV1/FVC 70% 이하로 정의)가 존재하는 상황에서 임상적으로 기관지천식이나 만성기관지염 또는 폐기종으로 발현된 환자라는 것이다.

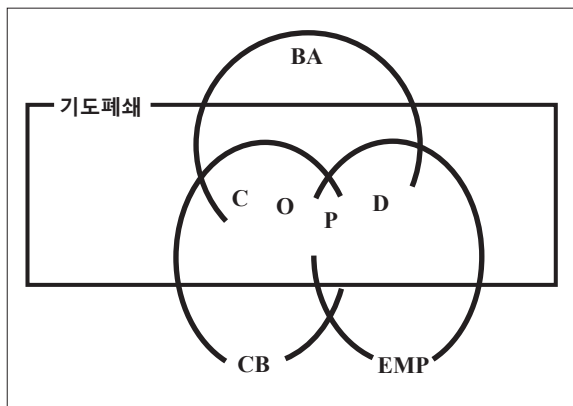


Fig 1. This figure shows Venn diagram of airway disorders. (Modified from Soriano JB, et al¹⁴) (BA, bronchial asthma; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CB, chronic bronchitis; EMP, emphysema)

기관지 천식은 그 중증도를 4단계로 나누는데, 가장 경미한 경우인 간헐성(intermittent)은 증상이나 속효성베타항진제(short acting beta agonists; SABA) 사용이 주당 2회 이하이며 야간 발작은 월 2회 이하, 폐기능검사 상 FEV₁ 80% 이상이다. 중등 지속성(moderate persistent)이란 증상이나 SABA 사용이 매일이고 야간 발작이 주당 1회 이상, 폐기능검사 상 FEV₁이 60 내지 80% 정도이다. 경증지속성(mild persistent)은 간헐성과 중등지속성의 중간 정도이며, 중증지속성(severe persistent)은 하루 중 대부분 증상 있으면서 야간 발작도 매일 나타나고, 일상생활에 심각한 장애가 있는 경우이다¹⁵.

스페인에서 수행된 기관지천식의 사망률에 관한 연구¹⁶에 의하면 천식으로 인한 사망률은 10만 명 당 2 내지 3명으로 낮게 보고되어 초과위험지표가 그리 높지 않다는 의미로 받아들여지는데, 사망률이 비교적 높게 보고된 연구들^{17),18}도 존재한다. 최근 출판된 유럽의 연구¹⁹에 따르면 알레르기/호흡기 전문병원으로 전원된 1,075명의 외래 기관지천식 환자들을 25년 간 전향적으로 추적 관찰한 결과, 대조군 대비 상대사망률은 2.1이었고, 사인은 기도 폐쇄성질환과 천식지속증 및 심혈관계질환, 급성심근경색, 암 등이었으며, 사망과 통계학적으로 유의한 관련성을 보인 지표로는 연구 등록 시 환자의 연령, FEV₁, 기관지 가역성, 혈중 호산구 수 등이었다고 보고하였다. 최근 한국에서 시행된 연구는 흥미롭다. Lee등²⁰은 역학 연구를 통해 기관지천식 환자에서 FEV₁/FVC <0.7로 정의되는 고정적 기도폐쇄(fixed airway obstruction; FAO)를 나타내는 요소가 무엇인지를 조사하였는데, 5갑-년 이상의 흡연력과 15년 이상의 기관지천식 이환 기간 및 비부비동염의 부재 등이 있다고 보고하였다.

한편, COPD의 질병 정의는 예방 및 치료를 시도해 볼만한 질환으로서, 때로는 위중한 호흡기 외 증상을 동반하기도 하는, 주요 호흡기 병태생리가 기도 폐쇄인 비가역적인 질환이라고 하였다²¹. COPD 역시 그 중증도에 따라 예후가 다양하다.

BODE분류²²는 COPD에서 자주 활용되는 중증도 분류체계이다. 전 세계적으로 남성의 9.8%, 여성의 5.6%가 이환되었다고 전한다²³. 1990년에는 22만 명이 이 질환으로 사망하여 질병 별 사망 순위 제 6위를 차지하였는데, 2020년에는 350만 명 사망으로 3위를 차지할 것으로 예상된다. 우리나라에서는 Kim등²⁴에 의하면, GOLD진단기준을 적용할 때 45세 이상에서 17.2%가 이환되었다고 보고하였다. COPD의 위험에 있어서 또 하나 중요한 점은 동반질환이다. Patel²⁵등은 COPD와 동반될 수 있는 다양한 질환들을 정리하였으며, 그 발생 기전도 설명하였다.

초과위험지표는 보험의학 역사 상 유명한 역학 연구 중의 하나인 1983년 의학결함연구(Medical Impairment Study, 1983)를 토대로 전체 표준하체 남성의 경우 사망률비가 240%, 여성은 235%라고 하였다²⁶. 1980년대 이후 생성된 COPD환자의 장기추적관찰 연구 논문²⁷을 출처논문으로 산출한 초과위험지표는 사망률비 230%, 초과사망률 29% 수준으로 보고²⁸되어 있다.

(2) 기관지천식과 만성폐쇄폐질환

기관지확장증이란 기관지 내강에 분비물이 끼고, 기관지벽이 늘어나면서 파괴되는 질환이다. 유럽에서 시행된 장기추적관찰 연구²⁹에서는 사망에 유의한 영향을 미치는 요소들과 함께 10년 장기 예후를 조사하였다.

세기관지염(Bronchiolitis) 중 급성 세기관지염은 아이들에게 많은데, 주로 호흡기세포융합바이러스(Respiratory Syncytial Virus; RSV)에 의하여 발생하며, 짧은 기간에 회복되는 것이 일반적이다. Sigurs 등³⁰은 유아기 RSV 감염에 의한 세기관지염과 성인기 기관지천식과의 연관성을 폐청소율(Lung clearance index; LCI)로 측정된 소기도 기능을 중심으로 설명한 바 있다.

기질화폐렴(organizing pneumonia; OP)이란 조직학적으로 육아종 형태와 유사한 점액양성유모세포성 결체조직 용종이 종말 및 호흡세기관지의 내강을 충만하고 폐포관과 폐포에 까지 이어진 모양으로 정의된다³¹. 원인 미상으로 발생된 OP를 특발성기질화폐렴(cryptogenic organizing pneumonia; COP)이라 하고, 감염이나 특정 임상증후군에서 병발하는 경우는 이차성기질화폐렴(secondary organizing pneumonia; SOP)이라고 말한다. 특발성간질화폐렴의 고전적인 분류체계³²상 폐쇄세기관지기질화폐렴(Bronchiolitis Obliterans Organizing pneumonia; BOOP)에 속했던 질환이기도 하다. COP는 흉부방사선 사진에서 망상결절음영, 폐기능검사 상 제한성 환기장애 등을 나타낸다.

Gudmundsson 등³³이 아이슬란드에서 엄격한 진단 기준으로 등록한 기질화폐렴 환자 104명을 1984년부터 20여 년 동안 추적 관찰한 역학 연구를 보면, 연간 발생률은 인구 10

만 명 당 COP 1.10명, SOP 0.87명이었고 평균 발생 연령은 COP 66세, SOP 70세, OP 67세 등이었다. 당시 아이슬란드의 일반 인구 24만 내지 29만 명을 기준으로 산출한 표준화사망률비는 OP는 2.7(표준오차 0.4)이었고, COP는 2.9(표준오차 0.4), SOP는 2.6(표준오차 0.6)이었으며, COP와 SOP 간 통계학적인 차이는 없었다고 보고하였다. 사인에 관하여는 기질 화폐렴 자체보다는 COPD 등의 기타 폐질환이 대부분을 차지하는 양상이었다.

그런데, Gudmundsson 등⁽³³⁾의 논문 중 Figure 3은 104명 OP환자들의 1년 구간 별 카플란-마이어 생존곡선을 보여주며, 일반 인구의 예정 생존곡선도 동시에 표시되어 있다. 이들 생존 곡선 중 OP 생존곡선으로부터 q 를, 예정군의 생존 곡선으로부터 q' 을 얻어 MR과 EDR을 pixel method⁽³⁴⁾로 구해 볼 수도 있을 것이다. 실제로 계산해 보니 MR 266%, EDR 44%가 산출되었다(Table 1). 논문⁽³³⁾에서 알려진 OP의 표준화사망률비 2.7(표준오차 0.4)과 유사한 수치인데, 생명보험 언더라이팅에서 두 가지(사망률분석방법론으로 구한 MR/EDR 과 출처논문에 기재된 표준화사망률비) 중 어떠한 수치를 활용하는 것이 더 좋을지를 생각해 본다면; 출처논문에서 알려진 표준화사망률비는 그 통계학적 건실성이 담보된다는 장점이 있고, 사망률분석방법론으로 구한 결과는 MR 뿐 아니라 EDR까지 알 수 있으니 초과위험지표로서의 활용도가 크다는 점이 장점일 것이다. 실무적으로는 두 가지 결과를 모두 알려주어 보험전문가가 선택케 함이 바람직할 것으로 여겨진다.

Table 1. Comparative experience table of mortality analysis for organizing pneumonia.(Source article Gudmundsson G et al⁽³³⁾)

i	t to t+Δt(yr)	P	q	q'	MR%	EDR%
1	0-1	0.929487	0.082759	0.009646	858	73
2	1-2	0.852564	0.052632	0.038961	135	14
3	2-3	0.807692	0.095238	0.027027	352	68
4	3-4	0.730769	0.131579	0.020833	632	111
5	4-5	0.634615	0.101010	0.035461	285	66
6	5-6	0.570513	0.033708	0.022059	153	12
7	6-7	0.551282	0.034884	0.022556	155	12
8	7-8	0.532051	0.072289	0.030769	235	42
9	8-9	0.493590	0.051948	0.023810	218	28
10	9-10	0.467949	0.041096	0.023520	126	9
Total	0-10		0.070235	0.026398	266	44

3. 감염성폐질환

(1) 폐렴

폐의 염증에 관한 명칭에서 pneumonia는 미생물에 의한 발생을, pneumonitis는 면역 관련 폐장염을 의미하는 것이 관례이다. 폐렴에서 감염 경로는 매우 중요하다. 지역사회획득 폐렴(communitary acquired pneumonia;CAP)과 기관 획득 폐렴(institution acquired pneumonia; IAP)으로 크게 나눈다.

기관 획득 폐렴은 원내 폐렴(nosocomial pneumonia)과 요양기관 폐렴(health care associated pneumonia; HCAP)으로 세분하며, 원내 폐렴은 다시 입원 48시간 후 발생한 폐렴인 병원 폐렴(hospital associated pneumonia; HAP)과 기계호흡기 장착 48시간 이후 발생한 폐렴인 기계호흡기 연관 폐렴(ventilator associated pneumonia; VAP)으로 나눈다(Table 2, Fig 2). 감염성 폐렴에서 이토록 감염 경로를 중요시 하는 까닭은 감염 경로에 따라 원인균이 다르고 예후 또한 달라서 올바른 치료 방향을 설정하기 위해서이다.

Table 2. Classification of pneumonia according to transmission.

CAP		
IAP	nosocomial pneumonia	HAP
	HCAP	VAP

(CAP, Community Acquired Pneumonia; IAP, Institution Associated Pneumonia; HAP, Hospital Acquired Pneumonia; VAP, Ventilator Associated Pneumonia; HCAP, Health Care Associated Pneumonia)

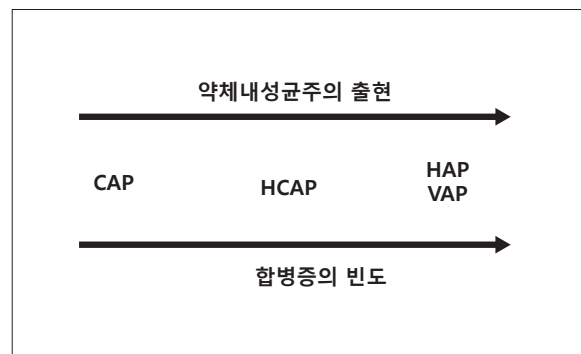


Fig 2. This figure shows spectrum of pneumonia (modified from Osooster JJ)

(CAP, Community acquired pneumonia; HCAP, Health Care Associated Pneumonia; HAP, Hospital Acquired Pneumonia; VAP, Ventilator Associated Pneumonia)

폐렴 원인균 중 S. pneumoniae는 피막성세균(encapsulated bacteria)으로써, 제거를 위해서는 인체 내 일차 면역 방어 기능인 옉소년화가 필요한데, 비장을 적출한 경우는 이 같은 기능이 저하되어 폐렴구균 폐렴과 균혈증 및 뇌수막염 등 폐렴구균 심부 감염에 대한 위험이 증가한다. 비장적출인에 대한 사망률분석을 스코틀랜드에서 전향적인 추적관찰연구로 작성된 논문⁽³⁵⁾을 출처로 시행한 결과, MR 809%, EDR 51%이 산출되었다(Table 3).

Table 3. Calculated extra-risks of asplenia.(Source article Kyaw MH, et al⁽³⁵⁾)

Age group	MR%	EDR%
17~29	697	4
30~49	2154	44
50~59	1027	86
60~69	532	114
70+	423	206
Mean Annual	809	51

(2) 레지오넬라감염증

치명적일 수도 있는 감염 질환으로서 원인균은 Legionella pneumophila이다. 크게 두 가지 질병으로 발현되는데, 경미한 폰티악열과 중증의 재향군인병이다. 서로 다른 중증도의 질병으로 발현되는 까닭은 인체 면역 기능 중 선천면역 체계의 TLR(Toll Like Receptor)의 역할과 관계있는 것으로 밝혀졌다⁽³⁶⁾.

(3) 폐결핵

결핵균에 의해 발생하는 감염성 질환으로 공중보건학적인 의미가 매우 크다. 항결핵제는 일차약과 이차약으로 나누는데, 이차약은 일차약 보다 살균력은 약하고, 부작용은 크다. 결핵약에 내성을 나타내는 결핵을 약재내성결핵이라 하는데, 일차약 중 이소니아지드에 만 내성을 나타내는 경우 아이나내성결핵(Isoniazid Resistant tuberculosis; INHRTB), 아이나와 리팜핀에 내성을 나타내는 경우는 다제내성결핵(mutidrug-resistant tuberculosis; MDRTB), MDRTB이면서 이차약 중 아미노글리코시드나 플루오로 퀴놀론에 추가적인 내성을 나타내는 경우는 광범위내성결핵 또는 슈퍼결핵(extensively drug-resistant tuberculosis; XDRTB)이라고 칭한다. Jenkins 등⁽³⁷⁾은 세계보건기구(WHO)의 자료를 바탕으로 아이나 내성결핵의 세계적 창궐 및 그 문제점을 지적하였다. Chan 등⁽³⁸⁾의 논문을 출처로 다제내성결핵의 초과위험지표를 산출해 보았다. 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 $\frac{25}{205}$ 로 0.1219가 된다. 사망률분석방법론에서 비교군이 없는 경우는 관찰군의 평균 연령에 따라 기대 사망률을 어렵하는데⁽³⁹⁾, Chan 등⁽³⁸⁾의 논문은 평균 연령 39.9세로 비교적 젊으니 기대사망률(q')은 0.01 정도면 적절하겠 다. 따라서 사망률비(MR)는 $100 \times \left(\frac{0.1219}{0.01}\right)$ 로 1219%, 초과사망률(EDR)은 $1000 \times (0.1219 - 0.01)$ 로 112%가 산출된다. 상당한 고위험군인 셈이다.

한편, 우리나라에서 시행된 슈퍼결핵(Extensive- drug resistant tuberculosis; XDRTB)의 장기 추적 관찰 연구⁽⁴⁰⁾는 매우 흥미롭다. 국가 공인 결핵치료기관에서 균 배양으로 확진된 환자들만을 대상으로 한 생존분석연구이었다. 구간 별 생존자 수(l)가 표시되지 않은 논문은 보험의학적 사망률분석에 있어서 출처논문으로서의 가치가 제한적이지만 슈퍼결핵의 역학 연구 자료가 거의 없는 현실을 감안하면 출처논문⁽³³⁾의 가치 등급은 A등급으로 평가⁽⁴¹⁾되기에 충분하다. 10개월을 하나의 구간으로 하여 전체 6개 구간에 대하여 초과위험지표를 계산하니 1구간으로부터 6구간 및 전체 구간에 대한 MR은 357%에서 1750%에 걸쳐 있었고, EDR은 최소 3%에서 최대 102% 정도이었다.

4. 간질성폐질환

폐의 간질 또는 사이질이란 폐포 사이에 존재하는 영역인데, 이 부위에 병변이 발생할 경우 영상의학적으로는 폐 전체에 병소가 산재되어 나타나는 바, 최근에는 간질성폐질환 보다는 미만성 폐 실질 질환(diffuse parenchymal lung disease; DPLD)이라는 용어를 권유하고 있다. 간질폐렴을 비롯하여 결체조직질환 연관 간질성폐질환(connective tissue disease associated interstitial lung disease; CTD-ILD) 및 호산구폐렴(조직구증 X), 과민성폐렴 등이 포함된다.

원인 미상인 특발성 간질폐렴은; 통상성간질폐렴(Usual interstitial pneumonia; UIP), 박리성간질폐렴(Desquamative interstitial pneumonia; DIP), 비특이성간질폐렴(Nonspecific interstitial pneumonia; NSIP), 호흡세기관지염-간질성폐질환(respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease; RB-ILD), 급성간질폐렴(acute interstitial pneumonia; AIP) 등으로 세분한다.

우리나라에서 작성된 특발성간질폐렴의 장기추적관찰 연구⁽⁴³⁾를 출처논문으로 사망률분석을 시행한 결과, MR 796%, EDR 82%으로 고위험군 이었다(Table 4).

Table 4. Calculation of extra-risks of idiopathic interstitial pneumonia. (Source article Park JH, et al⁽⁴³⁾)

i	t to t+Δt(yr)	P	q	Age	q'	MR%	EDR%
1	0-1	0.826966	0.173034	60	0.007478	2312	166
2	1-2	0.696629	0.157609	61	0.008032	1962	150
3	2-3	0.615730	0.116129	62	0.008660	1341	107
4	3-4	0.546067	0.113139	63	0.009460	1196	104
5	4-5	0.503371	0.178189	64	0.010491	745	68
6	5-6	0.439202	0.129464	65	0.011740	1103	118
7	6-7	0.435955	0.005128	66	0.013144	39	-8
8	7-8	0.377528	0.134021	67	0.014613	917	119
9	8-9	0.375281	0.005952	68	0.016224	37	-10
10	9-10	0.373034	0.005988	69	0.018035	33	-12
Ann Mean	0-10		0.093903	60-69	0.011794	796	82

5. 폐종양

(1) 폐암

소세포폐암이나 비소세포폐암과 같은 악성 폐종양은 그 예후가 매우 불량하여 보험의학적인 관심은 그리 많지 않았다. 다만, 현재 초기 단계인 종양 표적치료의 특별한 성과가 나타나는 시기가 온다면 예후가 달라질 수도 있겠다는 점과 2011년 ASCO에서 폐암의 비디오-흉강경수술(Video-Assisted Thoracic Surgery; VATS)을 보증⁽⁴⁴⁾한 이후 VATS치료받은 폐암 생존자들이 늘어날 것이라는 점 등을 고찰해 볼만 하겠다. 그 중 VATS 받은 조기폐암 생존자들이 생명보험을 청약할 가능성을 생각해 보기로 하자. 국내의 어느 대형 병원에서 보고⁽⁴⁵⁾된 VATS 폐엽절제술을 시행받은 폐암 환자의 생존 결과를

Table 5. Comparative experience table of stage I NSCLC who underwent VATS lobectomy.)

i	to t+Δ t(yr)	IA				IB				Expected group			
		p	q	MR%	EDR ¹ %	p	q	MR%	EDR%	Age	q ¹ m [†]	q ¹ **	q ¹ genbl [‡]
1	0-1	0.984733	0.062016	979	56	0.923664	0.066116	1044	60	59	0.00927	0.00331	0.006336
2	1-2	0.923644	0.024793	365	18	0.863595	0.070796	1042	64	60	0.00990	0.00359	0.006797
3	2-3	0.900763	0.025424	348	18	0.801537	0.066667	913	59	61	0.01060	0.00389	0.007310
4	3-4	0.877863	0.008696	110	1	0.748029	0.061224	777	53	62	0.01141	0.00422	0.007876
5	4-5	0.870229	0.008772	102	0	0.702290	0.005435	63	-3	63	0.01245	0.00464	0.008608
Total	0-5		0.973863	356	19	0.945643	0.054357	740	47				0.007341

Annotations : *100x($\frac{q}{p}$), † 1000x(q+p), ‡ q¹ of male, ** q¹ of female, ‡ q¹ of gender blending

Table 6. Comparative experience table of stage II and III NSCLC who underwent VATS lobectomy

i	t to t + t(yr)	II				III				Expected group			
		p	q	MR%	EDR%	p	q	MR%	EDR%	Age	q ¹ m [†]	q ¹ **	q ¹ genbl [‡]
1	0-1	0.824427	0.148148	2338	142	0.793893	0.336538	5312	330	59	0.00927	0.00331	0.006336
2	1-2	0.0.702290	0.141304	2079	135	0.526718	0.521739	7676	515	60	0.0090	0.00359	0.006797
3	2-3	0.0.603053	0.012658	173	5	0.251908	0.303030	4151	296	61	0.01060	0.00389	0.007310
4	3-4	0.595420	0.205128	2604	197	0.175573	0.043478	552	36	62	0.01141	0.00422	0.007876
5	4-5	0.473282	0.008065	94	-1	0.167939	0.022727	264	14	63	0.01245	0.00464	0.008608
Total	0-5		0.106509	1451	99	0.	0.270406	3684	263				0.007341

바탕으로 산출한 초과위험지표, MR과 EDR은 각각 IA기에서 356%, 19%, IB기에서 740%, 47%, II기에서 1451%, 99%, III기에서 3684%, 263% 등이었다(Table 5, 6). 조기 폐암인 I기만을 기하평균내면 MR 550%, EDR 33%이었다.

기관지폐포암종(bronchioloalveolar carcinoma; BAC)은 2004년 세계보건기구 분류체계에서는 선암종의 아형이었으며, 특성은 말초에 발생, 고등급 분화도, 폐포 벽 구조 유지 등이었다. 2011년 세계폐암연구회/미국흉부학회/유럽흉부학회(IASLC/ATS/ERS)는 BAC의 새로운 분류체계를 제시하였다. 명칭에 있어서 기관지폐포암종 대신 상피내선암종(adenocarcinoma in situ)이라는 용어를 권유하였고, 아형으로 minimally invasive adenocarcinoma(MIA), lepidic predominant adenocarcinoma, adenocarcinoma, invasive mucinous adenocarcinoma 등을 포함시켰다.

(2) 기관지 카르시노이드

카르시노이드는 Oberndorfer가 최초⁽⁴⁶⁾보고 할 당시엔 암과 유사하나 암보다 경미하다는 의미였지만, 병리 기전에 관한 지식이 깊어지고 카르시노이드증후군의 정체가 밝혀지면서 국제질병분류 체계 제10차 개정판 중 신생물의 형태학 분류 체계 상으로는 증수 외에 발생된 카르시노이드의 경우, M8240/3를 부여토록 정해져 있다. 즉, 기관지 카르시노이드는 원발성 악성종양으로 간주하는 셈이다. 하지만 호흡기 계통에 발생하는 카르시노이드의 25 내지 39%는 무증상⁽⁴⁷⁾이며, 카르시노이드증후군의 병발은 소화기 계통보다 드물다⁽⁴⁸⁾고 하였다. 더불어 이란에서 시행된 소규모 연구⁽⁴⁹⁾에서는 3년 생존율이 92.5%로 보고되어 있다. 더불어 Cardillo 등⁽⁵⁰⁾에 의하면, 유사 연구들에서 5년생존율이 86%에서 96.7%에 이르고, 후향적 조사 결과, 림프절 음성인 경우는 암세포의 정형성 여부에 관계없이 5년생존율이 100%라고 하였으니 전

형적인 악성종양이라 말하기도 쉽지 않을 것으로 여겨진다. 국내 병리학계는 보험의학과 연관된 소화기관의 카르시노이드에 관하여는 관심이 많지만, 폐의 카르시노이드에 관한 연구는 드문 실정이다.

6. 기타 호흡기질환

(1) 척-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome)

척-스트라우스증후군은 3가지 주요 ANCA 연관성 소혈관염 중의 하나로서 혈관염을 비롯한 다양한 호흡기 증상이 동반된다. Oh 등⁽⁵²⁾에 의하면, 한국인에서의 척스트라우스증후군의 임상적 양상은 외국의 연구들과 유사했으며, 예후는 양호하다고 보고하였다.

(2) 림프관평활근증증(Lymphangioleiomyomatosis; LAM)

림프관평활근증은 여성 10만 명 당 1 내지 5명 꼴로 발생하는 드문 질병이다. 가임기 여성에게 주로 발병하는데, 기도 폐쇄와 림프계 폐쇄 및 기흉, 기낭 등을 동반한다. 질병 발생기전은 mammalian target of rapamycin(mTOR) 경로 중 억제 인자의 기능부전으로 인한 평활근 세포의 과형성으로 설명하고 있다⁽⁵³⁾. 복합형결절질성경화증(tuberous sclerosis complex)과 유사한 병리기전이며, 동시에 발현되는 환자도 있다⁽⁵⁴⁾. 치료는 mTOR 경로의 활성화를 억제하는 약물인 sirolimus나 everlorimus 등이 사용된다⁽⁵⁵⁾. 영상검사소견은 고해상 컴퓨터단층촬영검사가 유용한데, 벽이 얇은 낭성 병변을 특징으로 한다⁽⁵⁶⁾. 우리나라에서 작성된 장기추적관찰 연구를 출처논문으로 시행한 사망률분석 결과, MR 9826%, EDR 66%으로 보고 되어 있다.

(3) 폐포단백증 (Pulmonary alveolar proteinosis; PAP)

폐포단백증이란 폐포 안에 비정상적인 단백질이 들어차는 질병으로 영상의학검사 상 간유리음영, 조직검사 상 폐포 충만(alveolar filling)이 특징이다. 치료는 전체세척술(whole lung lavage)을 시행하는데, 유럽의 연구⁽⁵⁹⁾에 의하면 장기 예후는 치료 후 3년부터 8년까지 누적생존율이 약 80% 정도였다.

(4) 폐고혈압(Pulmonary hypertension; PH)

평균 폐동맥압이 25mmHg 이상인 경우를 폐고혈압(pulmonary hypertension; PH)이라 하는데, 동시에 폐모세혈관 췌기압이 15mmHg 이하라면 폐동맥고혈압(pulmonary arterial hypertension; PAH)이라고 말한다. 폐고혈압은 1973년 세계보건기구에서 처음으로 분류체계를 제시⁽⁶⁰⁾한 이후 수 차례의 개정을 거쳐 2008년 제4차 세계 폐고혈압 심포지움에서 도출된 분류체계⁽⁶¹⁾로 발전되었다. 모두 5개 군으로 나누었는데; 제I군은 폐동맥고혈압(pulmonary arterial hypertension; PAH)으로서, 특발성과 가족성 및 약/독물 유발성, 동반 질환 연관성 등이다. 동반질환 연관성 폐고혈압에는 결체조직질환, 인간면역결핍바이러스 감염증, 문맥고혈압, 선천심질환, 주혈흡충증(schistosomiasis), 만성용혈성빈혈 등이 포함된다. 제II군은 좌심 질환과 관계된 폐고혈압으로 수축기 및 이완기 심부전과 함께 판막질환이 포함된다. 폐정맥고혈압(pulmonary venous hypertension; PVH)이라고도 말한다. 제 III군은 저산소혈증에 관계된 경우로써 COPD와ILD를 포함한 각종 폐질환을 비롯하여 수면무호흡증후군과 호흡부전 등이 포함된다. 제IV군은 만성 혈전색전성폐고혈압(chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH)이며, 제V군은 다인자성으로써 혈액질환 및 전신질환과 대사성질환 등을 포함한다(Table 7).

Table 7. Classification of pulmonary hypertension (Dana Point⁽⁶¹⁾)

I. PAH	Idiopathic PAH Heritable Drug- and Toxin-induced Persistent PH of newborn Associated with: CTD HIV infection Portal hypertension CHD Schistosomiasis Chronic hemolytic anemia
I', PVOD and/or PCH	
II. PH owing to left heart disease	Systolic dysfunction Diastolic dysfunction Valvular disease
III. PH owing to lung disease and / orhypoxia	COPD ILD Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern Sleep-disordered breathing Alveolar hypoventilation disorders Chronic exposure to high altitude Developmental abnormalities
IV. CTEPH	
V. PH with unclear multifactorial mechanisms	Hematologic disorders Systemic disorders Metabolic disorders Others

(CHD, congenital heart disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CTD, connective tissue disease;CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension; ILD, interstitial lung disease; PCH, pulmonary capillary hemangiomas; PVOD, pulmonary venoocclusive disease)

폐동맥고혈압의 예후를 비교한 연구⁽⁶²⁾에 의하면, 선천성심질환이 가장 양호하였고, 인간면역결핍바이러스 감염증이 가장 불량하였다.

한편, 동양⁽⁶³⁾및 서양⁽⁶⁴⁾의 연구에 의하면, 최근 요법으로 치료한 결과, 예후는 과거 보다 호전되었다고 보고하였다. 임상 의학계에서는 위험 층화론과 프로스타사이클린 계열 약물의 적극적인 처방으로 그 예후가 호전되었다는 주장이지만, 보험의학적으로는 여전히 위험이 높은 집단이다. 예를 들면, 폐동맥내막절제술(pulmonary endarterectomy; PEA)이라는 선택적 치료법이 알려져 있고, 엔도텔린수용체 길항제 도입 후 괄목할만한 예후 호전을 보인 CTEPH에서 양호한 치료 결과를 제시한 연구⁽⁶⁵⁾를 출처논문으로 사망률분석을 해 보면 MR이 500%가 넘는 실정이다. 임상학과 보험의학의 간격을 보여주는 예이다. 한편, 임상의학계에서 폐고혈압에 대한 예후학적 관심은 진단 후 1년 정도이다. 최근 북미에서 발표된 이 분야의 주목할만한 논문⁽⁶⁶⁾역시 환자의 위험요소를 바탕으로 한 1년 생존율에 관한 내용이었다. 환자의 1년 생존율에 영향을 미치는 요소들로는 폐혈관저항이 32 Wood unit을 초과한 경우, 문맥고혈압이 동반된 폐동맥고혈압, 변형 뉴욕심장협회 및 세계보건기구 기능분류체계 제IV등급, 60세 이상 남성, 폐동맥고혈압의 가족력 등이었다.

(5) 유육종증 (sarcoidosis)

유육종증이란 비건락성 육아종을 주 병변으로 하는 전신염증성 질환으로서 림프절과 폐를 비롯하여 주요 장기를 침범한다. 폐유육종은 흉부 방사선 사진 상 4개의 병기로 나눈다. 제1기는 폐문림프병증 만 있는 상태이고, 제2기는 폐문림프병증과 함께 폐 실질 침윤이, 제3기는 폐 실질 침윤만, 제4기는 폐섬유화증이다. 진단방법으로는 과거에는 Kveim-Siltzberg test가 사용되었으나, 시약을 구하기 어렵다는 점과 시간이 많이 소요된다는 점, 그리고 낮은 민감도 등의 이유로 최근에는 거의 활용되지 않고, 대신 흉부방사선 사진 상 특이 소견과 임상증상 및 조직생검 소견 등으로 확진하는 추세이다.

유육종증의 장기 예후에 관한 연구⁽⁶⁷⁾에 따르면, 47명의 소아 유육종증 환자를 30여 년 간 추적 관찰 하였더니 36명이 완전 회복되었고, 3명은 사망하였다고 보고하였다. 독일에서 오래 전 출판된 논문에 따르면, 일반인 대비 초과사망은 없는 것으로 결론지었다.

(6) 폐쇄성수면무호흡(Obstructive sleep apnea)

인후부 기도의 해부학적 폐쇄로 인하여 코골이와 함께 나타나는 무호흡증후군이다. 진단은 수면다원검사, 치료는 지속적양압호흡기 장착 및 인후부 수술 등 다양하다. 미국에서 시행된 대규모 코호트 연구⁽⁶⁹⁾에 의하면, 무호흡지수 30 이상의 중증 환자에서 Hazard Ratio는 3.0이었다. 보험의학적으로 관심을 기울여야 하겠다는 취지의 논문⁽⁷⁰⁾도 있다.

(7) 폐 이식(Lung transplantation)

다양한 말기 폐질환에서 궁극적인 치료전략으로 폐 이식을 고려해 볼 수 있을 것이다. 폐 이식은 공여자가 한정적이고, 수술 과정도 까다로워 보편적인 치료 수단은 되지 못한 실정이었다. 하지만 최근 들어 성적이 호전되고 있다⁽⁷¹⁾. 폐 이식 후 생존해 있는 환자가 생명보험을 청약할 가능성은 낮지만, 5년 정기보험 정도라면 니즈가 있을 수도 있겠다. 폐이식수술 후 대략적인 중위생존기간은 전체 5.5년, 1년 생존자로 조건 화할 때 7.7년 정도로 알려져 있는 바⁽⁷²⁾, 5년 정기생명보험이 라면, 할증 인수를 고려해 볼 수도 있을 것이다. 수술 후 1년 생존 여부에 따라 향후 생존기간의 차이가 크니, 수술 후 1년

까지는 연기(postpone)를 고려해야겠다. 위험이 너무 큰 청 약자로 당연히 거절체일 지라도 해당 질환의 초과위험지표는 미리 계산되어 있어야 할 것으로 생각된다.

폐 이식의 장기추적관찰연구는 극히 드물다. 수술 레가 위 낙 적기도 하거니와 생존율 또한 저조하기 때문이다. 전 세계 의 폐이식 수술 증례를 전부 모아 보고한 연례보고서⁽⁶⁸⁾를 출 처논문으로 사망률분석을 해 보았다. 산출된 초과위험지표 는 총 연평균 $MR\sqrt[3]{7868 \times 2897 \times 1256 \times 809 \times 588} = 1686\%$, $EDR\sqrt[3]{79 \times 81 \times 92 \times 109 \times 120} = 95\%$ 등 이었다(Table 8).

Table 8. Calculate extra-risks of lung transplant (Source article Christie JD, et al⁽⁶⁶⁾)

i	t to t+Δt	obs_age	y_pixel	P	p	q	Exp_age	q'	MR%	EDR%
1	0-1	26	32	0.803418803	0.893617021	0.106382979	26	0.000977	10889	105
2	1-2	27	42	0.717948718	0.916666667	0.083333333	27	0.000979	8512	82
3	2-3	28	49	0.658119658	0.909090909	0.090909091	28	0.000993	9155	90
4	3-4	29	56	0.598290598	0.928571429	0.071428571	29	0.001019	7010	70
5	4-5	30	61	0.555555556	0.938461538	0.061538462	30	0.00105	5861	60
6	5-6	31	65	0.521367521	0.93442623	0.06557377	31	0.001087	6033	64
			69	0.487179487						
Total	0-6				0.920007075	0.079992925		0.001016724	7868	79
1		42	33	0.794871795	0.892473118	0.107526882	42	0.002355	4566	105
2		43	43	0.709401709	0.915662651	0.084337349	43	0.00255	3307	82
3		44	50	0.64957265	0.907894737	0.092105263	44	0.002768	3328	89
4		45	57	0.58974359	0.927536232	0.072463768	45	0.003014	2404	69
5		46	62	0.547008547	0.921875	0.078125	46	0.003284	2379	75
6		47	67	0.504273504	0.93220339	0.06779661	47	0.003567	1901	64
			71	0.47008547						
Total	0-6				0.916178206	0.083821794		0.002893506	2897	81
1		55	36	0.769230769	0.9	0.1	55	0.006654	1503	93
2		56	45	0.692307692	0.901234568	0.098765432	56	0.007309	1351	91
3		57	53	0.623931624	0.904109589	0.095890411	57	0.008023	1195	88
4		58	60	0.564102564	0.909090909	0.090909091	58	0.008773	1036	82
5		59	66	0.512820513	0.883333333	0.116666667	59	0.009563	1220	107
			73	0.452991453						
Total	0-5				0.899511401	0.100488599		0.007998416	1256	92
1		63	34	0.786324786	0.858695652	0.141304348	63	0.013646	1036	128
2		64	47	0.675213675	0.898734177	0.101265823	64	0.014828	683	86
3		65	55	0.606837607	0.887323944	0.112676056	65	0.016068	701	97
4		66	63	0.538461538	0.857142857	0.142857143	66	0.0174	821	125
			72	0.461538462						
Total	0-4				0.875289025	0.124710975		0.015422322	809	109
1		69	38	0.752136752	0.852272727	0.147727273	69	0.022663	652	125
2		70	51	0.641025641	0.866666667	0.133333333	70	0.024763	538	109
3		71	61	0.555555556	0.846153846	0.153846154	71	0.026741	575	127
			71	0.47008547						
Total	0-3				0.854987973	0.145012027		0.02466604	588	120

결론

질병 별 초과위험에 대하여 정리한 두꺼운 교과서⁽⁴⁾는 그 개정 주기에 있어서 제한적일 수밖에 없다. 호흡기질환 분야는 질병에 관한 이론 및 치료 성적에 있어 발전을 거듭하고 있는 바, 질병의 정의와 치료전략 및 예후 등에 관하여 최근 연구를 바탕으로 한 보험의학적 이해가 꼭 필요하다고 할 것이다. 주요 호흡기질환에 대하여 최근의 연구논문을 바탕으로 간단한 리뷰와 함께 초과위험지표를 중심으로 정리해 보았다.

기존 교과서⁽⁴⁾에서 다루지 않았던 기질화폐렴이나 림프관 평활근증, 폐고혈압, 슈퍼결핵, 폐 이식 등은 새로운 시도이다. 하지만 국내 연구가 없어서 외국 논문을 출처로 계산한 초과위험지표들은 본 고의 한계이다. 국내에서도 질 좋은 장기 추적관찰연구 논문이 많이 출판되었으면 하는 바람이다.

References

- (1) Edwards WD, Gabel WJ, Hosmer FE, On the physical death of Jesus Christ. *JAMA* 1986; 255(11): 1455-63.
- (2) Brown JL, Life office management association. Insurance administration 2nd ed., FLMI educational text. LOMA, Atlanta, 2002.
- (3) Lee S, Chapter 32. Introduction of insurance medicine. In Korean academy of independent medical examiners eds. *UiRyoGamJeongHak, Jungangmoonhwasa*, Seoul, 2010.
- (4) Brackenridge RDC, Croxson R, McKenzie R eds. *Brackenridge's medical selection of life risks 5th ed.* Palgrave-macmillan, NewYork, 2006.
- (5) Stocker JT, Husain AN. Cystic lesions of the lung in children: classification and controversies. *Eur Respi Mon* 2007; 39: 1-20.
- (6) McManus C. Eponymous but anonymous: who was Dr Siwert? *The Lancet* 2004; 363: 662.
- (7) Neustein HB, Nickerson B, O' neal M. Kartagener's syndrome with absence of dynein arms of respiratory cilia. *Am Rev Respi Dis* 1980; 122(6): 979-81.
- (8) Martin JK, Peterson N, Skovgaard LT, Nielson KG. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *Am J Respi Crit Care Med* 2010; 181: 1262-8.
- (9) Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respi Crit Care Med* 1996; 154(5): 1229-56.
- (10) National institute of health consensus. Genetic testing for cystic fibrosis. National Institute of Health Consensus Statement on genetic testing for cystic fibrosis. *Arch Intern Med* 1999; 159(14): 1529-39.
- (11) Cystic fibrosis foundation. *Fibrosis Foundation Patient registry Annual Report 2008*. Berthesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2009.
- (12) Elbon JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 1991; 46(12): 881-5.
- (13) Barr HL, Britton J, Smyth AR, Fogarty AW. Association between socioeconomic status, sex, and age at death from in cystic fibrosis in England and Wales (1959 to 2008): cross sectional study. *BMJ* Aug23 2001; 343: d4662.
- (14) Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional venn diagram of obstructive lung disease. *Chest* 2003; 124: 474-81.
- (15) Classifying asthma severity and initiating treatment in youths ≥ 12 years of age and adults. Available at <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdin.pdf>. accessed at Nov-14, 2011.
- (16) Sanches-Bahillo M, Marcos-Garcia L, Fernandez-Feres M, Martinez-Ferres A, Sanches-Toress M. Trends in asthma mortality in Spain 1960-2005. *Archv Bronchpneumol* 2008; 45: 127-32.
- (17) Sly RM. Increases in deaths from asthmatics. *Ann Allergy* 1984; 1(53): 20-5.
- (18) Sly RM. Mortality from asthma, 1979-1984. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82(5pt 1): 705-17.
- (19) Ali Z, Dirks CG, Ulrik CS. Long-term mortality among adults with asthma. A 25-year follow-up of 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 2013; 143(6): 1649-55.
- (20) Lee T, Lee YS, Bae YJ, Kim TB, Kim SO, Cho SH, et al. Smoking, longer disease duration, and absence of rhinosinusitis is related to fixed airway obstruction in Koreans with severe asthma: findings from the COREA study. *Respir Res* 2011; 12: 1.
- (21) Rabe KF, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Carverley S, Fukuchi Y, et al. Global strategie for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease -GOLD executive summary-. *Am J Respi Crit Care Med* 2007; 176: 932-46.
- (22) Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 2004; 350(10): 1005-12.
- (23) Celli BR, MacNee W, Agusti A, Berg B, Buist AS, Calverley PMA, et al. Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERSposition paper. *Eur Respi J* 2004; 23(6): 932-46.
- (24) Kim DS, Kim YS, Jung KS, Chang JH, Lim CM, Lee JH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Am J Respi Crit Care Med* 2005; 172: 842-7.
- (25) Patel ARC, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respi*

- Med 2011; 5(5): 647-62.
- (26) Richie R. Respiratory disease. In Brackenridge RDC, Croxson R, McKenzie R. eds. Brackenridge's medical selection of life risks. 5th ed. Palgrave-Mcmillan, NewYork, 2006.
- (27) Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of chronic airway obstruction in a sample from general population. *New Engl J Med* 1987; 317: 1309-14.
- (28) Butz RM. Mortality associated with chronic obstructive pulmonary disease. *J Insur Med* 1988; 20(4): 46-7.
- (29) Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Dvaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J* 2009; 34: 843-9.
- (30) Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010; 65: 1045-52.
- (31) Colby TV. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992; 102: 38-43S.
- (32) American Thoracic Society/European Respiratory Society. Classification of the idiopathic interstitial pneumonias: international multidisciplinary consensus. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- (33) Gudmundsson G, Sveinsson O, Isaksson HJ, Frodadottir H, Asplund T. Epidemiology of organizing pneumonia in Iceland. *Thorax* 2006; 61: 805-8.
- (34) Rigatti SJ. A simple method for computer-based survival curve measurement. *J Insur Med* 2009; 41: 107-9.
- (35) Kyaw MH, Holes EM, Toolis F, Wayne B, Chamers J, Jones IG, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 2006; 119: 276.e1-e7.
- (36) Hawn TR, Verbon A, Janer M, Zhao LP, Beutler B, Aderem A. Toll-like receptor 4 polymorphisms are associated with resistance to Legionnaires' disease. *Proc Natl Am Sci* 2005; 102(7): 2487-9.
- (37) Jenkins HE, Zignol M, Cohen T. Quantifying the burden and trends of isoniazid resistant tuberculosis, 1994-2009. *PLoS ONE* 2009; 6(7): e22927.
- (38) Chan ED, Laurel V, Chan JF, Huynh NLM, Golbe M, Iseman M. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multi-drug resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1103-9.
- (39) Lee S. Mortality analysis of limited source article. *J Korean Life Insur Med Assoc* 2010; 31(1): 22-7.
- (40) Kim DH, Kim HJ, Park SK, Kong SJ, Kim YS, Kim TH, et al. Treatment outcome and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 178: 1075-82.
- (41) Singer RB, Kita M. Guidelines for evaluation of follow-up study and preparation of mortality abstracts. *J Insur Med* 1991; 23(1): 21-9.
- (42) Lee S. Insurance risk analysis of drug-resistant tuberculosis. *J Korean Life Insur Assoc* 2009; 30(1): 15-8.
- (43) Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitachi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 705-11.
- (44) Available on <http://www.asco.org/>, accessed at Jul-16, 2013.
- (45) Choi MS, Park JS, Kim HK, Choi YS, Kim J, Shim YM, et al. Analysis of 1,067 cases of video-assisted thoracic lobectomy. *Korean J Thoracic Cardiovasc Surg* 2011; 44: 169-77.
- (46) Oberndorfer S. Karzinoid Tumoren des Dummdarms. *Frank Z Pathol* 1907; 1: 426-9.
- (47) Mancini MC, Giebel J. carcinoid lung tumors. Medscape reference 2008. Available on <http://www.emedicine.medscape.com/article/426400>, Accessed at Aug-4, 2011.
- (48) Chong S, Lee KS, Chung MJ. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics* 2006 Jan-Feb; 26(1): 41-57.
- (49) Bagheri R, Mashhadi MR, Haghi SZ, sadrizadh A, Razaetalab F. Tracheobronchopulmonary carcinoid tumors: analysis of 40 patients. *Ann Thorac cardiovasc surg* 2011; 17(1): 7-12.
- (50) Cardillo G, Francesco S, Martino MD, Grazziano P, Giunti R, Carbone L, et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1781-5.
- (51) Cho M-Y, Kang YK, Kim KM, Chang HK, Chang HJ, Chang MS, et al. Proposal for creating a guideline for cancer registration of the gastrointestinal tumors (I). *Korean J Pathol* 2008; 42: 140-50.
- (52) Oh MJ, Lee JY, Kwon NH, Choi DC. Churg-Strauss syndrome: the clinical features and long-term follow-up of 17 patients. *J Kor Med Sci* 2006; 22: 265-71.
- (53) Chriano D, Stratyakos G. Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *Lung* 2008; 186: 197-207.
- (54) Juvet SC, Hwang D, Downey GP. Rare lung disease I - lymphangioleiomyomatosis. *Can Respir J* 2006; 13: 375-80.
- (55) Cohen MM, Pollock-BarZiv S, Johnson SR. Emerging clinical feature of lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2005; 60: 875-9.
- (56) Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis: Clinical course in 32 patients.

New Engl J Med. 1990; 323: 1254-60.

(57) Park HY, Nam HS, Chung MP, Jeong SH, Kim YJ, Cha SI, et al. A nationwide survey of lymphangioleiomyomatosis in Korea: recent increase in newly diagnosed patients. J Kor Med Sci 2010; 26:1182-6.

(58) Lee S. Brief review and estimation of extra-risk of lymphangioleiomyomatosis. J Insur Med 2011; 43(1): 27-31.

(59) Baccaria M, Luisetti M, Rodi G, Corsico A, Zoia MC, Colato S, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J 2004; 23: 526-31.

(60) Hatano S, Strasser T. Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO meeting. October 15-17, 1973, Geneva: World Health Organization, 1975.

(61) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CD, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54(1): S43-54.

(62) McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126(Supl1): 78S-92S.

(63) Zhang R, Dai LZ, Xie WP, Yu ZX, Wu BX, Pan L, et al. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. Chest 2011; 140(2): 301-9.

(64) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocci M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen induced pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation 2010; 122: 156-63.

(65) Condliffe R, Kiely DG, Gibbs SR, Corris PA, Peacock AI, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1122-8.

(66) Benza RL, Millre DP, Gomberg-Maitland M, Franz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. Insight from the Registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). Circulation 2010; 122: 164-72.

(67) Milman N, Hoffman AL. Childhood sarcoidosis: long-term follow-up. Eur Respir J 2008; 31: 592-8.

(68) Viscum VJ. Long-term prognosis of pulmonary sarcoidosis. Ugeskr Laeger 1995; 157(20): 2844-7.

(69) Young T, Finn L, Peppard PE, Szclo-Coxe M, Austin D, Javier F, et al. Sleep Disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. SLEEP 2008; 31(8): 1071-8.

(70) Richie R. Sleep apnea: a review for insurance medical doctors and underwriters. J Insur Med 2003; 35: 36-50.

(71) Available on <http://www.ishlt.org/> accessed at Jul-17, 2013.

(72) Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult heart and heart-lung transplantation report-2012. J Heart Lung Transplant 2012 Oct; 31(10): 1073-86.