

# 체내제세동기 이식 시의 사망률분석

코리아리 생명부

박광일, MD, PhD

Mortality Analysis of Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD)

*KoreanRe*

Kwang-il, Park MD, PhD

## ABSTRACT

**Background:** The beneficial effects of implantable cardioverter defibrillators (ICDs) in primary and secondary prevention patients are well established. However, data on potential differences between both groups in mortality are scarce. The aim of this study was to assess extra risk differences between primary and secondary prevention ICD recipients.

**Methods:** Comparative mortality figures were calculated from a source article using mortality analysis methods.

**Results:** Mortality ratio (MR) of primary and secondary prevention ICD recipients were 393% and 373%. Excess death rates (EDR) of both groups were 42 and 38 per 1,000.

**Discussion:** MR and EDR were higher in primary prevention group. But, there was no significant difference.

**Key words :** MR, mortality ratio, EDR, excess death rate, ICD, implantable cardioverter defibrillator

## 연구배경

전세계적으로 심혈관계질환군에서 심실부정맥(ventricular arrhythmia, VA) 등으로 인한 심장돌연사(sudden cardiac death, SCD)는 주요한 사망원인 중의 하나로 미국의 경우 연간 20~45만 명 정도의 심장돌연사가 발생하고 있다<sup>(1)(2)</sup>. 특히, 단일형 또는 다형 심실빈맥(monomorphic or polymorphic ventricular tachycardia, VT) 후에 발생하는 심실세동(ventricular fibrillation, VF)이 대표적이다.

심실세동 또는 심실빈맥 등의 심실부정맥에 의한 심장발작 시 심폐소생술은 일시적으로 혈액순환 개선 등에 도움을 줄 수 있지만 심실세동을 효과적으로 치료하는 유일한 방법은 전기적 제세동이다. 체외 제세동의 효과가 입증되면서 1960년대 중반부터 체내제세동기(implantable cardioverter defibrillator, ICD)에 대한 연구가 활발하게 이루어 졌으며, 1980년에는 최초의 체내제세동기의 이식이 이루어졌다<sup>(3)(4)</sup>.

그 이후 심실빈맥 및 심실세동의 감시 또는 치료의 목적으로 체내제세동기의 사용은 폭발적으로 증가하였는데, 이는 체내제세동기의 즉각적인 치료 및 생존율 개선에 대한 효과가 통계적으로 유의하게 입증되었기 때문이다. 초기에는 심장발작 기왕력 군에서 이차적 예방의 목적으로 주로 사용되었으나, 점진적으로 심실빈맥 또는 심실세동에 의한 심장발작의 고위험군에 대한 일차적 예방 목적으로 광범위하게 적용되기 시작하였다. 또한, 체내제세동기 외에도 항부정맥제, 절단술(ablative surgery), 경도관 절제술(transcatheter ablation), 심장이식 등도 필요할 경우 치료 목적으로 사용되고 있다<sup>(5)(6)(7)</sup>.

2008년 American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society (ACC/AHA/HRS)에서 체내제세동기를 포함하여 장비기반의 부정맥 치료에 대한 가이

접수 : 2011년 9월 19일 게재승인 : 2011년 9월 26일

교신저자 : 박광일 (sunwolf@naver.com)

드라인을 발표하였는데<sup>(6)</sup>, 이에 따른 체내제세동기에 대한 적응증은

1. 이차적 예방: 다음의 경우 VT/VF의 예방 목적으로 실시할 수 있다.

1) 과거 소생술을 실시한 VT/VF 기원력이 있거나 회복이 가능한 원인을 모르는 혈액동력학적으로 불안정한 VT. 여기에는 특발성 VT/VF, 선천성 QT 연장증후군(congenital long QT syndrome), 다양한 심장질환자 등이 포함되는데, 급성심근경색 후 최초 48시간 이내에 발생한 VT/VF는 포함되지 않는다.

2) 기저심장질환(백혈성, 허혈성, 비대성, 확장성, 침윤성 심근병증) 및 채널병증(channelopathy)이 있으면서 임의로 발생하는 VT의 기원력이 있는 환자

2. 일차적 예방: 현재 치료(베타차단제 및 ACE 억제제)를 받고 있음에도 불구하고 VT/VF로 인한 SCD의 위험이 있는 경우 VT/VF의 예방 목적으로 실시할 수 있다.

1) 좌심실 박출량(left ventricular ejection fraction, LVEF)이 35% 이하인 급성심근경색 기원력자(적어도 40일 이전)

2) LVEF이 35% 이하인 뉴욕심장학회(New York Heart Association, NYHA) 기능분류 II ~ III에 해당하는 심근병증, 비허혈성 심근병증 환자의 경우 최소한 3개월 이상 최선의 치료를 했음에도 불구하고 LVEF이 35% 이하로 유지되어야 한다. CABG (coronary artery bypass graft) 또는 스텐트 시술(stent placement) 등 혈행 재건술(revascularization) 후에는 최소한 3개월 동안 경과관찰을 하여야 한다.

이 때 가장 중요한 고려사항은 부정맥 또는 돌연사에 대한 치료효과가 아니라 총 사망률을 얼마나 낮출 수 있는가에 대한 것이다. 단순히 심실빈맥 또는 심실세동을 치료하기 위한 목적만으로 체내제세동기 이식을 시행하지는 않으며, 체내제세동기 이식을 위한 적응증을 찾기 위해서는 특정상황에서의 심실빈맥 또는 심실세동으로 인한 심장돌연사의 위험뿐만 아니라 기저질환으로 인한 총사망 위험에 대한 고려도 필요하다.

체내제세동기를 사용하면 안 되는 경우는

1) 구조적인 심장질환 없이 가역적인 원인에 의한 심실 빈맥 또는 부정맥이 있는 환자(전해질 이상, 약물, 외상 등)

2) ICD 이식 기준에 맞는다 하더라도, 적절한 심기능을 유지한 상태로의 기대여명이 1년 미만인 경우

3) 계속적으로 VT 또는 VF가 지속되는 경우

4) ICD 이식이 상태를 악화시키거나 추적관찰이 불가능할 것으로 보이는 정신질환자

5) 치료에 반응하지 않고 심장이식 또는 심장재동기화(resynchronization) 치료의 대상이 아니면서, NYHA 기능분류 상 IV에 해당하는 경우

6) 구조적인 심장질환이 없고 심실성 빈맥 또는 부정맥이 유도되지 않는 실신 환자

7) 수술 또는 경도관 절제술 등으로 치료 가능한 VT 또는 VF 환자  
과거 ICD의 사용 이전에는 심실부정맥에 의한 심장발작 시 생존율이 낮았기 때문에 주로 심실부정맥의 위험이 있는 환자의 선별에 주로 관심을 기울였다. ICD 사용 이후 이에 따른 사망률 비교 등의 연구는 다수 보고되었으나<sup>(9)(10)</sup>, ICD 이식 대상군 자체의 위험도가 워낙 높았기 때문에 ICD 이식자들은 보험의학적으로 관심이 먼 대상자였다. 앞으로도 이른 시간 안에 언더라이팅 현장에서 ICD 이식자를 심사하게 될 가능성은 낮으나, ICD와 같은 효과적인 치료법의 도입이 추가사망률 등에 미치는 영향 및 보험의학적 위험 분석은 지속적으로 의학 및 치료기술이 발전하는 상황들을 고려할 때 의미 있을 것으로 판단되어 사망률 분석을 실시하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 출처논문(source article)

본 사망률분석에 사용된 출처논문은 2011년 3월 11일 출간된 van Welsenes GH 등이 저술한 Europace 제 13(3)권 389쪽~394쪽<sup>(11)</sup>이다.

### 2. 출처논문의 제한점

본 논문은 전향적 관찰 연구로서 ICD의 일차적 예방 및 이차적 예방이 사망률에 미치는 영향의 차이를 확인하기 위해서 시행되었는데, 긴 관찰기간 동안 가이드라인이 계속해서 수정되면서 이에 따른 연구군의 분류 기본 변경에 따라 동일 대상집단을 바탕으로 연구가 이루어 지지 못한 점이 일부 오차를 유발할 수 있었을 것으로 판단된다.

### 3. 보험의학적 위험평가

출처논문의 FIGURE 1에서 보여준 일차적 예방군 및 이차적 예방군의 Kaplan-Meier (K-M) 곡선에 따른 누적사망률에서 추가사망률을 구하였다.

K-M 곡선에서 관찰구간별로 누적사망률을 측정하는 것은 Rigatti SJ의 방법을 사용하였으며<sup>(12)</sup>, 출처논문의 K-M 곡선의 Y축이 누적사망률이므로 Q가 되고, 누적생존율 P는 1-Q로 구하였다. 엑셀에 interval과 Q 및 P열을 만들어 이들 수치를 넣고,  $pi = Pi/Pi-1$ 의 수식으로 p열을 계산하였다. 단,  $p_1 = P_1$ 이다. q열은 1-p로 수식을 계산하여 전 구간을 완성하였다.

그 후에 연령에 맞추어 성별비를 맞춘  $q'$ 을 넣어서 사망률비(mortality ratio, MR)는  $100*(q/q')$ 의 공식으로, 초과사망률(excess death rate, EDR)는  $1000*(q-q')$ 의 공식으로 계산하였다.

이 때, 비교군으로는 출처논문의 연구가 이루어졌던 네덜란드의 2005년 국민생명표를 사용하였다.

### 결과

비교군 대비 일차적 예방군 및 이차적 예방군의 ICD 이식 5년 후의 평균 연사망률, 사망률비 및 초과사망률은 전반적으로 이차적 예방군에서 더 낮은 결과를 보였지만 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다(Table 1~2).

**Table 1.** Comparative experience table of the primary prevention group.

l	Q	P	p	q	ℓ	d	w	Age	q'	MR%	EDR%
1	0.068404	0.931596	0.931596	0.068404	1302	81	240	63	0.011590	590	57
2	0.127036	0.872964	0.937063	0.062937	981	31	301	64	0.013158	478	50
3	0.181759	0.818241	0.937313	0.062687	649	18	186	65	0.015276	410	47
4	0.224756	0.775244	0.946452	0.052548	445	6	161	66	0.015500	339	37
5	0.254072	0.745928	0.962185	0.037815	278			67	0.017772	213	20
Ann mean			0.94306	0.05694					0.014503	393	42

**Table 2.** Comparative experience table of the secondary prevention group.

l	Q	P	p	q	ℓ	d	w	Age	q'	MR%	EDR%
1	0.049219	0.950781	0.950781	0.049219	832	40	45	63	0.011590	425	38
2	0.084375	0.915625	0.963024	0.036976	747	27	57	64	0.013158	281	24
3	0.131250	0.868750	0.948905	0.051195	663	32	84	65	0.015276	335	36
4	0.182813	0.817187	0.940647	0.059353	547	30	78	66	0.015500	383	44
5	0.232031	0.767969	0.939771	0.060229	439	24	66	67	0.017772	339	42
Ann mean			0.948569	0.051431					0.013785	373	38

생명보험의 의학적 위험선택에 있어서 제세동기를 삽입한 청약자의 초과위험을 구할 때 일차적 예방군과 이차적 예방군을 구분하여 적용할 수도 있겠지만, 실제로는 이 같은 구별이 보험의학적 위험 분석 시 쉽지 않을 것이다. 따라서 일차적 예방군과 이차적 예방군을 혼합한 초과위험지표도 준비되어야 할 것이다.

일차적 예방군 및 이차적 예방군의 혼합 위험지표를 구하는 방법을 고려해보면 일차적 예방군과 이차적 예방군을 구분하지 않고 연구한 새로운 출처논문을 찾아 사망률분석을 다시 하는 방법과 위에서 산출된 각각의 수치를 토대로 산술적인 방법으로 혼합하는 방법 등을 고려해 볼 수 있겠다. 그런데 후자가 더욱 바람직할 것으로 여겨진다. 그 이유는 전자의 경우 새로운 출처논문을 찾기 쉽지 않다는 점과 만약 위에서 산출한 초과위험지표를 실제 의학적 언더라이팅에 적용한다면, 혼합군 역시 동일한 출처논문으로부터 도출되는 초과위험지표를 적용시켜야 할 것이기 때문이다.

van Welsenes GH 등의 출처논문에 포함된 일차적 및 이차적 예방군의 연구대상을 합치고, 기타 지표를 더해서 같은 방법으로 계산하면 두 군의 초과위험지표를 계산한 상황과 동일한 조건으로 혼합군의 초과위험지표를 구할 수 있다(Table 3).

**Table 3.** Estimation of extra-risks in the combined group.

l	ℓ	d	w	E	q	Age	q'	MR%	EDR%
1	2134	121	285	1991	0.060606	63	0.011590	523	49
2	1728	58	358	1549	0.037303	64	0.013158	283	24
3	1312	49	271	1177	0.041920	65	0.015276	274	27
4	992	36	239	873	0.041761	66	0.015500	269	26
5	717	24	66	684	0.035759	67	0.017772	201	18
Ann mean					0.042674		0.014503	294	28

한편, 각군에서 산출된 MR인 393%와 373%의 평균값을 구하는 방법도 고려해 볼 수 있겠다. 양군의 평균값이야말로 양군의 특성을 대표하는 수치이기 때문이다. 비율의 평균은 산술평균 보다는 기하평균을 사용해야 하는 바, 기하평균을 구하면  $\sqrt[3]{393 \times 373}$ 으로 383%이다.

### 고찰

사망률 분석은 출처논문에 나타난 특정 질환의 생존경향을 관찰군으로, 표준체라 생각되는 집단의 생존경향을 비교군으로 정하고 비교하여 초과위험지표를 알아내는 작업이다<sup>(13)(14)</sup>. 본 연구 결과 ICD 이식 후에도 표준체와 비교하여 높은 사망률비 및 초과사망률을 보이는 것에 대해서 알 수는 있었지만 ICD 이식을 하지 않은 군과의 초과위험지표를 비교할 수 있었다면 ICD의 치료효과를 더 명확하게 알 수 있었을 것으로 여겨진다.

혼합군의 초과위험지표에 관하여는 생명표법으로 산출된 MR 294%와 기하평균으로 계산한 MR 383%은 동일하다고 볼 수 없는 수치이다. 왜냐하면 294와 383이라는 사상(事象)은 95% 신뢰수준으로 정규분포에 따라 구간 추정을 할 경우 각각 260~328 및 345~421의 범위를 갖는 바, 서로 겹치는 구간이 없어서 동일할 수 있는 기회가 전혀 없기 때문이다. 사망률분석방법론의 기본 원리가 코호트 생명표법이므로 연구대상을 합쳐 생명표법으로 초과위험지표를 계산함이 바람직하겠다는 점과 기하평균을 쓰면 EDR 산출에 또 한번의 혼란이 야기된다는 점 등을 고려할 때, 혼합군의 초과위험지표는 연구대상을 합쳐 산출한 값인 MR 294%, EDR 28%이 적절할 것으로 사료된다.

### REFERENCES

- (1) de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500 - 5.
- (2) Podrid PJ, Myerburg RJ. Epidemiology and stratification of risk for sudden cardiac death. *Clin Cardiol* 2005;28:13 - 11.
- (3) Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, Tabatznik B, Mendeloff AI. Standby automatic defibrillator. An approach to prevention of sudden coronary death. *Arch Intern Med* 1970;126(1):158.
- (4) Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, et al. Termination of malignant ventricular

- arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med.* 1980;303(6):322.
- (5) Fogoros RN, Elson JJ, Bonnet CA, Fiedler SB, Burkholder JA. Efficacy of the automatic implantable cardioverter-defibrillator in prolonging survival in patients with severe underlying cardiac disease. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16(2):381.
- (6) de Marchena E, Chakko S, Fernandez P, Villa A, Cooper D, Wozniak P, et al. Usefulness of the automatic implantable cardioverter defibrillator in improving survival of patients with severely depressed left ventricular function associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1991;67(9):812.
- (7) Fogoros RN, Elson JJ, Bonnet CA, Fiedler SB, Chenarides JG. Long-term outcome of survivors of cardiac arrest whose therapy is guided by electrophysiologic testing. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(4):780.
- (8) Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA III., Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1– 62.
- (9) Newman D, Sauve MJ, Herre J, Langberg JJ, Lee MA, Titus C, et al. Survival after implantation of the cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol.* 1992;69(9):899.
- (10) Crandall BG, Morris CD, Cutler JE, Kudenchuk PJ, Peterson JL, Liem LB, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in survivors of out-of-hospital sudden cardiac death without inducible arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(5):1186.
- (11) van Welsenes GH, van Rees JB, Borleffs CJ, Cannegieter SC, Bax JJ, van Erven L, et al. Long-term follow-up of primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients. *Europace.* 2011 Mar;13(3):389-94.
- (12) Rigatti SJ. A simple method for computer-based survival curve measurement. *J Insur Med.* 2009;41(2):107-9.
- (13) Lee S. Mortality analysis methodology. 2nd ed. KLIMA; 2011.
- (14) Lee S. Characteristics of published articles in insurance medicine. *J Korean Life Insur Med Assoc.* 2011;30(1):8-10.