ISSN 2384-3594

Evidence and Values in Healthcare

근거와 가치

VOL. 2 NO. 1 MARCH 2016

NECA 한국보건의료연구원
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

Evidence and Values in Healthcare
VOL. 2 NO. 1 MARCH 2016
한국보건의료연구원

Evidence and Values in Healthcare

근거와 가치

ISSN 2384-3594

Vol. 2, No. 1, March 2016

2권 1호(통권 제11호)

인쇄일: 2016년 3월 25일
발행일: 2016년 3월 31일

Aims and Scope

「근거와 가치(*Evidence and Values in Healthcare*)」는 한국보건의료연구원(National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency)의 공식 학술지로서, 2013년 9월 *Evidence & Value*로 창간된 이후(ISSN 2092-7932) 2015년 3월호부터 리뉴얼되어(Vol. 1, No. 1, 통권 7호) 발행되고 있으며 학술지 공식 약어명은 "Evid Value Healthcare (ISSN 2384-3594)"이다. 이 학술지는 매년 3월, 6월, 9월 12월의 마지막 날에 발행되며, 다음의 분야에 대해 독창성 있는 저술을 실어 보건의료분야의 학술적 발전에 기여하고자 한다.

- 신의료기술 평가 등에 관한 업무를 포함한 보건의료기술의 안전성 · 유효성 등에 대한 정보수집 · 분석 · 평가 및 경제성 분석
- 보건의료기술에 대한 국가적인 근거 개발을 위한 연구의 지원
- 국민건강 개선효과 분석 및 연구개발 수요분석
- 보건의료기술에 관한 근거분석 및 평가결과의 보급 · 확산
- 근거기반 임상진료지침의 개발 및 보급에 대한 지원
- 국내외 보건의료 관련 기관과의 교류 · 협력 및 보건의료에 관한 통계 · 정보의 수집 · 관리

「근거와 가치(Evidence and Values in Healthcare)」의 모든 논문은 한국보건의료연구원 사이트(http://www.neca.re.kr/center/researcher/values_list.jsp?boardNo=NW)에서 자유롭게 열람 및 인용할 수 있으며, 이메일과 우편을 통해 논문을 투고할 수 있다(evidence_value@neca.re.kr; 서울특별시 중구 퇴계로 173, 남산스퀘어 7층 지식정보확산팀).

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency.

Editorial Board

편집위원장 박 종 연(한국보건의료연구원 선임연구위원)

편집위원 (가나다순)

권 진 원(경북대학교 약학대학 교수)
김 남 순(한국보건사회연구원 연구위원)
김 석 현(한국보건의료연구원 선임연구위원)
김 수 경(한국보건의료연구원 선임연구위원)
김 수 영(한림대학교 의과대학 교수)
문 기 태(한국보건의료연구원 선임연구위원)
신 채 민(한국보건의료연구원 선임연구위원)
유 명 순(서울대학교 보건대학원 교수)
이 상 무(한국보건의료연구원 선임연구위원)
이 준 영(고려대학교 통계학과 교수)
이 현 주(서울대학교 의과대학 교수)
황 지 인(경희대학교 간호학과 교수)

실무간사

최 미 영(한국보건의료연구원 부연구위원)
최 하 영(한국보건의료연구원 주임행정원)

Manuscript Editor

김 세 정((주)메드랑)

• 발 행 처 : 한국보건의료연구원
• 발 행 인 : 임태환
04554, 서울특별시 중구 퇴계로 173 남산스퀘어(구. 극동빌딩) 7층
Tel: 02-2174-2752, Fax: 02-725-4917
E-mail: evidence_value@neca.re.kr, Homepage: www.neca.re.kr

• 편집제작 : (주)메드랑
04001, 서울특별시 마포구 월드컵북로 5가길 8-17
Tel: 02-325-2093, Fax: 02-325-2095
E-mail: info@medrang.co.kr, Homepage: www.medrang.co.kr

NECA 한국보건의료연구원
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
This paper meets the requirements of KS X ISO 9706, ISO 9706-1994 and ANSI/NISO Z.39.48-1992 (Permanence of Paper).

Evidence and Values in Healthcare

CONTENTS

ISSN 2384-3594
Vol. 2, No. 1, March 2016

Special Contribution

신의료기술평가의 나아갈 방향 ····· 1
이상무, 김석현

Review Article

제한적 의료기술 평가제도 ····· 5
이월숙

Original Articles

열희석법, 온도증감법을 이용한 혈로 혈류량 측정술: 체계적 문헌고찰 ····· 11
김진형, 조선영, 최원정, 김석현

바구니 모양의 도관을 이용한 자궁 내 태아 흉강-양막강 단락술: 체계적 문헌고찰 ·· 17
윤진희, 조선영, 설아람, 김석현

NECA Journal Club

항응고제의 일시적 중단, 교가요법 및 항응고효과 전환에 대한 고찰 ····· 24
황인창

News in Focus

영국, 스웨덴, 호주, 캐나다의 의료기술평가제도 ····· 37
양장미, 김수경, 신상진, 김준호

Evidence and Values in Healthcare

CONTENTS

ISSN 2384-3594
Vol. 2, No. 1, March 2016

Special Contribution

Future directions for new health technology assessment ····· 1
Sang Moo Lee, Seok Hyun Kim

Review Article

Conditional approval system of health technology ····· 5
Worlsook Lee

Original Articles

Measurement of vascular access flow using thermodilution or temperature gradient methods: a systematic review ····· 11
Jin-Hyeong Kim, Sunyoug Jo, Won Jung Choi, Seok Hyun Kim

In-utero fetal thoraco-amniotic shunt operation using basket-shaped catheter: a systematic review ····· 17
Jin Hee Yoon, Sun Young Jo, Ah Ram Sul, Seok Hyun Kim

NECA Journal Club

Clinical implications for oral anticoagulants in atrial fibrillation: interruption, bridging and reversal of anticoagulation ····· 24
In-Chang Hwang

News in Focus

Health technology assessment in United Kingdom, Sweden, Australia, and Canada ····· 37
Jangmi Yang, Sukyeong Kim, Sang-Jin Shin, Junho Kim

Evidence and Values in Healthcare

SPECIAL CONTRIBUTION

Evidence and Values in Healthcare 2016 March 2(1): 1-4
ISSN 2384-3594

신의료기술평가의 나아갈 방향

이상무, 김석현

한국보건의료연구원

Future directions for new health technology assessment

Sang Moo Lee, Seok Hyun Kim

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea

Key Words: New health technology, Health technology assessment (HTA), Uncertainty, Reimbursement

서 론

새로운 의료기술의 도입과정에서 적절한 검증을 거치지 않고 시행되어 물의를 빚는 예들이 매년 사회적으로 문제가 되었고 건강보험의 급여 결정과정에서 전문가들 간의 이견이나 근거가 입증되지 못한 채 급여 결정 여부를 신청하는 경우가 적지 않아 국가적인 의사결정에 많은 지연이 초래되는 등의 문제점을 배경으로 신의료기술평가사업이 도입되었다. 근거에 입각한 국가적인 의사결정체계로서는 처음으로 신의료기술평가사업이 2007년 도입된 이래 10여 년이 흐른 지금 그동안의 제도의 발전상을 돌아보고 향후 제도의 발전 방향을 논의하고자 한다.

본 론

1. 신의료기술평가제도의 발전상

1) 불확실성에 대한 제도적 보완

처음 제도가 도입되었을 당시 신의료기술평가위원회는 평가에 제출된 것에 대하여 안전성 유효성이 있는 신의료기술 또는 아직 연구가 더 필요한 연구단계 기술, 두 가지 의사결정으로 제한되었다. 국가가 비급여로 인정한 것 외에는 모두 급여한다는 소위 네거티브리스트제도가 작동하는 상황에서 신의료기술로 인정받지 못한 기술은 국내 시장에 진출할 기회를 얻지 못하게 됨으로써 제도가 다소 경직된 상태로 운영되었기 때문에 신의료기술평가위원회에서는 인정되지 못한 기술들에 대해 세부적으로 분류할 필요를 느꼈고 이에 따라 Table 1과 같은 세부 분류체계를 세우게 되었다.

이러한 분류체계를 세운 목적은 잠재적 유익이 있을 것으로 보이나 아직 근거가 부족한 경우는 일정 관리체계를 두어 조건부로 인정하는 것을 고려하기 위함이었다. 불확실성을 다루기 위한 조건부 의사결정과 같은 관리 기전에 대한 학문적인 뒷받침 하에[1] 이러한 필요성이 논의되었고 여러 해 거친 논의 끝에 정부의 노력으로 제한적 의료기술평가제도가 도입되게 되었다. Table 1의 II등급에 해당하는 의료기술은 어떤 형태로든 국가적 지원이 필요한 의료기술로 논의된 것인데 이중 일정 관리 체계하에서 조건부로 시장에 진입하여 근거를 생성할 기회를 주고, 다시 재평가하는 기전의 대상은 II-b에 해당하는 기

Corresponding author: Sang Moo Lee
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegye-ro, Jung-gu, Seoul 04554, Korea
Tel: +82-2-2174-2730, Fax: +82-2-747-4916, E-mail: lsm@neca.re.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2016

Table 1. Classification for emerging technologies and technologies under research

Classification		Health technology
I		There is insufficient basis to determine the safety and effectiveness
II	II-a	There is insufficient basis to determine the safety and effectiveness but "the urgency of its introduction into the healthcare field is recognized
	II-b	There is insufficient basis to determine the safety and effectiveness but "the urgency of its introduction into the healthcare field is recognized as there the technology is for unmet need for rare diseases/disorders, or cannot be abused"

술로 제한하는 것으로 공감대가 형성되었다. 이러한 기술 중에 미충족(unmet need) 의료기술이면서 비교적 적응증이 드물어 수요가 많지 않은 의료기술을 대상으로 제한적 의료기술평가제도가 2014년 시행규칙 개정 및 고시 제정을 통해 공식적으로 도입되었다. 이후 2014년부터 심의를 통해 선정된 제한적 의료기술을 매년 고시하고 있다.

국가는 이러한 제도 하에 근거창출을 위한 인건비, 환자 보험료 및 검사지원비 같은 최소한의 연구비 일부를 지원하고 있으며 한국보건의료연구원은 연구진행에 필요한 데이터 관리 및 과정관리를 통하여 지원하고 있다. 제한적 의료기술로 선정되어 보건복지부가 고시한 의료기술에 한하여 3년 동안 이러한 제한적 신의료기술에 대해서 비급여를 받을 수 있고 총 연구기간은 4년 동안에 이루어지도록 제도화되었다.

2) 평가 절차상의 제도적 보완

전술한 바와 같이 네거티브리스트제도를 건강보험에서 운용함에 따라 식품의약품안전처에서 의료기기로 허가되어 시장에 진입하였다 하더라도 새로운 의료 행위를 동반하여 사용하게 될 경우에는 신의료기술평가를 받아야만 급여 여부에 대한 건강보험권내 신청이 가능하다. 신의료기술평가에서 인정되기 전에는 실제적으로 시장에서 사용이 불가능하기 때문에, 제품의 개발에서 식품의약품안전처의 인허가를 거쳐 신의료기술평가까지 기다려 시장에 진입하는 데에는 장기간의 시간이 소요된다는 비평이 꾸준히 제기되었다. 이에 따라 2013년 하반기부터 신의료기술평가 원스탑 서비스 제도에 대한 시범 사업이 시작되었고 2014년 하반기부터 정식으로 제도가 도입되었다. 원스탑 평가 신청건은 2016년 2월 현재까지 정식사업으로 49건이 신청되었고, 원스탑제도는 신의료행위를 동반하는 신의료기기인 경우 신청자가 식품의약품안전처와 신의료기술평가위원회에 각각 인허가 및 신의료기술평가를 동시에 신청하는 제도로서 결과도 별도로 각각 발표하고 있다. 이러한 제도 운영에 따른 단축일은 시범사업을 포함할 경우 평가 완료된 총 34건 평균 154.5일, 평가 완료된 정식사업 23건만 해당될 경우 평균 98.6일이다. 이에 반해 2016년 2월 22일부터 실시하는 의료기기 허가-신의료기술평가 통합운영 시범사업은 신청인이 식품의약품안전처에 신청하게 되면 식품의약품안전처에서 신의료기술평가위원회에 평가의뢰함으로써 허가와 평가가 동시에 진행되고 결과도 식품의약품안전처를 통해 한 번에 나가게 되는, 보다 간편하고 신속한 평가체계이다. 불필요한 규제를 철폐하고자 하는 현 정부의 의지가 반영되어 신의료기술평가의 제반 절차들이 변화되고 있다.

처음 360일이던 법적인 평가기간도 2015년 5월 신의료기술평가에 관한 규칙이 개정되어 280일로 단축되었다. 산업계에서는 기간의 단축을 더 요구하지만 체계적 문헌 고찰을 주축으로 하는 현행방법론을 사용하는 한 더 이상 단축할 경우 평가의 질을 낮출 위험이 매우 커지게 된다.

2. 신의료기술평가의 급여 신청현황

신의료기술평가의 신청 및 평가 결과를 보면[2] 200~300건 정도의 신의료기술이 매년 평가 요청되고 있는데 기존 의료기술은 이중 15% 정도, 신의료기술로 인정된 경우는 38% 정도 차지하며, 35% 정도는 조기기술이나 연구단계기술로 평가되었다. 신의료기술로 인정된 건의 45% 정도가 요양급여대상에 신청하였다. 자세한 수치는 Table 2와 같다.

3. 신의료기술평가의 현안

현재 신의료기술평가와 관련된 현황을 정리해 보면 다음과 같다.

1) 제도설계의 위치적 문제

대부분의 나라에서는 건강보험(health insurance)이나 국가의료서비스(national health service)는 의료의 표준에 따라 어느 범위까지 보장할 것인지 결정해왔고 이러한 의사결정이 근거에 입각하여 이루어지도록 의료기술평가제도가 발전해왔다. 그러나 우리나라의 경우는 건강보험의 의사결정이 주도적으로 의료의 표준을 정해가는 국면을 보여왔는데 이 중심에

Table 2. The results of new health technology assessment and status of application for reimbursement decisions

Year	Number of application	Number of approval	Number of reimbursement application
2010	135	44	38
2011	194	72	49
2012	238	95	58
2013	286	120	33
2014	273	101	17

는 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제 8조에 따른 흔히 '네거티브리스트제도'라 불리는 제도가 있다. 이러한 강력한 제도로 오히려 건강보험이 의료정책을 이끄는 양상을 띠게 되고 의료법상의 신의료기술평가제도도 이러한 건강보험에 관한 규칙의 영향에 따라 설계될 수 밖에 없어 외국과는 달리 규제적 성격을 갖게 되었다. 대부분의 나라들에서 이루어지는 의료기술평가는 의료현장에 도입되려 하거나 도입된 의료기술을 평가하고 이러한 자료에 근거하여 보험권에서 이에 대해 급여할지 여부를 결정하게 되는데, 우리나라의 경우에는 신의료기술평가의 결과에 따라 급여 신청여부가 결정되는 강력한 제도로 작동하고 있다. 마치 신약의 인허가 과정과 같이 의사의 새로운 행위를 국가가 규정하는 제도가 작동하고 있는 셈이다. 영국 등의 유럽형 국가들은 의료기술의 안전성과 효과성뿐만 아니라 경제성을 평가하여 그 결과를 가지고 급여 여부를 결정하는데 반해 우리나라의 경우는 경제성을 평가범위에 넣지 않는 것은 이러한 배경 때문이다. 그러나 식품의약품안전처와의 평가과정 통합운영이 강화되면 현행 신의료기술평가에 경제성 평가를 포함해야 할 개연성이 대두되게 될 것이다. 즉 인허가 과정에서 의료기술의 시장 진입이 결정되게 되면 외국과 마찬가지로 의료기술평가의 역할이 보험권 내에서의 급여의 가치가 있는지에 대한 객관적 근거의 필요성이 더 크게 대두될 것이기 때문에 이에 대한 사전 준비가 필요하므로 현행 신의료기술평가에도 시범적으로 경제성평가연구를 병행하는 것이 바람직하겠다. 약제와는 달리 의료행위의 경우 이익주체가 한정되기 어려울 수 있으므로 국가적으로 평가해야 할 개연성이 높기 때문이다.

2) 낮은 건강보험 요양급여대상 신청률

전술한 바와 같이 신의료기술로 인정된 경우 중 요양급여대상을 신청하는 비율이 50%에도 미치지 못한다는 것은 국가적인 낭비를 초래하는 것이다. 현행 평가에 비용이 청구되지 않

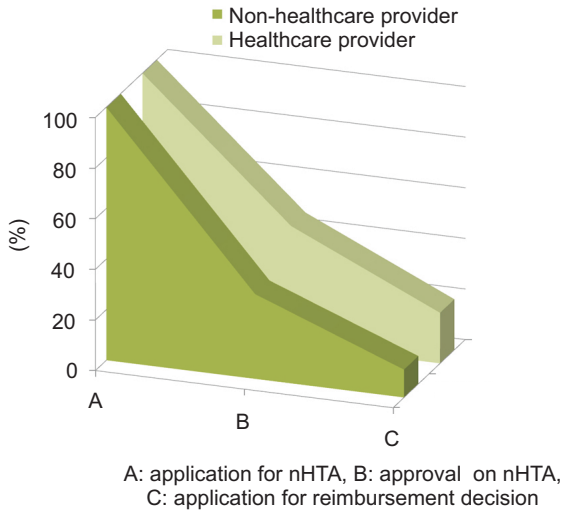

Fig. 1. The status of application for reimbursement decision according to the applicants (2012~2013, percentage to the number of application for nHTA). (nHTA, new health technology assessment).

으므로 우선 신청하고 보는 도덕적 해이를 의심할 수 있겠다. 의료행위의 특성상 특허권을 의료행위를 시행하는 어떤 특정 의료인이 갖는 것이 아니므로 국가가 평가 비용을 부과하지 않고 평가하고 있으나 의료현장에서 수요가 없음에도 불구하고 평가신청에 어떤 제약도 없으니 신청하고 본다면 국가적 자원 낭비가 아닐 수 없다. Fig. 1에서 보는 것 것과 같이 2012년부터 2014년의 3개년간 자료를 더 분석해 보면 총 신청건은 797건이고 의료기관이 379건, 비의료기관이 418건을 신청하여 비의료기관이 더 많이 신청하였으나, 신의료기술로 인정된 건은 의료기관이 179건(47% 인정률), 비의료기관이 137건(33% 인정률)으로 의료기관의 신청건이 인정되는 비율이 훨씬 높았고 인정된 건 중에 요양급여대상 신청률은 의료기관이 41%, 비의료기관이 32%로 비의료기관이 낮았다. 신의료기술평가신청에서 요양급여대상 신청에 이르는 비율은 의료기관이 20%, 비의료기관이 11%로 의료기관에 비해 절반 정도에 해당하였다. 비의료기관이 신청한 건의 90%는 결과적으로 낭비적 요소인 셈이다.

4. 우리나라의 신의료기술평가의 바람직한 발전 방향

이상의 현황과 현안에 대해 파악하고 논의한 것을 기초로 우리나라에서 신의료기술평가제도의 바람직한 발전 방향을 제시해본다면 다음과 같이 말할 수 있겠다. 외국과 다른 우리나라의 배경과 신의료기술평가가 발전해 온 역사를 고려할 때, 새로운 의료기기가 새로운 의료행위를 발생시키고 그 의료기

기의 적응증을 한정짓는 경우라면 식품의약품안전처와의 통합 운영이 좋은 대상이 될 것이고 이런 경우 한국보건의료연구원의 신의료기술평가사업에서는 추가적인 경제성평가연구를 병행하는 것이 바람직하겠다. 그 외의 경우 기존의 신의료기술평가의 함의가 달라지는 것은 없으며 건강보험권에 그 사용빈도나 비용으로 말미암아 국민의료비에 일정 규모 이상 영향을 줄 수 있는 경우에는 현행 평가에 경제성평가연구를 추가적으로 수행하는 것이 바람직하겠다. 약제와 같이 행위도 포지티브 시스템으로 전환될 가능성이 있으므로 이에 대하여 준비를 하는 것이 현명하며 그렇지 않다 할지라도 현행 건강보험의 의사결정이 자원의 사용을 합리적으로 할 수 있도록 안전성 및 효과성 외에도 경제성을 평가하는 능력을 키우는 것은 중요한 일이다. 제한적 의료기술평가제도에 대해서는 국가는 기회를 주고 플랫폼을 제공하는 데 국한하여 역할을 하고 나머지는 의료현장에 맡겨 현장의 필요성에 따라 새로운 의료행위가 발전되어 나와 다시 평가를 받도록 하는 것이 바람직하겠다. 그렇지 않고 일반적인 R&D연구를 수행하듯 연구 기간을 한정하고 정해진 틀 속에서 국가가 상당 부분 연구비를 투자한다면 현장의 수요나 환자들의 수용성이 불확실한 상태에서 정해진 기간 내에 충분히 근거가 형성되지 못 할 수도 있어 정부에게 부담이 과중하게 돌아올 가능성이 있게 된다.

약제의 경우 식품의약품안전처 인허가 이후 특히 안전성에 중점을 둔 약물감시제도가 있는데 신의료기술평가 역시 이러한 제도의 도입을 고려해 보아야 한다. 비교적 초기단계에 평가한 것이므로 드문 부작용 등에 대한 더 많은 정보가 시장 진입 후에 쌓이기 때문이다.

신의료기술평가 신청의 남용에 대한 보완적 조치로는 신청자를 의료기관에 한정짓거나 신의료기술평가에 비용을 부과하는 것을 고려해 볼 수 있다. 실제로 새로운 의사의 행위를 동반하는 의료기술을 사용하는 사람들은 의료인들이므로 그 신청을 의료인에 한한다는 것은 과도한 제한이라 할 수 없고 건강보험 요양급여대상신청의 자격은 의료기관에 한한다는 것과 일관성을 갖는 것이다. 그러나 열려있던 신청인 자격을 제한하는 것이 무리일 수 있어 차선책으로 신의료기술평가에 비용을 부과하는 것도 고려해 보아야 할 사항이다. 지금과 같이 신의료기술로 인정받고도 요양급여대상 신청이 이중 절반에도 미치지 못한다는 것은 현행 국가 자원으로 수행되는 신의료기술평가제도에 낭비적 요소가 있다는 것을 시사하기 때문이다.

결 론

국민이 안전하고 효과적인 새로운 의료기술로 진료 받을 권리와 국가적 정책기조로 보건의료산업 육성이라는 두 사회적 명제가 조화를 이루며 실행되게 하는 것은 많은 고민과 담론과 시행착오를 필요로 하는 두 마리 토끼를 잡는 일이다. 지금까지 우리나라 고유의 상황을 반영하며 발전해 온 신의료기술평가제도가 국민과 국가의 유익을 위해 식약처와 통합 평가, 경제성평가 도입, 불확실성을 다루는 기전의 제도화, 평가 후 모니터링 등의 제도적 보완을 통해 더 발전적 형태로 거듭나길 기대해 본다.

REFERENCES

1. Park S, Lee SM. Evidence-based healthcare and the need of conditional decision. J Korean Med Assoc 2011;54(12):1319-1329.
2. Lee SM. Reimbursement of new health technology. Health Policy Forum [serial online] 2015;13(4):69-74. Available from: http://webzine.rihp.re.kr/webzine_201601/a_04_04.html.

Evidence and Values in Healthcare

REVIEW ARTICLE

Evidence and Values in Healthcare 2016 March 2(1): 5-10
ISSN 2384-3594

제한적 의료기술 평가제도

이월숙

한국보건의료연구원

Conditional approval system of health technology

Worlsook Lee

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea

'Conditional approval system of health technology' is a support program for promising research phase technology that didn't accept new health technology in Korea. If it makes a new medical technology assessment is insufficient evidence to determine the safety and effectiveness can not be introduced in the health care market. 'Conditional approval system of health technology' was introduced in 2014, for promising medical technologies that have clinical benefit at the national level. Foreign countries that perform evidence-based health technology assessments to determine the insurance coverage of health technology have similar systems such as the 'Coverage with Evidence Development' of United States, 'Only In Research' of United Kingdom, 'Conditionally Funded Field Evaluation' of Canada. 'Conditional approval system of health technology' is currently being conducted in ten hospitals for three medical technology (Therapeutic Use of Autologous Peripheral Blood Stem Cell in Myocardial Infarction, Autologous Platelet Rich Plasma Application, Irreversible Electroporation for Pancreatic Cancer). 'Conditional approval system of health technology' is expected to greatly contribute to determine the safety and efficacy through the generated evidences in the real world. Therefore, it requires the continued attention and cooperation for the development of the 'Conditional approval system of health technology'.

Key Words: Healthcare technology assessment, Conditional approval system of health technology, Evidence development

서 론

우리나라에 신의료기술 평가제도가 도입된 2007년 5월 이후 2015년 12월 현재까지 총 1,942건의 신의료기술 평가가 신청되었으며, 이중 660여건이 신의료기술로 인정받았다. 신의료기술 평가결과는 기존기술, 조기기술, 연구단계 의료기술 등으로 구분되는데, 신의료기술로 인정되면 보건복지부의 안전성 유효성 고시를 근거로 의료기관에서 시행할 수 있으며, 환자는 급여 또는 비급여를 적용받게 된다. 반면, 연구단계 의료기술은 안전성 또는 유효성이 확인되지 않은 의료기술로 임상현장에 도입할 수 없게 된다.

안전성 또는 유효성에 대한 판단 근거가 다소 부족한 의료기술 중에서 임상 도입시 잠재적 이익이 클 것으로 예상되어 임상현장에서의 도입 필요성이 높은 경우, 신의료기술 평가가

Corresponding author: Worlsook Lee
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegye-ro, Jung-gu, Seoul 04554, Korea
Tel: +82-2-2174-2735, Fax: +82-2-741-7060, E-mail: moonlee@neca.re.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2016

임상현장 진입을 늦추는 장애요인으로 작용한다는 의견이 일부에서 제기되었다. 이에 따라 현존하는 연구결과들을 통해 안전성과 유효성에 대한 결론을 내리는데 있어 불확실성이 존재할 때 이를 다룰 기전에 대한 논의가 시작되었다. 특히 대체기술이 없거나 희귀질환 치료(검사)방법으로 남용의 소지가 없는 의료기술에 대해서는 국가적 차원에서 근거창출 지원책에 대한 필요성이 최근 몇 년 사이 크게 대두되었다. 제한적 의료기술 평가제도는 이러한 사회적 요구를 반영해 근거기반 의사결정체계의 연속선상에서 신의료기술 평가제도를 개선, 보완하기 위해 도입되었다.

근거기반 의사결정체계가 발달한 미국, 영국 등에서도 유망한 의료기술의 사장(死藏)을 예방하고 급여 여부 결정에 도움을 주기 위한 제도들을 일찍부터 도입, 운영하고 있다. 이에 본고에서는 제한적 의료기술 평가제도의 추진경과 및 선험국의 유사제도, 운영 현황 등을 통해 제한적 의료기술 평가제도를 소개하고자 한다.

제한적 의료기술 평가제도 현황

1. 제한적 의료기술 평가제도 추진경과

제한적 의료기술 평가제도는 연구단계 의료기술 가운데 대체치료법이 없거나 희귀질환 치료(검사)법으로서 임상도입이 시급한 유망의료기술의 근거창출을 지원하기 위해 2014년 도입되었다. 2007년 신의료기술 평가제도가 도입된 이후, 신의료기술 평가결과, 시장도입이 불가능한 연구단계 의료기술에 대한 지원방안에 대한 논의는 제도 초기부터 이뤄졌다. 이에 한국보건의료연구원에서는 연구단계 의료기술에 대한 지원체계 구축방안을 본격적으로 마련하기 위해 2010년부터 제한적 의료기술 평가제도(안)을 기획하고, 국내외 유사 사례조사를 시행하는 한편, 관련 자료를 수집 분석하였다. 이후 2013년에는 환자단체, 소비자단체, 보건의료산업계 관계자 등 이해관계자들을 대상으로 의견수렴과정을 거쳤으며, 의료윤리학회 등 관련 학회와의 간담회를 통해 연구적 관점에서 고려할 사항 등을 확인하였다. 이러한 과정들은 '한시적 신의료기술 인정관련 근거창출 관리지침 개발연구'를 통해 발표된 바 있다[1].

한편, 보건복지부에서는 '신의료기술 평가에 관한 규칙' 개정 및 '제한적 의료기술 평가 및 실시에 관한 규정' 제정 등을 통해 제도 도입을 위한 법적 기반을 마련하였다(2014.4.24.). 우선 '신의료기술 평가에 관한 규칙' 제3조제8항제2호에 제한적 의료기술 범주를 신설하였다. 개정된 규정에 따르면 제한적 의료기술은 '안전성이 확보된 의료기술로서 대체기술이 없는 질환이거나 희귀질환의 치료·검사를 위하여 신속히 임상에 도입할 필요가 있어 보건복지부장관이 따로 정하여 고시하는 조건을 충족하는 경우에만 임상에서 사용 가능한 의료기술'이다. 제한적 의료기술 평가 및 실시에 관한 규정에는 제한적 의료기술 실시에 필요한 사항들을 담았다. 이후, '국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙' 별표2의 비급여대상에 제한적 의료기술을 추가하여 임상현장에서 비급여 진료를 가능케 함으로써 관련 법적 기반을 완성하였다(2014.7.1.). 이 같은 법적 기반을 토대로 2014년 9월 23일 1차 제한적 의료기술을 선정, 공표하였다.

2. 국외 유사 제도

제한적 의료기술과 유사한 제도는 미국, 영국, 캐나다, 일본 등에서도 해당 의료기술의 연구결과가 부족하여 급여 여부를 결정하기 어려운 경우 조건부 급여 혹은 비급여 형태로 운영하고 있다. 대표적인 것이 미국의 Coverage with Evidence Development (CED) 프로그램이다. CED는 Center for Medicare & Medicaid Services에서 건강보험 지불에 대한 의사결정을 위해 특정 유망의료기술에 대한 임상시험 등록(registry)이나 임상연구에 참여하는 환자를 대상으로 급여하는 것으로, 2005년에 도입되었다[2]. CED의 목적은 환자와 의사, 정책 입안자들의 의사 결정을 위해 임상근거를 생성하는 것으로[3], 궁극적으로는 메디케어 프로그램의 비용을 절감하는 데 있다[4]. CED는 임상연구 결과만큼이나 프로그램을 적용할 의료기술을 선정하는 것을 중요하게 여긴다. 의료기술 선정 시 고려사항으로는 정부의 규제승인에 필요한 근거를 획득할 수 있어야 하며, 현존하는 의학문헌 내용이 급여여부를 결정하는 데 있어 충분치 않은 경우여야 한다. 또한 잠재적으로 임상적 유용성을 가져야 하며 현존하는 의료기술과 비교 시 의료결과에 실제적인 향상을 가져올 수 있고, 비용 효과적이거나 유의미한 의료비 절감을 가져올 수 있어야 한다[3]. 현재 운영 중인 CED 프로그램의 의료기술은 Amyloid positron emission tomographic, Artificial Hearts 등 19건이다(Table 1) [5].

영국은 2003년에 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)에서 추가적인 연구를 통해 근거를 마련하고 가이드라인을 개발할 수 있도록 Only in Reasearch (OIR)를 도입하였다. OIR은 유망한 의료기술이지만 근거가 충분하지 않은 경우 잘 설계된 연구에서 사용하도록 권고하고, 연구에 포함된 환자에 대해서 급여하는 제도이다[6]. 주제 선정 및 권고는 NICE에서 주관하나 연구수행 및 재평가 의

무는 없다. OIR 주제는 비용효과성, 연구의 실행가능성, 근거 창출가능성 등을 기준으로 선정된다. 연구를 수행하는 곳은 의학연구회(Medical Research Council, MRC)가 대표적인 기관이다. MRC는 영국기업혁신기술부(Department for Business, Inovation and Skills)의 재원을 지원받아 운영되는 공공연구기관으로 대학 및 병원들과 협력하여 기초의학에서부터 임상연구에 이르는 연구를 수행하고 있다[7].

캐나다에서는 근거기반 의사결정을 위한 정보가 충분치 않으면 현장평가(Conditionally Funded Field Evaluation, CFFE)를 수행하도록 권고한다. CFFE는 실제 임상현장(real world)에서 안전성, 효능(efficacy), 효과(effectiveness) 또는 비용효과(cost-effectiveness) 연구를 수행하는 것으로, 평가 목적을 위한 자료수집 참여자 또는 의료기관에 조건부 급여를 적용한다. 연구 수행기간은 대략 1~4년이며, 연구유형은 의사결정에 필요한 근거의 불확실성을 해결하는 차원에서 다양하게 설계된다. 예를 들어 중등도 이상의 질을 갖춘 효능에 대한 근거가 부족한 경우에는 무작위 임상시험 연구가 추천되는 반면, 실제 임상 현장의 안전성과 유효성에 대한 근거가 필요한 경우에는 전향적 관찰연구로 설계될 수 있다[8]. Levin 등[6]은 CED 증가에 따라 CFFE는 연구 및 보건의료전문가 집단에서 수용할 만한 방법론적 엄격성을 지녀야 하고 의사결정과 관련성이 있어야 하며, 정확한 시일 내에 완결되어야 한다고 제언하였다. Goeree 등[8]도 CFFE의 도전과제로 연구비(funding), 시의적절성(timing), 엄격한 연구수행(research conduct)을 들며, 시간적 제약으로 인해 연구로서 과학적 엄격성이 손상될 수 있음에 대한 우려를 표했다.

일본은 의료기술평가제도가 크게 발전하지 않았으나, 보험 급여의 대상 여부에 대한 평가가 필요한 의료기술에 대해 2006년 선진의료제도를 도입하였다. 일정 수준의 시설기준을 갖춘 의료기관에서 신고를 통해 시행할 수 있으며 보험진료와 병용 가능하다. 2016년 2월 현재 117종류가 운영 중이며, 선진의료에 관한 비용 이외의 일반 치료와 공통되는 부분(진찰, 검사, 투약, 입원료 등)은 일반 보험진료로 인정된다[9].

Table 1. Coverage with evidence development

1. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant for MDS
2. Amyloid PET
3. Artificial Hearts
4. Autologous Platelet-rich Plasma
5. Cochlear Implantation
6. CPAP For Obstructive Sleep Apnea
7. Extracorporeal Photopheresis for Bronchiolitis Obliterans Syndrome Following Lung Transplant
8. FDG PET and Other Neuroimaging Devices for Dementia
9. Home Oxygen for COPD
10. Home Oxygen for Cluster Headache
11. Magnetic Resonance Angiography and Magnetic Resonance Imaging
12. NaF-18 PET for Bone Metastasis
13. Off-label use of Colorectal Cancer Drugs
14. Percutaneous Image-guided Lumbar Decompression for Lumbar Spinal Stenosis
15. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure (LAAC)
16. Pharmacogenomic Testing for Warfarin Response
17. TENS for chronic low back pain
18. Transcatheter Aortic Valve Replacement
19. Transcatheter Mitral Valve Repair

MDS, myelodysplastic syndromes; PET, positron emission tomographic; CPAP, continuous positive airway pressure; FDG, 18 fluoro-2-deoxyglucose; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation.

3. 제한적 의료기술 평가제도 운영 현황

제한적 의료기술은 의료기관에서 일정기간 동안 비급여 진료를 시행하고, 해당 진료를 받은 환자가 임상연구에 참여하는 형식으로 임상진료와 임상연구가 혼합된 형태이다. 임상시험 연구의 경우, 제약회사, 의료기기업체 등 의뢰자(스폰서)가 연구비를 전액 지원함으로써 환자가 부담해야 하는 비용이 없는 대신, 제한적 의료기술 평가제도는 국가 차원에서 비급여 진료를 허용하고, 일부 연구비에 대해 지원하는 방식으로 운영된다. 이는 제한적 의료기술의 특성상 희귀질환 등으로 수요가 많지 않음에 따른 산업계의 투자유인이 높지 않아 의뢰자 주도 임상시험이 요원하기 때문이다.

제한적 의료기술 평가절차는 신청공고(보건복지부), 제한적 의료기술 및 실시기관 선정(신의료기술평가위원회), 제한적 의료기술 평가결과 고시(보건복지부), 제한적 의료기술 수행(실시기관), 과정관리(점검), 결과보고(실시기관) 등으로 진행된다(Fig. 1). 선정대상은 제한적 의료기술 평가제도의 취지에 따라 신의료기술 평가를 통해 연구단계기술 II-b (대체기술이 없거나, 희귀질환으로 치료[검사]법으로 남용의 소지가 없는 의료기술로 임상지원이나 시급한 임상도입이 필요하다고 판단되는 경우)로 평가된 의료기술만을 포함한다. 2016년 1월 현재 연구단계기술 II-b는 이식형 우심실 보조장치 치료술, 저항성 고혈압 환자에서의 카테터를 이용한 신장신경차단술, 식품알레르겐 면역요법 등 13종류이다(Table 2). 이들 연구단계기술 II-b를 보건복지부에서 신청공고하면 시행하고자 하는 의료기관과 실시책임의사는 신청공고에 따라 신청 접수하면 된다. 접수된 신청서는 제한적 의료기술 소위원회의 심사를 거쳐 신의

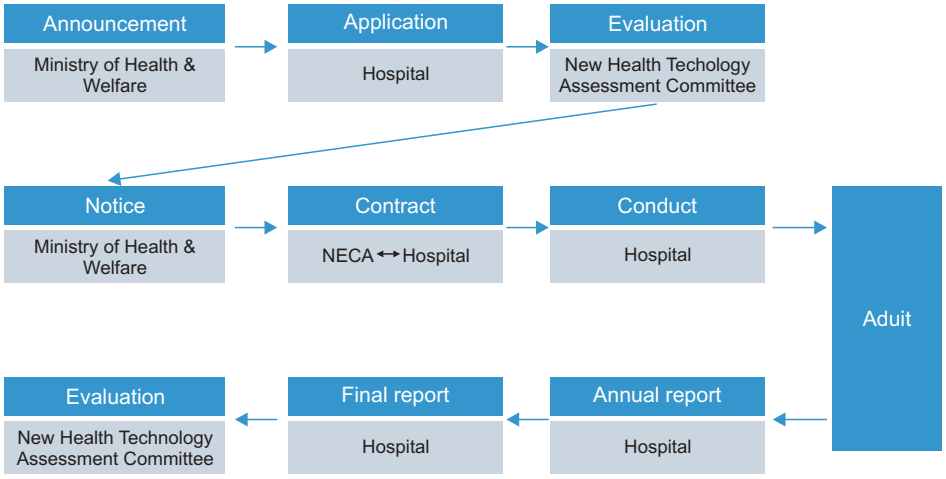

Fig. 1. Process of the conditional approval system of health technology. NECA, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency.

Table 2. Research-phase technology classification: II-b

1. Food Allergen Immunotherapy, Oral
2. Autologous Stem Cell Treatment for Diabetic limb ischemia patients
3. Irreversible Electroporation for Liver Cancer patients
4. Therapeutic Use of Autologous Bone Marrow Stem Cell in Ischemic Heart Disease
5. Autologous Blood or Autologous Serum Intramuscular Injection Therapy
6. Platelet drug response assay using TEG Platelet Mapping System
7. Implantable continuous flow right ventricular assist device treatment
8. Intravitreal autologous platelet concentrate injection
9. Catheter-based Renal denervation in patients with Resistant Hypertension
10. C-11-Methionine PET, C-11-Methionine PET/CT
11. Autologous Bone Marrow Stem Cell Treatment in Musculoskeletal Disease
12. Wide-field scanning laser ophthalmoscopy in retinal disease
13. CD4 lymphocyte activity [Bioluminescent assay]

TEG, thromboelastography; PET, positron emission tomographic; CT, computed tomographic.

Table 3. Conditional approval system of health technology

Health technology	Hospital
Therapeutic use of autologous peripheral blood stem cell in myocardial infarction	■ Seoul National University Hospital ■ Severance Hospital ■ Seoul St. Mary's Hospital
Autologous platelet rich plasma application	■ CHA Bundang Medical Center ■ Seoul St. Mary's Hospital ■ Samsung Medical Center ■ Chosun University Hospital ■ Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital
Irreversible electroporation for pancreatic cancer	■ Severance Hospital ■ Seoul St. Mary's Hospital

료기술평가위원회에서 최종 승인하는 절차를 밟게 된다. 이후, 보건복지부에서 제한적 의료기술명, 사용목적, 사용대상, 시술방법, 시술기간, 실시기관 및 실시책임의사를 고시한다. 실시기관에서는 고시를 바탕으로 진료와 연구를 수행한 후 그 결과를 신의료기술평가위원회에 보고하면 된다. 연구결과는 신의료기술 평가 시 근거자료로 활용된다.

현재 제한적 의료기술로 고시된 의료기술은 '심근경색증에서의 자가 말초혈액 줄기세포치료술', '혈소판 풍부 혈장치료술', '췌장암에서의 비가역적 전기천공술' 등 3개이다(Table 3). 심근경색증에서의 자가 말초혈액 줄기세포치료술은 3개 병원(서울대학교병원, 서울성모병원, 세브란스병원)에서, 혈소판 풍부 혈장치료술은 5개 병원(강남성심병원, 분당차병원, 삼성서울병원, 서울성모병원, 조선대학교병원)에서 2014년 10월 1일부터 시작되어 2017년 9월 30일까지 시술 가능하다. 시술기간이 종료되면 임상현장에서의 적용이 제한되며, 시술 후 안전성과 유효성을 확인하기 위한 추적관찰기간 6개월을 포함한 연구결과를 보고하여야 한다. 췌장암에서의 비가역적 전기천공술은 2개 병원(서울성모병원, 세브란스병원)에서 2015년 9월 1일부터 2018년 8월 31일까지 시행되며 추적관찰기간은 앞선 2개 의료기술과 동일하게 6개월이다.

2016년 1월 현재 의료기술별 목표 환자 수 대비 등록률은 심근경색증에서의 자가 말초혈액 줄기세포치료술은 2.8%, 혈소판 풍부 혈장치료술은 32.9%, 비가역적 전기천공술은 1%이다. 시술기간을 고려할 때 심근경색증에서의 자가 말초혈액 줄기세포치료술의 등록률이 매우 저조한 실정이다. 이와 관련 실

시기관에서는 환자가 100% 치료비를 부담해야 하는 '비급여 정책'이 환자등록에 있어 가장 큰 장애요인이라고 밝혔다. 또한 근거창출을 위해 시술 이후 시행되는 추적관찰의 경우 중도탈락 요인으로 작용하는 것으로 나타났다. 이는 미국의 CED에서 추적관찰에 있어 엄격한 window period가 환자 등록의 장애요인으로 지적한 것과 유사하다[10]. 근거창출을 위한 임상연구에서 환자모집은 임상연구의 성패를 좌우하는 중요한 요소인 만큼 환자모집 방안 및 중도탈락 방지를 위한 대책이 필요하다. 앞서 국외 유사제도를 통해 살펴본 것과 같이, 선험국들 대부분이 비급여가 아닌 급여형태로 운영되는 것에 비추어 볼 때 우리나라에서도 '조건부 급여' 형태로 운영된다면 환자등록으로 인한 문제는 감소할 것으로 보인다. 급여로의 전환은 환자등록을 원활히 할 뿐 아니라, 연구유형을 무작위 임상연구 수준으로 끌어올릴 수 있는 방편이 되어 근거수준 향상에도 도움이 될 것이다.

결론 및 제언

신의료기술 평가제도는 국민의 건강권 보호와 의료기술의 발전을 촉진하기 위해 도입되었다. 제한적 의료기술 평가제도도 동일한 맥락에서 환자에게는 대체 불가한 의료기술에 대한 진료받을 기회를 제공하고 의료기술은 제한적이나마 의료시장에 진입함으로써 유망 의료기술의 발전에 기여하기 위한 정책이다. 아직은 제도 도입 초기인 만큼 그 결과를 예측하기에는 어려움이 있으나, 실제 적용해야 할 우리나라 보건의료시스템 안에서 이뤄지는 측면에서 그 결과가 유효성을 판단하는데 크게 기여할 것으로 기대된다. 이를 위해 제한적 의료기술 선정 시 근거창출의 실행가능성 및 결과보고에 따른 시의적절성 등에 대한 충분한 검토가 선행되어야 할 것이다.

국민의 건강권 보호와 의료기술 발전을 위해서는 제한적 의료기술 평가제도와 같이 임상적 요구가 있고, 발전 가능성이 있는 의료기술에 대한 지원이 보다 확대되어야 할 것이다. 지난해부터 한국보건산업진흥원과 협력하여 진행되고 있는 신의료기술수반 의료기기 시장진출 지원 사업의 재원을 확대하고, 제한적 의료기술 평가제도의 후보군을 연구단계기술 II-b로 제한하기보다는 보다 객관적이고 타당한 기준을 마련하여 신의료기술 평가 당시부터 적용한다면 제한적 의료기술 평가절차에 소요되는 시간과 비용을 줄일 수 있을 것이다.

마지막으로, 제한적 의료기술 평가제도가 근거기반 의사결정에 도움이 되는 결과를 도출하기 위해서는 정부, 실시기관 연구진, 이해관계자들, 정책적 지원을 담당하는 한국보건의료연구원이 "환자의 진료기회 부여와 근거창출"이라는 목표를 잊지 않고 보다 적극적으로 협력할 것을 제안한다.

REFERENCES

1. Shin C, Lee M, Ahn J, Lee S, Park J, Joo Y, et al. Evidence development of clinical management guide for temporary approval of new health technology. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2013.
2. Tunis SR, Pearson SD. Coverage options for promising technologies: Medicare's 'coverage with evidence development'. Health Aff (Millwood) 2006;25:1218-1230.
3. Trueman P, Grainger DL, Downs KE. Coverage with evidence development: applications and issues. Int J Technol Assess Health Care 2010;26(1):79-85.
4. American Society of Clinical Oncology. Medicare's coverage with evidence development: a policy-making tool in evolution. J Oncol Pract 2007;3(6):296-301.
5. Centers for Medicare & Medicaid Services. Coverage with evidence development [Homepage on the internet]. Baltimore: CMS.gov; 2015 [cited 2016 Mar 10]. Available from: http://www.cms.gov/Medicare/Coverage/Coverage-with-Evidence-Development/index.html
6. Levin L, Goeree R, Levine M, Krahn M, Easty T, Brown A, et al. Coverage with evidence development: the Ontario experience. Int J Technol Assess Health Care 2011;27:159-168.
7. The University of York. Uncertainly, Evidence and irrecoverable costs: informing approval, pricing and research decisions for health technologies [Homepage on the Internet]. York: The University of York; 2011 [cited 2016 Mar 10]. Available from: http://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/researchpapers/CHERP69_Informing_approval_pricing_and_research_decisions_for_health_technologies.pdf
8. Goeree R, Chandra K, Tarride JE, O'Reilly D, Xie F, Bowen J, et al. Conditionally funded field evaluations: PATHs coverage with evidence development program for Ontario. Value Health 2010;13 Suppl 1:S8-11.

9. Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. For an overview of advanced medical, Tokyo [Homepage on the Internet]. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare [cited 2016 Mar 9]. Avaiable from: http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryouhoken/sensiniryo/index.html
10. Foster NL, Mottola K, Hoffman JM. Coverage with evidence development: what to consider. JAMA Neurol 2014;71:399-400.

Evidence and Values in Healthcare

ORIGINAL ARTICLE

Evidence and Values in Healthcare 2016 March 2(1): 11-16
ISSN 2384-3594

열희석법, 온도증감법을 이용한 혈로 혈류량 측정술: 체계적 문헌고찰

김진형[1,2], 조선영[1], 최원정[1], 김석현[1]

[1]한국보건의료연구원, [2]연세대학교 대학원 보건학과

Measurement of vascular access flow using thermodilution or temperature gradient methods: a systematic review

Jin-Hyeong Kim[1,2], Sunyoug Jo[1], Won Jung Choi[1], Seok Hyun Kim[1]

[1]National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, [2]Department of Public Health, Graduate School, Yonsei University, Seoul, Korea

Objectives: To determine the safety and effectiveness of measurement of vascular access flow using thermodilution or temperature gradient methods.
Methods: Database search was performed in 8 Korea databases, Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE and Cochrane Library until May 4th, 2015. 10 diagnostic evaluation studies were selected. Quality assessment and data extraction were performed by two reviewers.
Results: These methods are a noninvasive test using by blood temperature monitoring module of hemodialysis machine. It doesn't affect direct harm to patients as it conducted. The measurement accuracy was reported in 9 studies. These methods are valid methods to estimate flow vascular access, because these methods showed good agreement and correlation with reference/comparator. The clinical influence was reported in 1 study. Receiver operating characteristic curve analyses confirmed flow measurement to be a useful predictor of fistula failure.
Conclusion: The agreement and correlation between these methods and reference/comparator is affordable. When used for surveillance to vascular stenosis or vascular access failure, these methods are useful to monitor vascular access flow trend with hemodialysis patient.

Key Words: Thermodilution, Temperature gradient, Vascular access surveillance, Vascular access flow

서 론

혈전증은 혈액투석 환자에서 혈관통로 기능부전(fistula loss)의 주요 원인이 되고, 낮은 혈류량(access flow)은 이를 더욱 야기시킨다. 따라서 혈액투석 환자에서의 혈로 혈류량을 측정하는 방법은 혈류량을 모니터링 하는 측면으로 발전하고 있다[1].

혈로를 모니터링 하는 방법으로는 진찰, 투석 중 정맥압의

Corresponding author: Seok Hyun Kim
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegye-ro, Jung-gu, Seoul 04554, Korea
Tel: +82-2-2174-2850, Fax: +82-2-747-4916, E-mail: shkim@neca.re.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2016

측정, 요소 재순환율 측정(urea recirculation ratio), 투석 적절도 측정(Kt/Vurea, urea reduction ratio), 동정맥루 조영술(angiography), 자기공명 혈관조영술, 외부 초음파나 혈관 내 초음파(intraultrasonography)로 영상을 얻는 방법 등으로 혈류 속도를 반영하는 방법과 혈류량을 기초로 한 초음파 희석법(ultrasound dilution technique), 도플러 초음파(doppler ultrasonography), 이차원 위상 대조 자기공명영상(2-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging) 등 혈류량을 직접적으로 측정하는 방법이 있다[2].

열희석법 또는 온도증감법을 이용한 혈로 혈류량 측정술은 대류(convention)와 확산(diffusion)을 기본원리로 투석액과 혈액 사이의 농도 차이를 이용한 혈중 노폐물(요독)과 혈장 내의 과잉수분의 제거가 기본 원리이다. Blood temperature monitor (BTM)은 투석이 진행되는 동안 투석액의 온도를 조절하여 환자의 체온을 일정하게 유지하여 줌으로써 환자의 체온 상승을 방지하여 투석중의 저혈압을 예방하는 데 도움을 줄 수 있는 기능이다. 기기의 동정맥 측정 헤드 아래에 온도 센서가 있어 동맥측 온도와 정맥측 온도를 측정한다. 측정된 정맥 온도, 동맥 온도, 심부체온값을 이용하여 재순환(access recirculation) 비율을 계산하고 이를 근거로 환자의 심부 체온을 알게 된다. 환자의 체온이 상승하면 투석액의 온도를 내려 체온이 일정하게 유지되도록 한다[3].

이 연구에서는 말기 신부전으로 혈액투석을 받는 환자를 대상으로 혈로의 확보와 혈로의 협착 여부 확인을 위한 감시 목적으로 시행하는 열희석법 또는 온도증감법을 이용한 혈로 혈류량 측정술의 안전성과 유효성 여부를 체계적으로 고찰해 관련 분야의 임상 전문가와 환자들의 의사결정에 도움이 되는 객관적인 근거를 제공하고자 한다.

방 법

이 연구는 체계적 문헌고찰 방법으로 수행되었으며, 연구의 전 과정에서 총 7명(신장내과 4인, 영상의학과 2인, 예방의학과 1인)의 임상 전문가들에게 자문을 받았다.

1. Patient, index tests, comparison, outcomes의 선정

임상 전문가들과의 논의를 통해 patient, index tests, comparison, outcomes (PICO)를 선정하였다. 대상 환자는 만성신부전 환자로서 혈액투석을 하는 환자로 하였다. 중재검사는 열희석법, 온도증감법을 이용한 혈로 혈류량 측정술로 참고/비교검사는 초음파 희석법, 혈관조영술, 듀플렉스 초음파검사, 정맥압(동적 정맥압, 정적 정맥압), 임상 증상으로 하였다. 의료결과로 안전성과 유효성을 보았으며 측정정확성, 진단정확성, 의료결과에의 영향을 보았다. 측정정확성으로는 참고/비교검사와의 상관성 및 일치도, 의료결과에의 영향에는 협착발견율, 혈관성형술 시행률, 혈전발생률, 혈로생존율, 혈로손실률, 이차 혈로 개존율, 혈로 생존 및 손실 예측을 보고자 하였다.

2. 문헌검색

문헌검색은 KoreaMed를 포함한 8개 국내 데이터 베이스와 Ovid-MEDLINE, EMBASE 및 Cochrane Library를 포함한 국외 데이터베이스를 이용하여 2015년 5월 4일 최종검색을 완료하였다. 검색어는 renal insufficiency, renal failure, hemodialysis 등의 만성신부전 환자로서 혈액투석을 하는 환자를 포함할 수 있도록 하였고, thermodilution, temperature gradient 등의 열희석법 또는 온도증감법을 이용한 혈로 혈류량 측정술 관련 검색어를 조합하여 관련 문헌이 포함될 수 있도록 검색하였다(Table 1).

3. 문헌선택

문헌검색 전략을 통해 일차 검색된 867편의 문헌에서 중복 검색된 문헌 328편을 제외한 후 539편의 문헌을 대상으로 문헌의 선택기준과 배제기준에 따라 평가에 적합한 문헌을 선택하였다. 문헌의 선택기준은 만성신부전 혈액투석환자를 대상으로 한 연구, 열희석법 또는 온도증감법을 이용한 혈로 혈류량 측정술이 수행된 연구, 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구였다. 문헌의 배제기준은 동물실험 및 전임상시험 연구, 원저가 아닌 연구, 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구, 회색문헌 또는 증례보고였다. 문헌의 선택과 배제 기준에 따라 1차적으로 초록을 중심으로 2명의 평가자가 각각 독립적으로 문헌선택을 수행하였다. 초록의 내용만으로 문헌선택이 애매한 경우는 전문을 찾는 방법을 택하였다. 평가자간 이견을 보이는 경우는 모두 평가자 회의를 통해 합의 후 조정하였다. 최종적으로 평가에 포함된 문헌은 모두 국외문헌으로 진단법 평가연구 10편이었다(Fig. 1).

4. 문헌의 질 평가

선택된 문헌의 질 평가 도구로는 영국 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)의 'Methodology Checklist' (2004년 3월)를 채택하였다[4]. SIGN의 질 평가 도구는 원래 체계적 문헌고찰, 무작위 임상시험, 코호트 연구,

Table 1. Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE search strategy

	No.	Search terms	Ovid-MEDLINE	Ovid-EMBASE
Patient	1	exp renal insufficiency, chronic/	88,167	53,311
	2	chronic renal insufficiency.mp	4,440	5,256
	3	exp chronic kidney failure/	81,047	53,311
	4	chronic renal failure.mp	21,971	26,890
	5	chronic kidney insufficiency.mp	200	180
	6	exp renal dialysis/	96,837	137,338
	7	extracorporeal dialys?s.mp	171	175
	8	Hemodialys?s.mp	52,476	101,531
	9	haemodialys?s.mp	12,521	15,531
Patient total	10	OR / 1~8	163,286	189,738
Index test	11	thermodilution.mp	4,676	5,706
	12	thermal dilution.mp	208	188
	13	temperature gradient$.mp	3,402	3,311
	14	blood temperature.mp	561	651
	15	((access adj1 flow) and (surveillance or monitor* or method* or technique*)).mp	198	281
	16	((access blood flow) and (surveillance or monitor* or method* or technique*)).mp	130	164
	17	access blood flow rate$.mp	26	33
	18	OR / 11~17	8,953	10,053
Index total	19	10 AND 18	355	512
Total			355	512

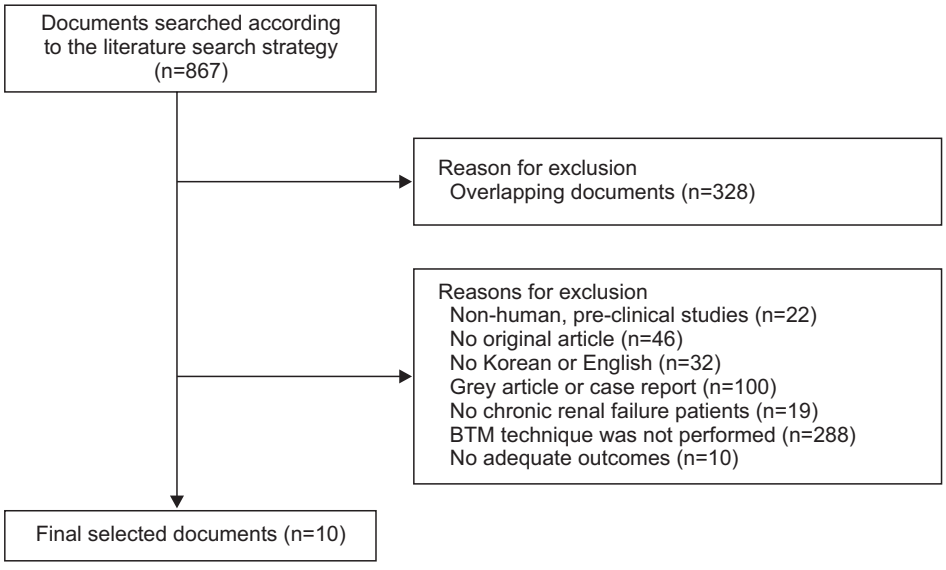

Fig. 1. Diagram on literature selection process. BTM, blood temperature monitor.

환자-대조군 연구, 진단법 평가 및 경제성 평가연구로 구분되어 있으나, 의료기술평가에서는 대부분의 문헌들이 유사실험연구 또는 준실험 연구(quasi-experimental studies)와 비교관찰 연구(observational study)이기 때문에 SIGN과 협의 하에 일부 수정된 도구를 사용하였다. 동 연구에 포함된 문헌들의 연구 유형별 질 평가 결과 근거수준은 2+가 5편[5-9], 2++

가 5편[3,10-13]이었다.

5. 자료추출 및 결과기술

동 연구에 포함된 문헌이 하나의 유형으로만 한정되지 않아 자료추출과정은 여러 차례 반복되었다. 평가에 필요한 모든 자료를 추출하기 위하여 우선 기본 서식을 작성하여 임상 전문가의 자문을 구하였다. 열희석법, 온도증감법을 이용한 혈로 혈류량 측정술은 침습적인 검사가 아니므로 안전성 평가가 필요한 부분은 아니라는 의견이었다. 이에 따라 동 과정에서 문헌에 기술된 공통된 내용을 중심으로 결과에 영향을 주는 연구대상의 특성 및 필수적으로 추출되어야 하는 유효성에 대한 자료만 추출하였다.

결 과

1. 안전성 결과

열희석법, 온도증감법을 이용한 혈로 혈류량 측정술은 만성신부전 환자로서 혈액투석을 하는 환자를 대상으로 혈액투석기의 BTM 모듈을 이용하여 비침습적으로 검사하는 방법으로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않아, 동 검사의 안전성을 혈액투석기의 초음파 흐름 희석 감지기(sensor)를 이용하여 수행하는 기존의 초음파 희석법을 이용한 혈로 혈류량 측정술과 유사한 것으로 평가하였다.

Table 2. The agreement between index texts reference/comparator in the selected 5 studies

Author (yr)	Subject (n)	Reference/ comparator	Bias (mL/min)	SD (mL/min)	UL	LL	ICC	P-value
Thermodilution technique								
Badr (2014) [10]	HD patients AVF (23), AVG (1)	Ultrasound dilution	–19	108	250	–287	0.991	-
Fontseré (2013) [6]	HD patients (64)	Duplex ultrasound	47.6	377	783	–687	0.935	0.00
	IAVF (54)		54.6	10.6	847	–738	0.923	0.00
	PTFE (10)		10.2	139.2	281	–261	0.992	0.00
Fontseré (2012) [7]	HD patients* AVF (27), AVG (4)	Ultrasound dilution	103.7†	-	845	–638	-	-
Fontseré (2011) [11]	HD patients AVF (42), AVG (8)	Ultrasound dilution	73.2‡	-	497.2	350.6	-	-
Temperature gradient technique								
Wijnen (2007) [9]	HD patients AVF (22), AVG (13)	Ultrasound dilution	-	-	277	2	-	-

HD, hemodialysis; AVF, arteriovenous fistula; AVG, arteriovenous graft; ICC, Intraclass correlation coefficient; IVAF, Internal arteriovenous fistula; LL, lower limit of agreement; PTFE, polytetrafluoroethylene; Qb, pump flow; SD, standard deviation; UL, upper limit of agreement (95% confidence interval).
*High flux HD Qb 300 mL/min; †Lin's coefficient 0.78, ‡Lin's coefficient 0.89.

Table 3. The coefficient of determination in the selected 5 studies

Author (yr)	Subject (n)	Reference/comparator	R^2	P-value
Thermodilution technique				
Guedes Marques (2015) [5]	HD patients (50)	Duplex ultrasound	0.725	-
Badr (2014) [10]	HD patients AVF (23), AVG (1)	Ultrasound dilution	0.89	<0.0001
Wijnen (2006) [3]	HD patients AVF (26), AVG (14)	Ultrasound dilution	0.79	-
Schneditz (1999) [13]	HD patients AVF (6), AVG (12)	Ultrasound dilution	0.84	NS
Temperature gradient technique				
Wijnen (2007) [9]	HD patients AVF (22), AVG (13)	Ultrasound dilution	0.930	<.05

HD, hemodialysis; AVF, arteriovenous fistula; AVG, arteriovenous graft; NS, not significant.

Table 4. The coefficient of coefficient in the selected 3 studies

Author (yr)	Subject (n)	Reference/comparator	r	P-value
Thermodilution technique				
Eloot (2010) [12]	HD patients (20)	Ultrasound dilution	0.881	<0.001
	<1,700 mL/min (13)	Ultrasound dilution	0.963	<0.001
Wijnen (2006) [3]	HD patients AVF (26), AVG (14)	Ultrasound dilution	0.89	-
Temperature gradient technique				
Wijnen (2007) [9]	HD patients AVF (22), AVG (13)	Ultrasound dilution	0.964	<0.05

HD, hemodialysis; AVF, arteriovenous fistula; AVG, arteriovenous graft.

2. 유효성 결과

유효성은 측정정확성(일치도, 상관성), 진단정확성, 의료결과에의 영향으로 구분하여 평가하기로 하였다. 그러나 진단정확성을 평가할만한 문헌은 확인되지 않았다. 측정정확성으로 일치도는 Bland-Altman 분석과 급내상관계수(intraclass correlation coefficient)로 판단하였다. Bland-Altman 분석 결과를 통해 두 측정치 간 차이의 평균 값(bias) 및 표준편차(standard deviation [SD], precision)가 각각 허용한계에 포함되는지를 확인하였다. Bland-Altman 분석에서는 허용한계를 bias±2SD로 산출하며, 이 범위가 임상적으로 허용할 수 있을 때 두 측정방법이 서로 일치하며, 호환성이 있다고 해석한다[14]. 급내상관계수는 반복성과 재현성을 평가하는데 주로 사용되는 신뢰성 지표(index of reliability)로, 이 계수는 0 (전혀 일치하지 않음)에서 1 (완벽하게 일치함) 사이의 값을 갖는다.

1) 측정정확성

측정정확성은 참고/비교검사와의 일치도, 상관성으로 평가하였다. 측정정확성은 총 9편의 문헌을 통해 평가하였다. 일치도는 5편의 문헌에서 보고하였으며, 두 방법의 측정치 간 차이의 평균 값인 bias와 SD로 제시하였다. 열희석법의 참고/비교검사(초음파 희석법, 듀프렉스 초음파검사)와의 일치도는 bias –19~103.7 mL/min, SD 106~377 mL/min 이었다[6,7,10,11]. 온도증감법의 참고/비교검사(초음파 희석법)와의 일치도는 일치의 한계 2~27 mL/min을 보고하였다 (Table 2) [9].

상관성은 6편의 문헌을 통해 평가되었다. 결정계수(R^2)는 5편의 문헌에서 보고하였다. 열희석법의 참고/비교검사(초음파 희석법, 듀플렉스 초음파검사)와의 결정계수는 0.728~0.89 [3,5,9,10,13], 온도증감법의 참고/비교검사(초음파 희석법)와의 결정계수는 0.930으로 보고하였다(Table 3) [9]. 상관계수(r)는 3편의 문헌에서 보고하였다. 열희석법의 참고/비교검사(초음파 희석법)와의 상관계수는 0.881~0.963 [3,9,12], 온도증감법의 참고/비교검사(초음파 희석법)와의 상관계수는 0.964를 보고하였다(Table 4) [9].

2) 의료결과에의 영향

의료결과에의 영향으로 혈로 생존 및 손실 예측은 열희석법을 이용한 혈로 혈류량 측정술을 시행한 1편의 문헌에서 보고하였다. 혈관통로기능 부전(fistula failure) 예측변수로서 fistula flow와 access resistance를 측정하였다. 참고/비교기준은 임상증상이며, fistula flow 〈576 mL/min 일 때, 민감도 89%, 특이도 81%, 양성우도비 4.75, 음성우도비 0.14였으며, access resistance는 투석 후 1시간 일 때 receiver operating characteristic (ROC) 0.877 (95% confidence interval [CI] 0.794~0.960), 민감도 81%, 특이도 84%, 양성우도비 5.15, 음성우도비 0.22를 보고하였다[8].

결론 및 고찰

열희석법, 온도증감법을 이용한 혈로 혈류량 측정술은 말기신부전으로 혈액투석을 받는 환자를 대상으로 혈로의 확보와 혈로의 협착 여부 확인을 위한 감시 목적으로 혈로 혈류량을 측정하는 기술이다. 체계적 문헌고찰 방법에 의해 동 기술의 안전성 및 유효성을 평가하였으며, 평가에 선택된 문헌은 진단법 평가연구로 총 10편이었다. 동 기술의 안전성은 기존의 초음파 희석법을 이용한 혈로 혈류량 측정술과 유사한 것으로 평가하였다. 유효성 결과, 동 검사의 일치도는 혈로의 확보와 협착 여부를 감별하는 목적으로 수용 가능한 수준이었다. 측정정확성은 기존 검사와의 상관성이 우수하므로, 동 검사는 환자의 혈로 혈류량 추이(trend)를 감시하는데 있어 임상적 유용성이 있음을 확인할 수 있었다.

이상과 같이 문헌적 근거를 토대로 열희석법, 온도증감법을 이용한 혈로 혈류량 측정술은 말기신부전 환자로서 혈액투석

을 하는 환자를 대상으로 혈로의 확보와 혈로의 협착 여부 확인을 위한 감시에 안전성 및 유효성이 있는 검사라고 평가하였다.

ACKNOWLEDGEMENTS

본고는 2014년 '보건복지부 신의료기술평가사업'(과제번호: nHTA-2015-37)의 자금지원을 받았으며 보고서 중 일부 내용을 요약 정리한 것이다.

REFERENCES

1. Schneditz D, Kaufman AM, Levin N. Surveillance of access function by the blood temperature monitor. Semin Dial 2003;16(6):483-487.
2. Nissenson AR, Fine RN. Dialysis therapy. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc; 2002.
3. Wijnen E, Essers S, van Meijel G, Kooman JP, Tordoir J, Leunissen KM, et al. Comparison between two on-line reversed line position hemodialysis vascular access flow measurement techniques: saline dilution and thermodilution. ASAIO J 2006;52(4):410-415.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook [Homepage on the Internet]. Edinburgh: SIGN; 2004 [updated 2004 Mar; cited 2015 Jun 8]. Available from: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50annexc.pdf
5. Guedes Marques M, Ibeas J, Botelho C, Maia P, Ponce P. Doppler ultrasound: a powerful tool for vascular access surveillance. Semin Dial 2015;28(2):206-210.
6. Fontseré N, Mestres G, Barrufet M, Burrel M, Vera M, Arias M, et al. Practical utility of thermodilution versus doppler ultrasound to measure hemodialysis blood access flow. Nefrologia 2013;33(3):325-332.
7. Fontseré N, Maduell F, Blasco M, Vera M, Arias M, Mestres G, et al. Thermodilution versus saline dilution method for vascular access blood flow measurement in high-flux and on-line hemodiafiltration. J Vasc Access 2012;13:482-489.
8. Treacy PJ, Ragg JL, Snelling P, Lawton P, Lammi H. Prediction of failure of native arteriovenous fistulas using 'on-line' fistula flow measurements. Nephrology (Carlton) 2005;10(2):136-141.
9. Wijnen E, van der Sande FM, Kooman JP, de Graaf T, Tordoir JH, Leunissen KM, et al. Measurement of hemodialysis vascular access flow using extracorporeal temperature gradients. Kidney Int 2007;72(6):736-741.
10. Badr B, Bories P, Marais R, Frat B, Seigneuric B, Longlune N, et al. Transonic, thermodilution, or ionic dialysance to manage vascular access: which method is best? Hemodial Int 2014;18(1):127-135.
11. Fontseré N, Blasco M, Maduell F, Vera M, Arias-Guillen M, Herranz S, et al. Practical utility of on-line clearance and blood temperature monitors as noninvasive techniques to measure hemodialysis blood access flow. Blood Purif 2011;31:1-8.
12. Eloot S, Dhondt A, Hoeben H, Vanholder R. Comparison of different methods to assess fistula flow. Blood Purif 2010;30(2):89-95.
13. Schneditz D, Wang E, Levin NW. Validation of haemodialysis recirculation and access blood flow measured by thermodilution. Nephrol Dial Transplant 1999;14(2):376-383.
14. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986;1(8476):307-310.

Evidence and Values in Healthcare

ORIGINAL ARTICLE

Evidence and Values in Healthcare 2016 March 2(1): 17-23
ISSN 2384-3594

바구니 모양의 도관을 이용한 자궁 내 태아 흉강-양막강 단락술: 체계적 문헌고찰

윤진희, 조선영, 설아람, 김석현

한국보건의료연구원

In-utero fetal thoraco-amniotic shunt operation using basket-shaped catheter: a systematic review

Jin Hee Yoon, Sun Young Jo, Ah Ram Sul, Seok Hyun Kim

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea

Objectives: To determine the safety and effectiveness of thoraco-amniotic shunt operation using basket-shaped catheter in fetuses with chest lesions.
Methods: Database search was performed in 8 Korean databases, Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE and Cochrane Library. Related articles were selected if thoraco-amniotic shunt operation with basket-shaped catheter after thoracocentesis was carried out due to fluid retention. Article selection and quality assessment were performed by two reviewers.
Results: Out of 657 articles selected, 3 papers were included in final assessment. There was no intervention-related death and were reported intervention-related complications such as placental bleeding (67%), polyhydramnios (30%~55%), pregnancy-induced hypertension (4.2%), mirror syndrome (12.5%) and catheter obstruction/displacement (67%~38%/5~20%). In one comparative study, shunts were inserted into 15 fetuses, of whom 6 neonates (40%) died, whereas of 13 fetuses with serial thoracocentesis, 5 (38.5%) died in utero and 3 neonates (23.1%) died. In two single-arm studies, the perinatal survival rate were 75%~100%.
Conclusion: Thoraco-amniotic shunt operation with a basket-shaped catheter is associated with favorable outcome compared with serial thoracocentesis and should be considered as a safe and effective procedure for drainage of chest fluid.

Key Words: Thoracoamniotic shunt, Fetal therapies, Basket-shaped catheter

서 론

초음파를 이용한 산전 진단기술이 발전함에 따라 태아의 선천성 질환이나 기형의 조기 발견 빈도가 늘어나고 있으며, 이에 발맞춰 태아치료 및 관리 양상도 발전하고 있다. 태아 기형의 자궁 내 자연경과는 크게 세 가지로 구분할 수 있는데, 분만 전 자궁 내에서 자연 소멸되는 경우, 태아기형이 존재하지만, 자궁 내에서 태아에 특별한 문제가 되지 않아 분만 후 치료가

Corresponding author: Seok Hyun Kim
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegye-ro, Jung-gu, Seoul 04554, Korea
Tel: +82-2-2174-2850, Fax: +82-2-2174-7060, E-mail: shkim@neca.re.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2016

가능한 경우, 임신 중 자연 소멸하지 않거나 크기가 증가하여 태아의 장기에 심각한 손상을 주어 자궁 내 태아 사망이나 분만 후 주산기 사망에 이르게 하는 경우가 있다[1].

자궁 내 태아치료는 크게 내과적 치료와 수술적 치료로 구분하며, 수술적 치료로는 자궁과 양막을 절개하여 태아를 치료하는 개방형 수술(open surgery)과 절개 없이 태아를 치료하는 폐쇄형 수술(closed surgery)이 있다. 폐쇄형 수술의 대표적 방법으로는 태아경 수술(fetoscopic operation)과 태아 단락술(in-utero fetal shunt operation)이 있다. 폐쇄형 수술 방법의 하나인 태아 단락술은 고해상도 초음파의 발전과 3차원 입체 초음파의 발전으로 개방형 태아치료와 태아경 수술보다는 용이하게 수술할 수 있어 널리 시행되고 있다[1].

태아 단락술을 적용할 수 있는 흉부계 질환들을 살펴보면, 태아의 한쪽 폐엽의 세기관지들이 비정상적 과발육을 하여 물혹이 생기는 선천성낭성샘모양기형(congenital cystic adenomatoid malformation, CCAM)이 있다. 이 질환으로 발생된 물혹이 흉강을 차지하여 종격동 이동을 일으켜 폐형성저하증(pulmonary hypoplasia)이 생길 수 있으며, 종격동 이동을 통해 상대정맥이 압박되면 태아수종(hydrops fetalis)이 일어날 수 있다[2]. 태아수종은 아직도 50%~90%의 높은 사망률을 보이는 태아 사망과 직결된 질환으로, 신생아 질환 중에서도 중대한 해결과제로 여겨지고 있다[3]. 흉막삼출(pleural effusions, PE)은 태아의 흉막강에 체액이 축적되는 것으로 그 기전에 따라 일차성 유미흉증(chylothorax)과 이차성 흉막삼출로 분류할 수 있다. 일차성 유미흉증은 림프관의 이상으로 흉막강 내에 림프액이 고이는 것으로 주로 일측성으로 생기고 압박효과가 흔하며, 이차성 흉막삼출은 양측성으로 대칭적으로 생기며, 면역성 및 비면역성 태아수종, 심장 기형, 부정맥, 감염 등에 의한 이차적 반응이 대부분이다[4]. 태아 단락술은 흉부계 질환뿐만 아니라 비뇨기계 질환, 복부 질환에도 시도되고 있고, 바구니 모양의 도관(basket-shaped catheter) 이외에 돼지꼬리 모양의 도관(pigtail catheter) 등이 사용되고 있으며, 현재 국내 일부 의료기관에서 태아 단락술이 시도되고 있다.

본 연구에서는 태아의 흉부계 질환에 바구니 모양의 도관을 이용한 흉강-양막강 단락술의 안전성과 유효성을 체계적 문헌고찰을 통해 검토하여 바구니 모양의 도관을 이용한 태아 흉강-양막강 단락술의 안전성 및 유효성을 살펴본 후, 임상의와 환자들의 의사결정에 도움을 줄 수 있는 객관적 근거를 제공하고자 한다.

방 법

본 연구는 체계적 문헌고찰 방법으로 수행되었으며, 연구의 전 과정에서 총 8명(산부인과 3인, 소아외과 2인, 소아청소년과 1인, 마취통증의학과 1인, 가정의학과[근거기반의학] 1인)의 전문가들에게 자문을 받았다.

1. Patients-intervention-comparator-outcome의 선정

Patients-intervention-comparator-outcome (PICO)는 전문가 논의를 거쳐 Table 1과 같이 선정하였다. 대상환자는 흉강 천자술을 시행하였으나 체액이 재축적되어 도관의 삽입이 필요한 환자로, 중재시술의 범위는 바구니 모양의 도관을 이용하여 흉부계 질환에 적용한 사례에 국한하였다. 비교시술은 태아의 흉강 천자술과, 병변의 자연 소멸 혹은 완화되는 경우도 존재하므로 무치료군을 포함하였고, 의료결과는 안전성과 유효성 측면에서 임부와 태아, 신생아를 구분하여 검토하였다.

2. 문헌검색

문헌검색은 KoreaMed, 국립중앙도서관, 국회도서관, 국가자료공동목록시스템, 학술연구정보서비스, 학술 데이터 베이스 검색, 과학기술학회마을, 한국의학논문데이터베이스의 8개의 국내 데이터베이스와 Ovid-MEDLINE, EMBASE 및 Cochrane Library의 국외 데이터베이스를 이용하여 2015년 4월 29일에 최종 검색을 완료하였다. 문헌검색 시 사용한 검색

Table 1. Patients-intervention-comparator-outcome

Patient	· Patients with reaccumulation of fluid after the thoracocentesis
Intervention	· Thoraco-amniotic shunt operation using basket-shaped catheter
Comparator	· Thoracocentesis · No treatment
Outcome	〈Safety〉 · Intervention-related Mortality (pregnant women, fetus, neonate) · Intervention-related Complications (pregnant women, fetus, neonate) · Catheter obstruction/displacement · Preterm delivery 〈Effectiveness〉 · Survival rate (fetus, neonate) · Lesion reduction · Postnatal course · Gestational age at delivery

어는 '태아 단락술', '태아지름술', 'thoracoamniotic shunt', 'pleuroamniotic shunt', 'cystamniotic shunt', 'in utero shunt' 등이었으며, 관련 문헌이 누락되지 않도록 광범위한 검색을 시행하였다.

3. 문헌선택

본 연구의 목적에 적합한 문헌을 선택하기 위하여 두 단계의 과정을 수행하였다. 첫 번째 과정은 각 데이터베이스에서 검색된 문헌의 중복 여부를 색인하였고, 다음으로 중복 검색이 제거된 문헌을 대상으로 문헌선택 및 배제기준에 의거하여 2명의 평가자가 각각 독립적으로 문헌 선택과 배제를 수행하였다. 평가자간 이견이 있을 경우 의견조정을 통해 선택여부를 결정하였으며, 의견합치가 되지 않을 경우 전문가 회의를 통해 조정하였다. 문헌의 선택 및 배제기준은 다음과 같다.

1) 선택기준

(1) 흉강 천자술이 주효하지 않은 태아를 대상으로 바구니 모양의 도관을 이용한 흉강-양막강 단락술을 시행한 연구

(2) 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구

2) 배제기준

(1) 동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구(pre-clinical studies)

(2) 원저(original article)가 아닌 연구(non-systematic reviews, editorial, comment, opinion pieces, review, congress or conference material, guideline, note, news article, abstract, etc.)

(3) 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구

(4) 증례보고

4. 문헌의 질 평가

선택된 문헌의 질 평가 도구는 영국 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)의 방법론 점검표를 사용하였다. 문헌의 질 평가는 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였고, 이에 따른 판정 결과에 대한 합의를 거쳐 조정하였다. 근거의 수준은 Table 2에 제시하였다.

5. 자료추출

자료추출은 평가에 필요한 모든 자료를 추출하기 위하여 기본 서식을 작성하여 시범적으로 몇 개의 문헌을 통해 서식이 적절한지 평가하였으며, 가능한 경우 태아, 신생아, 산모로 구분하여 안전성 및 유효성에 대한 자료를 추출하였고, 문헌마다 다르게 보고된 용어는 자료추출 과정에서 통일하였다.

결 과

1. 연구에 선택된 문헌

문헌검색 전략에 따라 검색된 문헌은 총 657편(국내 2편, 국외 655편)이었으며, 중복검색을 제거한 462편(국내 2편, 국외 460편)에 대하여 선택 및 배제 기준을 적용하여 최종적으로

Table 2. Levels of evidence

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews RCTs with a low risk of bias
1+	Meta-analyses, systematic reviews RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort or studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

Adapted from Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook. 2014, on the basis of Opencontent License.
RCTs, randomized controlled trials.

선택된 문헌은 총 3편(국내 1편, 국외 2편)이었다(Fig. 1). 선택된 문헌은 출판연도와 제 1저자 성명 알파벳순으로 정리하였다(Table 3).

2. 안전성 결과

바구니 모양의 도관을 이용한 자궁 내 태아 흉강-양막강 단락술의 안전성은 총 3편의 문헌에서 보고하였으며, 시술 관련 사망률, 시술 관련 합병증, 카테터 막힘/변위, 조기분만으로 평가하였다.

Miyoshi 등[5]의 연구에서는 유미흉 태아 35명 중 천자술 시행 후 7일 이내에 흉막삼출액이 재축적된 태아 15명을 대상으로 재태연령 평균 27주 시점에 흉강-양막강 단락술(수종 동반, 11명)을 시행한 결과, 시술 관련 합병증 중 임부 합병증으로 태반 출혈이 1명에서 발생하였으며, 태아 합병증으로 션트 삽입 4주 이내에 조기양막파수가 3명에서 발생하였다. 카테터 막힘은 38% (8/21예), 변위는 5% (1/21예)에서 발생하였으며, 조기분만은 73% (11/15명)로 보고하였다.

Takahashi 등[6]의 연구에서는 천자술이 주효하지 않은(천자술 시행 후 7일 이내 재축적) PE 태아 24명(수종 동반, 17명)을 대상으로 재태연령 27.4주 시점에 흉강-양막강 단락술을 시행하였고, 시술 관련 합병증으로 임부합병증은 시술 후 양수과다증 55% (6/11명), 임신성 고혈압 4.2% (1/24명), mirror syndrome 12.5% (3/24명), 태아합병증으로 시술 후 28일 이내에 4.2% (1/24명)에서 조기양막파수가 발생하였으며, 카테터 변위는 16.7% (4/24명; 전체 42회 시술 중 4회 발생, 9.5%)로 보고되었다.

Won 등[1]의 연구는 재태연령 26.0±5.2주 시점에 흉강-양막강 단락술을 받은 태아 10명(CCAM 1형 3명/5예, 흉수 7명/10예)을 대상으로, 시술 관련 임부 합병증으로 양수과다증이 CCAM 환자 중 0% (0/5예), 흉수환자 중 30% (3/10예)에서 발생하였으며, 카테터 변위와 막힘은 CCAM 환자에서 각각 40% (2/5예), 0%, 흉수 환자에서 각각 10% (1/10예), 10% (1/10예)에서 발생, 조기분만(<37주, <32주)은 CCAM 환자에서 각 33.3% (1/3명), 0% (0/3명), 흉수 환자에서 각 60% (3/5명), 20% (1/5명)인 것으로 보고하였다.

3. 유효성 결과

바구니 모양의 도관을 이용한 자궁 내 태아 흉강-양막강 단락술의 유효성은 생존율, 병변 완화, 출생 후 임상경과, 분만시기로 총 3편의 문헌으로 평가하였다.

Miyoshi 등[5]의 연구에서는 수종을 동반하지 않은 유미흉 태아 12명 중 천자술 시행 후 7일 이내에 재축적된 태아는 6명이었으며, 그 중 중재시술은 4명, 반복 천자술은 2명에게 실시한 결과 생존율은 양 군에서 모두 100%로 보고하였다. 수종을 동반한 유미흉 태아 23명 중, 천자술 시행 후 7일 이내에 재축적된 태아는 22명이었으며, 그 중 중재시술은 11명, 반복 천자술은 11명에게 실시하였다. 중재군의 생존율은 45.5% (5/11명)였으며, 모두 신생아 사망이었고, 비교군의 생존율은 27.3% (3/11명)였으며, 태아사망이 5/11명(45.5%), 신생아 사망이 3/11명(27.3%)이었다. 출생 후 임상결과는 모든 미숙아에게 기계환기와 흉막강배액술을 시행한 것으로 보고하였다.

Takahashi 등[6]의 연구는 흉강천자가 주효하지 않은 PE 태아 24명(수종 17명)을 대상으로 재태연령 중앙값 27.4주 시점에 흉강-양막강 단락술을 시행한 결과, 태아 생존율은 100% (24/24명), 신생아 생존율은 79% (19/24명)였고, 수종이 있는 환자의 생존율은 71% (12/17명), 분만기는 34.8주로 보고하였다.

Won 등[1]의 연구는 CCAM 1형 태아 3명(수종 1명), 흉수 태아 7명(수종 2명)을 대상으로 재태연령 26.0±5.2주 시점에

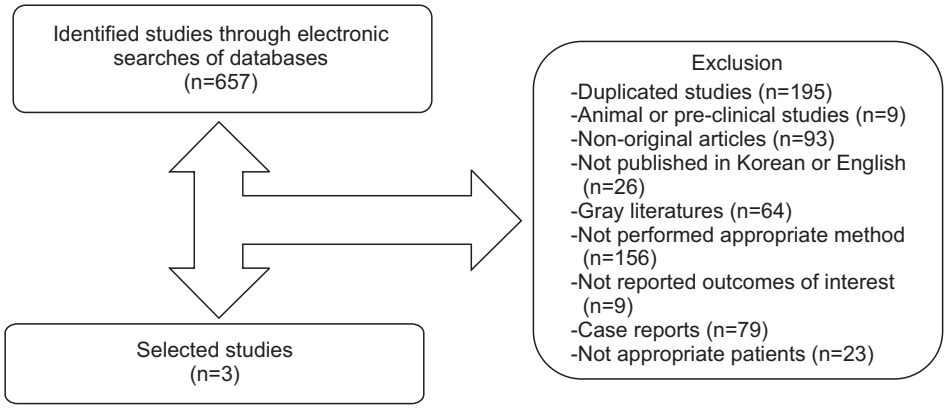

Fig. 1. Flow diagram of the study selection process

Table 3. Outcomes

First autuor (year)	Subject (n, gestational age at shunt operation)	Level of evidence	Outcome	
			Safety	Effectiveness
Miyoshi (2013) [5]	Fetal chylothorax (15, 27 weeks)	2+	Placental bleeding (1/15, 6.7%) PROM (3/15, 20%) Preterm delivery (11/15, 73%, <37 weeks) Catheter obstruction (8/21, 38%) Catheter displacement (1/21, 5%)	Survival rate Thoracoamniotic shunt (n=15) / Serial thoracocentesis (n=13) With hydrops: 45.5% (5/11) / 23.7% (3/11) Without hydrops: 100% (4/4) / 100% (2/2) Ovrall rate: 60% (9/15) / 38.5% (5/13) Mechanical ventilation and pleural cavity tube drainage - All premature neonates with hydrops
Takahashi (2012) [6]	Fetal pleural effusions (24, 27.4 weeks)	3	Polyhydramnios (6/11, 55%) Pregnancy-induced hypertension (1/24, 4.2%) Mirror syndrome (3/24, 12.5%) PROM (1/24, 4.2%) Preterm delivery (18/24, 75%, <37 weeks; 9/24, 37.5%, <34 weeks) Catheter displacement (4/24, 16.7%)	Survival rate Fetus: 100% (24/24) Neonate: 79% (19/24) With hydrops: 71% (12/17) Without hydrops: 100% (7/7) Gestational age at delivery: 34.8 weeks
Won (2005) [1]	CCAM type I (3, 26.0±4.4weeks), -5 procedures Hydrothorax (7, 27.3±3.3 weeks) -10 procedures	3	Polyhydramnios (3/10, 30%) -hydrothorax, per procedures Preterm delivery (4/8, 50%, <37 weeks; 1/8, 12.5%, <32 weeks) Catheter obstruction (1/10, 10%) -hydrothorax, per procedures Catheter displacement (3/15, 20%) -CCAM 2, hydrothorax 1, per procedures	Perinatal survival rate: 75% (6/8) Gestational age at delivery - CCAM type I: 36.6±3.9 weeks - Hydrothorax: 34.9±3.0 weeks

CCAM, congenital cystic adenomatoid malformations; PROM, premature rupture of the membrane.

흉강-양막강 단락술을 시행하였다. 주산기 생존율은 CCAM 1형 66.7% (2/3명), 흉수 80.0% (4/5명), 분만시기는 CCAM 1형 태아 36.6±3.9주, 흉수 태아 34.9±3.0주로 보고하였다.

4. 종합

안전성 검토 결과, 시술 관련 사망률을 보고한 문헌은 없었으며 시술 관련 합병증은 3편의 문헌에서 보고하였다. 그 중 임부 합병증은 태반 출혈 6.7% (1편), 양수과다증 20%~55% (2편), 임신성 고혈압 4.2% (1편), mirror syndrome 12.5% (1편)로 보고하였고, 태아 합병증은 조기양막파수가 4.2%~20% (2편) 발생한 것으로 보고하였다. 카테터 막힘/변위는 2편의 문헌에서 6.7%~38%로 막힘이 발생하였고, 3편의 문헌에서 5%~20%의 변위가 발생하였다고 보고하였다. 조기분만은 3편의 문헌에서 12.5%~75% 발생한 것으로 보고하였다.

유효성 검토 결과, 생존율은 3편의 문헌에서 보고하였으며, 1편의 비교군 연구에서는 중재군 60%, 비교군(천자술) 38.5%의 생존율을 보고하였다. 이 중, 수종을 동반한 환자의 생존율은 중재군 45.5% (5/11명), 비교군 23.7% (3/11명)였다. 2편의 단일군 연구에서는 75%~100%의 생존율을 보고하였다. 출생 후 임상결과는 1편의 연구에서 출생 후 모든 미숙아에게(수종 동반) 기계환기와 흉막강배액술을 시행하였고, 분만시기는 2편의 연구에서 34.8~36.6주로 보고하였다.

결론 및 고찰

바구니 모양의 도관을 이용한 자궁 내 태아 흉강-양막강 단락술은 흉막삼출 등이 있는 태아를 대상으로 태아의 흉부에 도관을 삽입, 분만 시까지 지속적으로 배액을 실시하여 장기 손상 및 태아 사망을 예방하고, 주산기 예후를 호전시키기 위한 시술로, 본 연구는 동 시술이 안전하고 유효한 시술인지 여부를 파악하기 위하여 수행하였다.

1960대, 연구자에 의하여 자궁 내 태아기형의 자연적 경과가 밝혀지고, 자궁 내 치료가 향후 태아의 생존 및 기능 보전에 유리하다고 발표된 후, 1980년대부터 본격적으로 태아치료가 시도되었고, 시술 초기의 주된 적응증으로는 태아수신증과 수두증이었으나 점차 범위가 늘어나 태아 하부요로관 폐쇄, 태아 흉수, 선천성 낭성샘모양기형 제1형, 태아복수 등으로 확대되었다[1]. 흉강-양막강 단락술은, Seeds와 Bowes[7]가 최초로 흉수태아를 대상으로 단락술을 성공하였고, Clark 등[8]은 선천성 낭성샘모양기형 제1형에서 단락술을 성공적으로 시행하였다. 국내에서는 2000년에 선천성 낭성샘모양기형(CCAM) 환자 2예를 대상으로 성공적으로 단락술을 시행한 것으로 최초 보고되었다[9].

태아 단락술을 시행할 경우 발생할 수 있는 시술 관련 합병증으로는 도관의 막힘으로 인해 배액이 정상적으로 이뤄지지 않는 것과 도관의 변위가 발생할 수 있다. 바구니 모양의 도관은 과거 많이 사용되었던 돼지꼬리 모양의 도관과 비교하여 삽입 바늘의 직경이 작고, 단순한 바늘 삽입 방식으로 도관 삽입 기술을 단순화하였으며, 도관의 변위 가능성을 최소화하였을 뿐만 아니라 도관의 제거가 용이하고 비외상적이라는 장점이 있는 것으로 보고된 바 있다[10]. 본 연구에서는 카테터 막힘 10%~38%, 카테터 변위 5%~20%로 보고되었으며, 이는 최근 돼지꼬리 모양의 도관을 이용한 연구에서 보고한 카테터 막힘/변위 발생률(16%, 12/75명)과 큰 차이가 없는 것으로 보이나 [11], 대상특성이나 도관 삽입 시점, 도관의 삽입 위치가 일정하지 않으므로 추가 연구를 통해 바구니 모양의 도관의 우수성을 확인할 필요가 있을 것으로 보인다.

바구니 모양의 도관을 이용한 태아 흉강-양막강 단락술에 대한 안전성 및 유효성 검토 결과, 동 시술은 시술 관련 사망률이 보고된 바 없고 일부 시술 관련 합병증과, 카테터 막힘/변위 등의 발생률이 높지 않았으며, 반복 천자술을 시행한 경우와 비교하여 유효성의 차이에 있어 통계적으로 유의미하다고 보기는 어려우나, 중재군에서 더 높은 생존율을 보고하였으므로[5] 안전성 및 유효성에 대한 근거가 있는 시술로 판단된다. 또한, 선택 문헌 및 전문가의 자문 의견에 따라, 해당 적응증이 희귀질환으로 남용의 가능성이 적고, 천자술을 반복적으로 시행할 경우 임부와 태아의 감염, 손상 등의 합병증 발생 위험이 증가하며, 출생 후 폐형성부전의 위험이 높을 것으로 예상되므로 천자술이 주효하지 않은 태아를 대상으로 유용한 시술로 판단된다.

본 연구에서는 증례연구 수준 이상의 문헌만을 선택하여 평가하였기 때문에 관련 문헌의 양과 그에 포함된 질환별 대상자수가 충분하지 않다. 다만, 태아 단락술은 적용 사례가 드물고 특히, 현재 동 시술에 사용되는 바구니 모양의 도관은 국내에 도입되어 일부 의료기관에서 시도되고 있는 것으로 알려져 있기 때문에 향후 지속적인 연구를 통한 근거의 축적이 필요하다. 또한, 향후 다른 모양의 도관을 사용한 사례의 분석을 통해 도관의 모양별로 안전성 및 유효성에 차이가 존재하는지에 대한 비교연구도 시행되어야 할 것으로 사료된다.

ACKNOWLEDGEMENTS

본 연구는 2015년 '보건복지부 신의료기술평가사업'(과제번호: nHTA-2015-41)의 자금지원을 받았으며 보고서 중 일부 내용을 요약 정리한 것이다.

REFERENCES

1. Won HS, Hwang JY, Kim SK, Jung E, Oh JY, Shim JY, et al. Clinical evaluation of In-utero fetal shunt operation using basket-shaped catheter: 5-year experience at Asan Medical Center. Korean J Obstet Gynecol 2005;48(11):2558-2569.
2. Ko HS, Shin JC. The present of fetal therapy and future prospect. Korean J Perinatol 2011;22(2):95-107.
3. Ko H, Lee BS, Kim KS, Won HS, Lee PR, Shim JY, et al. Identification of characteristics and risk factors associated with mortality in hydrops fetalis. J Korean Soc Neonatol 2011;18(2):221-227.
4. Jung E. Fetal lung abnormalities: diagnosis, management and outcome. The Korean Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2008;10(3):111-116.

5. Miyoshi T, Katsuragi S, Ikeda T, Horiuchi C, Kawasaki K, Kamiya CA, et al. Retrospective review of thoracoamniotic shunting using a double-basket catheter for fetal chylothorax. Fetal Diagn Ther 2013;34(1):19-25.
6. Takahashi Y, Kawabata I, Sumie M, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T, et al. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions using a double-basket shunt. Prenat Diagn 2012;32(13):1282-1287.
7. Seeds JW, Bowes WA Jr. Results of treatment of severe fetal hydrothorax with bilateral pleuroamniotic catheters. Obstet Gynecol 1986;68(4):577-580.
8. Clark SL, Vitale DJ, Minton SD, Stoddard RA, Sabey PL. Successful fetal therapy for cystic adenomatoid malformation associated with second-trimester hydrops. Am J Obstet Gynecol 1987;157(2):294-295.
9. Chung JY, Won HS, Kim SR, Seo MD, Bo CH, Kim HK, et al. The fetal therapy of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung in - utero : Two cases of thoracoamniotic shunting using a basket - shaped catheter. Korean J Obstet Gynecol 2000;43(10):1894-1899.
10. Kang EJ, Park MH, Hur SE, Kim YJ, Ahn JJ, Kim JI, et al. Fetal pulmonary sequestration complicated hydrops: Successful fetal therapy by thoracoamniotic shunting. Korean J Obstet Gynecol 2005;48(11):2687-2693.
11. Peranteau WH, Adzick NS, Boelig MM, Flake AW, Hedrick HL, Howell LJ, et al. Thoracoamniotic shunts for the management of fetal lung lesions and pleural effusions: a single-institution review and predictors of survival in 75 cases. J Pediatr Surg 2015;50(2):301-305.

Evidence and Values in Healthcare

NECA JOURNAL CLUB

Evidence and Values in Healthcare 2016 March 2(1): 24-36
ISSN 2384-3594

항응고제의 일시적 중단, 교가요법 및 항응고효과 전환에 대한 고찰

황인창[1,2]

[1]한국보건의료연구원, [2]서울대학교병원 순환기내과

Clinical implications for oral anticoagulants in atrial fibrillation: interruption, bridging and reversal of anticoagulation

In-Chang Hwang[1,2]

[1]National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, [2]Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Oral anticoagulation (OAC) is the main preventive measure in patients with atrial fibrillation against the occurrence of stroke and systemic thromboembolic event. Although the chronic OAC is frequently considered to be interrupted for various medical and surgical conditions, current guidelines do not provide clear recommendations due to the limited evidence. There is a significant heterogeneity of practice regarding the interruption of OAC and the bridging anticoagulation. Recently, the Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery (BRIDGE) study showed that bridging anticoagulation results in significant perioperative or periprocedural bleeding rates with increased mortality and morbidity, without reduction in thromboembolism. These results suggest that routine bridging during anticoagulation interruptions might be too aggressive. Another important issue is the urgent reversal of anticoagulation in clinical situations such as major bleeding or invasive procedures. The lack of specific reversal antidotes for the new oral anticoagulants (NOAC) has been a major limiting factor against the wider use of NOAC. Recently, the reversal effects of idarucizumab for thrombin inhibitor and andexanet for direct factor Xa inhibitors were demonstrated in randomized trials. Idarucizumab showed rapid and effective reversal of anticoagulation effect of dabigatran in patients who had serious bleeding or required urgent procedures, and andexanet reversed the anticoagulation effect of rivaroxaban and apixaban in healthy volunteers. In this review, we will review the current evidence regarding the interruption of anticoagulation with or without bridging, and discuss the potential role of the reversal agents for NOAC in clinical practice.

Key Words: Anticoagulants, Atrial fibrillation, Thromboembolism, Hemorrhage, Perioperative period

심방세동의 항응고치료

심방세동(atrial fibrillation)은 지속성 심장 부정맥 중 가장 흔한 질환으로서, 심방세동 환자들에서 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke)의 발생 위험도가 높고, 이로 인한 합병증과 사망률, 의료비 지출이 증가하고 있다[1]. 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 혈전-색전증을 예방하기 위한 항응고제로 와파린(warfarin)이 가장 널리 사용되어 왔으나, 안전역이 좁고 다양

Corresponding author: In-Chang Hwang
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegye-ro, Jung-gu, Seoul 04554, Korea
Tel: +82-2-2174-2860, Fax: +82-2-747-4918, E-mail: inchang.hwang@gmail.com

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2016

한 약제 및 음식과의 상호작용이 문제가 될 수 있으며 효과의 발현과 소실이 늦게 나타난다는 등의 제한점으로 인해 환자와 의사 모두 불편함을 감수해야 했다. 이러한 와파린의 단점들을 효과적으로 보완한 새로운 경구 항응고제(new oral anticoagulants, NOAC; non-vitamin K oral anticoagulants)들이 개발되었고, 와파린에 비해 허혈성 뇌졸중 예방 효과가 대등하거나 일부 우월하다고 알려지면서 사용이 빠르게 증가하고 있다.

항응고치료는 출혈 위험성을 증가시킨다는 점에서 임상적으로 주의를 요한다. 항응고치료를 받는 환자의 15% 내지 20% 정도에서 출혈이나 수술 및 시술 등으로 인하여 항응고제를 일시적으로 중단해야 하는 상황이 발생한다고 알려져 있으나, 이러한 상황의 임상적 중요성에도 불구하고 근거수준이 높은 연구가 없어 명확한 진료지침이 부재한 상태이다. 현재의 진료지침에서는 (1) 출혈 위험성이 낮은 시술 및 수술을 할 경우에는 항응고제의 중단이 필요하지 않고, (2) 혈전-색전증의 위험이 높으면서 출혈 위험성이 과도하지 않은 경우에는 항응고치료의 교가요법(bridging therapy)을 고려할 수 있으며, (3) 중등도 위험군에 속하는 경우에는 출혈 위험성과 혈전-색전증 위험성을 고려하여 결정해야 한다고 권고하고 있다[1,2]. 하지만 불필요한 교가요법으로 인한 출혈 관련 합병증이 많이 발생하고 있다는 연구결과들이 발표되면서 근거수준이 높은 진료지침의 필요성이 강조되고 있다[3,4]. 또한 임상에서의 사용이 증가하고 있는 새로운 경구 항응고제들은 약효의 지속시간이 짧다는 약리학적 장점이 있지만 항응고효과를 신속히 전환시킬 수 있는 방법에 대해서는 근거가 부족하여 새로운 항응고제의 적용 확대에 걸림돌이 되어왔다.

최근 심방세동의 항응고치료제와 관련하여 교가요법의 효과에 대한 무작위배정 임상시험 결과 및 새로운 경구 항응고제의 전환 약제(reversal agents)들에 대한 연구결과가 발표되었다[5-7]. 본 리뷰에서는 항응고치료를 일시적으로 중단하는 상황에서 교가요법의 임상적 의미에 대해 논의하고, 새로운 경구 항응고제의 항응고효과를 전환시킬 수 있는 새로운 약제들의 임상시험 결과를 검토하여, 심방세동 환자들에서 안전하고 효율적인 항응고치료 전략에 대해 알아보고자 한다.

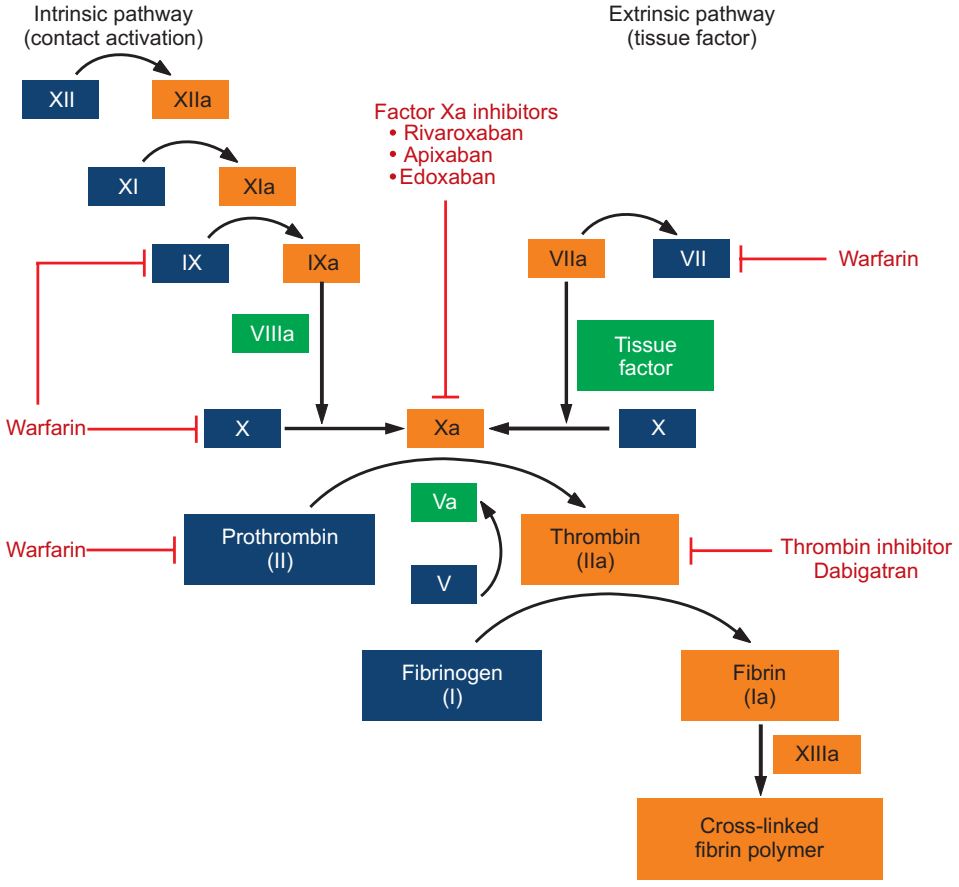

Fig. 1. Coagulation cascade and action mechanisms of oral anticoagulants.

항응고제의 기전 및 새로운 경구 항응고제

전통적인 관점에서 혈액 응고 과정은 내인성 경로(intrinsic pathway)와 외인성 경로(extrinsic pathway)로 나뉘어져 있고 이들은 공통 경로(common pathway)를 통해 factor X과 V가 prothrombin을 thrombin으로 전환시킴으로써 혈전 생성에 기여하게 된다(Fig. 1). 와파린은 산화된 vitamin K를 재활용하는 효소인 vitamin K epoxide reductase을 억제함으로써 비타민 K 의존성 항응고인자인 factor II, VII, IX, X의 합성을 방해하여 간접적인 항응고효과를 유발한다. 한편, 새로운 항응고제들은 작용기전에 따라 Xa 억제제(factor Xa inhibitors; rivaroxaban, apixaban, edoxaban)와 트롬빈 억제제(thrombin inhibitor; dabigatran)로 분류되는데, 공통적으로 경구투여가 가능하고 음식물과의 상호작용이 없다는 점, 약효가 신속하게 발현되고 지속시간이 짧으며, international normalized ratio (INR) 감시 없이 고정된 용량을 투여할 수 있다는 점 등의 약리학적 장점들을 통해 와파린의 단점을 효과적으로 보완할 수 있다(Table 1). 또한 새로운 경구 항응고제들은 기존에 사용하던 와파린에 비해 뇌졸중 및 혈전-색전증의 예방효과가 우월하거나 동등하고 출혈 위험 역시 동등하거나 더 감소시킬 수 있다는 점이 밝혀져 새로운 경구 항응고제의 사용이 급격히 증가하고 있다(Table 2) [8-13].

새로운 경구 항응고제들의 효과를 직접 비교한 연구는 없기 때문에 어떤 NOAC이 더 우수하다고 판단하기는 어려운 상태이며, 현재 우리나라에서는 dabigatran, rivaroxaban, apixaban 세 가지 약제를 사용할 수 있다. 우리나라의 새로운

Table 1. Pharmacologic characteristics of the oral anticoagulants

Variable	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanism (target)	Factor II, VII, IX, X	Factor IIa (thrombin)	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Dosage	Variable, QD	Fixed, BID	Fixed, QD	Fixed, BID	Fixed, QD
Oral bioavailability (%)	100	3~7	66 (~100% with food)	50~85	62
Time to peak level (hr)	4	1~3	2~4	3~4	1~2
Time to peak effect (hr)	96~120	2	2~3	1~2	1~2
Half-life (hr)	40	12~17	5~13	9~14	10~14
Renal clearance (%)	<1	80	66 (36 unchanged; 30 inactive)	27	50
Metabolism (Cytochrome P450)	Yes	No	Yes (elimination)	Yes (elimination; minor CYP3A4 contribution)	Minimal
Substrate of P-glycoprotein	Yes*	Yes	Yes	Yes	Yes
Drug interaction	CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4 inhibitors	P-glycoprotein inhibitors	CYP3A4 inhibitors, P-glycoprotein inhibitors	CYP3A4 inhibitors, P-glycoprotein inhibitors	P-glycoprotein inhibitors
Absorption with H2NB/PPI		-12% to 30%	No effect	No effect	No effect
Absorption with food		No effect	39%	No effect	6~22%
Monitoring of anticoagulation	Yes	No	No	No	No
Approved indications	All of the oral anticoagulants indications	Prevention of stroke and systemic embolism in non-valvular AF VTE prophylaxis after hip and knee replacement	Prevention of stroke and systemic embolism in non-valvular AF VTE prophylaxis after hip and knee replacement	Prevention of stroke and systemic embolism in non-valvular AF VTE prophylaxis after hip and knee replacement	In Japan for VTE prophylaxis after hip and knee replacement

QD, once daily; BID, twice daily; AF, atrial fibrillation; VTE, venous thromboembolism; PPI, proton-pump inhibitor.
*Warfarin is unlikely to be affected by intestinal P-glycoprotein significantly, because of its high bioavailability.

Table 2. Preventive effect and bleeding risk: NOAC vs. Warfarin in patients with AF

Variable	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	Edoxaban	
	110 mg BID	150 mg BID	15 mg QD	20 mg QD	5 mg BID	30 mg QD	60 mg QD
Acronym of trial	RE-LY [8,9]	RE-LY [8,9]	J-ROCKET-AF [10]	ROCKET-AF [11]	ARISTOLE [12]	ENGAGE AF-TIMI 48 [13]	ENGAGE AF-TIMI 48 [13]
Age (yr)	71	71	71	73	70	72	72
Mean $CHADS_2$ score	2.1	2.1	3.3	3.5	2.1	2.8	2.8
Stroke or systemic embolism							
Annualized risk rate (per 100 person-year)*	1.53 vs. 1.69	1.11 vs. 1.69	1.26 vs. 2.61	2.1 vs. 2.4	1.27 vs. 1.60	2.04 vs. 1.80	1.57 vs. 1.80
RR (95% CI)†	0.90 (0.74~1.10)	0.65 (0.52~0.81)	0.49 (0.24 ~1.00)	0.88 (0.75~1.03)	0.79 (0.66~0.95)	1.13 (0.96~1.34)	0.87 (0.73~1.04)
Major bleeding							
Annualized risk rate (per 100 person-year)	2.87 vs. 3.57	3.32 vs. 3.57	3.00 vs. 3.59	3.6 vs. 3.4	2.13 vs. 3.09	1.61 vs. 3.43	2.75 vs. 3.43
RR (95% CI)	0.80 (0.70~0.93)	0.93 (0.81~1.07)	0.85 (0.50~1.43)	1.04 (0.90~1.20)	0.69 (0.60~0.80)	0.47 (0.41~0.55)	0.80 (0.71~0.91)
Major bleeding + non-major clinically relevant bleeding	Major or minor bleeding						
Annualized risk rate (per 100 person-year)	14.62 vs. 18.15‡	16.42 vs. 18.15‡	18.04 vs. 16.42	14.9 vs. 14.5	4.07 vs. 6.01	7.97 vs. 3.02	11.10 vs. 3.02
RR (95% CI)	0.78 (0.74~0.83)	0.91 (0.86~0.97)	1.11 (0.87~1.42)	1.03 (0.96~1.11)	0.68 (0.61~0.75)	0.62 (0.57~0.67)	0.86 (0.80~0.92)
Intracranial hemorrhage							
Annualized risk rate (per 100 person-year)	0.23 vs. 0.74	0.30 vs. 0.74	0.57 vs. 1.19	0.5 vs. 0.7	0.33 vs. 0.80	0.26 vs. 0.85	0.39 vs. 0.85
RR (95% CI)	0.31 (0.20~0.47)	0.40 (0.27~0.60)	N/A	0.67 (0.47~0.93)	0.42 (0.30~0.58)	0.30 (0.21~0.43)	0.47 (0.34~0.63)
Major GI bleeding							
Annualized risk rate (per 100 person-year)	1.12 vs. 1.02	1.51 vs. 1.02	0.69 vs. 1.42	3.2 vs. 2.2	0.76 vs. 0.86	0.82 vs. 1.23	1.51 vs. 1.23
RR (95% CI)	1.10 (0.86~1.41)	1.50 (1.19~1.89)	N/A	N/A	0.89 (0.70~1.15)	0.67 (0.53~0.83)	1.23 (1.02~1.50)
All-cause death							
Annualized risk rate (per 100 person-year)	3.75 vs. 4.13	3.64 vs. 4.13	0.80 vs. 0.59	1.87 vs. 2.21	3.52 vs. 3.94	3.80 vs. 4.35	3.99 vs. 4.35
RR (95% CI)	0.91 (0.80~1.03)	0.88 (0.77~1.00)	N/A	0.85 (0.70~1.02)	0.89 (0.80~0.99)	0.87 (0.79~0.96)	0.92 (0.83~1.01)

NOAC, new oral anticoagulants; AF, atrial fibrillation; RR, relative risk; CI, confidence interval; GI, gastrointestinal; BID, twice daily; QD, once daily; N/A, not applicable.
*Annualized risk rates of NOAC vs. warfarin in each trial. †Relative risk with 95% CI for NOAC versus warfarin. ‡Annualized rates and RR with 95% CI for the composite of major bleeding or minor bleeding.

경구 항응고제 적응증은 비판막성 심방세동 환자 중 다음의 고위험군에서 와파린을 사용할 수 없는 경우(와파린에 과민반응, 금기, INR 조절실패 등)로서, (1) 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 혈전색전증의 과거력이 있거나 75세 이상의 환자, 또는 (2) 심부전, 고혈압, 당뇨, 혈관성질환, 65~74세, 여성 중 2가지 이상의 조건을 가지고 있는 환자를 급여 대상으로 한다.

항응고치료 결정을 위한 혈전 위험성과 출혈 위험성의 평가

심방세동 환자의 항응고치료를 결정하기 위해서는 혈전-색전증으로 인한 뇌졸중의 위험도와 항응고제로 인한 출혈의 위험도를 비교 평가해야 한다. 뇌졸중의 고위험군을 평가하기 위한 CHA_2DS_2-VASc 점수체계는 75세 이상의 나이와 뇌졸중이나 일과성 뇌허혈의 과거력에는 각 2점을 부여하고 이외 울혈성 심부전, 고혈압, 당뇨, 여성, 혈관 질환, 65~74세의 나이에는 각 1점을 부여한다(Table 3) [1,14]. 한편 항응고제의 사용은 뇌출혈, 입원이 필요한 심각한 출혈 등의 위험도를 증가시키며, 고령, 뇌졸중 병력, 고혈압 등이 위험인자로 알려져 있다. 그러나 출혈의 위험인자 중 많은 항목이 뇌졸중의 위험인자이기도 하므로 혈전예방요법을 시행하기에 어려움이 있다. 심방세동 환자에서 출혈의 위험도 평가로 HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly) 점수체계의 사용이 권장되고 있다(Table 4) [1,15]. HAS-BLED 점수체계는 쉽게 적용이 가능한 출혈예측모델로 제안되어 그 효과를 입증하였고[16], 이에 따라 HAS-BLED 3점 이상인 경우에는 고위험군으로 분류하여 항응고제를 사용 시 면밀한 관찰과 INR의 적극적인 감시, 그리고 항응고제 또는 아스피린의 개별화된 용량 선택을 권하고 있다[1].

2014년 AHA/ACC/HRS (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Hearta Rhythm Society)의 심방세동 진료지침에서는 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중/일과성 뇌허혈의 기왕력이 있거나 CHA_2DS_2-VASc 점수가 2점 이상이면 경구용 항응고제를 권고하며(Class I), 적정 용량의 와파린, 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반이 해당된다(Fig. 2) [1]. CHA_2DS_2-VASc 점수가 1점이면 항혈전제치료를 하지 않거나 경구용 항응고제 또는 아스피린을 사용할 수 있다(Class IIb). 점수가 0점이면 항혈전치료를 생략하는 것이 합리적이라고 권고하였다(Class IIa). 2012 ESC (European Society of

Table 4. HAS-BLED score [1]

Letter	Risk factor	Score
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding history or predisposition	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g., >65 yr)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
	Maximum score	9

INR, international normalized ratio.

Table 3. CHA_2DS_2-VASc score [1]

Letter	Definition of CHA2DS2-VASc score		Stroke risk stratification with the CHA2DS2-VASc score	
	Risk factor	Score	CHA2DS2-VASc risk score	Adjusted stroke rate (% per year)
C	Congestive heart failure	1	0	0
H	Hypertension	1	1	1.3
A2	Age ≥ 75 yr	2	2	2.2
D	Diabetes mellitus	1	3	3.2
S2	Stroke/TIA/TE	2	4	4.0
V	Vascular disease (prior MI, PAD or aortic plaque)	1	5	6.7
A	Age 65~74 yr	1	6	9.8
Sc	Sex category (i.e., female sex)	1	7	9.6
	Maximum score	9	8	6.7
			9	15.2

TIA, transient ischemic attack; TE, thromboembolism; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease.

Cardiology) 진료지침에서도 마찬가지로 CHA_2DS_2-VASc 점수가 0점인 저위험군에서는 항혈전 치료를 권고하지 않으며 2점 이상인 심방세동 환자에서는 금기가 없다면 와파린을 INR 2-3을 목표로 치료하거나 직접적인 thrombin 억제제 또는 경구용 factor Xa 억제제를 IA level로 권고하고 있다[14].

항응고치료의 일시적 중단 및 교가요법

항응고치료를 받던 심방세동 환자에서 출혈이 있거나 출혈 위험성이 있는 수술 또는 침습적인 시술이 필요한 경우, 항응고 치료의 일시적인 중지를 고려할 수 있으며, 항응고제의 중단기간 및 재개 시점은 환자의 혈전-색전증 위험도와 수술 및 수술 전후의 출혈 위험도를 고려하여 개별적으로 결정하도록 권고되고 있으나, 근거수준이 미약한 실정이다[1]. 전통적으로 와파린을 사용한 항응고치료를 일시적으로 중단하는 상황에서 혈전-색전증을 예방하기 위해 반감기가 짧은 헤파린 또는 저분자량헤파린(low-molecular-weight heparin, LMWH)이 사용한 교가요법(bridging therapy)이 시행되어 왔다. 현재 진료지침에서는 와파린을 복용하는 환자들 중, 혈전-색전증 위험도가 낮거나 정상 동율동(normal sinus rhythm)으로 전환되어 있는 환자들에서 출혈 위험도가 있는 수술 및 시술을 하게 될 경우, 헤파린 또는 저분자량헤파린의 사용 없이 1주일까지 와파린을 중단하여 INR 수치가 정상화된 상태에서 수술 또는 시술을 시행할 수 있다고 권고하고 있으며, 지혈이 충분히 이루어진 뒤에 와파린 복용을 재개하는 것이 일반적이다. 반면, 기계판막이 있거나 뇌졸중의 병력이 있는 경우, 또는 CHA_2DS_2-VASc ≥2 등의 혈전-색전증의 위험도가 높은 환자들에서는 헤파린 또는 저분자량헤파린을 사용하는 교가요법을 시행하는 것이 일반적이지만, 이와 관련된 근거는 충분치 않다.

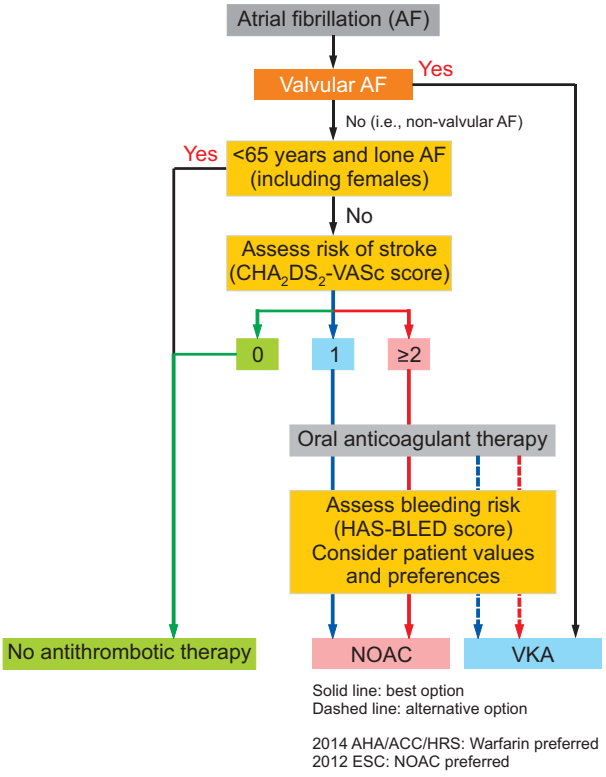

Fig. 2. Current guidelines of the stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Guidelines of the choice of anticoagulant for prevention of stroke and systemic thromboembolism. Adapted from Camm AJ et al. Eur Heart J 2012;33(21):2719-2747 [14], on the basis of Open Access, in consideration of the 2014 AHA/ACC/HRS guidelines [1]. ESC, European Society of Cardiology; AHA/ACC/HRS, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Hearta Rhythm Society; NOAC, new oral anticoagulant; VKA, vitamin K antagonist; HAS-BLED, hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly.

항응고치료의 교가요법에서 가장 먼저 확인해야 할 사항은 '항응고치료 일시적 중단의 필요성'으로서, 실제 임상에서 경구 항응고제를 일시적으로 중단하는 경우의 40% 내지 60% 정도가 불필요한 중단이었다는 연구 결과가 발표된 바 있다[17]. 출혈 위험성이 낮은 시술 및 수술을 시행할 경우에는 경구 항응고제의 일시적 중단이 굳이 필요하지 않은 것으로 보이며, 위험과 이득을 고려하지 않은 획일적인 항응고제 중단은 교가요법으로 인한 출혈 위험성 증가, 와파린 재개 시의 뇌졸중 위험성 증가 등의 원치 않는 결과를 유발할 수 있다는 점을 고려해야 한다[17].

출혈 위험성이 큰 수술 및 시술을 앞둔 환자에서 항응고치료의 중단 및 교가요법을 결정하기 위해서는 환자의 혈전-색전증 위험과 출혈 위험을 비교해야 한다. 이와 관련하여, 교가요법을 통한 혈전-색전증의 예방효과가 크지 않고 오히려 출혈 위험성을 증가시킬 수 있다는 메타분석 결과가 발표되어, 기존 진료지침 및 전통적인 인식에 의문이 제기되었다[3]. ORBIT-AF (outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation) 연구에서도 경구 항응고제를 복용하다가 일시적으로 중단한 심방세동 환자들에서 교가요법의 시행은 혈전-색전증의 발생에는 차이를 보이지 못한 반면, 출혈은 4배 가까이 증가시켰다는 결과를 보였다[4]. 물론 전신성 혈전-색전증은 출혈보다 더욱 중대한 임상적 문제를 유발할 수 있다는 점을 고려해야 하나, 대부분의 연구에서 교가요

법을 시행한 경우와 시행하지 않은 경우의 혈전증 발생률은 차이가 없었던 점을 고려할 때, 혈전-색전증의 위험은 과대평가되어 있고 출혈 위험은 과소평가 되어 있다는 지적을 피하기 어렵다. 따라서 전통적으로 시행해왔다는 이유만으로, 또는 방어진료를 위해서 항응고치료를 중단하고 교가요법을 적용하는 것은 "Do No Harm"이라는 근본적인 원칙에 어긋날 수 있다는 점을 고려해야 하며, 적절한 위험도 평가 및 진료지침의 근거로 활용될 수 있는 전향적 임상시험의 필요성이 제기되었다.

교가요법의 임상적 근거

2015년 New England Journal of Medicine (NEJM)에 발표된 Bridge Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery (BRIDGE) 연구는 와파린을 복용하고 있는 심방세동 환자들에서 항응고치료를 일시적으로 중단할 경우에 저분자량헤파린을 사용한 교가요법이 필요한지에 대해 평가한 최초의 무작위배정 임상시험이다[5]. 이 연구는 심방세동 또는 심방조동(atrial flutter)으로 진단받은 $CHADS_2$ 점수 1점 이상인 환자들로서 3개월 이상 와파린을 사용하여 INR 2-3으로 유지되는 환자들 중, 선택적 수술 및 침습적 시술을 위해 일시적으로 와파린을 중단하는 환자들을 대상으로 하였다. 기계판막을 갖고 있는 경우, 12주 이내에 뇌졸중 등의 혈전-색전증 사건이 발생했던 경우, 6주 이내에 중대한 출혈이 있었던 경우 등은 연구대상에서 제외하였다. 연구에 참여한 1,884명의 환자들은 저분자량헤파린(dalteparin, 100 IU/kg)을 사용한 교가요법 사용군(n=934) 또는 placebo를 사용한 교가요법 비사용군(n=950)으로 무작위로 배정되었으며, 수술 및 시술 후 30일째까지 발생한 동맥 혈전-색전증 사건(arterial thromboembolism; stroke, systolic embolism, transient ischemic attack) 및 대출혈(major bleeding)에 대한 교가요법 비사용 방침의 비열등성 검정(non-inferiority test)을 1차 목표로 하였다. 연구 결과, 교가요법 비사용군에서의 동맥 혈전-색전증 사건 발생률은 0.4%, 교가요법 사용군에서의 발생률은 0.3%로 교가요법 비사용 방침의 비열등성이 확인되었다(risk difference, 0.1% points; 95% confidence interval [CI], –0.6 to 0.8; P=0.01 for noninferiority). 출혈 사건은 교가요법 비사용군에서 1.3%, 사용군에서 3.2%로 확인되어, 교가요법 비사용 방침이 출혈 예방에 있어서 더 우월하다는 점을 보여주었으며(relative risk, 0.41; 95% CI, 0.20 to 0.78; P=0.005 for superiority), 심근경색, 정맥 혈전-색전증, 사망 등의 지표에서는 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다.

이전까지의 연구에서도 수술 전후 항응고치료 중단 시 사용하는 교가요법이 동맥 혈전-색전증의 위험을 유의하게 낮추지 못하면서 출혈 위험을 증가시킨다는 지적이 있어왔다. 그럼에도 불구하고 교가요법을 사용해야 한다는 주장이 지속되어 왔으며, 그 이유로는 (1) 혈전-색전증의 위험이 높은 환자군에서의 임상 근거가 부족하다는 점, (2) 수술/시술 전후 출혈 위험도가 과대평가 되었을 수 있다는 점, (3) 동맥 혈전-색전증이 발생할 경우에는 출혈로 인한 것보다 더욱 중대한 합병증이 발생하거나 사망에 이를 가능성이 더욱 높다는 점 등을 들 수 있다[18]. 또한, 무작위배정 임상시험이 아닌 관찰연구에서는 혈전-색전증의 위험도가 높은 환자에서 주로 교가요법이 적용되고, 혈전-색전증의 위험도가 상대적으로 낮은 환자에서 교가요법을 생략하게 될 수 있으며, 이러한 선택비뚤림(selection bias) 때문에 관찰연구 결과를 임상에 그대로 적용하는 것은 상당한 제한점이 있었다.

이러한 관점에서 BRIDGE 연구 결과는 항응고치료의 일시적 중단을 고려하는 심방세동 환자들의 수술/시술 전후 관리에 중요한 근거를 제시하고 있으나, 여전히 임상적으로 해결되지 않은 의문점들이 남아있다. BRIDGE 연구에 참여한 환자들의 평균 $CHADS_2$ 점수는 2.3이었으며, 혈전-색전증의 발생 위험이 매우 높은 $CHADS_2$ 점수 5점 내지 6점에 해당되는 환자들에서의 결과는 확인할 수 없었다. 또한 항응고치료를 일시적으로 중단하게 된 수술 및 시술이 대체로 위험도가 낮은 대장내시경 및 외래수술이었고, 출혈 위험도 및 혈전-색전증 위험도가 높은 대수술(major surgery; carotid endarterectomy, major cancer surgery, cardiac surgery, or neurosurgery)은 본 연구에 포함되지 않았다는 점에서 결과의 해석에 주의해야 한다. 이전까지의 연구 결과들을 통해 정맥 혈전-색전증의 6% 정도에서 사망 및 영구적 장애가 발생하고, 대출혈의 치명률(case-fatality)가 8%~9% 정도인데 비해, 동맥 혈전-색전증의 경우 심장판막증의 혈전증에서는 15%, 뇌졸중에서는 70% 정도의 치명률을 보인다고 알려져 있다. 따라서 CHA_2DS_2-VASc 점수가 매우 높은 환자들에서 혈전-색전증의 위험도가 높은 대수술을 시행할 경우에는 교가요법을 통한 혈전-색전증 예방 효과가 출혈 위험을 능가할 수 있기 때문에, BRIDGE 연구의 결과만으로는 이러한 환자들에서 교가요법 적용 여부를 결정하기 어렵다고 볼 수 있다.

다만, BRIDGE 연구는 항응고치료 중단 시 교가요법에 대한 최초의 무작위배정 임상시험으로서, 전통적으로 시행되던

교가요법이 임상적으로 큰 도움이 되지 않을 수 있다는 근거를 제공해주었을 뿐 아니라, 다양한 위험군의 심방세동 환자들에서 교가요법의 효과를 분석하는 후속 연구들에 기여하였다. 향후 심방세동 고위험환자, 혈전-색전증이 발생했던 환자, 기계판막이 있는 환자, 좌심실 보조장치(left ventricular assist device) 사용 환자 등 다양한 임상적 상황에서의 항응고효과 중단 및 교가요법의 적용에 대한 연구가 이어질 것으로 보인다. 특히 현재 진행되고 있는 PERIOP2 (a double blind randomized control trial of post-operative low molecular weight heparin bridging therapy versus placebo bridging therapy for patients who are at high risk for arterial thromboembolism, NCT00432796)는 기계판막 또는 고위험 심방세동이 있는 환자에서 수술 또는 침습적 시술을 위해 일시적으로 항응고치료를 중단하는 경우에 저분자량헤파린을 이용한 교가요법의 임상적 효과에 대해 연구하는 무작위배정 임상시험으로서, 이 연구 결과를 통해 혈전-색전증 위험이 높은 환자들에서의 교가요법의 임상적 효과에 대한 임상적 근거를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

새로운 경구 항응고제의 항응고효과 전환

50여년 전부터 사용되던 와파린에 비해 새로운 경구 항응고제는 수술 전 약물 중단 여부를 결정하기에는 충분한 경험이 쌓이지 않은 상태였다. 현재의 진료지침에서는 이전 연구 결과에 기반하여 임상적으로 중요한 출혈의 위험이 없는 선택적 수술이 예정되어 있는 경우, 새로운 경구 항응고제를 복용한 마지막 시간으로부터 18~24시간이 지나서 시행할 것을 권고하고 있으며, 정상 신기능을 갖고 있는 환자에서 소량의 출혈이 예상되는 수술이라면 새로운 경구 항응고제를 복용한 마지막 시간으로부터 24시간이 지난 후, 주요 출혈이 예상되는 수술이라면 48시간이 지난 후 수술할 것을 권고하고 있다[19]. 수술 후 지혈이 적절하게 이루어졌다면 새로운 경구 항응고제는 시술 후 6~8시간 후에는 시작할 수 있으나 많은 경우에서 48~72시간 내에 투여하는 것은 색전의 위험보다 출혈의 위험이 높을 수 있다. 또한, 응급 수술 혹은 시술을 해야 할 경우, 수술 및 시술을 미룰 수 있다면 새로운 경구 항응고제를 투여한 지 최소한 12시간, 이상적으로는 24시간 후에 할 것을 권고하지만, 미룰 수 없다면 새로운 경구 항응고제는 중단하여야 한다. 하지만 이러한 권고사항에 대한 임상적 근거는 미흡한 수준이다.

출혈 및 침습적 수술/시술을 위해 항응고효과를 전환시키는 전통적인 방법으로는 활성탄(activated charcoal) 투여, 혈액 투석(hemodialysis) 및 혈액응고인자(coagulation factor) 투여 등이 있다(Table 5). 하지만 활성탄의 투여는 항응고제 복용 후 2시간 이내에만 효과를 기대할 수 있고, 혈액투석은 dabigatran을 제외한 경구 항응고제에서는 효과가 없으며, 혈액응고인자의 투여는 신속하게 이루어지기 어렵다는 단점이 있다. 무엇보다도 진료 현장에서 사용이 급격히 증가하고 있는 새로운 경구 항응고제에 대한 특이적인 antidote가 없다는 점이 문제로 지적되어 왔다. 일반적으로 apixaban, rivaroxaban, edoxaban 등의 Xa 억제제를 복용하는 심방세동 환자들에서 대출혈은 매년 2.1% 내지 3.5% 정도 발생하며, 응급 수술을 해야 하는 상황도 빈번하게 발생한다고 알려져 있다. 이 때문에 새로운 경구 항응고제의 항응고효과를 신속하게 전환시킬 수 있는 antidote의 개발이 반드시 필요했으며, 2015년 NEJM에 andexanet alfa 및 idarucizumab에 대한 연구결과가 발표되었다(Table 6) [6,7].

1. Andexanet alfa

Andexanet alfa (andexanet)은 직접 Xa 억제제(direct factor Xa inhibitor) 및 간접 Xa 억제제(indirect factor Xa inhibitor) 모두에 대한 항응고효과 전환약제로 개발된 recombinant modified human factor Xa decoy protein으로서, Xa 억제제의 활성부위에 1:1로 강하게 결합하여 혈관 내 공간에서 Xa 억제제의 작용을 차단하는 기전을 가지고 있다(Fig. 3) [20]. 기초연구 및 2상 임상시험에서 andexanet의

Table 5. Reversal strategies for oral anticoagulants

Variable	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban
Activated charcoal	Consider if last dose <2 hr	Consider if last dose <2 hr	Consider if last dose <2 hr
Hemodialysis	No benefit (highly protein bound)	Removes 62%~68% of circulating drug	No benefit (highly protein bound)
Coagulation factors	PCC, FFP, rFVIIa	rFVIIa	PCC, FEIBA, rFVIIa
Specific antidote	Vitamin K	Idarucizumab Ciraparantag (preclinical)	Andexanet alfa Ciraparantag (phase I)

PCC, prothrombin complex concentration; FFP, fresh frozen plasma; rFVIIa, recombinant activated factor VII.

약리학적 특성과 안전성이 확인되었으며, 반감기는 1시간 정도로 확인된 바 있다. 이후 4가지 종류의 Xa 억제제(apixaban, rivaroxaban, edoxaban, or enoxaparin)를 복용하는 건강한 자원자(healthy volunteer)에서 andexanet의 항응고 전환효과를 평가하는 일련의 임상시험(andexanet alfa, a novel antidote to the anticoagulation effects of FXA inhibitors, ANNEXA)들이 추진되었고, 2015년 NEJM 논문에서는 이들 중 apixaban (ANNEXA-A) 및 rivaroxaban (ANNEXA-R)에 대한 연구결과가 발표되었다[6].

ANNEXA-A 연구에서는 apixaban (5 mg, 1일 2회)을 3.5일간 복용한 건강한 자원자에게 andexanet 400 mg intravenous (IV) bolus를 투여하거나 400 mg IV bolus+continuous infusion (4 mg/min for 120 min 총 480 mg)을 투여하였고, ANNEXA-R 연구에서는 rivaroxaban (20 mg, 1일 1회)을 4일간 복용한 건강한 자원자에게 andexanet 800 mg IV bolus 또는 800 mg bolus+continuous infusion (8 mg/min for 120 min, 총 960 mg)을 투여하였다. Anexanet의 항응고 전환효과를 확인하기 위해 anti-factor Xa activity의 변화를 측정하였고, unbound inhibitor plasma concentration, change in thrombin generation, endogenous thrombin potential 등을 함께 측정하였다. 분석 결과, ANNEXA-A 및 ANNEXA-R 연구에서 andexanet은 항응고전환 효과와 발현 시간, 지속시간 및 반감기 등에서 기존에 알려져 있던 약리학적 특성들에 부합하는 결과를 보였다. Xa 억제제(apixaban, rivaroxaban)의 항응고효과는 andexanet 투여 후 2분 내지 5분 이내에 신속하게 전환되었으며, anti-factor Xa activity는 apixaban 투여군에서는 94%, rivaroxaban 투여군에서는 92% 감소하였다. IV bolus 이후에 120분간 continuous infusion을 시행한 군에서는 투여가 유지되는 기간 동안에 항응고 전환효과가 안정적으로 유지되었다. 기존 연구에서 andexanet의 반감기는 1시간 정도로 알려졌는데, 본 연구에서도 IV bolus 종료 후 또는 continuous infusion 종료 후에 andexanet의 항응고 전환효과가 1시간 내지 3시간 정도 지속되는 양상을 보였으며, 이후에는 항응고효과가 andexanet 투여 이전과 동일한 수준으로 회복되었다.

와파린을 사용하는 환자들에서는 와파린을 중단한 뒤에 항응고효과가 모두 소실되려면 5일 내지 7일 정도가 소요되며, 항응고효과가 소실된 상태에서 다시 혈전-색전증을 예방할 수 있는 수준의 항응고효과를 만들기 위해 또다시 5일 내지 7일 정도가 소요된다. 이 때문에 와파린을 사용하던 환자에서 중대한 출혈이 발생할 경우에, 특정 혈액응고인자를 수혈하기 전까지는 항응고효과를 신속하게 전환시키는 것이 어려웠고, 항응고효과를 전환시킨 기간이 길어질수록 혈전-색전증 사건이 발생할 위험도 역시 크게 증가할 수 있었다. 와파린의 이러한 제한점을 고려할 때, ANNEXA-A와 ANNEXA-R 연구결과는 Xa 억제제 사용의 중요한 제한점이었던 "antidote의 부재" 문제를 해결함으로써 새로운 경구 항응고제의 안전성을 확립하고 임상적 유용성을 확장시키는 결과로 해석할 수 있다. Andexanet 투여 후 2분에서 5분 이내에 강력한 항응고효과를

Table 6. Pharmacologic characteristics of the reversal agents

Variable	Idarucizumab	Andexanet	Ciraparantag (PER977)
Mechanism (target)	Dabigatran	Oral direct factor Xa-inhibitors, LMWH, fondaparinux	Oral direct factor Xa and IIa inhibitors, UFH, LMWH, fondaparinux
Structure	Humanized Fab fragments	Human rFXa variant (modified recombinant FXa protein)	Synthetic small molecule
Route of administration	IV	IV	IV
Immediate onset of reversal	<10 min	<10 min	<10 min
Duration of effect	12~24 hr	2 hr	24 hr
Re-administration possible	Yes, after 24 hr	Unknown	Currently tested (NCT02207257)
Tested in healthy volunteers	Yes	Yes (ANNEXA-A, ANNEXA-R, ANNEXA-E) [6]	Yes (NCT01826266; NCT02207257)
Tested in patients	Yes (RE-VERSE AD) [7]	Ongoing (NCT02329327)	No
Pro-coagulation signals	No	Decrease of tissue factor pathway inhibitor activity	No

LMWH, low-molecular-weight heparin; UFH, unfractionated heparin; IV, intravenous.

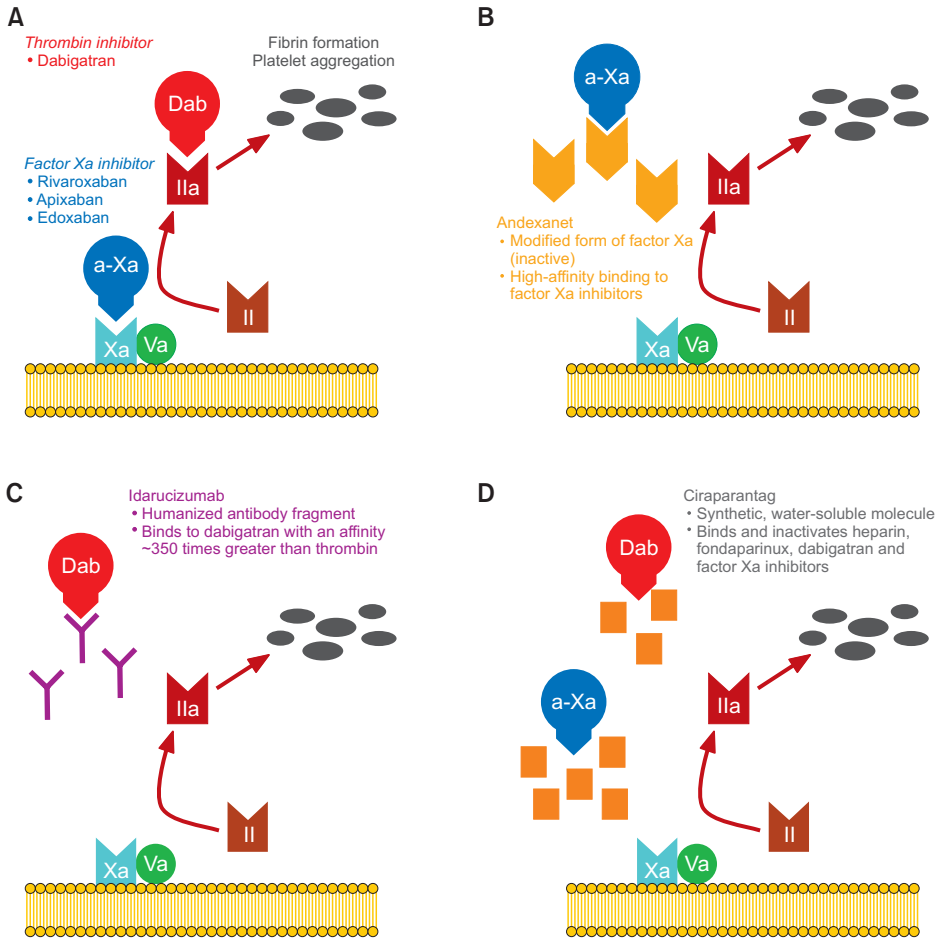

Fig. 3. Action mechanisms of the reversal agents for new oral anticoagulant (NOAC). Mechanism of NOACs and their antidotes, adapted from the article of Enriquez A et al. Europace 2015 Mar 26 [Epub ahead of print] [20] on the basis of Open Access. (A) Dabigatran and factor Xa inhibitors (a-Xa) directly inhibit thrombin and factor Xa, respectively, and prevent the fibrin formation and platelet aggregation. (B) Andexanet is a modified inactive recombinant factor Xa and has a high binding affinity to the factor Xa inhibitors, allowing the native factor Xa to proceed to coagulation cascade. (C) Idarucizumab is a humanized antibody fragment that binds to dabigatran and neutralizes the anticoagulation effect. (D) Ciraparantag (PER977) is a small synthetic water-soluble molecule that competitively binds to heparin, fondaparinux, dabigatran and factor Xa inhibitors, restoring the coagulation cascade.

보였다는 점에서, 중대한 출혈이 발생하거나 응급 수술이 필요한 환자에서 신속한 항응고전환이 가능하다는 점을 증명하였기 때문이다. 또한 신속한 항응고전환 후에 다시 항응고효과를 빠르게 회복시켜야 하는 임상적 상황을 가정할 때, andexanet 투여가 종료된 후 1시간 내지 3시간 후에 항응고효과가 이전 수준으로 회복되는 점을 통해 환자의 출혈 위험성을 줄이는 방향과 혈전-색전증 위험을 줄이는 방향 모두를 만족시키는 결과라 볼 수 있다.

다만, 본 연구는 건강한 자원자들을 대상으로 분석했기 때문에, 중대한 출혈이 발생하거나 응급 수술을 앞둔 환자군에서 andexanet의 임상적 효과를 증명하는 것이 중요하다. 또한 본 연구에 참여한 피험자들에서는 출혈 또는 혈전-색전증 합병증이 발생하지는 않았으나, 출혈과 혈전-색전증 위험도가 월등히 높은 환자군에서의 결과가 필요하며, 연구결과에서 보인 D-dimer 및 prothrombin fragment의 상승 소견이 실제 환자에서는 혈전-색전증 위험을 증가시키는 것은 아닌지 확인이 필요하다. 또한 apixaban과 rivaroxaban 이외의 Xa 억제제에 대한 항응고 전환효과 역시 향후 증명이 필요한 부분이다. 현재 Xa 억제제와 연관된 급성 대출혈(acute major bleeding) 환자에서 andexanet의 효과를 분석하는 ANNEXA-4 phase 3b-4 연구(ClinicalTrials.gov number, NCT02329327)가 진행되고 있어, 그 결과를 기대해볼 수 있겠다(Table 6).

2. Idarucizumab

새로운 항응고제 dabigatran etexilate (dabigatran)은 경구용 트롬빈 억제제(thrombin inhibitor)로서, 와파린에 비해 중대한 출혈의 위험성이 낮다고 알려져 있다. Idarucizumab은 dabigatran을 복용하던 환자에서 출혈이나 응급 수술 및 침습적 시술이 필요할 경우에 항응고효과를 신속하게 전환시키려는 목적으로 개발된 monoclonal antibody fragment로서, thrombin에 비해 350배 정도 강한 결합력으로 dabigatran에 결합하여 dabigatran의 항응고효과를 전환시키며, 건강한 자원자 및 경도-중등도 신기능 저하 환자에서 항응고 전

환효과가 확인된 바 있다(Fig. 3). 실제 임상 현장에서 접하게 되는 출혈 위험 환자군에서 idarucizumab의 항응고 전환효과를 확인하기 위해, dabigatran을 복용하던 중에 중대한 출혈이 발생하거나 혹은 출혈 위험성이 있는 수술 및 시술이 예정된 환자들을 대상으로 임상시험이 진행되었고(reversal effects of idarucizumab on active dabigatran, RE-VERSE AD), 그 결과가 2015년 NEJM에 발표되었다[7].

본 연구에서는 dabigatran을 복용하다가 명확한(overt), 조절이 되지 않는(uncontrollable), 또는 생명에 위협이 되는(life-threatening) 출혈이 발생한 환자들을 group A로, dabigatran을 복용하다가 적어도 8시간 이내에 수술 또는 침습적 시술을 위해 정상적인 수준의 지혈 능력을 회복시켜야 하는 환자들을 group B로 나누어, 진료 현장에서 발생하는 출혈 위험 환자들을 반영할 수 있는 연구대상을 선정하였다. 대부분의 병원에 dabigatran의 혈중농도를 신속하게 측정하는 장비가 갖춰져 있지 않다는 점을 반영하여, 본 연구에서는 dabigatran을 복용하던 과거력을 기반으로 환자를 모집하였고, 환자가 복용하는 dabigatran이 출혈을 조장했거나 혹은 수술/시술의 출혈 위험도를 증가시킨다는 가정을 함으로써 실제 임상에서 접할 수 있는 dabigatran 복용환자를 재현하고자 하였다. Group A와 group B의 환자들은 5 g의 IV idarucizumab을 2회에 나누어(15분 이내 간격) bolus infusion으로 투여받았고, 초회 용량 투여 전과 투여 직후, 2회 용량 투여 후 10분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 12시간, 24시간째에 혈액 샘플을 채취하여 약력학 및 약동학적 분석을 시행하였다. 1차 연구목표는 idarucizumab 초회 용량 후 4시간 이내에 측정된 dabigatran 항응고효과의 전환 정도(maximum percentage reversal of the anticoagulant effect of dabigatran)였으며, dilute thrombin time 및 ecarin clotting time도 함께 측정하였다. 또한 여러 임상지표들에 대해서도 분석하였는데, 출혈이 발생한 group A 환자들에서는 출혈량 (extent of bleeding), 혈역학적 안정 (hemodynamic stability) 및 출혈의 중증도를 평가하였으며, 두개내출혈(intracranial hemorrhage)이 발생했던 환자에서는 90일째의 rankin scale을 평가하였다. 출혈 위험성이 있는 수술 및 침습적 시술이 필요한 group B 환자들에서는 수술 및 시술을 담당한 의사를 통해 지혈 수준을 normal 또는 mildly, moderately, severely abnormal 등으로 구분하여 평가하였다. Idarucizumab 투여 후 90일까지의 혈전성 사건 및 사망(혈관성 또는 비혈관성)도 분석목표로 포함되었다.

본 연구에는 90명의 환자(group A, 51명; group B, 39명)가 참여하였으며, 90% 이상의 환자들이 심방세동에서 뇌졸중 예방을 위해 dabigatran을 복용하고 있었다. Group A에 속한 환자들 중, 18명에서는 두개내출혈, 20명에서는 소화기계 출혈, 9명에서는 손상(trauma)로 인한 출혈, 그리고 11명에서는 기타 원인에 의한 출혈이 확인되었다. Group B에 속한 환자들의 응급수술 적응증은 골절(8명), 급성 담낭염(5명), 급성 신기능 저하로 인한 도관 삽입(4명), 급성 맹장염(3명), 관절 및 상처 감염(3명), 농양(2명), 급성 장간막 허혈(2명), 대동맥 박리(1명), 대동맥판 기능저하(1명), 심낭압전(1명), 소장 폐쇄(1명), 기흉(1명), 복막천공 의증(probable perforation of the viscera; 1명), 감돈 제대탈장(incarcerated umbilical hernia; 1명), 복막염(1명), 척수천자(1명), 하지 괴저(leg gangrene, 1명), 불안정 협심증(1명), 요도관 폐쇄 및 신수증(ureteral obstruction, hydronephrosis, 1명)이었다.

연구 결과 group A와 group B의 모든 환자에서 효과적인 항응고효과 전환이 이루어졌는데, group A의 98%, group B의 93%에서 dilute thrombin time이 정상화되었고, ecarin clotting time은 각각 89%와 88%에서 정상화되었다. Idarucizumab 투여 후 12시간째 및 24시간째에도 항응고 전환효과가 지속되어 unbound dabigatran의 혈중 농도가 측정 불가능한 수준으로 유지되었으며, 12시간 또는 24시간 이후에 unbound dabigatran 농도가 증가하면서 항응고효과가 다시 회복되는 양상을 보인 것은 혈관 외에 분포되어 있던 dabigatran이 혈관 내 공간으로 재배치(redistribution to intravascular compartment)된 것으로 해석할 수 있다. Idarucizumab의 항응고 전환효과는 수술 및 시술을 시행한 group B 환자들의 92%에서 정상적인 지혈(normal hemostasis), 8%에서만 경도 및 중등도의 지혈이상 소견을 보였다는 결과에서도 확인되었다.

이전 연구에서 와파린을 사용하는 환자들에서 신속한 항응고 전환이 필요할 때 사용할 수 있는 prothrombin complex concentrate은 와파린을 복용하다가 중대한 출혈이 발생한 환자의 60% 정도에서 30분 이내에 INR을 정상화시켰고, 시술 및 수술을 진행하는 환자들의 55% 정도에서 30분 이내에 INR을 정상화시키고 90%에서 효과적인 지혈반응이 이루어짐이 보고된 바 있다. 본 연구에서 idarucizumab의 신속하고 강력한 항응고 전환효과를 확인할 수 있었으나, 기존에 와파린에 대해 사용하던 prothrombin complex concentrate과 비교하지 못했다는 제한점이 있다. 그럼에도 불구하고 출혈이 발생했거나 출혈 위험성이 큰 환자들에서 idarucizumab의 항응고 전환효과를 증명했다는 점에서 중요한 임상적 의미를 가

지며, 연구대상 선정 및 분석 과정이 실제 임상에서 접하게 되는 환자들을 반영한다는 점에서 향후 idarucizumab을 통한 dabigatran의 안전한 사용을 가능케 할 근거가 될 것으로 보인다.

3. Ciraparantag (PER977)

Ciraparantag (PER977)은 항응고제들의 효과를 전환시킬 수 있도록 개발된 small molecule로서, 직접 Xa 억제제(xaban)와 트롬빈 억제제(dabigatran) 뿐만 아니라 헤파린, 저분자량헤파린, fondaparinux 등, 와파린을 제외한 모든 항응고제에 작용할 수 있는 약제이다(Table 6). 기초 연구에서 확인된 약효를 기반으로 1상 임상시험(NCT01826266)이 진행되었으며, 1회 투여된 edoxaban 60 mg의 효과를 10분 이내에 전환시켜 24시간까지 항응고전환효과가 유지되는 결과를 보였다. 현재 건강한 자원자를 대상으로 ciraparantag의 항응고전환효과를 다양한 용량(25, 50, 10, 300, and 600 mg)에서 평가하고, 초회 항응고전환을 시행한 피험자에서 재항응고치료 후 2차 항응고전환의 효과를 평가하는 2상 임상시험(NCT02207257)이 진행 중이다.

고찰 및 결론

심방세동에서 항응고치료는 허혈성 뇌졸중 등의 혈전-색전증을 예방하기 위한 중요한 치료법이지만, 출혈 관련 위험성을 증가시킨다는 문제가 있다. 특히 출혈 및 수술 등의 상황으로 항응고치료를 일시적으로 중단해야 하는 경우가 실제 임상에서 흔히 발생하고 있음에도 불구하고 현재까지 이런 상황에서 취해야 할 조치들에 대한 임상적 근거가 부족했으며, 많은 경우에 의료진의 개별적인 판단에 의존해야 했다. 최근 발표된 BRIDGE 연구결과는 심방세동 환자에서 수술 및 시술을 위해 항응고치료를 중단하고 일시적으로 적용하는 교가요법이 혈전-색전증의 위험을 줄이지 못할 뿐 아니라 출혈 관련 사건을 더 많이 유발한다는 점을 보여주어, 획일적인 교가요법이 정당화될 수 없음을 제시하였다. 여러 임상 상황에서 항응고치료의 중단 및 교가요법의 이득과 위험을 비교하는 후속 연구들이 필요하며, BRIDGE 연구에 비해 좀더 혈전-색전증 위험도가 높은 환자들을 대상으로 하는 PERIOP2 (NCT00432796) 연구결과도 기대해볼 수 있겠다. 또한 최근 사용이 증가하고 있는 새로운 경구 항응고제는 이전까지 항응고효과를 신속하게 전환시키는 방법에 대한 근거가 부족하였으나, 최근 adenxanet alfa를 통해 항응고효과를 신속하게 전환시킬 수 있다는 점이 확인되었고, idarucizumab의 경우 dabigatran을 사용하던 환자에서 출혈 및 수술이 필요한 상황이 발생했을 때 실제로 신속한 전환효과를 통해 항응고효과를 제거할 수 있다는 점이 확인되었다. 이 연구 결과들은 새로운 경구 항응고제의 안전하고 효과적인 활용을 가능하게 한다는 점에서 중요성을 인정받고 있으며, 향후 다양한 환자군에서 새로운 경구 항응고제의 항응고효과 전환 및 교가요법 등에 대한 연구들이 이어질 것으로 기대된다. 이러한 연구들을 통해 항응고치료를 받는 환자들에서 효과적인 허혈-색전증 예방과 함께 출혈 위험성을 최소화하는 안전한 치료방침이 확립될 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2014;64:e1-76.
2. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al; American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e326S-350S.
3. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. Circulation 2012;126:1630-1639.
4. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, et al; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Circulation 2015;131:488-494.

5. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2015;373:823-833.
6. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. N Engl J Med 2015;373:2413-2424.
7. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med 2015;373:511-520.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-1151.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010;363:1875-1876.
10. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, et al; J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study –. Circ J 2012;76:2104-2111.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-891.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-992.
13. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-2104.
14. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012;33:2719-2747.
15. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093-1100.
16. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. J Am Coll Cardiol 2011;57:173-180.
17. Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging anticoagulation: primum non nocere. J Am Coll Cardiol 2015;66:1392-1403.
18. Spyropoulos A. Pro: "Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption in patients who require elective surgery". Thromb Haemost 2012;108:213-216.
19. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J 2013;34:2094-2106.
20. Enriquez A, Lip GY, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. Europace forthcoming 2015.

Evidence and Values in Healthcare

NEWS IN FOCUS

Evidence and Values in Healthcare 2016 March 2(1): 37-45
ISSN 2384-3594

영국, 스웨덴, 호주, 캐나다의 의료기술평가제도

양장미, 김수경, 신상진, 김준호

한국보건의료연구원

Health technology assessment in United Kingdom, Sweden, Australia, and Canada

Jangmi Yang, Sukyeong Kim, Sang-Jin Shin, Junho Kim

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea

Objectives: This study aimed to investigate traits of the health technology assessment (HTA) systems of United Kingdom (UK), Sweden, Australia, and Canada.
Methods: In order to achieve the study objectives, we searched HTA agencies and relevant government organizations' websites for HTA documents or articles and had experts opinion.
Results: In the UK, National Institute for Health and Care Excellence has published 'guidances' which assessed clinical effectiveness and cost-effectiveness of health technologies and has made an effort for guidances dissemination to improve cost-effectiveness of National Health Service. In Sweden, Tandvårds-och Läkemedelsförmånsverket (TLV) and Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering are main governmental HTA organizations. TLV makes decision on the price and reimbursement of outpatient drugs, medical disposals and dental care with HTA results based on the value-based model. In Australia, the committees, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee and Medical Services Advisory Committee (MSAC) make decisions on reimbursement based on the clinical effectiveness and cost effectiveness. In Canada, the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, the federal HTA agency, conducts HTA on medicines and medical devices. For medicines, CADTH publishes 'recommendations' for local governments' reimbursement lists. In Canada, several provincial governments have their own HTA agencies.
Conclusion: UK, Sweden, Australia and Canada have their own national or federal HTA agencies in order to assess cost-effectiveness of health technologies and then they publish and disseminate HTA results. Stakeholders and public can participate in the process of HTA and access HTA results easily through the internet.

Key Words: Health technology assessment, Technology Assessment, Biomedical

서 론

국제의료기술평가기관네트워크(International Network of Agencies for Health Technology Assessment)에 따르면 의료기술평가(health technology assessment, HTA)는 '의료기술의 개발, 확산 및 사용에 관한 의료적, 경제적, 사회

Corresponding author: Sukyeong Kim
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegye-ro, Jung-gu, Seoul 04554, Korea
Tel: +82-2-2174-2830, Fax: +82-2-725-4917, E-mail: sukyeong.kim@neca.re.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2016

적 그리고 윤리적 함의를 연구하는 정책 분석의 다학제적 영역'으로 정의된다. 여기서 HTA는 질병의 예방과 진단 치료, 건강 증진을 위해 사용되는 수단을 의미하며 의약품을 비롯하여 의료기기, 의료기술, 보건의료 시스템까지 모두 포함한다. HTA를 하는 공공기관은 1972년 미국의 기술평가청(Office of Technology Assessment)을 필두로 80년대 스웨덴, 90년대에는 호주와 캐나다 그리고 일부 유럽 각국에서 독립기관으로 설립이 확산되어 왔다. 특히 1999년에는 영국의 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)가 설립되어 활동함으로서 2000년대 초반에는 유럽 전역 및 전 세계적으로 HTA 활동이 더욱 활발해졌다. 본 연구에서는 공공 부분에서 의료기술평가를 통해 의료기술의 도입과 확산 그리고 관리를 수행하고 있는 대표적인 국가인 영국, 스웨덴, 호주, 캐나다의 사례를 통해 국가별 의료기술평가 제도의 특성을 살펴보고자 한다.

방 법

본 연구는 비교대상 국가의 의료기술평가제도 운영 내용을 살펴보기 위해 해당 국가의 의료기술평가기관의 홈페이지를 비롯하여 보건의료 관련 정부기관의 홈페이지를 검색하였다. 또한 관련 문헌 검색을 통해 정부기관 홈페이지에서 얻을 수 없는 이외의 정보들을 수집하였으며, 전문가 자문을 통해 내용을 추가 확인하고 보완하였다.

결 과

1. 영국

1) Health technology assessment

보건의료연구에서 근거의 체계적인 검토 및 실용적 연구가 강조되면서 환자중심의 성과와 비용 효과성을 높이기 위해 1993년 HTA 프로그램이 만들어졌다(Fig. 1) [1].

NICE는 의료기술평가 과정의 중심에서 주제 제안 및 제안된 주제의 평가를 담당하고 있다. NICE의 HTA 수요조사 제안에는 보험자(National Health Service, NHS), 임상의, 환자 및 간병인, 산업계 등의 참여가 가능하며, 질병부담, 자원에 미치는 영향, 지역적 의료술기 편차를 고려하여 치료적 가치(therapeutic value), 경제성(value for money), 지역 간 불균형 방지(avoid regional disparities)등을 주요 선정기준으로 하고 있다.

국립보건연구원(National Institute for Health Research)은 선정된 주제에 대해 학계 중심의 연구팀(academic team) 등에서 의료기술평가를 진행할 수 있도록 예산과 관리를 지원하고 있다. 평가내용은 NICE로부터 평정(appraisal)을 받게 되는데 특히 NICE가 운영하는 의료기술 평정위원회(Technology Appraisal Committee, TAC)가 이를 수행한다. TAC는 기술평정을 위해 HTA program 결과보고서 외에도 NICE에게 체계적 문헌고찰, 주제 제안자 및 관련 전문가 등에게 근거자료 제출을 요청하여 근거자료로 활용한다. TAC는 NHS, 환자 및 간병인 단체, 학계, 의약품 및 의료기기 산업계 등으로 구성되어 있으며 임기 3년의 자문기구이다. TAC는 이

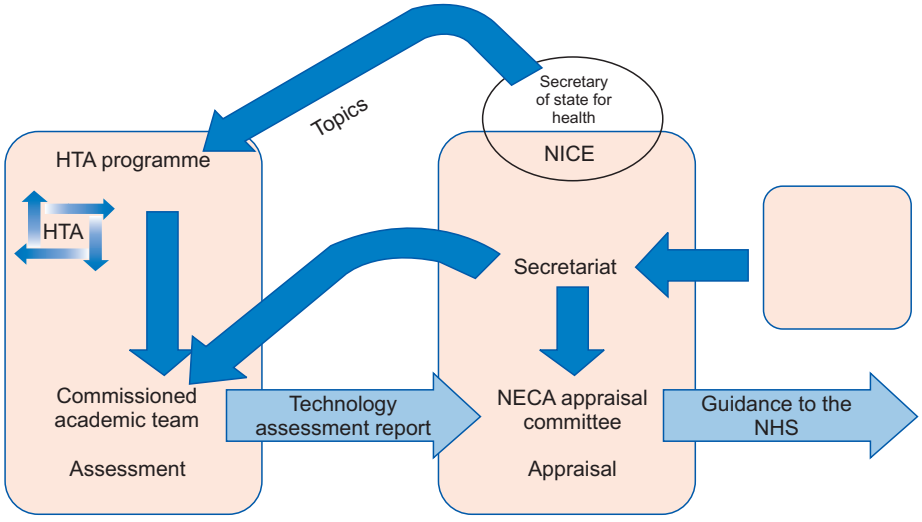

Fig. 1. Health Technology Assessment in United Kingdom [10]. Adapted from Walley T. Med J Aust 2007;187(5):283-285 [1], on the basis of Open Access. HTA, health technology assessment; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NECA, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; NHS, National Health Service.

해관계자와 자문단으로 구성된다. 이해관계자는 평가대상 의료기술에 대한 이해관계가 있는 환자 및 간병인 단체, 보건의료전문가 단체, 제조업 또는 판매업자, 보건부, 웨일즈 의회 정부, 일차 및 지방보건의료 단체 등을 말하며 이들은 HTA를 위한 근거자료를 제출할 수 있고, 평가초안 및 최종안에 대해 의견을 제시할 수 있다. 반면 자문단은 의료기술에 대한 전문적 의견 제시가 가능한 집단 및 개인으로 평가 대상 기술과 비교가 되는 기술의 제조업자, 해당 분야 연구단체, NHS Quality Improvement Scotland 및 사안에 따라서는 국가협력센터(National Collaborating Center)의 참여가 가능하다. 자문단은 의료기술평가 과정에서 NICE 요청에 따라 관련 자료의 검토 의견을 제출하지만, 이해관계자와 달리 권고문에 대한 이의제기를 할 수는 없다.

NICE는 1999년부터 평가결과를 바탕으로 권고문(guidance)을 작성하여 NHS에 제공하고 있다. 이 내용에는 시스템 내의 환자가 이용하는 의약품(신약, 바이오 의약품 등), 의료행위(procedures), 의료기기, 진단 등의 효과성 뿐 아니라 경제성이 높은 의료기술에 대한 접근성 제고를 위한 HTA 결과에 근거한 기술평정(health technology appraisals)이 포함되어 있다. 평가 과정의 투명성을 보장하기 위해 모든 성과물은 NICE 웹사이트에 모두 공개되며 평가 시작부터 최종 결정 이전의 재심청구까지 각 단계에 이해관계자의 참여가 보장되고 있다. 최종보고서의 부정적 내용(negative report)에 대한 재심청구는 별개의 위원회를 통해 심사되며 사전에 평가 의뢰인으로 등록된 기관이나 개인이 최종결정 보고서 공표 후 15일 이내에 신청이 가능하다.

권고문은 보건의료전문가를 위한 전문(full version), 일반 보건의료전문가에게 적합한 권고문(quick reference guide) 그리고 특별한 의학지식이 없는 일반인들을 위한 소식지(information for the public)의 유형으로 배포되고 이를 모두 홈페이지에 공개하여 누구나 쉽게 의료기술평가의 결과에 접근할 수 있다[2].

2) 급여의사결정

NHS에서 사용하는 의약품과 의료기기의 이용과 가격은 의료기술평가에 근거한 평정결과를 바탕으로 작성된 NICE의 권고문에 영향을 받는다. NHS는 HTA를 통한 NICE 권고문을 참고할 의무는 있으나 권고문이 시장가격 또는 급여에 직접적인 영향을 미치지 않으며, 평정결과가 부정적인 경우라도 NHS에서 급여를 할 수 있다.

의약품은 브랜드 의약품과 비-브랜드 의약품으로 구분하여 급여수준 결정에 차이가 있다. NHS에서 의약품 급여 지출의 약 80%를 차지하고 있는 브랜드 의약품의 경우 의약품가격규제(Pharmaceutical Price Regulation Scheme, PPRS)를 통해 가격이 관리되고 있다. 1957년 이후 5년마다 보건부와 영국 제약산업협회가 의약품의 급여를 위한 가격조정체계를 정기적으로 논의하고 있다. PPRS는 의약품 매출액이 일정 수준을 초과하면 해당 의약품의 제조사가 수익 일부를 보건부에 상환하는 제도로 시행되고 있다. 이를 위해 향후 5년간 '가치기반 가격 책정제(value-based pricing)'를 적용하여 실제 소비량과 환자를 위한 중요도를 고려해 의약품 제조사와 공급가격을 정하고 있다. 비-브랜드 의약품은 일반의약품(generic medicines)과 PPRS 규제를 받지 않는 등록 의약품(proprietary medicines)으로 약사에게 비용을 상환하고 있다.

일반적으로 영국의 의료기술은 시장의 자율에 맡기고 있지만 비용효과 분석결과 질보정생존연수(quality-adjusted life year, QALY)당 20,000 GBP 미만인 경우 일반적인 사용을 20,000~30,000 GBP인 경우 제조사와 보건부와의 협상을 권하고 있다. 그리고 희귀의약품 또는 생애종말기(end-of-life)에서 확실한 혁신적 의약품의 경우 QALY 당 30,000 GBP를 초과하더라도 급여를 승인하고 있다[3].

3) 재평가

재평가 대상이 되는 의료기술은 안전성과 유효성, 경제성이 검증되었으나 이용량이 급감하였거나, 재평가 결과 의료기술의 편익이 적을 것으로 예상되거나 혹은 NHS 전체 예산에 대한 영향력이 큰 의료기술 등을 대상으로 이루어진다. 그리고 평가 과정에서 재평가 결과 사용 중지 결정이 날 경우 발생할 잠재적 위험과 특히 장애인이나 노인, 어린이 등과 같은 취약계층에 미칠 파급 효과 등을 고려한다. 평가방법은 새로운 의료기술의 평가와 동일한 방법으로 실시되며, 재평가대상 의료기술의 편익은 Cochrane Library 등의 자료에 근거하고 있다.

NICE에서는 지속적인 의료현장 모니터링을 통해 매월 'Recommendation Reminders'를 발간하여 의료기술의 비용 분석도(costing template)를 제공하고 사용이 권고되지 않는 기술을 지속적으로 알리고 있다. 그리고 재평가 결과 사용 중지가 권고된 의료기술의 목록(Do Not Do)을 만들어 공표하고 있으며, 2013년 9월 현재 약 800개의 의료기술이 이 목록에 포함되어 있다. 또한 Cochrane Collaboration의 연간 보고서를 근거로 '추천하지 않는 시술'과 '연구 목적으로만 사용되어야 하는 시술'을 구분하고 있다.

2. 스웨덴

1) Health technology assessment

스웨덴의 HTA 시스템은 중앙정부(national government), 주의회(county councils), 지방정부(municipalities) 세 단계의 정치 시스템에 따라 분류될 수 있다.

중앙정부 수준에서 HTA 과정에 관여하는 기관은 의약품.의료기기국(Medical Products Agency, Läkemedelsverket, MPA), 스웨덴의료기술평가회(Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering, SBU), 치과의약품급여국(Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket, TLV), 국가보건사회이사회(National Board of Health and Welfare, Socialstyrelsen, NBHW)가 있다. MPA는 의약품 및 의료기기의 안전과 유효성을 평가하여 판매를 허가하는 책임이 있다. 또한 NBHW는 주의회의 활동을 모니터하는 반독립 공공기관으로서 주별로 제공되는 보건의료 서비스를 평가하고, 관련 데이터를 수집하며, 기존 혹은 새롭게 등장한 의료기술 및 시술에 대해 임상 가이드라인을 만든다. 이외에 직접 HTA를 행하는 기관은 TLV와 SBU가 있다.

주의회(county councils)는 1982년 이후 법적으로 지역 내의 주민에게 보건의료 서비스를 제공할 책임이 있고, 이에 대한 재원으로 주민에게 소득세를 거둔다. 지방정부(municipalities)는 주의회와 수평관계로서 교육, 노인층 및 영유아 돌봄, 시설관리 등의 책임이 있으며 역시 소득세를 거둘 수 있다. 따라서 주의회와 지방정부는 지역 내 주민에게 보건의료 서비스를 제한된 예산 안에서 비용효과적으로 제공해야 할 책임이 있으며 이를 위해 지역 간 통합 서비스를 제공하기도 한다. 이 외에도 제공하는 의약품과 의료기술의 비용효과성을 평가하기 위해 TLV나 SBU와 같은 국가기관과는 별도로 지역 내에 'mini-HTA-organization'을 설립하기도 한다. 예를 들어 'Region Västra Götaland'에는 'HTA-centrum', 'Stockholm county council'에는 'Metodrådet', 그리고 'Örebro county council'에는 'Center for Assessment of Medical Technology'가 있다. 이러한 지역 내 기관들이 하는 HTA 방법은 다양하다. 예를 들어 'HTA-centrum'는 오직 임상적 효과만 평가하며 이를 위해 문헌검토를 기반으로 하는 방법론을 이용하고 있는 반면 'Metodrådet'는 비용효과성 데이터를 통해 평가하는 것으로 알려져 있다.

TLV는 제조사가 제출한 해당 제품의 임상적 비용효과 데이터를 분석한 후 의약품 및 의료용 소모품의 급여리스트 포함 여부 뿐 아니라 이들의 가격까지 결정한다. 하지만 TLV는 의료기기 및 기술에 대한 평가는 하지 않고 SBU가 이를 수행한다. 2002년 이후 TLV는 국가의약품급여체계(National Drug Benefit Scheme)의 리스트를 의약품재평가 등을 이용하여 지속적으로 검토 수정하며 관리하고 있다.

TLV는 또한 지역별 제품의 가격과 접근성을 조정하는 역할을 한다. 이를 위해 다른 나라의 생산비용 등을 고려하기보다는 환자에 대한 가치를 반영하는 '가치 기반의 가격모델(value-based pricing model)'을 이용하며 가격을 결정하는 것이다. 가치 기반의 가격모델에서 고려하는 요소는 '인간가치(human value)', '필요와 연대(need and solidarity)', '비용효과성(cost-effectiveness)', '질병의 심각도'이다.

TLV는 의약품 및 의료기기(소모성 의료용품), 치과치료에 대해 평가하며, 임상적 효과 이외에도 비용효과성을 평가한다. 이를 위해 제조사는 임상 및 비용효과에 관한 자료를 전자 시스템을 통해 제출해야 하며 비용효과성 근거 입증을 위해 경제성평가 모델이 수반되어야 한다. 필요에 따라서는 TLV가 새로운 경제성평가 모델을 만들 수 있다. TLV는 넓은 범위의 사회적 관점으로 치료에 소요되는 모든 비용과 치료 결과물을 분석하며 환자와 환자 가족의 생산성, 노동시간 감소와 같은 사회적 비용도 고려한다.

TLV 내에는 두 개의 이사회가 구성되어 있는데, 첫 번째 이사회는 의약품급여이사회(The Board for Pharmaceutical Benefits)로서 신약 혹은 이미 급여 리스트에 있는 제품의 가격과 급여에 대한 결정한다. 특히 이미 기존의 급여 리스트에 있는 제품을 검토하는 것을 의약품검토(pharmaceutical reviews)라고 한다. 나머지 이사회는 치과급여이사회(The Board for Dental Benefits)로 치과 진료에 최대비용임계치(high cost threshold) 내의 급여 등급과 다양한 치과 진료 과정의 참조가격을 결정한다(Fig. 2).

또한 보건부 산하의 투명성위원회(Transparency Committee)에 참여하고 있으며, 대화포럼(Dialogue Forum)이라고 하는 사용자 대표와의 만남을 1년에 2회 실시한다. 이 포럼에는 장애인, 은퇴자, 소비자의 대표가 초대된다. TLV와 SBU의 의료기술평가 결과는 각각의 홈페이지에 모두 공개되어 있다[4]. SBU는 'Medical Science & Practice'를 통해 관련 내용을 미디어와 전문지에 홍보하고 있으며 전국 곳곳에서 세미나와 컨퍼런스, 강의 등을 통해 결과를 알리고 전문가 및 일반인들과 함께 논의하고 있다[5].

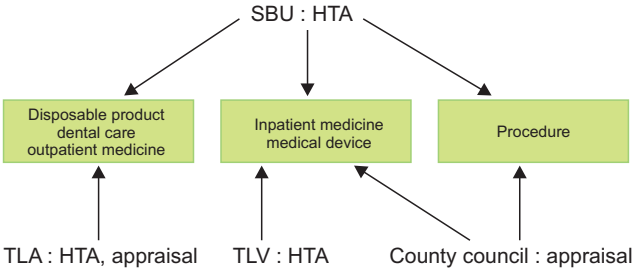

Fig. 2. Health Technology Assessment in Sweden. SBU, Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering; HTA, health technology assessment; TLV, Tandvårds-och Läkemedelsförmånsverket.

2) 급여 의사 결정

외래의약품(병원외 의약품)과 의료용 소모품은 TLV가 보험급여를 결정하고 나머지 입원의약품(병원내 의약품) 및 의료기기, 의료기술 등은 주의회에서 결정한다.

3) 재평가

TLV는 관계법령(Ordinance [2002:687] on Pharmaceutical Benefits, etc.)에 따라 기존의 보험급여가 되고 있는 의약품에 대해 재평가를 실시하고 있다. 평가 대상은 개별 의약품 혹은 의약품군이 될 수 있으며 의약품 이용이 비용 효과면에서 의문이 될 경우 해당된다. 의약품 재검토를 위해 의약품의 판매량, 관련 질병의 심각성, 보험재정 등을 참고하며 평가과정에서 주의회의 의견을 수렴한다. 주요 평가도구는 체계적 문헌고찰 및 경제성평가 모델이며 제조사는 이와 관련한 자료를 제출해야 한다. 또한 결과에 관한 보고서뿐 아니라 현재 진행 중인 프로젝트, 향후 진행될 예정의 프로젝트까지 홈페이지에 자세히 공개되고 있다[6].

3. 호주

1) Health technology assessment

호주의 HTA는 의료기술의 비교임상효과, 비용효과성을 평가하게 되며, 이는 납세자의 돈이 낮은 비용으로 최대의 건강증진을 달성할 수 있는 보건의료 중재를 지원하는 데 사용되도록 확인하는 것을 목표로 한다. HTA는 의약품(백신 포함), 진단검사(임상병리 검사 포함), 의료기기, 외과적으로 시술되는 인공기관, 의료처치, 의료서비스, 수술적 개입, 공중보건 개입 등이 모두 의료기술평가의 대상이 된다. 호주의 의료기술평가는 2010년 의료기술평가에 대한 검토 결과를 반영하여 대폭적인 개선이 이루어져 수행되고 있다.

개선의 결과로 호주의 의료기술평가는 2010년부터 의료서비스급여사업(Medicare Benefit Schedule, MBS), 약제급여사업(Pharmaceutical Benefit Scheme, PBS) 및 의료기기 급여목록(Prostheses List)에 의해 급여를 받고자 하는 신청을 하나로 통일하는 단일진입점 제도를 도입하였다. 이를 통해 해당 기술을 평가하기 가장 적절한 위원회를 결정하고, 가장 적절한 평가 절차를 제공하는 등의 노력을 통해 시의적절한 평가와 더불어 융합 혹은 복합기술의 평가가 가능하게 하여 의료기술평가 운영의 효율성을 개선하고자 하였다. 또한 신청자는 서로 다른 의료기술평가에 대해 동시에 신청하는 것도 가능하게 되었다. 이는 시판허가를 위해 신청하면서 동시에 급여에 관한 신청도 할 수 있다는 의미이다. 이를 통해 서로 다른 의료기술평가 사업 간에도 관련 정보가 효율적으로 제공될 수 있도록 하였다.

이 외에도 의료기술평가 수행에 있어서 자료 공개 강화 등 투명성 제고, 독립적 재평가 절차 도입, 의료기술자문위원회(Medical Services Advisory Committee, MSAC)의 평가에 있어서 성과평가 및 경제성평가 등 대안적 평가를 강화할 것 등이 제시되었다.

의약품보험급여자문위원회(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)는 독립된 법률적 기구로 PBS 등재되기 위해서는 신약에 대해 PBAC의 권고가 필요하다. 또한 18명의 위원들(보건의료 전문가, 소비자 대표, HTA 관련 분야 전문가)로 구성되어 있다. MSAC는 임상의, 보건경제학자, 임상연구자, 보건관리 혹은 보건복지부에서 임명하는 병원 기획대표자를 포함하여 14명으로 구성되며 기본역할은 호주 보건복지부 장관에게 의료기술과 시술의 안전성, 효과성, 비용효과성에 관련한 근거의 강도에 대한 자문을 제공하는 것이다. 보형물급여위원회(Prostheses List Advisory Committee, PLAC)는 외과 수술적으로 투여되는 삽입물, 인체조직에 대한 급여여부를 평가하는 위원회로 13명(보험자, 민간병원, 의사, 삽입물 및 의료기기 공급자, 환자 단체, 보훈부)으로 구성된다(Fig. 3).

2) 급여 의사 결정

스폰서 혹은 제조사는 공공재원하의 PBS, National Immunization Program, MBS와 민간보험 재원 하에 보조기 목록(prostheses list) 등재를 위해 호주정부에 의해 HTA 평가를 받아야 한다. 정부가 해당 의료기술을 급여하지 않는 것으로 결정한 경우에도 해당 의료기술이 호주치료제목록(Australian Register of Therapeutic Goods)에 등록되어 있다면 호주시장에서 이용 가능하다.

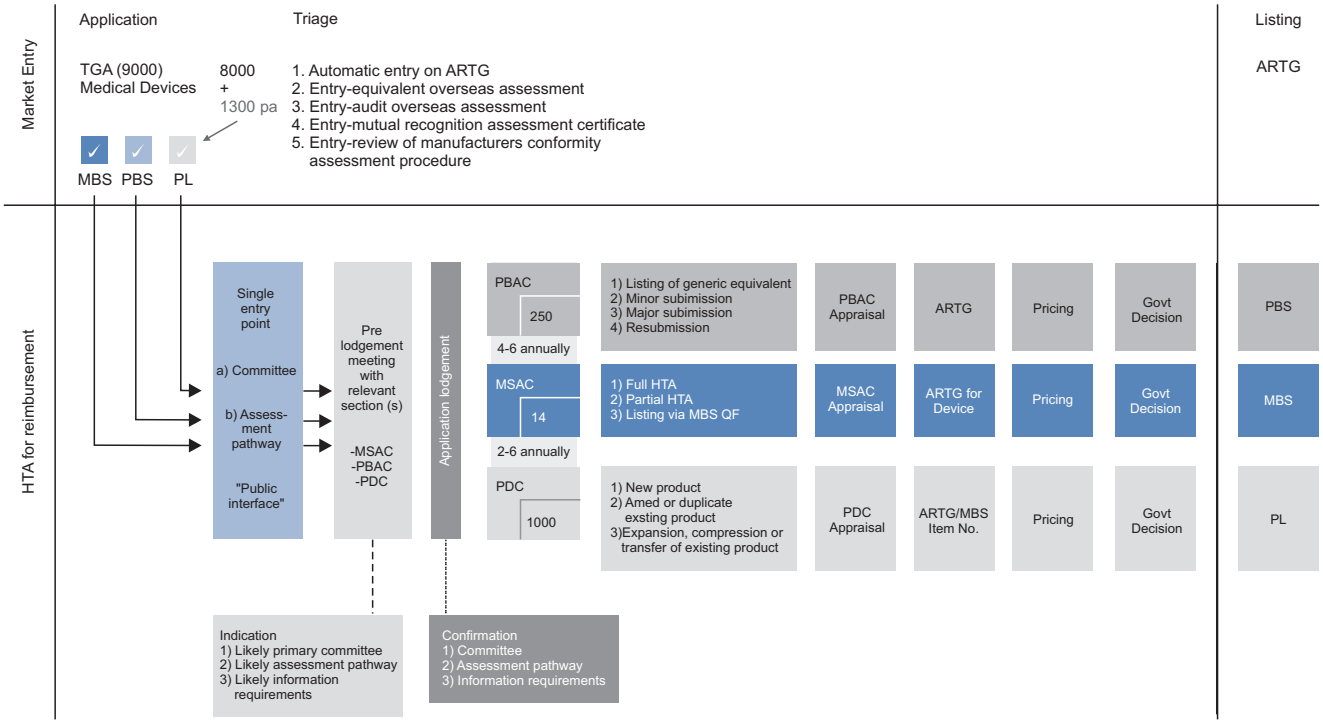

Fig. 3. Health technology assessment (HTA) and appraisal in Australia. Adapted from Department of Health and Ageing, Australia Government. Review of Health Technology Assessment in Australia. 2009 [7], on the basis of Open Access. ARTG, Australian register of therapeutic goods; PBS, pharmaceutical benefit scheme; MBS, medicare benefit schedule; PL, prostheses list; PBAC, pharmaceutical benefits advisory committee; MSAC, medical services advisory committee.

3) 재평가

호주의 기등재 의약품에 대한 재평가는 다양한 분야의 이해관계자들의 논의를 통해 모니터링 제도의 틀을 갖추며 도입되었다. 또한 논의 과정에서 제시된 이해관계자, 소비자의 참여 확대 및 투명성 강화에 관한 의견들이 수용되어 제도에 반영되었다.

사후시장검토(post-market reviews)는 단지 일부 의약품의 임상적 유효성, 경제성을 바탕으로 한 평가 뿐만 아니라 다양한 의약품 보험급여에 의해 지원되는 의약품이 과연 해당 급여 프로그램에 의해 보조받는 것이 적합한지를 판단하기 위한 검토를 의미한다. 재평가가 시작되면 재평가 시 고려사항(terms of reference)에 대한 동의가 이루어진다. 모든 이해관계자가 평가과정에 참여할 수 있으며 이를 위해 관련 자료가 'Issue and Options Paper'나 'Draft Report'로 작성되고 이해관계자들에게 최소 2주 동안 회람되어 이해관계자들은 자신들의 의견을 제시할 수 있다. 이런 과정을 통해 이해관계자들은 PBAC의 결정에 직접적인 영향을 줄 수 있다. 또한 'open public consultation'을 통해 일반에게 검토내용을 공개하여 의견을 접수받고 있다. 평가결과는 홈페이지에 자세히 공개되어 있다[7].

4. 캐나다

1) Health technology assessment

캐나다의 의료기술평가는 캐나다 의약품 및 의료기술평가원(The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)이라고 하는 연방정부 수준의 조직과 일부 주정부 내의 조직, 그리고 대학 등의 연구기관에서 행해진다. 캐나다 내에서 독자성을 인정받고 있는 퀘벡(Quebec)주에는 별도의 의료기술평가원(the Agence d'éaluation de technologies et des modes d'intervention en santé)이 있다. CADTH는 의약품 외에도 진단방법, 의료서비스, 치과분야 의료기술, 수술도구 및 수술방법 등 의료기술을 대상으로 임상적 효과와 비용효과성에 대하여 평가를 제공하고 있다. CADTH는 의약품에 대해서 의료기술평가 결과에 따라 권고안을 발표하나 그 외 의료기기나 의료행위 등과 관련해서는 평가 결과 정보를 제공하고 있다.

CADTH는 1990년대 시험적인 의료기술평가 수행을 기반

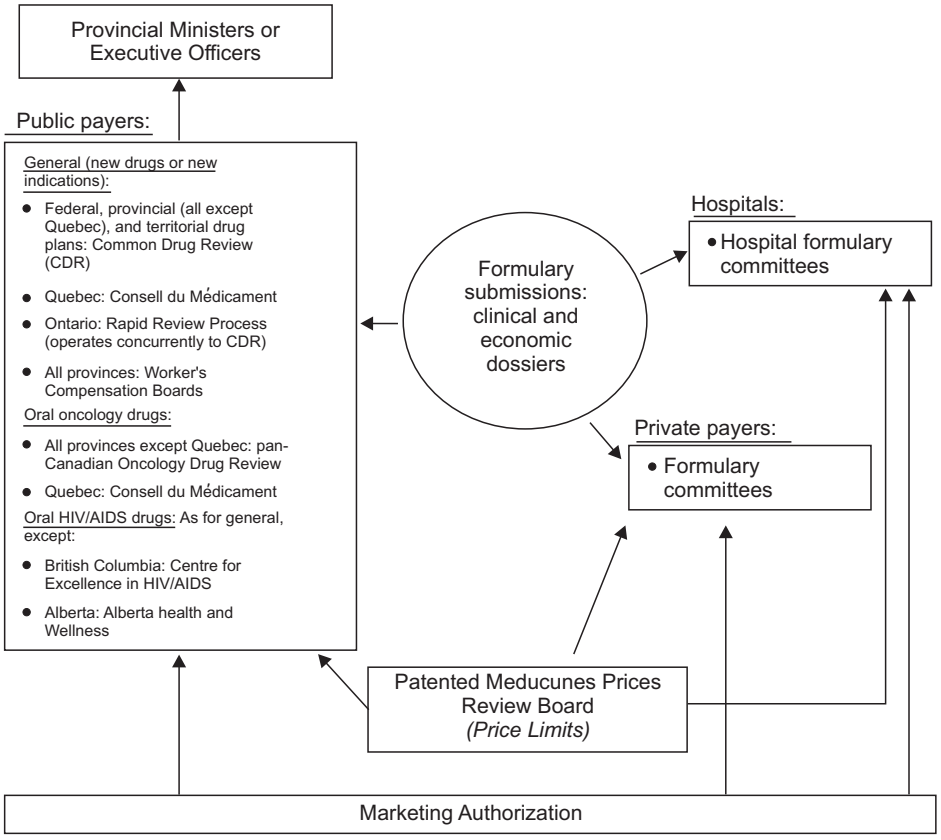

Fig. 4. Heath Technology Assessment in Canada. Adapted from International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. ISPOR Global Health Care System roadmaps: Canada - Pharmaceutical. 2011 [9], on the basis of Open Access.

으로 2002년 9월 의약품에 대한 연방 단위의 평가인 일반의약품평가(Common Drug Review, CDR) 제도를 정착시켰다. CADTH는 CDR 이외에도 의약품 재평가라고 할 수 있는 'Therapeutic Review', 의약품 사용 관리를 위한 캐나다 의약품 적정 처방 및 사용 서비스(Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service, COMPUS) 등 다양한 프로그램을 운영하고 있다. 다만, 퀘벡주의 경우 독립된 의약품 공급 시스템을 가지고 있어 별개로 운영된다.

CDR은 여러 기관에서 다발적으로 행해지고 있는 의약품의 HTA에 대해 개별적인 검토에 따르는 노력과 비용을 줄이고, 부적절한 의약품 평가를 제거하며, 지속적이고 확고하며 근거기반의 공식적인 검토과정을 제공하기 위해 만들어졌다[8]. CDR의 검토는 임상 검토자, 경제성 검토자, 임상전문가, 정보전문가, 방법론 전문가, 행정지원 인력으로 한 팀이 구성되어 체계적 문헌고찰과 경제성평가를 수행하는데, 검토 결과에 대한 판단은 전문가 및 일반인 대표 등으로 이루어진 캐나다 의약품전문가위원회(The Canadian Drug Expert Committee, CDEC)가 수행한다. CDEC는 의사, 약사, 일반인 대표 등으로 이루어져있다. 평가항목은 임상적 효과 및 비용 효과성이다.

CDEC의 위원으로 일반인도 참여하며, CDR 과정 중에는 'patient input'을 통해 환자들의 의견을 수렴하는 것으로 환자의 참여가 이루어지고 있다. 최종 평가 결과는 공개 전 제조사에게 알려주어 결과에 대한 의견을 제출받으며 완료된 보고서는 CADTH의 홈페이지에서 열람할 수 있다.

CDR의 권고(recommendation)는 법적 구속력이 없어 정부의 보험자들은 각자의 보험급여 리스트를 정할 때 CDR의 권고를 원칙적으로 참고만 한다. 그러나 CADTH의 발표에 따르면 90% 이상의 보험자가 CDR의 권고를 따르고 있다고 한다.

캐나다는 연방정부 차원의 의료기술 평가 뿐 아니라 주정부 차원에서도 의료기술평가를 운영하고 있다. 대표적인 주정부로는 브리티시컬럼비아주, 알버타주, 온타리오주가 있다. 퀘벡주는 전반적인 의료기술평가 및 급여 결정이 독립적으로 이루어지고 있다. 주정부는 주 예산이 소요되는 보건의료 관련 사업을 진행하는 데 관련된 의료기기와 의료기술에 대한 의사결정에 영향을 미칠 뿐 아니라 지역보건당국(Regional Health Authorities), 병원 등이 의료기기를 도입할 때에도 참조가 된다. 주 별로 평가시 요구되는 자료가 조금씩 차이는 있지만 대체적으로 임상적 효능.효과, 재정 영향 그리고 지방의 정치.사

회적 특성을 반영하여 평가하게 된다(Fig. 4) [9].

2) 급여 의사결정

캐나다는 CADTH에서 신약에 대한 의료기술평가 결과에 따라 급여 권고안을 발표하나 실제 보험급여 여부 결정은 주 별로 이루어진다. 의약품을 제외한 의료기술에 대한 제공 의무는 주정부에 있으므로 의료행위 및 의료기기 등에 대해서는 주 단위의 의료기술평가가 더 활발하다고 할 수 있다. 결과적으로 의약품, 의료기기(기술)에 대한 보험급여에 관한 최종 의사결정은 주정부, 병원, 민간 보험사 등 보험자가 결정한다. 외래의약품의 경우 은퇴자나 고령자 등 특정 계층에 대해 주 별로 급여를 해주는데 이때 해당하는 급여목록 역시 주 별로 결정되고 운영된다. 민간보험자 역시 고유의 급여목록을 가지고 있다. 각각의 보험자들은 의약품의 안전 및 효과, 경제성, 재정상태 등을 고려하여 급여 여부를 결정한다. 주 별로는 각각 개별 위원회를 통해 의약품을 독립적으로 검토하거나 CADTH의 CDR결과를 참조하여 결정한다[10].

3) 재평가

CADTH는 의약품재검토(Therapeutic review)를 통해 단독 의약품, 의약품의 종류(예: ACEIs, 고혈압치료제) 등에 대해 공개된 증거들을 검토하고 있다. 의약품재검토는 CDR과 함께 의약품의 급여 목록 등재 여부 결정에 증거를 제공해주는 역할을 하는 것으로 개별 의약품 혹은 의약품 그룹(예: ACEIs, 고혈압치료제)에 대해 가장 최신의 데이터를 바탕으로 임상적 효과 및 경제성을 평가하는 것을 말한다. 2009년 처음 시작하여 총 6개의 프로젝트가 공개되고 있으며 주로 임상적 효과와 경제성평가 결과를 검토한다[11].

결론 및 고찰

본 연구에서는 영국, 스웨덴, 호주, 캐나다의 의료기술평가제도가 보건의료시스템에서 어떻게 운영되고 있는지 알아보았다. 영국은 NICE라는 보건의료기술평가기관이 중심이 되어 보건의료기술 전반의 임상적 유효성과 경제성을 분석한 권고안(guidance)을 발행하여 의료기술의 도입 및 확산은 물론 건강보험 재정의 건전화를 위해 노력하고 있다. 스웨덴은 TLV와 SBU가 중심이 되어 의료기술평가를 시행하고 있는데, 특히 TLV는 외래의약품, 의료소모품, 치과치료에 관해 '가치기반의 모델'을 바탕으로 한 경제성평가 결과를 통해 의약품의 급여와 가격을 결정하고 있다. 호주는 의약품, 의료기기 등에 대해 각각 PBAC, MSAC이라는 위원회가 임상적 유효성과 경제성을 평가한 보고서를 바탕으로 급여목록 등재여부를 결정하고 있다. 캐나다는 중앙정부의 CADTH가 의약품 및 의료기기 등의 의료기술평가를 수행하고 있고, 특히 의약품에 대해서는 보험급여 목록 등재에 대해 권고안을 발표하고 있다. 하지만 캐나다의 경우 주정부의 자체적으로 보건의료시스템을 운영하고 있어 주정부 내의 의료기술평가도 활발하게 이루어지고 있다.

선진적인 의료기술평가제도를 수행하고 있는 4개 국의 제도 운영현황을 알아본 결과 각국의 보건의료시스템에서 의료기술평가는 임상적인 유효성과 경제성이 확보된 의료기술을 보험급여목록 등재 등을 통해 제공하는 수단으로 운영되고 있으며, 중앙정부가 이를 직접 관리하고 있다. 또한 제도 운영의 투명성을 높이기 위해 이해관계자는 물론 일반 국민의 의견을 의료기술평가 과정에 적극 수렴하는 공식적인 절차를 갖추고 있다. 또한 의료기술평가는 의료기술의 도입 및 확산 뿐 아니라 그 이후에도 의료기술을 지속적으로 임상적 유효성과 경제성을 평가하여 의료기술을 전주기적으로 관리하는데 이용되고 있음을 알 수 있다. 그리고 의료기술평가 결과는 물론 과정도 일반인과 이해관계자에게 투명하게 공개하여 그들의 의견을 적극적으로 수렴하고 있다. 의료기술의 전주기적인 관리 효율성 제고 및 의료기술평가 운영의 투명성과 정보 개방성은 어느 나라에서든 의료기술평가 제도 운영에 있어서 추구해야 할 가치라고 할 수 있다.

ACKNOWLEDGEMENTS

2014년 'NB14-001, 의료기술평가제도의 국제비교연구'의 자금지원을 받았으며 보고서 중 일부 내용을 요약 정리한 것이다.

REFERENCES

1. Walley T. Health technology assessment in England: assessment and appraisal. Med J Aust 2007;187(5):283-285.
2. Raftery J, Powell J. Health technology assessment in the UK. Lancet 2013;382(9900):1278-1285.

3. PRMA Insight. Pricing and Reimbursement success in NSCLC 2nd edition. 2012.
4. TLV. Final Report – Government Commission Concerning Health Technology Assessments of Medical Devices [Homepage on the Internet]. Stockholm: TLV; 2012 [cited 2016 Mar 2]. Available from: http://www.tlv.se/Upload/English/Summery_final_report_dec14_medical_devices.pdf
5. SBU. Earlier issues of our newsletter Medical Science and Practice [Homepage on the Internet]. Stockholm: SBU; 2015 [cited 2016 Feb 24]. Available from: http://www.sbu.se/en/About-SBU/Earlier-issues/
6. TLV, Visit from NECA, South Korea to TLV, 2014.
7. Department of Health and Ageing, Australia Government. Review of Health Technology Assessment in Australia [Homepage on the Internet]. Canberra: Australia Government; 2009 [updated 2009 December; cited 2016 Feb 26]. Available from: http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/AF68234CE9EB8A78CA257BF00018CBEB/$File/hta-review-report.pdf
8. Attaran A, Cartagena RG, Taylor A. The effectiveness of the common drug review in Canada's national drug strategy. Atlantic Institute for Market Studies [online] 2011 Dec [cited 2015 Mar 2]. Available from: http://www.deslibris.ca/ID/230793
9. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. ISPOR Global Health Care System roadmaps: Canada - Pharmaceutical [Homepage on the Internet]. Lawrenceville, NJ: ISPOR; 2011 [updated 2011 Feb; cited 2016 Mar 2]. Available from: http://www.ispor.org/HTARoadMaps/CanadaPharm.asp#
10. Marchildon G. Canada: Health system review. Health Syst Transit 2013;15(1):1-179.
11. CADTH. Therapeutic review framework [Homepage on the Internet]. Ottawa: CADTH; 2012 [updated 2012 Jan; cited 2016 Mar 2]. Available from: https://www.cadth.ca/media/pdf/TR_Framework.pdf

Evidence and Values in Healthcare

투고규정

제정 2015년 1월 16일
개정 2015년 12월 25일

1. 목적과 내용

1) 본 규정은 한국보건의료연구원 학술지「근거와 가치(Evidence and Values in Healthcare)」에 투고되는 논문의 작성방법을 규정하여 논문 투고절차의 효율성을 높이는 것을 목적으로 한다.
2) 투고논문의 내용 범위는 학술적 발전에 기여하는 내용이거나 독창성이 인정되는 것이어야 한다.
   - 신의료기술 평가 등에 관한 업무를 포함한 보건의료기술의 안전성 · 유효성 등에 대한 정보수집 · 분석 · 평가 및 경제성 분석
   - 보건의료기술에 대한 국가적인 근거 개발을 위한 연구의 지원
   - 국민건강 개선효과 분석 및 연구개발 수요분석
   - 보건의료기술에 관한 근거분석 및 평가결과의 보급 · 확산
   - 근거기반 임상진료지침의 개발 및 보급에 대한 지원
   - 국내외 보건의료 관련 기관과의 교류 · 협력 및 보건의료에 관한 통계 · 정보의 수집 · 관리

2. 투고자격

논문 투고자격은 보건의료분야 관련 학계, 공공 기관에 종사하는 자를 원칙으로 한다. 단, 예외적으로 편집위원회의 심사를 거쳐 게재할 수 있다.

3. 중복게재 금지

타지에 이미 게재된 같은 내용의 원고는 게재하지 않으며, 본지에 게재된 것은 임의로 타지에 게재할 수 없다. 단, 유사한 내용의 논문이 다른 학술지에 이미 게재되었던 경우에는 당해 학술지 편집책임자의 중복게재 승인과 해당논문의 사본을 원고와 함께 제출해야 한다. 이 경우 편집위원회는 해당 원고의 중복게재의 필요성을 심의한 후 상당한 이유가 있는 경우 본지에 게재할 수 있다. 중복 게재된 학술지의 이름과 호수, 쪽수 등 구체적인 사항을 학술지에 명시하여야 한다.

4. 윤리사항

1) 윤리 규정 및 표절/중복게재/연구부정행위 등 연구 윤리와 관련된 사항은 대한의학학술지편집위원회에서 제정한 '의학논문 출판윤리 가이드라인'과 본 학술지의 중복게재 금지 조항을 따른다.
2) 이 투고규정에 기술되지 않은 연구와 출판 윤리 규정은 International standards for editors and authors (http://publicationethics.org/international-standards-editors-and-authors)에 따른다.

5. 원고종류

1) 원고의 종류는 원저(original article), 종설(review), 특별기고 등으로 한다.
2) 종설(review)에는 review article, NECA journal club, news in focus 등을 포함한다.

6. 사용언어

1) 한글 또는 영문으로 투고할 수 있다. 한글로 쓰는 원고의 경우, 논문제목, 저자, 저자의 소속, 책임저자 정보는 국/영문 모두 필요하며, 초록, 표, 그림, 참고문헌은 모두 영문으로만 작성해야 한다.
2) 학술용어는 교육부 발행 과학기술용어집이나 대한의사협회 발행 의학용어 최신판에 준하여 한글로 표기한다.
3) 한글원고의 경우 한자를 병용할 수 있으며, 적절한 번역어가 없는 의학용어, 고유명사, 약품명, 단위 등은 원어를 그대로 사용한다.
4) 번역어가 있으나 의미 전달이 명확하지 않은 경우에는 그 용어가 최초로 등장할 때 번역어 다음에 소괄호 속에 원어로 표기하고 그 이후로는 번역어만 사용한다.
5) 영문 약어는 최소화하며 최초로 사용할 때 원어를 풀어서 표기한 다음 괄호 안에 약어를 기입한다.

7. 숫자, 측정단위

1) 길이, 높이, 무게 및 부피 측정치는 미터법 단위(미터, 그램, 리터 등)를 사용한다.
2) 온도는 섭씨를 사용한다.
3) 혈압은 mmHg를 사용한다.
4) 혈액학적 또는 임상화학적 측정치는 국제단위체계(International System of Units, SI) 방식의 미터법으로 한다(JAMA 1986;255:2329-2339).

5) 약물의 용량 등의 단위는 모두 영문으로 표기한다. 약물은 성분명으로 표기함을 원칙으로 하고, 필요한 경우에는 상품명을 표기할 수도 있다.

8. 원고 규격

1) 원고는 윈도우 기반의 마이크로소프트 워드(.doc), 한글(.hwp)로 글자 포인트 10을 기준으로 작성하되, A4크기(212×297 mm)로 상하좌우 25 mm 이상의 여백을 둔다. 표지, 요약, 본문, 감사의 글, 참고문헌, 표, 그림 모두에 걸쳐 행 사이는 2행 간격(double space)으로 한다(아래아한글을 사용시 줄 간격 200%). 표지를 첫 페이지로 하여 각 장에 일련번호를 붙인 후 파일을 첨부한다.
2) 원고 분량은 A4 용지 설정으로 25쪽 내외를 원칙으로 한다.

9. 원고의 작성순서

1) 원저는 표지, 초록, 본문(서론, 방법, 결과, 결론 및 고찰), 감사의 글(필요시), 참고문헌, 표, 그림 및 사진 설명 순서로 작성한다. 단, 논지의 전개를 위하여 필요한 경우 저자 임의로 수정할 수 있다.
2) 종설, 특별기고는 서론, 본론, 결론 순으로 한다.

10. 원고의 구성

1) 표지
- 논문제목(국/영문), 저자명(국/영문), 저자 소속 기관명(국/영문)을 기재한다.
- 교신저자의 경우, 성명, 소속, 주소, 전화번호, 전자메일 주소를 정확히 영문으로 기재한다.
- 저자가 2인 이상인 경우에는 연구와 논문작성에 참여한 기여도의 순서에 따라 순서대로 나열하고 저자명 사이를 쉼표로 구분한다. 저자들의 소속이 다른 경우 저자의 순서에 따라 순서대로 나열하고 저자명 사이를 쉼표로 분리하여 나열한다. 제1저자와 다른 소속을 가진 저자는 [1,2] 등을 위첨자로 저자명과 소속 기관명에 동일하게 사용하여 표시한다. 교신 저자는 제출된 논문의 심사과정 중의 논문 수정을 책임진다.
- 영문저자명은 '이름 성'의 순서로 쓰며 이름의 각 음절은 띄어 쓰고 각 음절의 첫 글자는 대문자로 쓴다. 단, 이름 사이의 하이픈(-) 표시 등 저자의 고유표기는 인정한다. 학위 표시는 하지 않는다.

2) 초록(Abstract)
- 사용언어와 관계없이 모두 영문으로 작성한다.
- 원저는 목적(Objectives), 방법(Methods), 결과(Results), 결론(Conclusion) 네 항목의 순서로 작성한다.
- 다른 종류의 원고에서는 위에 제시된 네 항목의 순서로 작성하지 않는 초록도 허용한다.
- 모든 원고의 초록은 영문은 250단어가 넘지 않도록 하며, 약자를 쓰지 않는다.
- 초록의 하단에는 3개 이상 10개 이내의 중심단어(Keyword)를 국/영문으로 작성하여 첨부한다. 의학용어일 경우 미국국립의학도서관의 Medical Subject Heading (MeSH)에 있는지를 확인한다.

3) 본문
- 본문은 서론(Introduction), 방법(Methods), 결과(Results), 결론 및 고찰(Conclusions)로 구분한다.
- 본문의 항목구분은 1, 1), (1) 등의 순서로 한다.
- 참고문헌은 본문에 인용된 순서대로 기재하고 본문에는 그 번호를 각괄호 []안에 표시한다. 참고문헌 번호의 위치는 관련 내용의 마지막 단어 뒤로 한다.
  예) ···이다[2-4].
- 본문에 약자를 처음 사용할 때는 정식명칭을 먼저 쓰고 괄호를 이용하여 약자를 표기하며, 이후에는 약자만 표기할 수 있다.
- 표, 그림 등을 표시하기 위한 괄호는 쉼표나 마침표 등의 문장부호 직전에만 표시하고 문장 중간에 삽입하지 않는다.
- 통계를 사용하는 경우 논문에 나타난 결과를 확인할 수 있을 정도로 통계적 방법을 자세하게 기술하여야 한다. 일반적으로 사용하는 컴퓨터 통계 프로그램과 판(version)도 명시한다. 결과를 제시하는 경우 표나 그림으로 기술한 내용을 본문 중에 단순반복하지 않는다.

4) 감사의 글
- 필요한 경우, 이 연구에 기여를 한 사람으로 저자에 포함되기에는 부족한 사람에 대한 감사의 글을 넣을 수 있다. 여기에는 어느 역할에 대해 감사하는지 명백하게 표현하여야 하며, 저자는 그 사람에게 감사의 글에 이름이 나온다는 사실을 통보하고 사전에 동의를 받아야 한다. 기타 연구비 수혜 등도 기재한다.

5) 참고문헌

- 참고문헌은 본문과 도표에 처음 인용되는 순서에 따라 번호를 매겨 열거한다.
- 참고문헌은 본문에 나타난 것만 기술이 가능하다.
- 참고문헌 저자는 6인 이내의 경우 모두 기재하고, 7인 이상은 6인까지 기재한 후 'et al.' 로 약한다. 저자명은 성을 먼저 쓰고 이름은 첫 글자의 대문자를 붙여서 표기한다.
  예) Roemer M
- 인용논문의 제목 중 첫 글자는 대문자로 하고, 부제목이 있는 경우 쌍점(:)을 붙인 후 소문자로 기재하며 제목 뒤에는 마침표(.)로 표시한다. Journals in NCBI Databases (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/literature/)의 NLM Title Abbreviation에 따라 약어로 표시한다. 잡지명 기술 후 한 칸을 띈 후 발행연도를 표시한다. 그 뒤 바로 쌍반점(;)을 붙여서 구분한 다음, 권(호) : 시작 페이지-끝 페이지의 순으로 한다. 끝 페이지는 시작 페이지에서 변화된 숫자만 기입하지 말고 전부 기입하도록 한다. 참고문헌 중 인용 학술지명 뒤에는 마침표를 찍지 않고 참고문헌 끝에 마침표를 찍는다.
- 초록은 원칙적으로 참고문헌으로 쓸 수 없으나 불가피하게 인용하는 경우에는 초록만 인용했음을 밝혀야 한다.
- 재인용한 경우에는 재인용임을 명시하여야 한다.
- 출판되지 않은 논문은 원칙적으로 참고문헌으로 사용할 수 없으나, 부득이한 경우 "근간"(forthcoming)이라고 명기한다.

※ 참고문헌 예

▷ 정기 학술지 논문

1. Watanabe T, Omori M, Fukuda H, Miyao M, Mizuno Y, et al. Analysis of sex, age and disease factors contributing to prolonged life expectancy at birth, in cases of malignant neoplasms in japan. J Epidemiol 2003;13(3):169-175.

▷ 출판 중인 자료의 인용

1. Neumann PJ. Lessons for health technology assessment: it is not only about the evidence. Value in Health forthcoming 2009.

▷ 단행본의 인용

1. Sutton AJ. Methods for meta-analysis in medical research. 10th ed. New York: John Wily & Sons; 2001. pp.121-125.

▷ 편저의 인용

1. Higgins J, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. New York: Wiley-Blackwell; 2008. pp.132-137.

▷ 책의 단원의 이용

1. Luce BR, Manning WG, Siegel JE. Estimating costs in cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, editors. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press; 1996. pp.162-178.
2. Honingsbaum P. Priority setting processes for healthcare. Abingdon: Radcliffe Medical Press; 1995. pp.304-306.

▷ 저자미상

1. Anonymous. Pharmaceutical price regulation. London: Saunders; 1999. pp.8-46.

▷ 학술대회나 연수교육에서 발표된 결과 인용

1. Goodin A, Blumenschein K, Freeman PR, Talbert J, editors. Prescription drug monitoring programs: The patient perspective. Proceedings of the 16th ISPOR annual international meeting; 2011 May 21-25; Baltimore, USA. New York: Springer; 2011.
2. Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp.182-191.

▷ 학위논문의 인용

1. Raftery J. Potential use of routine databases in health technology assessment [dissertation]. Oxford: University of Oxford; 1995.

▷ 서신(letter)의 인용

1. Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. Lancet 1996;347: 1337.

▷ 초록(abstract)의 인용

1. Dietz S, Adger WN. Economic growth, biodiversity loss and conservation effort [abstract]. J Environ Manage 2003;68(1):23-35.

▷ 재인용인 경우

1. Smith SS, Kulynych J. It may be social, but why is it capital? Polit Society 2002;30(1):168. cited from Navarro V. A critique of social capital. Int J Health Serv 2002;32(3):423-432.

▷ 신문기사의 인용

1. Scharr J. 3 health technology solutions from student entrepreneurs. The Washington Post. 2002 Aug 12;Sect. A:2 (col. 4).

▷ 시청각 자료의 인용

1. Pharmaceutical pricing and reimbursement information (PPRI) [video cassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

▷ 법률의 인용

1. Board of Audit and Inspection Act, Law No, 4937 (Jan 5, 1995).

▷ 전자 자료의 인용

〈인터넷상의 논문을 인용할 때〉

1. Abrams K, Jones DR. Meta-analysis and the synthesis of evidence. Mathematical Medicine and Biology [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1)[24 screens]. Available from: http://imammb.oxfordjournals.org/content/12/3-4/297.short

〈인터넷 홈페이지/웹사이트를 인용할 때〉

1. who.int [Homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2010-01 [updated 2011 Sep 16; cited 2011 Dec 20]. Available from: http://www.who.int/en/.

〈CD-ROM을 인용할 때〉

1. Kruger K. The business of healthcare innovation [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

▷ 기타 참고문헌 규정은 International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals을 따른다(http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

6) 표와 그림

- 원저의 표 및 그림은 원고 본문에 기술되는 순서로 번호를 부여하며 모두 영문으로 작성하여야 한다.
- 표의 제목은 상단에 작성하며, 표의 좌측에 위치하도록 정렬한다. 연 번호는 'Table 1.'이라는 표식 뒤에 한 칸을 띄우고 제목을 작성한다. 제목 첫 단어의 첫 글자는 대문자를 사용하고 제목의 끝에 마침표를 찍지 않는다. 표의 제목은 명료하게 절 혹은 구의 형태로 기술한다.
- 표에 사용된 단위는 가능한 표의 내부에 표시하여 표 밖에 따로 표기하지 않도록 한다. 단위를 표시하는 기호에는 불필요한 대문자를 사용하지 않도록 한다.
- 다른 참고문헌의 표를 인용하는 경우, 저작권자의 허락을 받아야하며, 표 하단에 다음과 같이 표기한다. 이 때 원표와 달리 수정한 경우에는 수정한 것임을 명기한다.

▷ 다른 자료를 그대로 사용한 경우

Reprinted (or Data) from Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. Stat Med 2002;21:2313-2324.

▷ 다른 자료를 수정하여 사용한 경우

Reproduced (or Modified) from Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment com-

parisons. Stat Med 2002;21:2313-2324.

- 그래프는 의미가 상실되지 않는 충분한 크기여야 하며, 막대그래프인 경우 막대의 표시는 흑백으로 간결하고 명확하게 구별할 수 있게 하여야 한다.
- 그림의 제목은 그림의 아래 중앙정렬로 한다. 일련번호는 'Fig. 1.'이라는 표식 뒤에 한 칸을 띄고 제목을 작성한다. 제목 첫 단어의 첫 글자는 대문자를 사용하며 제목의 끝에 마침표를 찍지 않는다. 그림의 제목은 명료하게 절 혹은 구의 형태로 기술한다.
- 기호 사용 시 *, †, ‡, §, ‖, ¶, ** 순으로 하며 이를 표, 그림 하단에 설명한다.
- 그림은 원본을 본문과 별도의 파일로 제출하여야 하며, 최소 300 dpi에서 5 × 5 cm 이상의 화질 (500 dpi 권장)을 가져야 한다. 또한, 그림 내에 지시자(indicator)가 위치할 경우에는 지시자가 없는 원본도 함께 제출하여야 한다.
- 그림과 표는 출판 규격 내의 A4 용지 크기 이하로 하여 선명하게 그리며 설명은 별도로 작성한다. 모든 선은 단선(single line)으로 하되 도표의 세로줄은 긋지 않는다.
- 영문으로 작성하기 어려운 설문지 등은 한글로 작성할 수 있으나, Appendix로 처리한다.

11. 저작권

본 학술지에 이미 게재되었거나 향후 게재되는 논문의 저작권은 한국보건의료연구원에 귀속된다. 논문 투고시「한국보건의료연구원 학술지 게재 동의 및 저작권 양도 합의서」(붙임 1) 제출로 논문의 저작권을 한국보건의료연구원에 이양하는 것으로 본다. 또한 출판 편집권은 한국보건의료연구원에 귀속된다.

12. 원고의 투고

1) 투고는 이메일을 통해 온라인으로 이루어진다.
   - 이메일 주소: evidence_value@neca.re.kr
2) 이메일로 전송될 수 없는 자료의 경우, 우편을 통해 편집위원회로 보내야한다.
   - 편집위원회 주소: 서울특별시 중구 퇴계로 173 남산스퀘어 7층 지식정보확산팀
3) 원고는 수시로 접수하며 투고 시 원본 파일(MS Word, Hwp file)을 보내야 한다. 이 때 저자이름과 소속기관이 기재된 표지 파일과 이들이 기재되지 않은 원고 파일을 보낸다. 또한 한국보건의료연구원 학술지 게재 동의 및 저작권 양도 합의서도 함께 제출하여야 한다.

13. 원고 수정

게재가 결정된 원고는 필요한 경우 편집위원회에서 원고 내용에 영향을 미치지 않는 범위 내에서 자구 및 체제를 수정할 수 있으며, 본 규정에 포함되지 않는 사항은 편집위원회의 의결에 따른다.

14. 지침의 적용

본 지침은 2015년 1월 1일 이후 투고된 논문부터 적용한다. 또한 이 지침에 나와 있지 않은 사항은 국제의학학술지편집인위원회(ICMJE)의 Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals에 따른다.

〈붙임 1〉

게재 동의 및 저작권 양도 합의서

수　신: 한국보건의료연구원 편집위원장 귀하

한국보건의료연구원 학술지인 「근거와 가치(Evidence and Values in Healthcare)」에 다음 원고를 게재 및 출간함에 동의하며, 해당 원고에 대한 저작권을 게재가 승인된 날짜로부터 한국보건의료연구원의 소유로 양도합니다.

(모든)저자명 _____

_____

제　　목 _____

_____

_____

_____

모든 저자가 이 합의서에 서명하여야 하나 부득이한 경우에는 저자대표가 다른 저자들의 동의를 구하여 대신할 수 있습니다.

	성　명	소　속	날　짜	서　명
저자 1				
저자 2				
저자 3				
저자 4				
저자 5				
저자 6				

NECA 한국보건의료연구원
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency