

Evidence and Values in Healthcare

근거와 가치

VOL. 1 NO. 3 SEPTEMBER 2015

Evidence and Values in Healthcare

근거와 가치

ISSN 2384-3594

Vol. 1, No. 3, September 2015

1권 3호(통권 제9호)

인쇄일: 2015년 9월 25일

발행일: 2015년 9월 30일

Aims and Scope

「근거와 가치(Evidence and Values in Healthcare)」는 한국보건의료연구원(National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency)의 공식 학술지로서, 2013년 9월 Evidence & Value로 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.

- 보건의료기술(의과학, 치의학, 한의학, 의료공학, 의료정보학)에 관련된 기술
- 보건의료기술의 안전성·유효성 등에 대한 정보수집·분석·평가 및 경제성 분석
- 국민건강개선효과 분석, 연구개발 수요 분석
- 근거기반 임상진료지침의 개발 및 보급 지원
- 국내외 보건의료 관련 기관과의 교류·협력 및 보건의료 통계·정보 수집 관리
- 전주기 보건의료기술의 개발·평가·확산
- 보건의료기술이 미치는 영향

「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 중 연(한국보건의료연구원 선임연구위원)

편집위원 (가나다순)

| | |
|-------------------------|---------------------------|
| 권 진 원(경북대학교 약학대학 교수) | 유 명 순(서울대학교 보건대학원 교수) |
| 김 남 순(한국보건사회연구원 연구위원) | 이 상 무(한국약품안전관리위원회 수석연구위원) |
| 김 석 현(한국보건의료연구원 선임연구위원) | 이 준 영(고려대학교 통계학과 교수) |
| 김 수 경(한국보건의료연구원 선임연구위원) | 이 현 주(서울대학교 의과대학 교수) |
| 김 수 영(한림대학교 의과대학 교수) | 황 지 인(경희대학교 간호학과 교수) |
| 안 정 훈(한국보건의료연구원 선임연구위원) | |

실무간사

최 지 은(한국보건의료연구원 연구위원) 최 하 영(한국보건의료연구원 주임행정원)

Manuscript Editor

김 세 정((주)메드랑)

• 발행처 : 한국보건의료연구원
• 발행인 : 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

© 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).

| | |
|--------------------------|---|
| Review Article | 암 진료에서 과잉진단의 문제 111 안형식 |
| Original Articles | 알츠하이머 치매 조기 진단에 있어 뇌 영상검사의 진단적 정확성 평가연구 119 손수경, 박승희, 유영훈, 최지은 |
| | Sulphur hexafluoride 가스를 사용한 영아 기능잔기용량 및 폐청소율 측정의 안전성과 유효성 128 정진희, 고려진, 최원정, 김석현 |
| | 시신경척수염 진단을 위한 항아쿠아포린4 immunoglobulin G 항체 검사 134 설아람, 오수미, 김석현 |
| NECA Journal Club | 고지혈증 치료지침 변화 및 새로운 고지혈증 치료제에 대한 고찰 143 박덕우 |
| News in Focus | 국내 의료기술평가에서의 환자참여 인식 조사 148 조민정, 유빛나, 김희선 |

| | |
|--------------------------|--|
| Review Article | Overdiagnosis in cancer 111 Hyeong Sik Ahn |
| Original Articles | Diagnostic accuracy of imaging test for early Alzheimer's dementia 119 Soo Kyung Son, Seung Hee Park, Young Hoon Ryu, Ji Eun Choi |
| | Safety and effectiveness of infant functional residual capacity and lung clearance index using sulphur hexafluoride gas 128 Jin Hee Jung, Reo Jin Ko, Won Jung Choi, Seok Hyun Kim |
| | Anti-aquaporin 4 immunoglobulin G antibody test in neuromyelitis optica 134 Ah Ram Sul, Su-Mi Oh, Seok Hyun Kim |
| NECA Journal Club | Updated review of cholesterol guidelines and novel lipid-lowering therapy 143 Duk-Woo Park |
| News in Focus | Awareness survey of patients participation the health technology assessment in Korea 148 Min Jeong Jo, Bit-na Yoo, Hee-sun Kim |

암 진료에서 과잉진단의 문제

안형식

고려대학교 의과대학 예방의학교실

Overdiagnosis in cancer

Hyeong Sik Ahn

Department of Preventive Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Overdiagnosis is a phenomenon that make a 'cancer' diagnosis, otherwise it will not progress to cause symptoms or death. Cancer overdiagnosis can be explained from the following; the disease do not progress, or the disease progress are so slow that the patients will die because of other diseases. Overdiagnosis can be explained by heterogeneity of cancer progression. There are fast growing cancers that can lead quick manifestations of symptoms and to death. On the contrary, there are slow growing cancers, which lead to symptoms and death lately or do not cause any symptoms or sufferings so that the patient ultimately die of other cause of disease before symptoms from cancer. We explain common examples as thyroid cancer, prostate cancer and breast cancer. Though it is difficult to estimate the magnitude of overdiagnosis, about 25% of breast cancer detected from mammography, 50% of lung cancer detected from chest X-ray, and 60% of prostate cancer detected by prostate specific antigen are overdiagnosis. In the era of early diagnosis, cancer disease includes abnormal cellular manifestation with variable natural courses: rapid, slow, and very slow growth of disease. Overdiagnosed patients are to be harmed without benefits from the diagnosis or treatment. Healthcare providers, and policy are to be familiar with harm of overdiagnosis, and general public should be informed of the balance between benefits and harms of cancer screening.

Key Words: Overdiagnosis, Cancer, Thyroid neoplasms, Prostatic neoplasms, Breast cancer

과잉진단의 개념

암의 과잉진단(overdiagnosis)은 선별검사를 통해 진단된 암 중에 환자의 수명에 영향을 미치지 않는 것을 진단하고 치료하는 것으로, 환자가 발견된 암이 아닌 다른 원인으로 사망할 것인데도 검사를 시행하여 암을 진단하는 경우를 일컫는다 [1]. 암종은 다양한 생물학적 습성을 보여, 빠르게 성장하고 조

기에 전이를 하는 경우가 있는 반면 느리게 성장해서 환자의 수명에 영향을 미치지 않는 경우도 있는데, 후자를 과잉진단의 범주에 포함시킬 수 있다[2].

선별검사는 증상이 아직 나타나지 않은 낮은 단계에서 암을 발견하여 제거하면 암 사망을 막을 가능성이 높아진다는 가정 하에 이루어진다. 진단기술의 발전에 따라 몇 mm의 작은 종양성 병변이 많이 발견되게 되었고, 나선형 전산화단층촬영을

Corresponding author: Hyeong Sik Ahn

Department of Preventive Medicine, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea
Tel: +82-2-2286-1406, Fax: +82-2-2286-1342, E-mail: ahnhann@gmail.com

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2015

이용하면 흉부 X선 검사보다 많은 암을 발견할 수 있으나, 이러한 작은 병변이 실제로 문제를 일으키는지에 대해서는 의문을 가질 수 있다[1,3].

즉 암을 조기에 발견하기 위해 조기진단할수록 치료가 필요 없는 병변도 발견하여 치료하게되는 경우가 늘어나고 있는데, 이는 과잉진단의 폐해라고 할 수 있다. 증식이 매우 느린 암은 증상이 발현하기 전에 다른 원인으로 사망할 가능성이 높는데, 이러한 암을 진단하고 치료하는 것은 과잉진단으로서 수진자에게는 불이익이 되는 것이다.

암이란 균일하지 않은 성장 속도를 지니고 있어서, 매우 빨리 성장하는 것부터 성장이 완전히 멈춘 것에 이르기까지 진행 속도가 다양한 이상 세포의 집합체들을 포함한다.

Fig. 1은 암진행의 비균질성을 설명하고 있다[2]. 성장속도에 따라 네 가지 종류의 암을 표시하고 있는데 빨리 자라는 암은 신속하게 증상이 나타나고 사망을 초래하여 가장 악성화된 암의 형태이다. 이때는 암이 너무 빨리 자라고, 검사 시점 사이에 암이 나타나 결과적으로 보면 선별검사로 잡아내지 못하는 경우가 종종 발생한다. 천천히 자라는 암들은 선별검사가 가장 유용하게 사용될 수 있는 경우이다. 암 선별검사는 천천히 자라는 암들을 더욱 많이 검출하는 경향이 있다. 그런 암들은 암

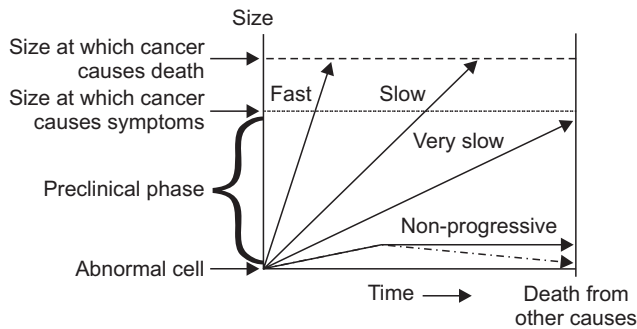


Fig. 1. The heterogeneity of cancer progression.

이 되는 과정에 오랜 시간이 필요하기 때문이다. 조기에 발견하고 싶은 것은 훨씬 공격적이고 빨리 자라는 암들이지만 이런 종류의 암들은 발생해서 증상을 나타내기까지의 기간이 짧기 때문에 선별검사로 찾아내는 숫자가 적어진다.

성장속도가 너무 느려서 다른 암과 같은 문제를 일으키는 경우가 거의 없는 암들도 있다. 이러한 암들은 증상을 유발할 만큼 충분히 커지는 데에 시간이 너무 오래 걸리기 때문에 사람들은 그동안 암이 아닌 다른 이유로 사망하게 된다. 암이 증상을 일으킬 만큼 커지고 그 때문에 사망하기까지 시간이 너무 오래 걸려 다른 이유로 사망할 가능성이 높은 집단은 생존기간이 별로 많이 남지 않은 노인들이다. 노인들의 전립선암이 바로 대표적 예라고 할 수 있다.

비진행성 암은 전혀 자라지 않기 때문에 문제를 일으키지 않는다. 암의 병리학적 정의에 합당한 세포의 이상을 보이긴 하지만 증상을 보일 만큼 자라진 않는다. 혹은 자랐다가 줄어드는 경우도 있는데, Fig. 1에서 아래쪽을 향하는 점선 화살표로 표시된다.

과잉진단이 발생하는 것은 비진행성 암과 매우 천천히 자라는 암을 발견할 때다. 질환은 사람을 아프게 할 수 있는 어떤 상태를 의미하는데, 이 암들은 증상이나 사망을 초래하지 않아 질환이라고 불리는 것이 적절치 않을 수 있다.

과잉진단 발생 여부를 추론하는 방법은 일정 기간의 암 진단율과 사망률을 비교해보는 것이다. 진단율이 급속하게 증가하는 경우는 Fig. 2에서와 같이 두 가지 형태가 있다. 하나는 과잉진단의 가능성이 매우 높은 경우고, 다른 하나는 그렇지 않은 경우다.

Fig. 2의 왼쪽은 암 진단의 증가가 암이라는 질병의 가장 두려운 최종 결과, 즉 사망이 증가하는 것과 나란히 일어난다. 이 경우에 암을 새롭게 진단하는 것은 의미있는 일이며, 문제가 되는 암이 실제로 양적으로 증가하고 있음을 시사한다.

오른쪽 그래프는 암 진단의 증가가 사망의 증가를 동반하지

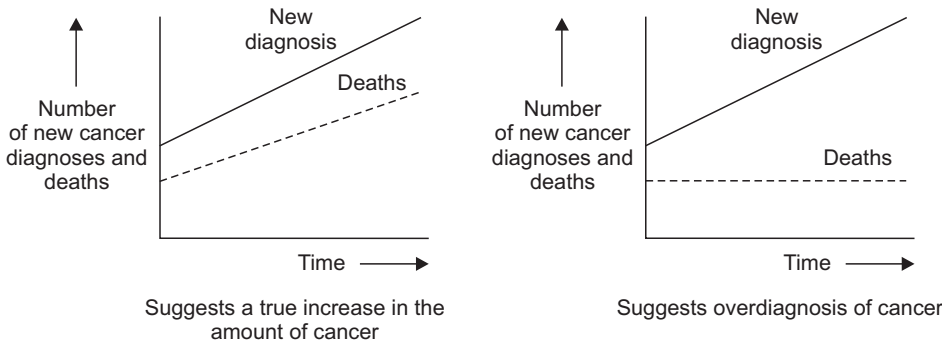


Fig. 2. Two distinct patterns of rapid rises in the rate of diagnosis. Adapted from the article of Welch and Black (Ann Intern Med 1997;127(11):1023-1028) [2] with the permission of original copyright holder.

않은 상황을 보여준다. 더 많은 암 진단이 이루어지지만 문제가 되는 암의 발생은 양적으로 변화가 없다. 이것은 진행이 매우 느리거나 비진행성인 암까지 찾아낸 경우, 즉 과잉진단이 발생한 경우를 가리킨다.

증상을 일으키는 데까지 성장 가능한 종양은 이후에도 진행성으로 증대하여, 치명적인 결과를 초래할 것이다. 선별검사가 없다면, 증상이 발현하는 종양만이 암으로 진단될 것이다. 검진이 없었던 시대에는 방치해도 문제없는 종양은 증상이 나오지 않기 때문에 진단되거나 치료되는 것도 없었으나, 조기검진이 이루어지게 되면서 치료하지 않아도 되는 암까지 발견되어 치료하게 되었다. 암 조기검진에 의해, 방치해도 되는 종양성 병변까지 치료의 대상이 된 것이다.

최근 연구에서 검진에 의한 과잉진단이 상당수인 것으로 밝혀졌다. 한 연구에서는 유방촬영술(mammography)로 발견된 유방암의 25% [4], 흉부 X선 검사와 객담검사로 발견된 폐암의 50% [5], 전립선 특이항원(prostate specific antigen, PSA) 검사로 발견된 전립선암의 60%가 과잉진단이라고 추정하고 있다[6].

갑상선암과 과잉진단

1. 갑상선암의 증가와 과잉진단의 관련성

20년 전까지 가장 많은 갑상선암은 목에 압박 증상을 일으키는 결절, 눈에 보이는 목의 덩어리, 또는 갑상선 불편감이 없는 일반 환자의 신체검진을 통해 발견된 것이었다. 1980년대에 들어서 초음파검사가 도입되고, 1990년대 후반 초음파 유도 생검법의 사용으로 인해 2 mm 이하의 작은 결절에 대한

검사와 생검이 가능하게 되었다. 초음파검사 보험급여 정책과 함께 이동식 초음파기계의 보급으로 인해 내분비 관련 검사의 시행이 80% 가량 증가되었다[7].

갑상선암으로 진단된 경우의 25%가 1 cm 미만이었으며, 초음파를 이용한 세포검사로 크기가 작은 결절에서 암이 더 많이 발견되고 있다[8].

최근에는 불필요한 치료를 예방하기 위해 1.0 cm 이하의 결절은 위험요인으로 보지 말 것, 혹은 미세암에 대해 치료 없이 기다리며 관찰할 것 등의 권고안들이 나오고 있다.

작은 갑상선유두암의 증가는 전체 갑상선암 유병률 증가분의 90% 이상을 차지한다. 이 사실은 Fig. 3에서 확인할 수 있다. 여포암, 수질암, 악성암의 경우 1973년부터 2002년 사이에 발생률이 크게 증가하지 않았으나 갑상선유두암의 발생률은 크게 증가하였고, 갑상선유두암 발생률의 증가곡선과 거의 같은 형태로 전체 갑상선암의 발생률이 증가하였다[8].

작은 유두암이 발견된 환자들의 사망률은 증가하지 않아 과진단의 문제가 제기되고 있다. 유두암에 대한 과진단은 환자의 건강이나 생존에 크게 영향을 미치지 않는 질병을 발견하고, 이렇게 발견된 질병은 환자에게 도움이 되기보다는 정신적 스트레스나 불필요한 치료 등으로 오히려 해가 되고 경제적 비용이 증가하게 된다. 갑상선암은 느리게 진행하고, 진행될 때에만 증상을 나타낼 뿐만 아니라 사망률이 낮기 때문에 미세유두암의 과진단은 일반적으로 득보다 실이 많다(Fig. 3).

새로운 영상기술의 도입으로 질병에 대한 진단의 증가가 입증되고 있다. 갑상선암으로 진단받은 환자들 중 상당수가 초음파검사를 하는 과정에서 갑상선 결절을 부수적으로 발견한다.

영상검사로 인해 유병률이 증가한 사실은 의료서비스 접근

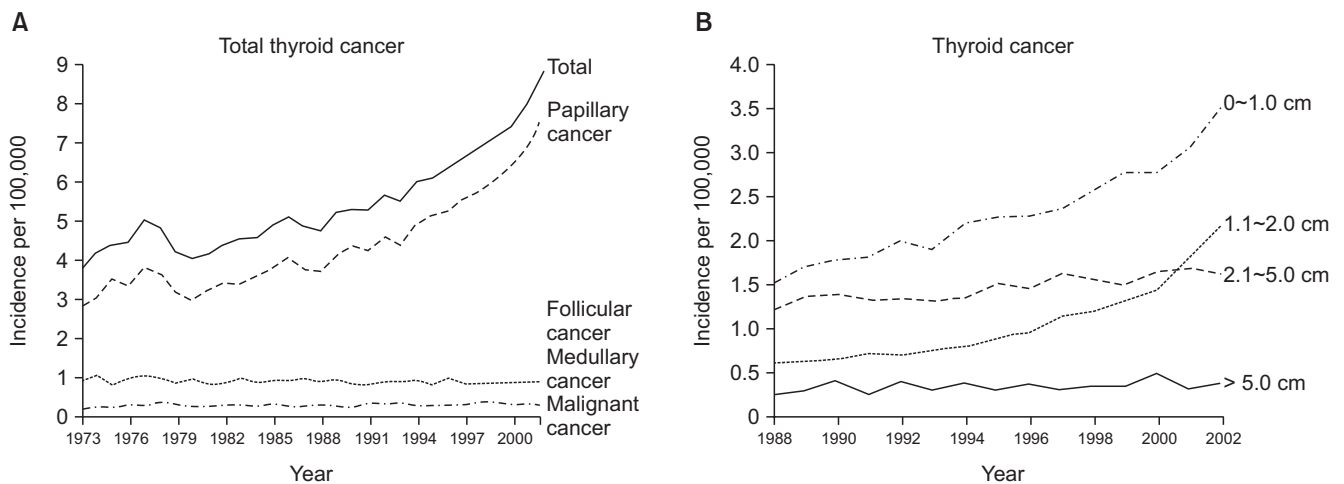


Fig. 3. Trends of incidence by size of papillary thyroid cancer (1988~2002) and thyroid cancer (1973~2002) in United States [8].

성이 향상된 것과 관련이 있다. 미국의 18개 지역을 분석한 결과[7], 의료서비스의 접근도가 향상된 것과 갑상선유두암 발생은 유의한 관련성이 있었고, 갑상선 암 발생은 사회 경제적 수준이 높을수록 더 높았다. 미국 위스콘신주의 경우 건강보험적용률이 5% 상승하였고, 갑상선암의 발생빈도가 증가하여 평균 1만명당 1.4건으로 증가하였다.

일련의 부검연구로도 무증상 갑상선유두암의 존재가 확인되고 있는데, 부검 결과를 보면 생전에 임상적으로 문제가 없었던 사람의 49~57%에서 갑상선 결절이 발견된다. 일부 연구에서는[9] 약 36%의 높은 갑상선암 유병률을 보고하였는데, 대부분이 크기가 2~3 mm 이하인 잠재 암(occult cancer)이었다. 어른보다는 어린이, 여자보다는 남자, 20세 미만이거나 60세 이상에서, 그리고 과거 경부에 방사선조사를 받은 과거력이 있는 경우에서 갑상선암 발생의 위험도가 높고, 단일결절과 다발성 결절의 암 발생 위험도는 차이가 없다고 하였다. 또 다른 연구에서는[10] 갑상선암이 아닌 다른 원인에 의한 사망자의 1/3에서 무증상의 갑상선암이 발견되었다고 보고하였다. 이때 발견된 종양은 대부분 1 mm 이하였으며, 매 2~3 mm 간격으로 절단하였을 때 절단면 사이에 있는 부분은 놓치기가 좀 더 쉽다. 부검으로 발견한 암의 대부분은 무증상 갑상선유두암이 차지하고 있다.

2. 우리나라의 갑상선암

1999년 정부는 국가암검진사업과 기타 건강검진을 국가사업으로 시행하였으며, 이 사업을 통해 유방암, 대장암, 위암, 간암에 대한 검진비용을 할인해주거나 무료로 제공하고 있다. 갑상선암의 경우는 국가암검진사업에 포함되지 않으나 일반검진에 30,000~50,000원의 낮은 비용을 추가하면 초음파로 검사를 수행할 수 있다.

많은 의료기관에서 건강검진 프로그램을 운영하고 있으며 여기에 갑상선에 대한 초음파검사가 포함되어 있고, 자기공명검사 또는 양전자 방출 단층촬영 등의 고비용의 강도 높은 검사가 추가되기도 한다. 뿐만 아니라 많은 의원급 의료기관에서도 초음파를 보유하고 있으며 일반적으로 갑상선암 검진을 제공하고 있다.

갑상선암의 발생은 1990년대 동안 경미한 증가가 있었으나 이후 급속도로 증가하였으며 2011년 갑상선암의 진단은 1993년 대비 15배 증가되었다. 특히 유두암의 발견이 가장 중요한 증가분이며, 갑상선암 발생이 기하급수적으로 증가한 데 반해 갑상선 암으로 인한 사망은 동일한 수준을 유지하고 있다 [11].

갑상선암은 현재 우리나라 국민에게 일반적으로 발생하는 암으로 2011년 40,000명 이상의 환자가 갑상선암으로 진단되었다. 갑상선암으로 진단된 모든 사람들은 치료를 받는데, 2/3는 전갑상선절제술, 1/3은 부분갑상선절제술을 시행한다. 한 의료기관의 자료에 의하면 1 cm보다 작은 종양의 수술률이 1995년 14%에서 10년 이후 56%로 증가된 연구결과가 보고되었다[11]. 이는 진료지침에서 0.5 cm보다 작은 종양에 대한 검사와 수술을 하지 않도록 권고하는 내용과 반하는 결과이다.

갑상선암으로 인한 갑상선절제술은 환자의 여성 동안 갑상선호르몬 치료를 받아야 하고, 일부 환자에서는 부작용을 가져오는 등의 부정적인 결과를 야기한다(Fig. 4).

갑상선 유두암처럼 느린 속도로 분화하는 병변의 경우에도, 암 진단만으로도 불안을 유발시킨다. 그러므로 가족력이 없고, 방사능에 노출된 적이 없으며, 외분비선으로 전이가 없는 2 cm 미만의 위험성이 낮은 병변에 대해서는 ‘느리게 진행되는 미세유두상병변’과 같은 이름으로 명칭을 바꾸는 것을 제안할 수 있다.

명칭을 바꾸면 환자진료에서 지나친 치료를 피할 수 있고 즉각적인 치료보다는 지속적인 감시를 가능하게 한다는 제안도 있다.

전립선암의 과잉진단

전립선암은 암 중에서도 과잉진단과 과잉치료의 위험이 높은 종양이다. 부검에서는 많은 남성의 전립선에서 종양이 발견되며 고령자일수록 그 종양의 증식활성은 낮고, 60세 이상은 50~60%가 거의 진행하지 않아서 잠재암으로 불린다.

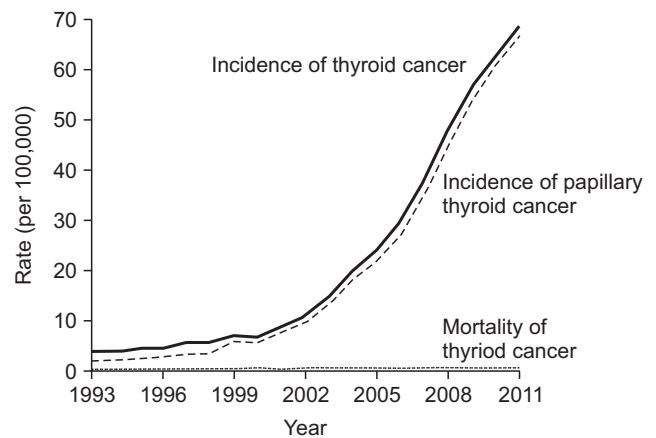


Fig. 4. The trends of South Korea's thyroid cancer, papillary thyroid cancer incidence and mortality of thyroid cancer (1993~2011) [11].

사고나 다른 질병으로 숨진 남성의 부검에서 60세 이상에서는 30~70%의 비율로 전립선암이 발견되었으나, 남성에서 일생에 전이가 있을 전립선암이 발견되거나 전립선암으로 사망하는 비율은 4% 정도이다[12].

PSA를 여러 차례 측정하고 전립선에서 10~12개소의 생검(조직검사)을 행하고, 경우에 따라서는 여러 번 생검을 실시하여, 작은 저악성도의 종양이 많이 발견된다.

한 연구에서[13] 사고로 사망한 남성들의 전립선을 조사했다. 대상자들은 평소 건강하고 암이 발견되지도 않았던 사람들이었다. 각각 다른 연령대의 사망자 525명을 조사하였는데, 연구 대상 남성들은 생존 시에 자신이 전립선암이 있다는 것을 몰랐으나 20대의 젊은 남성들 중에서도 거의 10%가 전립선암을 가지고 있었다. 이 비율은 나이가 많아질수록 늘어났다. 70대 남성들은 4분의 3 이상에서 전립선암이 발견되었다. 전립선암은 큰 규모의 저장고를 가지고 있는 것이다. 나이 많은 남자의 절반 이상이 전립선암에 걸리지만 3% 정도만 그것으로 사망한다면 과잉진단이 존재할 가능성이 매우 높다(Fig. 5).

이처럼 전립선암의 증식활성이 매우 낮음에도 불구하고 90% 이상에서 방사선 치료나 수술이 진행되며, 15~20%의 환자에서 치료에 따른 합병증이나 후유증이 발생하고 있다. 또한 방사선 치료에 의한 제2차 암의 발생위험과 치료에 따른 비용도 증가하고 있다.

전립선암 선별검사는 암에서 발생하는 과잉진단 문제 사례의 하나이다. 발견하는 전립선암의 숫자는 얼마나 열심히 찾느냐에 직접 연관되어 있음이 명백하다. 더 많은 조직검사를 한다면 더 많은 전립선암을 찾을 수 있으며, 조직검사 대상이 되는 PSA 기준을 낮출수록 더 많은 전립선암을 찾을 수 있다. 이

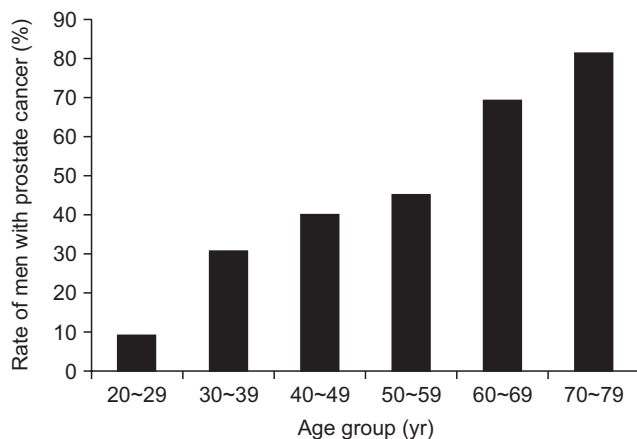


Fig. 5. Prostate cancer reservoir found in men after accidental death [13].

것이 가능한 이유는 발견되지 않은 전립선암의 저장고가 존재하기 때문이다. 과거 20년간 전립선암 진단율은 급격히 상승했는데, 전립선암 선별검사인 PSA 검사는 백만명이 넘는 사람들에게 추가적으로 전립선암 진단을 내리고 치료받게 했다.

만 명의 건강한 지원자들, 즉 전립선암의 증거가 전혀 없는 남자 노인들에게서 PSA를 측정한 뒤, 그 수치에 관계없이 모든 대상자들에게서 다시 조직검사를 실시해 전립선암의 유병률을 조사한 결과, 모든 PSA 수치에서 전립선암이 발생할 수 있었다[14,15].

하지만 그보다 낮은 PSA 수치에서도 거의 같은 비율의 전립선암을 찾아낼 수 있었다. PSA 수치가 3~4 사이인 사람 가운데 27%에서 전립선암이 있었다. 심지어 PSA가 2~3 사이인 사람들 중에서도 전립선암을 찾을 수 있었으며, 1~2 사이에서도 암 환자가 있었다. 이와 같은 사실은 PSA가 선별검사로서 적절치 않을 수 있음을 시사한다(Fig. 6).

전립선암 선별검사의 목적은 더 많은 암을 찾아내는 것이 아니다. 암 선별검사의 진정한 목적은 나중에 문제가 될 암을 찾아내는 것이어야 한다. 과잉진단은, 일부 사람들이 선별검사로 도움을 받을 가능성까지 아예 가로막는 것은 아니다. 거기에는 트레이드오프가 존재할 수 있다. 다수의 사람들에게 과잉진단이라는 비용을 치르게 하면서[6] 소수의 사람들이 전립선암에 의한 사망을 피하는 데 도움을 받는다. 따라서 우리는 암으로 인한 사망률 감소 가능성과, 불필요한 진단으로 인한 발기부전, 대변 및 요실금, 만성 설사 같은 부작용 발생의 가능성 사이에 균형을 맞출 필요가 있다.

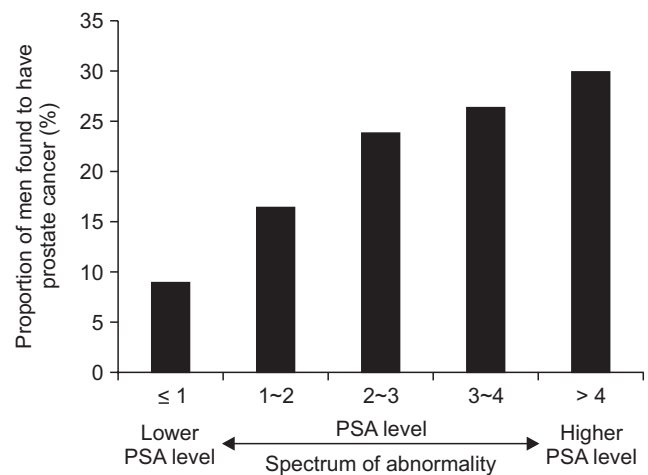


Fig. 6. The proportion of men found to have prostate cancer at various prostate specific antigen (PSA) levels [14,15].

유방암의 과잉진단

새롭게 발견한 유방의 멍울은 진단용 유방 촬영술을 이용해 상세히 검사해야 한다. 유방암에 걸린 여성 중 대부분은 별 어려움 없이 잘 지낼 수 있으나 어떤 사람들은 유방암 때문에 죽는다. 유방암 사망 위험을 줄이는 방법으로 선별검사를 고려할 수 있지만 그것은 또 다른 위험, 즉 과잉진단의 위험을 높인다 [16].

암 검진의 유효성을 평가하기 위해 검사를 받은 그룹과 받지 않은 그룹으로 무작위로 나누어 장기간에 걸쳐 추적 조사하는 연구가 진행되었다[17]. 45~69세의 약 42,000명을 대상으로 유방촬영술에 의한 검진을 받은 그룹과 받지 않은 그룹으로 나누어 무작위 이중맹검시험을 실시했는데, 15년 후 유방암 발생은 검진 그룹이 741명, 비검진 그룹이 626명으로 비검진 그룹에 비해 검진 그룹에서 115명 많게 유방암이 발견되었다. 검진으로만 발견된 477예 중 115예(24%)가 과잉진단이라는 결과가 나온다. 즉, 45~69세의 여성을 유방촬영술로 검진하면 암으로 진단된 4명 중 1명이 과잉진단이 될 가능성이 있다는 결과이다[4].

최근 침윤성 유방암의 발병률이 증가하고 있고, 특히 저악성도의 침윤성 유방암의 발생빈도가 증가하고 있다[18]. 저악성도의 유방암 진단의 증가는 검진에 의한 과잉진단이 원인임을 알 수 있다. 검진에 의해 과잉진단 된 증례는 전술한 바와 같이 25% 이상일 수 있다.

Table 1은[19] 나이가 40세인 여성의 경우 10년간 선별용 유방 촬영술 검사를 받아 혜택을 받은 사람, 즉, 유방암에 의한 사망을 피한 여성은 1,000명 중 0.5명, 혜택을 받지 못한 사람은 1,000명 중 999.5명에 이른다는 것을 보여준다. 반면, 70

세인 여성의 경우 혜택을 받은 사람은 1,000명 중 2.3명이다 [19]. 또 유방 촬영술에 의한 혜택의 크기가 나이와 함께 커지지만 확실히 언제부터라고 선을 그을 만큼 획기적으로 커지는 특정 연령대가 없다는 것이다. 여기에는 또 사망자수 감소의 크기가 모든 연령대에 걸쳐 일정하리라고 가정하는 오류도 숨어 있다. 대부분의 여성은 유방 촬영술로 이득을 얻지 못하는 것을 알 수 있다. 예를 들어 한 사람이 혜택을 보기 위해서는 40세의 여성 약 2,000명이 10년 동안 선별검사를 받을 필요가 있다. 유방 촬영술은 유방암 환자의 겨우 5분의 1 수준(20%)에서 사망을 피할 수 있도록 도움을 준다.

과잉진단이 발생하는 경우라도 곧바로 확인되지 않는기 때문에 그 빈도를 정확히 측정하는 것은 매우 어렵다. 게다가 의사들의 기준과 오랜 기간 추적 관찰했던 한 무작위 시험 연구에 따르면[4,21], 선별 검사를 통해 진단되는 암 환자 네 명 가

Table 1. Benefits of mammography

| Age (yr) | Among 1,000 women screened for 10 years, the number who: | |
|----------|--|----------------|
| | Benefit (avoid a breast cancer death) | Do not benefit |
| 40 | 0.5 | 999.5 |
| 45 | 0.7 | 999.3 |
| 50 | 1.0 | 999.0 |
| 55 | 1.4 | 999.6 |
| 60 | 1.7 | 999.3 |
| 65 | 2.0 | 999.0 |
| 70 | 2.3 | 999.7 |

Data from the book of Welch et al. Overdiagnosed. Boston, MA: Beacon Press; 2011 [19].

Table 2. Chance (%) that an incidentaloma represents a lethal cancer for a typical fifty-year-old person

| Organ | Proportion of people with an incidentaloma on CT scan | Ten-year risk of cancer death | Chance that the incidentaloma is a lethal cancer* | Chance that the incidentaloma is not a lethal cancers |
|-------------------------|---|-------------------------------|---|---|
| Organ | (a) | (b) | (c=b/a) | (d=1□c) |
| Lung (smoker) | 50% | 1.8% | 3.6% | 96.4% |
| Lung (never-smoker) | 15% | 0.1% | 0.7% | 99.3% |
| Kidney | 23% | 0.05% | 0.2% | 99.8% |
| Liver | 15% | 0.08% | 0.5% | 99.5% |
| Thyroid (by ultrasound) | 67% | 0.005% | <0.01% | >99.99% |

CT, computed tomography.

*Highest possibility.

Data from the book of Welch et al. Overdiagnosed. Boston, MA: Beacon Press; 2011 [20].

운데 한 명이 과잉진단이라고 한다.

과잉진단은 과잉치료를 동반한다. 유방 촬영술은 더 많은 여성들에게 종괴 절제술, 유방 절제술, 방사선 치료, 항암 약물 치료를 받게 한다.

체계적 문헌고찰을 통해 알 수 있었던 사실은 10년 동안 해마다 선별검사를 받는 2,000명의 여성 중 겨우 한 명이 유방암에 의한 사망을 피할 수 있는 반면, 10명의 건강한 여성이 유방암 과잉진단을 받게 된다는 것이다. 이 과잉진단으로 6건의 추가적인 종양 절제술과 4건의 추가적인 유방 절제술이 시행되며, 200명의 여성들이 유방 사진 촬영에 이어지는 추가 검사로 인해 불안 등의 심각한 정신적 위험을 겪는다[4].

우연종과 과잉진단

우연종은 고해상도의 영상의학검사를 진행하는 과정에서 얻는 부산물이다. 우연종을 찾아내는 것을 보고 의학적인 발전이 이루어졌다고 믿을 수는 없다. 우연종이 나타나면 개인에게는 좋은 것만은 아니고 우연종이 많이 발견되는 것이 문제일 수 있다.

환자가 우연종의 형태로 발견된 암 때문에 사망할 수도 있다(Table 2). 하지만 설령 그 암이 임상 증상을 나타낼 때쯤 발견되었더라도 문제없이 완치되었을 수도 있으며, 그 암은 처음부터 치료가 전혀 필요 없는 과잉진단이었을지도 모른다. 검사에서 뭔가 발견됐는데 그것을 무시하기는 어렵기에, 처음부터

아예 검사를 받지 않는 편이 쉽다[20].

영상의학검사, 특히 전신 전산화단층촬영, 전신 자기공명영상 등과 같은 전신 스캔 검사를 받는 것은 이득이 없으며, 우연히 뭔가를 찾아내는 일이 없도록 의심 질환과 관련된 부위만을 집중적으로 검사하는 방법을 할 필요가 있다.

드물게 암인 경우가 있기는 하지만 우연종의 대다수는 암이 아니다. 그 모두를 추적 관찰한다면 많은 사람들이 불필요한 걱정과 걱정, 추가 검사와 치료로 인한 고통을 받게 될 것이다. 우연종 문제는 과잉진단의 또 다른 차원이라고 할 수 있다.

결론

암에 대한 과잉진단은 갑상선, 전립선, 유방암에만 국한되지 않으며, 일반적으로 대부분의 암 선별검사에는 이런 문제점이 나타난다. 조기진단으로 적극적으로 더 열심히 암을 찾아내려 할 때 뒤따르는 부작용은 가만히 놔두어도 큰 문제를 일으키지 않았을 암까지 모조리 발견해낸다는 것이다. 이런 경우는 당연히 더 많은 치료도 이어진다.

증상이나 사망을 초래할 만큼 악화되지 않는, 크기도 작고 그리 해롭지도 않은 암이 있으며 더 적극적으로 찾을수록 이런 암들을 발견해낼 가능성은 높아진다. 암을 지나치게 열심히 찾아내려 하지 않고, 실제로 많은 수의 암을 발견해내지도 않지만, 문제가 되는 경우라면 진단해내는 노력이 필요하다.

REFERENCES

1. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(9):605-613.
2. Welch HG. *Overdiagnosed*. Beacon Press; 2011.
3. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA* 2000;283(22):2975-2978.
4. Gøtzsche PC, Hartling OJ, Nielsen M, Brodersen B, Jørgensen KJ. Breast screening: the facts—or maybe not. *BMJ* 2009;338(7692):b86.
5. Bach PB. Is our natural-history model of lung cancer wrong? *Lancet Oncol* 2008;9(7):693-697.
6. Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med* 2013;369(7):603-610.
7. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: the role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid* 2014;24:472-479.
8. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295(18):2164-2167.
9. Harach HR, Franssila KO, Wasenius V. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A “normal” finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56:531-538.
10. Chung JH. Prevalence of thyroid nodules detected by ultrasonography in adults for health check-ups and analysis of fine needle aspiration cytology. *Korean Endocrine Society* 2008;23(6):391-394.

11. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014;371(19):1765-1767.
12. Montie JE, Wood DP, Pontes JE. Adenocarcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer. *Cancer* 1989;63:381-385.
13. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996;30(2):138-144.
14. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215-224.
15. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-2246.
16. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann Intern Med* 1997;127(11):1023-1028.
17. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ* 1992;147:1477-1488.
18. Zahl PH, Gøtzsche PC, Mæhlen J. Natural history of breast cancers detected in the Swedish mammography screening programme: a cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12(12):1118-1124.
19. Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. The risk of death by age, sex, and smoking status in the United States: putting health risks in context. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(12):845-853.
20. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154(16):1838-1840.
21. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006;332(7543):689-692.

알츠하이머 치매 조기 진단에 있어 뇌 영상검사의 진단적 정확성 평가연구

손수경¹, 박승희¹, 유영훈^{1,2}, 최지은¹

¹한국보건 의료연구원, ²연세대학교 의과대학 핵의학과

Diagnostic accuracy of imaging test for early Alzheimer's dementia

Soo Kyung Son¹, Seung Hee Park¹, Young Hoon Ryu^{1,2}, Ji Eun Choi¹

¹National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, ²Department of Nuclear Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives: This study aimed to evaluate the diagnostic accuracy of imaging tests including fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in early diagnosis of Alzheimer's disease for patients with mild cognitive impairment.

Methods: We searched relevant articles published until July 2013 using 3 international and 6 domestic databases. A bivariate random effect model was used to estimate pooled diagnostic performance.

Results: Thirteen delayed cross-sectional studies were finally included in this study. Meta-analysis of the 13 studies resulted in a pooled sensitivity of 0.81 (95% confidence interval [CI], 0.72~0.91), and a pooled specificity of 0.78 (95% CI, 0.65~0.92).

Conclusion: To evaluate effectiveness of FDG-PET in detecting early stage Alzheimer's disease for the patients with mild cognitive impairment, further researches comparing diagnostic accuracy between FDG-PET and alternatives should be needed.

Key Words: Dementia, Mild cognitive impairment, Alzheimer disease, Fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET, Diagnostic accuracy

서론

치매는 뇌의 만성 또는 진행성 질환에서 생기는 하나의 증후군으로, 뇌의 병변에 의하여 고등정신기능 감퇴와 정서장애, 성격변화, 일상생활 동작능력 장애 등이 수반되어 일상적 사회 생활에 장애를 초래하는 노년기의 대표적인 기질성 정신장애이다[1]. 치매는 세계보건기구의 International Classification

of Diseases-10 (ICD-10)에 의해 크게 알츠하이머 치매와 혈관성 치매, 기타 질병으로 인한 치매로 분류되며, 이 중 알츠하이머 치매가 가장 높은 유병률을 나타낸다[2].

치매는 환자 본인뿐만 아니라 가족과 사회적 차원에서도 질병 부담이 높은 질환이기 때문에 최근 들어 조기발견에 따른 조기치료에 많은 관심이 모아지고 있다. 영국에서 진행된 선행 연구에 따르면, 치매 조기진단과 조기치료를 실시하는 경

Corresponding author: Ji Eun Choi

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegy-ro, Jung-gu, Seoul 04554, Korea

Tel: +82-2-2174-2769, Fax: +82-2-725-4917, E-mail: jechoi@neca.re.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2015

우가 치매 조기진단을 실시하지 않는 경우와 비교하여 환자당 5,300 US dollar (USD)의 의료비용이 절감되는 것으로 나타났다. 이로 인한 사회적 비용 역시 11,400 USD가 절감되는 것으로 보고되었다. 이에 따라, 최근의 치매와 관련된 연구들은 치매로 전환될 가능성이 가장 높은 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI) 환자를 식별해 내는 방법에 초점이 맞추어지고 있으며[3], 최근 NIA (National Institute on Aging)의 알츠하이머 워킹그룹은 유증상의 치매전구기 환자를 알츠하이머병 이전의 경도인지장애로 언급하였다[4].

치매 조기진단을 위해서는 뇌척수액 검사나 조직생검 등의 검사실 검사 및 전산화단층촬영(computed tomography, CT), 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI), 단일광자방출단층촬영(single-photon emission CT, SPECT), 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET) 등의 뇌영상검사가 활용될 수 있다. 하지만 뇌척수액을 활용한 검사는 높은 침습성으로 인한 부작용 발생으로 국내에서는 거의 활용되지 않고 있다. 이에 반하여 뇌영상진단은 비침습적이면서도 치매의 조기진단을 가능하게 하여 국내에서도 이용이 확산되고 있다[5]. 특히, 뇌의 포도당 사용을 관찰하는 fludeoxyglucose PET (FDG-PET)는 알츠하이머병을 진단하는 데 있어서 민감도와 특이도 모두 MRI나 CT보다 높은 것으로 보고된 바 있으며[6], 미국에서는 알츠하이머 치매 및 경도인지장애의 진단시 FDG-PET의 진단적 유용성을 인정하여 2004년 9월부터 최근 6개월 내 인지적 기능감소가 있거나 치매, 또는 fronto temporal dementia (FTD)의 기준에 만족하는 환자에 한해 동 기기의 사용을 급여하고 있다. 국내에서도 알츠하이머병 및 경도인지장애의 진단에 FDG-PET을 사용하고 있기는 하지만 높은 비급여 수가로 인하여 국외에 비해 의료서비스 제공의 형평성 확보가 제한적이다. 따라서 기존 문헌에 대한 체계적인 문헌고찰을 통해 알츠하이머 치매의 조기진단에서 뇌 FDG-PET 검사 등 뇌영상검사의 진단적 유용성에 대한 객관적인 근거를 제시하기 위하여 이 연구를 수행하였으며, 이 논문에서는 동 연구의 결과 중 지연된 단면연구(delayed crosssectional study)에서 FDG-PET 검사와 그 외 검사의 진단정확성 결과를 중심으로 요약 서술하였다.

방 법

이 연구의 목적에 부합하는 문헌의 검색을 위해 국외 3개 데이터베이스(Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane Library)와 국내 6개 데이터베이스(KMbase, KoreaMed,

RISS, KISS, KisTi, NDSL)을 이용하여 문헌 검색을 수행하였으며 최종 검색일은 2013년 7월 16일이었다. 검색어로는 'Alzheimer'와 'Mild Cognitive Impairment' 관련 용어와 'FDG PET' 관련한 용어를 민감도를 높여 사용하였으며, MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 활용하여 폭넓은 문헌 검색이 가능하도록 하였다. 위의 과정을 통해 검색된 총 문헌의 수는 10,592편이었으며, 중복제거 후 1차 문헌 선택/배제 과정에 포함된 문헌은 6,805편이었다.

1. 관련 문헌의 선택과 배제

관련 문헌의 선별을 위해 사전에 정의된 선택/배제 기준에 따라 두 명 이상의 연구자(SKS, SHP, JEC)가 독립적으로 문헌을 검토하였다. 1차 선택/배제 과정에서는 제목과 초록을 바탕으로 연구의 주제와 관련이 없다고 판단되는 문헌을 배제하였고, 2차 선택/배제 과정에서는 1차에서 선택된 문헌의 전문을 검토하여 연구주제에 적합한 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있는 경우에는 제 3자와의 논의를 통해 의견일치를 이루었다. 문헌의 선택 기준은 1) 초기 치매환자 및 경도인지장애 환자 대상 연구, 2) FDG-PET과 참고표준검사법(reference standard)이 비교된 연구, 3) 진단정확성을 분석할 수 있는 자료가 보고된 연구였으며 전임상단계 연구이거나 원저가 아닌 연구, 한국어나 영어 이외의 언어로 출판된 연구문헌은 제외하였다.

2. 선택문헌의 질평가와 자료추출

질평가는 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-II (QUADAS-II) [7] 도구를 사용하였으며 두 명의 검토자(SKS, SHP, JEC)가 독립적으로 질평가를 수행한 뒤 합의하는 방식으로 진행하였다. 연구주제의 특성상 QUADAS-II의 질문항목 중 적용이 어려운 항목이 존재하였는데, 이 경우 연구진의 사전 논의를 통해 해당 항목에 대한 평가는 실시하지 종합적으로 비틀림 위험을 평가할 때는 이 항목을 고려하지 않는 것으로 합의하였으며, 이에 해당하는 항목은 대상검사법 영역에서 역치의 사전정의 여부를 묻는 항목이었다.

자료 추출은 사전에 결정한 자료추출 양식을 활용하여 두 명 이상의 연구자(SKS, SHP, JEC)가 각각 독립적으로 추출하였고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 논의하여 합의하였다. 다양한 관심영역(region of interest, ROI)에 대한 결과값이 있는 경우는 ROI별로 모두 추출하였으며 메타분석에서는 연구진 합의과정을 거쳐 가장 정확도가 높은 부위의 값을 활용하였다.

3. 자료분석

진단법 정확도에 대한 메타분석을 위해 개별 연구들에서 2 × 2 형태로 추출한 자료를 바탕으로 개별 연구들의 민감도, 특이도를 계산하고 숲그림을 작성하였다. 연구 간 이질성 및 민감도와 특이도의 상관성까지 반영한 통합추정치를 계산하기 위하여 Reitsma 등[8]이 제안한 이변량 랜덤효과모형(bivariate random effect model)을 사용하였다. 이변량 랜덤효과모형에서 추정된 logit(민감도), logit(특이도), logit(민감도)의 분산, logit(특이도)의 분산, logit(민감도)와 logit(특이도)의 공분산을 RevMan에 입력하여 통합 추정치를 hierarchical summary receiver operating characteristic (HSROC) 곡선에 표시하였으며, logit(민감도)의 표준오차, logit(특이도)의 표준오차, 이들의 공분산의 표준오차를 추가적으로 RevMan에 입력하여 95% 신뢰영역(confidence region)과 95% 예측영역(prediction region)을 HSROC 곡선에 나타내었다. 이

때 통합 민감도와 통합 특이도는 평균 정확도를 나타내며, 예측영역은 모형이 맞을 경우 미래 연구에서의 민감도와 특이도가 위치할 영역으로 통계적 이질성을 반영한다. 양성결과의 우도비와 음성결과의 우도비는 통합 민감도와 통합 특이도를 사용하여 추정하였다. 이변량 랜덤효과모형은 SAS ver. 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA)의 Proc NLMIXED를 사용하여 분석하였으며, 숲그림과 HSROC 곡선은 RevMan 5.1을 사용하여 나타내었다.

결 과

중복제거 후 선정된 6,805편의 문헌 중 문헌 선택 과정에 따라 최종 선택된 문헌은 21편이었으며, 이 중 지연된 단면연구에 해당하는 문헌은 13편이었다(Fig. 1). 지연된 단면연구 13편에 포함된 환자는 총 646명으로, 포함된 연구의 연구대상

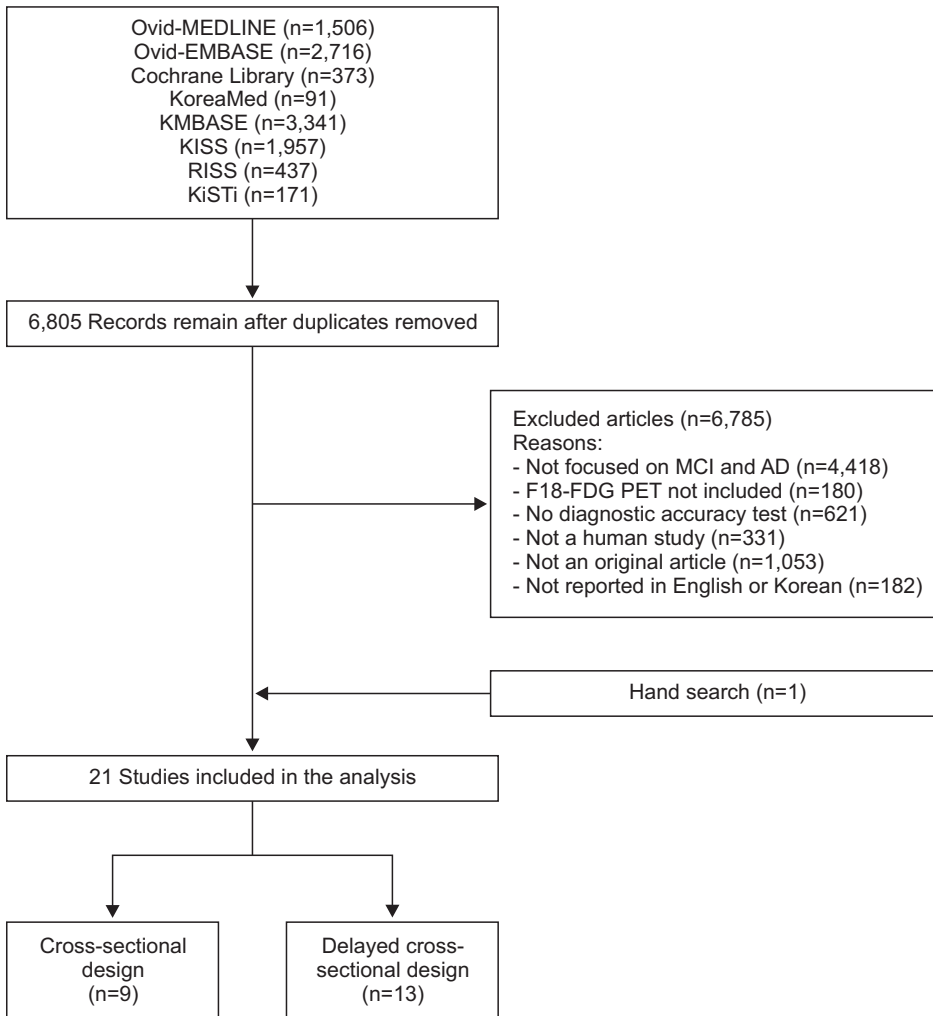


Fig. 1. Flow diagram of the study selection process.

자수의 범위는 12~143명이었다. 선정 문헌의 연구국가로는 독일이 5편으로 가장 많았으며(38.5%), 일본이 3편(23.1%)의 문헌을 발표하여 그 뒤를 이었다. 문헌의 출판연도는 2013년과 2005년에 출판된 문헌이 각각 3편(23.1%)씩이었고, 2001년에 출판된 문헌이 2편(15.4%)이었다. 연구대상자는 기억성 경도인지장애(amnestic MCI)를 포함한 문헌이 6편(46.2%)으로 가장 많았으며, 경도인지장애를 포함한 문헌이 5편(38.5%)이었다. 지연된 단면연구 문헌의 일반적 특성은 Table 1[3, 9-20]과 같다.

1. 질평가 결과

연구에 포함된 지연된 단면연구 문헌에 대한 QUADAS-II를 이용한 비틀림 위험과 적용가능성에 대한 우려 평가 결과는 Fig. 2에 제시하였다. 환자선택 영역과 관련하여 84.6% (n=11)의 문헌에서 비틀림 위험이 높거나 불명확한 것으로 평가되었으며, 중재검사 영역에서도 비틀림 위험이 높거나 불명

확한 것으로 평가된 문헌이 61.5% (n=8)에 달하여 전체적으로 포함 문헌의 방법론적 질이 낮은 것으로 평가되었다.

2. FDG-PET의 진단 정확성

FDG-PET 검사의 진단정확성 평가에 포함된 지연된 단면 연구 문헌은 총 13편으로 문헌별 개별 민감도는 0.55~1.00의 범위로 나타났으며, 민감도가 80% 이상인 문헌이 10편으로 전체 문헌의 76.9%를 차지하였다. 포함 문헌의 개별 특이도는 0.24~1.00 범위로 보고되어 문헌별로 제시된 특이도의 범위가 매우 넓었다. 특이도가 80% 이상인 문헌은 8편(61.5%)이었으며, 2편의 문헌에서 20%대의 특이도를 보고하였다[3, 19]. 양성예측도와 음성 예측도의 범위는 각각 0.46~1.00, 0.63~1.00이었고, 양성우도비와 음성우도비는 각각 1.09~11.20, 음성우도비는 0.00~0.77의 범위로 제시되었다. 검사정확도의 범위는 0.50~0.92로 제시되었고, 총 13편의 문헌 중 8편(61.5%)에서 80% 이상의 검사정확도를 보고하

Table 1. General characteristics of delayed cross-sectional studies

| First author | Year | Country (Continent) | Patient spectrum | Patient (n) | PET evaluation method | Reference standard | Follow-up* (mo) |
|-------------------|------|-----------------------|------------------------------------|-------------|-----------------------|---------------------|-----------------|
| Drzezga [9] | 2005 | Germany | aMCI/mMCI | 30 | Quantitative | Others | 15 |
| Fellgiebel [10] | 2007 | Germany | aMCI | 16 | Qualitative | Others | 19.6 |
| Kakimoto [11] | 2011 | Japan | aMCI | 24 | Quantitative | NINCDS-ADRDA DSM-IV | 36 |
| Anchisi [12] | 2005 | NESDDFEF | aMCI | 48 | Quantitative | Petersen | 12-27 |
| Silverman [13] | 2001 | USA, Belgium, Germany | Symptom of dementia from 8 centers | 138 | Qualitative | Histopathologic | 35 |
| Nobili [14] | 2008 | Italy | aMCI | 48 | Quantitative | NINCDS-ADRDA DSM-IV | 21 |
| Ishii [15] | 2009 | Japan | Patients with 0.5 of CDR | 43 | Quantitative | Others | 60 |
| Young [16] | 2013 | USA, Canada | MCI | 143 | Quantitative | Others | 36 |
| Döbert [17] | 2005 | Germany | aMCI Mild AD | 24 | Combined | Others | 16 |
| Ossenkoppele [18] | 2013 | Netherland | MCI | 12 | Combined | NINCDS-ADRDA | 24 |
| Galluzzi [19] | 2010 | Italy | MCI | 32 | Quantitative | NINCDS-ADRDA | NR |
| Hatashita [3] | 2013 | Japan | MCI | 68 | Qualitative | Others | 19.2 |
| Arnáiz [20] | 2001 | Sweden | MCI | 20 | Quantitative | Others | 36.8 |

PET, positron emission tomography; MCI, mild cognitive impairment; aMCI, amnestic MCI; mMCI, multiple domain MCI; AD, Alzheimer's disease; NESDDFEF, Network for Efficiency and Standardization of Dementia Diagnosis Fifth European Framework Research Project clinical diagnosis: diagnosis based on NINCDS-ADRDA, DSM-IV or Peterson's criteria by doctor; NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition; CDR, clinical dementia rating scale; NR, not reported.

*Central tendency of follow-up duration (mean, median or range).

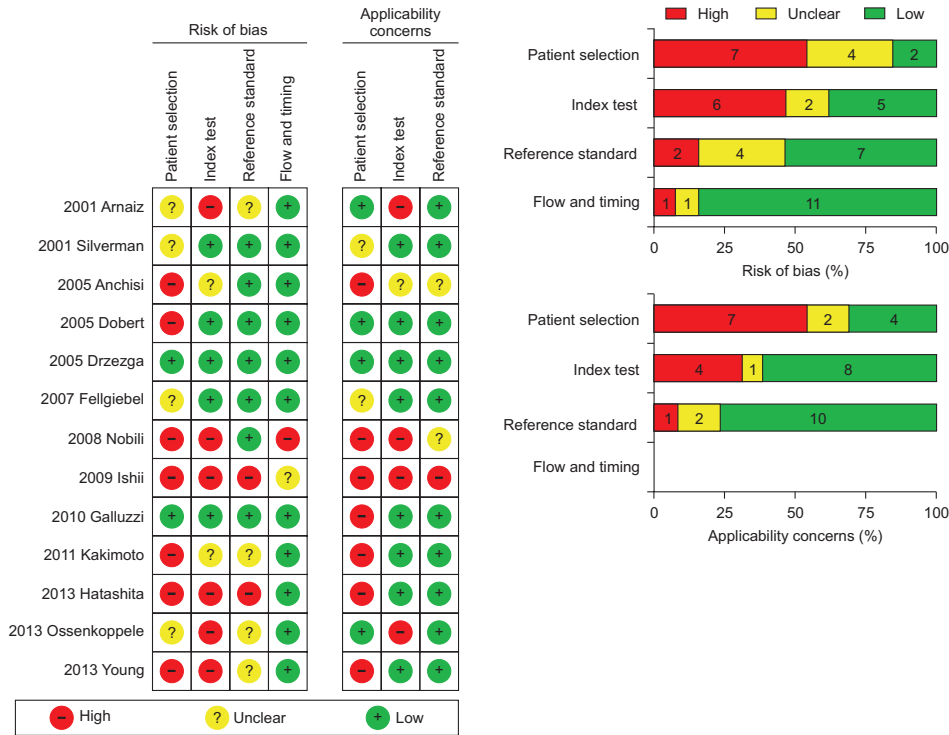


Fig. 2. Quality assessment of delayed cross-sectional studies using Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-II (QUADAS-2).

Table 2. Diagnostic accuracy of FDG-PET for Alzheimer's dementia in each of delayed cross sectional studies

| First author (year) | SN | SP | PPV | NPV | LR(+) | LR(-) | Test accuracy | Diagnostic OR |
|--------------------------|------|------|------|------|-------|-------|---------------|---------------|
| Arnáiz [20] (2001) | 0.67 | 0.82 | 0.75 | 0.75 | 3.67 | 0.41 | 0.75 | 9.00 |
| Silverman [13] (2001) | 0.84 | 0.85 | 0.91 | 0.75 | 5.56 | 0.19 | 0.84 | 29.25 |
| Anchisi [12] (2005) | 0.93 | 0.82 | 0.68 | 0.97 | 5.26 | 0.09 | 0.85 | 60.67 |
| Döbert [17] (2005) | 1.00 | 0.83 | 0.86 | 1.00 | 6.00 | 0.00 | 0.92 | - |
| Drzezga [9] (2005) | 0.92 | 0.89 | 0.85 | 0.94 | 8.25 | 0.09 | 0.90 | 88.00 |
| Fellgiebel [10] (2007) | 1.00 | 0.75 | 0.57 | 1.00 | 4.00 | 0.00 | 0.81 | - |
| Nobili [14] (2008) | 0.82 | 0.91 | 0.82 | 0.91 | 9.00 | 0.20 | 0.88 | 45.00 |
| Ishii [15] (2009) | 0.60 | 0.77 | 0.71 | 0.68 | 2.64 | 0.52 | 0.69 | 5.10 |
| Galluzzi [19] (2010) | 0.79 | 0.28 | 0.46 | 0.63 | 1.09 | 0.77 | 0.50 | 1.41 |
| Kakimoto [11] (2011) | 0.80 | 0.93 | 0.89 | 0.87 | 11.20 | 0.22 | 0.88 | 52.00 |
| Hatashita [3] (2013) | 0.93 | 0.24 | 0.49 | 0.82 | 1.22 | 0.28 | 0.54 | 4.34 |
| Ossenkoppele [18] (2013) | 0.83 | 1.00 | 1.00 | 0.86 | - | 0.17 | 0.92 | - |
| Young [16] (2013) | 0.55 | 0.77 | 0.54 | 0.78 | 2.41 | 0.58 | 0.70 | 4.16 |

FDG-PET, fluorodeoxyglucose positron emission tomography; SN, sensitivity; SP, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR(+), positive likelihood ratio; LR(-), negative likelihood ratio; OR, odds ratio.

였으며, 이 중 90% 이상의 검사정확도를 보고한 문헌이 3편이었다. 진단오즈비 계산이 불가능하였던 3편의 문헌을 제외하고 10편의 문헌에서 진단오즈비는 1.41~88.00의 범위로 제시되었다(Table 2 [3,9-20], Fig. 3). 포함 문헌별 FDG-PET 검

사의 민감도와 특이도를 바탕으로 추정된 HSROC 곡선은 Fig. 4와 같으며 prediction region이 매우 넓게 나타났다. 이변량 모형을 적용하여 추정한 통합 민감도는 0.81 (95% confidence interval [CI], 0.72~0.91), 통합 특이도는 0.78 (95%

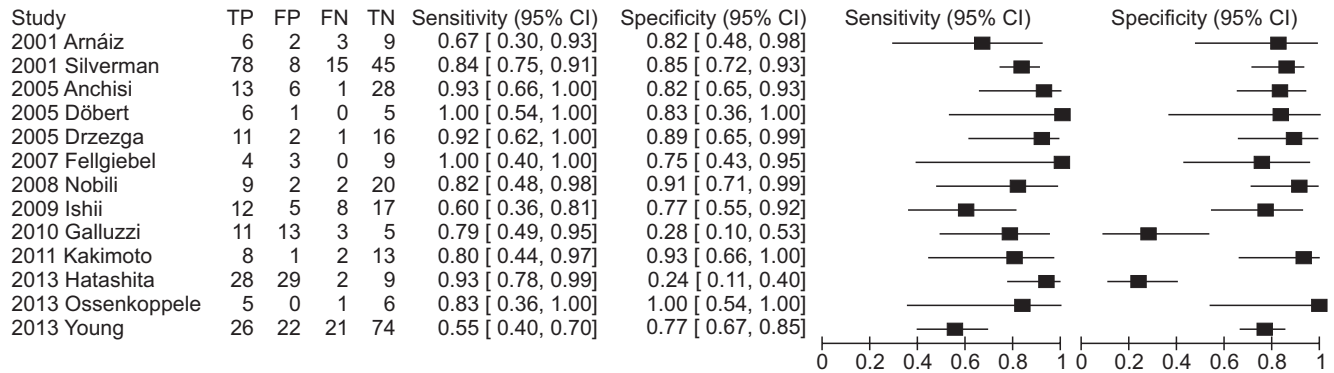


Fig. 3. Forest plot of diagnostic accuracy of fluorodeoxyglucose positron emission tomography for delayed cross-sectional studies. TP, true positive; FP, false positive; FN, false negative; TN, true negative; CI, confidence interval.

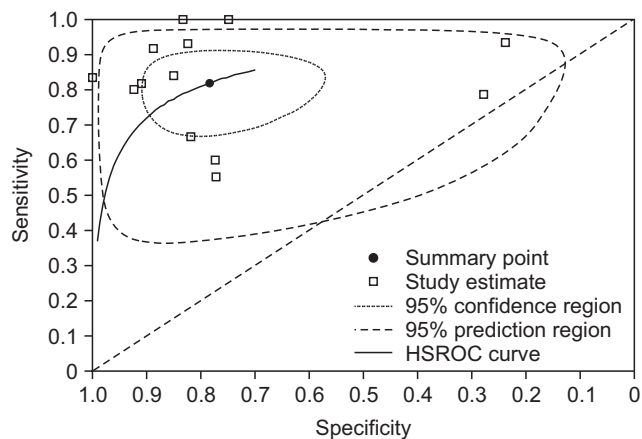


Fig. 4. Hierarchical summary receiver operating characteristic curve by bivariate model.

CI, 0.65~0.92)로 계산되었다.

3. FDG-PET 이외 다른 진단법의 진단정확성

FDG-PET의 진단정확도를 평가한 환자군에서 FDG-PET 이외의 다른 검사법에 대한 진단정확도도 함께 보고한 6편의 문헌을 Table 3에 제시하였다. 3편의 문헌에서는 apolipoprotein E (APOE) 유전자형 검사[9]와 척수액 p-tau 검사[10], Pittsburgh compound B positron emission tomography 검사(PIB-PET) [3]의 진단정확도 결과를 개별적으로 보고하였으며, 나머지 3편의 문헌에서는 각각 FDG-PET과 California Verbal Learning Test-Long Delay Free Recall 검사(CVLT-LDFR) [12], PET과 MRI, PET과 척수액 검사[19], PET과 MRI 및 APOE 유전자형 검사[16]를 병용하여 사용하였을 때의 결과를 제시하였다.

척수액 p-tau 검사의 진단 정확도를 보고한 Fellgiebel 등[10]의 문헌에서 척수액 p-tau 검사는 FDG-PET보다 민감도

와 특이도에서 모두 더 낮은 수치를 보고하였으며, 이 문헌에서 p-tau 검사와 FDG-PET을 병용한 경우의 진단정확도는 보고되지 않았다. Drzezga 등[9]의 문헌에서는 FDG-PET 단독 검사에서의 민감도가 APOE 유전자형 단독 검사에서의 민감도보다 높았고, 특이도에서 역시 이러한 경향성이 유지되었다. Hatashita 등[3]의 경우 FDG-PET과 PIB-PET의 단독사용과 병용시의 진단정확도를 각각 보고하였는데 PIB-PET과 FDG-PET을 병용한 경우보다 PIB-PET을 단독 사용한 경우의 진단정확도가 더 높은 수치를 나타내었다. Anchisi 등[12]의 문헌에서는 FDG-PET을 단독 사용하는 경우가 FDG-PET 검사 결과에 CVLT-LDFR 7점 이하인 경우를 추가 적용하여 검사하는 경우보다 높은 민감도를 나타냈으나 특이도는 더 낮게 나타났다. 검사정확도는 두 검사를 병용하는 경우가 단독 사용의 경우보다 높았다. Galluzzi 등[19]의 문헌에서는 FDG-PET 단독 검사인 경우 검사정확도가 가장 낮았으며, FDG-PET에 척수액 검사를 추가하는 경우의 검사정확도가 가장 높았다. Young 등[16]의 문헌의 경우에는 FDG-PET 단독검사 시의 검사정확도가 MRI를 단독으로 사용하는 경우 및 PET, MRI, APOE 유전자형 검사를 모두 사용하는 경우의 검사정확도보다 높게 나타났다.

결론 및 고찰

경도인지장애 환자에서 알츠하이머 치매 조기진단에 FDG-PET의 진단정확성 분석을 위하여 실시한 이번 체계적 문헌 고찰에는 총 21편의 연구가 선택되었고, 본 논문은 이 중 지연된 단면연구 13편에 대한 결과를 중심으로 서술되었다. 개별 문헌별 민감도와 특이도의 범위는 각각 0.55~1.00과 0.24~1.00의 범위로 제시되었으며, 이변량 모형을 적용하

Table 3. Diagnostic accuracy of another diagnostic equipments for Alzheimer's dementia in each of delayed cross sectional studies

| First author (year) | Patient (n) | Intervention | SN | SP | PPV | NPV | LR(+) | LR(-) | Test accuracy | Diagnostic OR |
|------------------------|-------------|--------------------|------|------|------|------|-------|-------|---------------|---------------|
| Fellgiebel [10] (2007) | aMCI (16) | FDG-PET | 1.00 | 0.75 | 0.57 | 1.00 | 4.00 | 0.00 | 0.81 | - |
| | | p-tau (>50 ng/L) | 0.83 | 0.53 | 0.33 | 1 | 1.13 | 0 | 0.62 | - |
| | | p-tau (>65 ng/L) | 0.75 | 0.67 | 0.43 | 0.89 | 2.25 | 0.38 | 0.69 | 6 |
| Drzezga [9] (2005) | MCI (30) | FDG-PET | 0.92 | 0.89 | 0.85 | 0.94 | 8.25 | 0.09 | 0.90 | 88.00 |
| | | APOE | 0.75 | 0.56 | 0.53 | 0.77 | 1.69 | 0.45 | 0.63 | 3.75 |
| | | PET+APOE | 0.67 | 1 | 1 | 0.82 | - | 0.33 | 0.87 | - |
| | | PET or APOE | 1 | 0.44 | 0.55 | 1 | 1.8 | 0 | 0.67 | - |
| Hatashita [3] (2013) | MCI (68) | FDG-PET | 0.93 | 0.24 | 0.49 | 0.82 | 1.22 | 0.28 | 0.54 | 4.34 |
| | | PIB-PET | 0.97 | 0.42 | 0.57 | 0.94 | 1.67 | 0.08 | 0.66 | 21.09 |
| | | PIB+FDG | 0.97 | 0.21 | 0.49 | 0.89 | 1.22 | 0.16 | 0.54 | 7.73 |
| Anchisi [12] (2005) | aMCI (48) | FDG-PET | 0.93 | 0.82 | 0.68 | 0.97 | 5.26 | 0.09 | 0.85 | 60.67 |
| | | PET+CVLT LDFR (≤7) | 0.86 | 0.97 | 0.92 | 0.94 | 29.14 | 0.15 | 0.94 | 198 |
| Galluzzi [19] (2010) | MCI (28) | FDG-PET (32) | 0.79 | 0.28 | 0.46 | 0.63 | 1.09 | 0.77 | 0.50 | 1.41 |
| | | MRI, CSF or both | 0.59 | 0.67 | 0.87 | 0.31 | 1.77 | 0.61 | 0.61 | 2.89 |
| | | MRI, PET or both | 0.94 | 0.46 | 0.73 | 0.83 | 1.73 | 0.13 | 0.75 | 13.3 |
| | | CSF, PET or both | 0.95 | 0.44 | 0.78 | 0.80 | 1.71 | 0.12 | 0.79 | 14.4 |
| Young [16] (2013) | MCI (143) | FDG-PET | 0.55 | 0.77 | 0.54 | 0.78 | 2.41 | 0.58 | 0.70 | 4.16 |
| | | MRI | 0.53 | 0.62 | 0.40 | 0.73 | 1.38 | 0.76 | 0.59 | 1.81 |
| | | PET+MRI+APOE | 0.68 | 0.65 | 0.48 | 0.81 | 1.92 | 0.49 | 0.66 | 3.89 |

SN, sensitivity; SP specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR(+), positive likelihood ratio; LR(-), negative likelihood ratio; OR, odds ratio; MCI, mild cognitive impairment; aMCI, amnesic MCI; APOE, apolipoprotein E; PET, positron emission tomography; FDG-PET, fluorodeoxyglucose PET; PIB-PET, Pittsburgh compound B PET; MRI, magnetic resonance imaging; CSF, cerebrospinal fluid.

여 추정된 포함 문헌들에 대한 통합 민감도는 0.81 (95% CI, 0.72~0.91)이었고 통합 특이도는 0.78 (95% CI, 0.65~0.92)로 나타났다. FDG-PET 이외의 기타 다른 검사법의 진단 정확도를 보고한 6편의 문헌들의 경우에는 문헌마다 결과의 방향성이 매우 상이하여 하나의 결론을 내리는 것이 어려웠다.

이번 연구는 기존에 출판된 문헌을 폭넓게 검색하여 임상에서 진단하기 어려운 경도인지장애 환자의 FDG-PET 검사의 진단정확성을 검토한 것에 의의가 있다. 2011년 발표된 미국의 National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIAAA) 진료지침은 검사의 적응증이 불명확하다는 이유를 들어 아밀로이드 베타 PET 검사와 tau 검사, FDG-PET 검사 등을 조기치매 진단에서 일상적인 진단 절차로 권고하기 어렵다고 밝히고 있는 것을 감안할 때[21], 이번 연구의 결과는 검사법 중 조기치매 진단을 위한 FDG-PET 사용의 적응증 확립과 관련하여 유용한 정보로 사용될만하다. 실제 임상에서 이번 연구의 선정기준에 해당하는 경도인지장애 환자들은 일상

생활 활동에 지장이 없는 환자들로 인지심리도구만으로 진단하는 것이 쉽지 않다. 따라서 향후 알츠하이머로 진행될 가능성이 높은 경도인지장애 환자를 조기에 진단하는 것은 치료시기를 앞당겨 환자의 질병악화 속도를 늦출 수 있을 뿐 아니라 조기에 적절한 치료 및 관리를 적용하고 치료에 대한 순응도를 높일 수 있으므로 그 유익이 크다고 할 수 있다.

FDG-PET 이외의 영상검사와의 비교 결과는 비교대상이 되는 검사법이 매우 다양하였고 결과도 일관성이 없는 것으로 나타났다. 진단검사는 기존 검사를 대체하거나 선별분류 기능을 하거나 추가적인 검사로서의 역할을 하게 되며, 이에 따른 검사전략 및 평가방법은 달리 적용되어야 하나[22], 현재까지의 근거로는 FDG-PET의 진단검사로서의 역할을 결론내리기 어려우며, 향후 FDG-PET검사를 포함한 다양한 뇌영상검사의 목적과 역할을 규명할 수 있는 추후연구가 필요하다.

이번 연구는 포함된 문헌의 방법론적 질이 높지 않고 연구 대상의 특성이 문헌마다 상이하여 문헌간 이질성이 높다는 한

계를 가진다. 또한 FDG-PET의 임상적 영향력을 평가하기 위해서는 동일한 환자군을 대상으로 FDG-PET과 대체 검사법 간의 진단 정확성을 비교한 문헌의 검토가 필요하였으나 이를 보고한 문헌의 편수가 매우 적었을 뿐만 아니라, 대체 검사법의 진단 정확성을 보고한 경우에도 문헌마다 사용한 대체 검사법의 종류가 다양하여 통합 분석을 실시하는 것이 불가능하였다. 따라서, 추후 연구로 조기치매 진단에서 FDG-PET의 임상적 유용성의 평가를 위하여 동 검사법과 대체 검사법 간의 진단

정확성을 비교한 일차 연구의 수행이 필요하다고 판단된다.

ACKNOWLEDGEMENTS

본 연구는 2013년 한국보건 의료연구원(과제번호: NC13-010)의 자금지원을 받아 수행되었으며 연구 과제의 결과로 출판된 '치매진단에 있어 뇌 FDG PET검사의 진단적 유용성 평가 연구'의 보고서 중 일부 내용을 요약 정리한 것이다.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: APA; 1994.
2. Ministry of Health and Welfare and Seoul National University Hospital. Nationwide study on the prevalence of dementia in Korean elders. Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2008.
3. Hatashita S, Yamasaki H. Diagnosed mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease with PET biomarkers of beta amyloid and neuronal dysfunction. PLoS One 2013;8(6):e66877.
4. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7(3):270-279.
5. Ministry of Health and Welfare and Clinical Research Center for Dementia. Clinical practice guideline for dementia. Part 1: diagnosis & evaluation. Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2011.
6. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2011;26(4):627-645.
7. Schueler S, Schuetz GM, Dewey M. The revised QUADAS-2 tool. Ann Intern Med 2012;156(4):323.
8. Reitsma JB, Moons KG, Bossuyt PM, Linnert K. Systematic reviews of studies quantifying the accuracy of diagnostic tests and markers. Clin Chem 2012;58(11):1534-1545.
9. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. J Nucl Med 2005;46(10):1625-1632.
10. Fellgiebel A, Scheurich A, Bartenstein P, Müller MJ. FDG-PET and CSF phospho-tau for prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment. Psychiatry Res 2007;155(2):167-171.
11. Kakimoto A, Kamekawa Y, Ito S, Yoshikawa E, Okada H, Nishizawa S, et al. New computer-aided diagnosis of dementia using positron emission tomography: brain regional sensitivity-mapping method. PLoS One 2011;6(9):e25033.
12. Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, Kerrouche N, Kalbe E, Beuthien-Beumann B, et al. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. Arch Neurol 2005;62(11):1728-1733.
13. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA 2001;286(17):2120-2127.
14. Nobili F, Salmaso D, Morbelli S, Girtler N, Piccardo A, Brugnolo A, et al. Principal component analysis of FDG PET in amnesic MCI. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35(12):2191-2202.
15. Ishii H, Ishikawa H, Meguro K, Tashiro M, Yamaguchi S. Decreased cortical glucose metabolism in converters from CDR 0.5 to Alzheimer's disease in a community: the Osaka-Tajiri Project. Int Psychogeriatr 2009;21(1):148-156.
16. Young J, Modat M, Cardoso MJ, Mendelson A, Cash D, Ourselin S; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Accurate multimodal probabilistic prediction of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Neuroimage Clin 2013;2:735-745.
17. Döbert N, Pantel J, Frölich L, Hamscho N, Menzel C, Grünwald F. Diagnostic value of FDG-PET and HMPAO-SPET in patients with mild dementia and mild cognitive impairment: metabolic index and perfusion index. Dement Geriatr Cogn Disord 2005;20(2-3):63-70.

18. Ossenkoppele R, Prins ND, Pijnenburg YA, Lemstra AW, van der Flier WM, Adriaanse SF, et al. Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. *Alzheimers Dement* 2013;9(4):414-421.
19. Galluzzi S, Geroldi C, Ghidoni R, Paghera B, Amicucci G, Bonetti M, et al; Translational Outpatient Memory Clinic Working Group. The new Alzheimer's criteria in a naturalistic series of patients with mild cognitive impairment. *J Neurol* 2010;257(12):2004-2014.
20. Arnáiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, et al. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2001;12(4):851-855.
21. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263-269.
22. Park DA, Hwang JS, Lee SH, Seol AR, Choi WJ, Oh SH, et al. Systematic review of diagnostic tests. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2014.

Sulphur hexafluoride 가스를 사용한 영아 기능잔기용량 및 폐청소율 측정의 안전성과 유효성

정진희, 고려진, 최원정, 김석현

한국보건건의료연구원

Safety and effectiveness of infant functional residual capacity and lung clearance index using sulphur hexafluoride gas

Jin Hee Jung, Reo Jin Ko, Won Jung Choi, Seok Hyun Kim

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea

Objectives: The test of functional residual capacity (FRC) and lung clearance index (LCI) using sulphur hexafluoride (SF₆) gas for infant who need to check pulmonary function was assessed to see if it was safe and effective.

Methods: The FRC and LCI using SF₆ gas test was assessed using 8 domestic databases, Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE and Cochrane Library. Through a search strategy, a total of 155 works were identified. Of them, duplicated studies, animal experiments and preliminary clinical researches, researches that are not in original text and literatures that presented only abstract as well as literatures not written in Korean and English were excluded. A total of 7 works were included in the final assessment. Two reviewers scrutinized all references independently.

Results: Safety: There was any adverse effect such as respiratory problem reported after using SF₆ gas and chloral hydrate in infant to check FRC and LCI. Therefore it was assessed to be free of any safety problems in its application. The LCI was significantly higher in cystic fibrosis patients ($P < 0.006$) and FRC was significantly lower in former bronchopulmonary dysplasia infants ($P < 0.001$) compared to controls. Also, FRC of chronic obstructive pulmonary disease infants was significant associated with clinical symptoms ($P = 0.0028$).

Conclusion: This could be a test with grounds for safety and effectiveness in infant (0~12 months of corrected age) to detect abnormal lung function in clinical setting.

Key Words: Functional residual capacity, Lung clearance index, Sulphur hexafluoride

서론

일반적으로 폐질환의 진단 및 치료의 평가를 위한 폐기능검사는 폐활량측정(spirometry) 방법을 이용해 측정하나 환자의

협조가 필요한 검사이므로 만 4세 이후에 시행 가능하다는 한계점이 있다[1,2]. 폐기능검사를 시행함으로써 환자의 호흡기 질환을 병태생리학적으로 이해하여 진단과 치료에 큰 도움을 받을 수 있으나 영아의 경우 환자의 협조가 곤란하므로 검사에

Corresponding author: Seok Hyun Kim

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegyero, 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, 2015

어려움이 있다. 검사를 받는 영아의 자세, 마스크의 적용, 흉곽의 변형, 수면상태 등이 검사에 영향을 줄 수 있어 문제가 되어 왔고, 검사 결과의 계산이나 해석에 시간이 많이 걸려 까다롭다는 점, 숙련된 검사자가 잡음(artifacts)이나 특이한 호흡이 없는 순간의 폐기능을 잡아내야 한다는 점 등이 영아의 폐기능 측정을 어렵게 하고 정확도를 떨어뜨리는 요인들로 작용한다 [1,3,4].

최근 들어 조작이 간편한 검사기가 개발되고 영아에서 호흡부전의 기전에 대한 이해가 증대되면서 호흡곤란이 있는 영아 환자의 치료에 보다 효율적인 전략을 적용하기 위해 폐기능 검사를 도입하는 경우가 늘어나고 있다. 특히 만성폐질환인 기관지폐이형성 환자의 추적관찰이나 특정한 호흡기 치료제(이노제, 기관지확장제, 스테로이드 등)의 효과를 판정하기 위해서 혹은 인공환기 치료 시 빠르게 변화하는 폐의 상태를 감시하고 가장 효율적인 치료를 도모하기 위해서 다방면에 폐기능검사가 사용되고 있다[1].

미국흉부학회 가이드라인에 따르면 일반적으로 영아의 기능잔기용량은 기관지폐이형성장애, 모세기관지염, 천식과 같은 기도저항을 유발하는 질병에서 증가하며, 이를 측정하는 표준 권장 방법으로 헬륨 희석법, 질소 세척법 및 체적 기록법을 사용하도록 하고 있다[5].

SF₆ (sulphur hexafluoride) 가스를 사용한 영아 기능잔기용량(functional residual capacity, FRC) 및 폐청소율(lung clearance index, LCI) 측정은 폐기능측정을 필요로 하는 영아를 대상으로 SF₆ 가스를 사용하여 필요 시 수면유도제 chloral hydrate (Pocral syrup; Hanlim Pharm Co., Seoul, Korea) 로 대상자를 안정시킨 후 기능잔기용량과 폐청소율을 측정함으로써 만성폐질환을 진단하고 폐기능 및 질병의 중증도를 평가하기 위한 검사이다. 동 검사는 현재 건강보험요양급여에 등재되어 있지 않은 방법으로 체계적 문헌고찰 방법을 통하여 안전성과 유효성에 대한 평가가 필요하다고 판단된다.

방 법

SF₆ 가스를 사용한 영아 기능잔기용량 및 폐청소율 측정의 안전성과 유효성을 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰 방법을 이용하였으며, 문헌은 현재 가용할 수 있는 데이터베이스의 범위 내에서 국내와 국외로 나누어 검색을 시행하였다. 국내문헌 검색은 코리아메드를 포함한 8개 국내 데이터베이스를 이용하였고, 국외문헌 검색은 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE

및 Cochrane Library의 데이터베이스를 이용하였다(검색일: 2015.3.10). 문헌검색 전략에 의해 검색된 문헌은 총 155편(국내 1편, 국외 154편)이었으며 중복이 제거된 문헌 116편(국내 1편, 국외 115편)을 대상으로 2명의 평가자가 독립적으로 문헌선택기준에 의거하여 선택·배제를 수행하였다. 최종적으로 평가에 선택된 문헌은 총 7편(국내 1편, 국외 6편)이었다(Table 1, Fig 1). 문헌검색부터 선택기준 적용 및 자료추출까지 각 단계는 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였다. 문헌의 질 평가는 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)의 도구를 이용하였다.

1. 문헌검색 데이터베이스

국내문헌은 코리아메드, 국립중앙도서관, 국회도서관, 국가자료공동목록시스템, 학술연구정보서비스, 학술 데이터베이스 검색, 과학기술학회마을, 한국의학논문데이터베이스 8개의 검색 데이터베이스를 이용하였다. 이외에도 국가전자도서관 및 의학학술지종합정보시스템 등의 국내 문헌정보 데이터베이스가 있으나 국립중앙도서관이나 국회도서관, 한국교육학술정보원 등과 동일한 데이터베이스를 공유하고 있어 중복 검색되므로 사전에 데이터베이스별 특성을 파악하고 제외하였다. 국외문헌은 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library 3개의 검색 데이터베이스를 이용하였다.

2. 문헌검색전략

1) 검색어

문헌검색에 사용된 검색어는 PICO 형식에 의해 그 범위를 보다 명확히 하여 다음과 같이 확정하였다.

- 대상환자(Patients): 기능잔기용량 및 폐청소율 측정이 필요한 영아
- 중재검사(Index test): SF₆ 가스를 사용한 기능잔기용량 및 폐청소율 측정
- 비교검사(Comparators): 폐활량 측정, 체적 기록법, 가스 확산법
- 의료결과(Outcomes): 안전성(SF₆ 가스 및 수면유도제 관련 부작용), 유효성(진단정확성, 비교검사와의 상관관계, 의료결과에의 영향, 임상증상과의 연관성)

2) 출판 형태

문헌은 각 학술지의 심의기준에 따라 동료 심사(peer-reviewed)를 거쳐 공식적으로 게재된 경우만 포함하였다. 출

Table 1. Selected documents reporting FRC and LCI in infant using SF6 gas

| First author | Publication year | Patient | n | Age* | Control group | Level of evidence |
|--------------------------------|------------------|---|-----|--------------|-----------------|-------------------|
| Diagnostic evaluation research | | | | | | |
| Stahl [9] | 2014 | Cystic fibrosis | 14 | 1.3±1.0 yr | Healthy control | 2- |
| Schmalisch [10] | 2012 | Bronchopulmonary dysplasia | 29 | 26.41 wk | Healthy control | 2- |
| Latzin [11] | 2009 | Bronchopulmonary dysplasia | 127 | 23.9~36.1 wk | Healthy control | 2- |
| Case study | | | | | | |
| Proietti [6] | 2014 | Preterm infant | 166 | 29±3 wk | - | - |
| Kieninger [7] | 2011 | Cystic fibrosis | 11 | 2.0~100.6 wk | - | - |
| Kim [2] | 2010 | Chronic obstructive pulmonary disease | 54 | 5.60±3.65 mo | - | - |
| Schulzke [8] | 2010 | Respiratory distress syndrome, Bronchopulmonary dysplasia | 58 | 20.3~41.6 wk | - | - |

FRC, functional residual capacity; LCI, lung clearance index; SF6, sulphur hexafluoride.

*Age is presented as mean±standard deviation, mean only, or range.

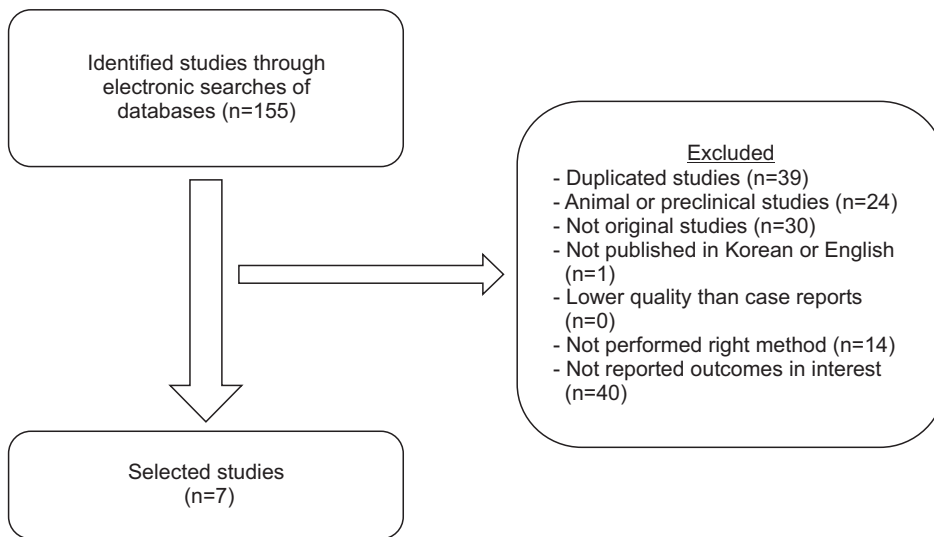


Fig. 1. Literature search algorithm.

판 편향을 최소화하기 위해 회색문헌은 배제하였다.

3) 문헌의 선택과 배제

문헌의 선택과 배제기준은 다음과 같다.

(1) 선택기준

- 기능잔기용량 및 폐청소율 측정이 필요한 영아를 대상으로 수행된 연구
- SF6 가스를 사용한 영아 기능잔기용량 및 폐청소율 측정을 실시한 연구
- 적절한 의료결과(outcome)가 하나 이상 보고된 연구

(2) 배제기준

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

cal studies)

- 원저(original article)가 아닌 연구(non-systematic reviews, editorial, letter and opinion pieces etc)
- 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구
- 논문 초록(abstract)만 발표된 연구 또는 증례보고

3. 문헌의 질 평가

선택된 문헌의 질 평가 도구는 영국 SIGN의 도구를 사용하였으며 근거의 수준은 Table 2와 같다. 문헌의 질 평가는 2명의 평가자가 각각 독립적으로 수행하였고 이에 따른 판정 결과는 회의를 통해 이견을 조정하였다. 선택된 연구에서 결과값이 정확히 제시되어 있지 않거나 탈락률이 높은 경우, 참고기준이

Table 2. Levels of evidence

| | |
|-----|---|
| 1++ | High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias |
| 1+ | Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias |
| 1- | Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias |
| 2++ | High-quality systematic reviews of case-control or cohort 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 |

RCTs, randomized controlled trials.

제시되지 않은 경우 등에서는 ‘-’로 평가되었다.

4. 자료추출

선택된 문헌들의 자료추출은 여러 차례 반복적으로 수행되었으며, 평가에 필요한 모든 자료를 빠짐없이 추출하기 위하여 우선 기본서식을 작성하여 시범적으로 수행하였다. 이후 평가에 포함하기로 결정된 문헌들에 대해 기술된 안전성과 유효성에 대한 자료추출은 확정된 서식에 따라 수행하였다.

결 과

1. 안전성

SF6 가스를 사용한 영아 기능잔기용량 및 폐청소율 측정의 안전성은 SF6 가스 및 수면유도제 사용으로 인한 부작용 발생 여부로 평가하였다. 선택된 총 7편의 문헌 검토 결과 4~6%의 SF6 가스를 사용하여 기능잔기용량 및 폐청소율을 측정한 경우에서 부작용 발생은 보고되지 않았다(Table 3) [2,6-11]. 또한 수면유도제를 사용한 4편의 문헌에서 약물사용과 관련한 부작용은 보고되지 않았다(Table 3) [2,6-8].

따라서 SF6 가스를 사용한 영아 기능잔기용량 및 폐청소율 측정은 SF6 가스 사용이나 수면유도제와 관련하여 부작용이 보고된 바 없고, 비침습적인 검사이므로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않는 안전한 검사이다.

2. 유효성

SF6 가스를 사용한 영아 기능잔기용량 및 폐청소율 측정의 유효성은 진단정확성, 비교검사와의 상관관계, 의료결과의 영향, 임상증상과의 연관성으로 평가하고자 하였으나, 진단정확

Table 3. Selected documents reporting FRC and LCI in infant using SF6 gas

| First author | SF6 gas (%) | Chloral hydrate (mg/kg) | Adverse effect |
|--------------------------------|---------------|-------------------------|----------------|
| Diagnostic evaluation research | | | |
| Stahl [9] | Not commented | 100 | None |
| Schmalisch [10] | 5 | 50 | None |
| Latzin [11] | 4 | - | None |
| Case study | | | |
| Proietti [6] | 4 | - | None |
| Kieninger [7] | 4 | - | None |
| Kim [2] | 4~6 | 50~80 | None |
| Schulzke [8] | 5 | 70~100 | None |

FRC, functional residual capacity; LCI, lung clearance index; SF6, sulphur hexafluoride.

성, 비교검사와의 상관관계, 의료결과의 영향에 대해 보고하고 있는 문헌은 없었다.

SF6 가스를 사용한 영아 기능잔기용량 및 폐청소율 측정과 임상증상과의 연관성은 7편의 문헌에서 보고되었다(Table 4) [2,6-11]. 진단법 평가연구 3편에서는 낭성섬유증환아, 기관지폐이형성증환아와 건강대조군을 비교하였으며[9-11], 1편의 문헌에서 낭성섬유증 환아의 LCI 값이 정상대조군보다 유의하게 높음을 보고하였으나(P<0.006) [9]. 다른 2편의 문헌에서는 기관지폐이형성증 환아의 FRC, LCI 값이 건강대조군과 비교 시 유의한 차이가 없음을 보고하였다(P<0.757) [10,11]. 증례연구 4편 중 2편의 문헌에서는 낭성섬유증 환아의 LCI 값이 정상기준보다 높게 보고되는 경향이 있고, 만성폐질환 미숙아의 FRC 값이 기계호흡일수(P<0.0028), 산소치료

Table 4. Selected documents reporting FRC and LCI in infant using SF6 gas

| First author | Patient | Control group | Clinical relevance | P-value |
|--------------------------------|---|-----------------|--|-----------------|
| Diagnostic evaluation research | | | | |
| Stahl [9] | Cystic fibrosis | Healthy control | · The mean LCI was significantly higher in CF patients compared to non-CF controls · The frequency of elevated LCI was significantly increased in CF patients compared to controls | <0.006 - |
| Schmalisch [10] | Bronchopulmonary dysplasia | Healthy control | · FRC determined by SF6 multiple breath washout were significantly lower in former BPD infants compared to controls · These differences became non-significant after normalization to body weight | <0.001 0.757 |
| Latzin [11] | Bronchopulmonary dysplasia | Healthy control | · Preterm infants with BPD had only marginally lower FRC (21.4 ml/kg) than preterm infants without BPD (23.4 ml/kg) and term-born infants (22.6 ml/kg) · There was no trend with disease severity | - |
| Case study | | | | |
| Proietti [6] | Preterm infant | - | · There were no significant clinical relevance with FRC, LCI in preterm infants | - |
| Kieninger [7] | Cystic fibrosis | - | · LCI tended to increase in those with later clinical diagnosis | - |
| Kim [2] | Chronic obstructive pulmonary disease | - | · FRC of COPD infants was significant associated with clinical symptoms | 0.0028 |
| Schulzke [8] | Respiratory distress syndrome, Bronchopulmonary dysplasia | - | · FRC and LCI were negatively associated with clinical symptoms such as BPD | - |

FRC, functional residual capacity; LCI, lung clearance index; CF, cystic fibrosis; BPD, bronchopulmonary dysplasia; SF6, sulphur hexafluoride; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

일수($P < 0.0024$)와 유의한 양의 상관관계를 나타냄을 보고하였다[2,7]. 다른 2편의 문헌에서는 37주 이전 출생한 조산아의 FRC, LCI 값은 임상증상과 유의성이 없으며, 호흡부전증후군과 기관지폐이형성증이 있는 조산아의 FRC, LCI 값은 임상증상과 유의한 상관관계가 없음을 보고하였다[6,8].

SF6 가스를 사용한 영아 기능잔기용량 및 폐청소율 측정은 유효성이 일관되게 보고되고 있지는 않으나, 협력이 어려운 영아를 대상으로 시행할 수 있는 폐기능검사가 기존에 없었고, 영유아의 폐기능 측정 검사에 대한 임상적 요구도가 높으며, 현재 선택된 문헌에서 보고된 유효성의 측면에서 잠재적 이익을 기대해 볼 수 있기 때문에 폐기능측정이 필요한 영아(교정연령 12개월까지)를 대상으로 만성폐질환을 진단하고 폐기능 및 질병의 중증도를 평가하는 데 유효성의 근거가 있는 검사이다.

결론 및 고찰

폐기능검사는 호흡기계 생리학적 상태와 임상적 상태를

객관적으로 파악하는 데 매우 중요하다. 그러나 집중력이 낮고 검사에 대한 협조가 쉽지 않은 영아를 대상으로 성인과 유사한 폐기능검사를 시행하는 것은 매우 어려운 일이다. 이에 영유아의 폐기능을 검사하는 방법에 대한 다양한 연구가 진행되었는데, 신생아의 폐기능은 1950년대에 Cook 등[12]이 성인용 폐기능 검사기기를 축소한 형태의 기기를 제작하여 처음 측정 한 이후 지속적으로 발전하여 최근 자동화, 전산화된 검사기기가 개발되고 있다[1].

폐기능 측정 검사는 환자의 협조를 필요로 하는 검사이므로 보통 만 4세 이후에 시행 가능하다는 한계가 있으나, 현재 우리나라에서는 성인을 대상으로 시행하는 호흡기능 검사(가스 확산법, 체적기록법)만이 시행되고 있고, 영아를 대상으로 시행 가능한 폐기능검사는 등재되어 있지 않다[2]. 신생아 시기의 산소 의존도로 평가하는 기관지폐이형성증의 정의 및 중증도 분류만으로는 폐기능 및 장기적인 호흡기 질환의 예후를 예측하기 어렵고, 신생아 호흡 곤란 증후군은 여전히 영아사망의 주요한 원인으로 영아에게 활용 가능한 폐기능검사에 대한 임

상적 요구도가 높은 실정이다[3,4].

SF6 가스를 사용한 영아 기능잔기용량 및 폐청소율 측정은 폐기능측정이 필요한 영아를 대상으로 필요 시 수면유도제로 대상자를 안정시킨 후 만성폐질환을 진단하고 폐기능 및 질병의 중증도를 평가하기 위한 검사이다. 동 검사는 대상자가 평상호흡하는 동안 일정한 농도의 SF6 가스를 흡입시키고 평형을 이루게 되면 배출시킴으로써 기능잔기용량 및 폐청소율을 측정하는 방법으로, 검사에 사용되는 수면유도제는 불면증, 수술 전 진정시 사용하기 위한 전문의약품으로 허가를 득하였고(1989.10.18), SF6 가스를 이용한 폐기능분석장치는 신생아부터 유아의 호흡기능을 측정하기 위한 용도로 식품의약품안전처의 허가를 받았다(2005.5.19).

본 연구에서 선택된 7편의 문헌을 대상으로 안전성과 유효성을 평가한 결과, SF6 가스를 사용한 영아 기능잔기용량 및 폐청소율 측정은 SF6 가스 사용이나 수면유도제와 관련하여 부작용이 보고된 바 없고, 비침습적인 검사이므로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않아 안전한 검사이다. 다만, 유효성 측면에서 문헌마다 보고하고 있는 결과가 일관되지 않았고 유효성 평가지표로 활용 가능한 결과는 임상증상과의 관련성 지표

밖에 없었기 때문에 매우 제한적인 측면에서의 유효성만을 검토할 수 밖에 없었다는 한계가 있었다. 그러나, 현재 영아를 대상으로 시행할 수 있는 폐기능검사가 없고, 영아의 폐기능 측정 검사에 대한 임상적 요구도가 높으며, 선택된 문헌 및 전문가 자문 의견에 따라 동 검사의 유효성에 대한 잠재적 이익을 기대해 볼 수 있기 때문에 유효한 검사이다. 또한 대상자의 경우 선택된 문헌에서 평균 12개월까지의 영아를 대상으로 하고 있고, 조산아를 포함하기 때문에 출산예정일을 기준으로 한 나이인 교정연령 12개월까지의 영아를 대상으로 시행할 경우 안전하고 유효한 검사이다. 영아의 폐기능 측정을 목적으로 시행되는 검사는 국내에서 동 검사가 처음으로 임상에서 유용하게 활용될 수 있기를 기대해본다.

ACKNOWLEDGEMENTS

2014년 'SF6 가스를 사용한 영아 기능잔기용량 및 폐청소율 측정'(과제번호: 2014-216) 보고서 중 일부 내용을 요약 정리한 것이다.

REFERENCES

1. Choi MJ. The normal values of pulmonary function test (PFT) in neonates according to postconceptional age (PCA) and changes of PFT in neonatal respiratory disease. *J Korean Soc Neonatol* 2006;13(1):24-31.
2. Kim KW, Choi BS, Lee YJ, Eun HS, Sohn MH, Park KI, et al. Utility of infant pulmonary function test in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2010;20(1):68-75.
3. Hjalmarson O, Sandberg KL. Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2005;146(1):86-90.
4. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006;367(9520):1421-1431.
5. Frey U, Stocks J, Coates A, Sly P, Bates J. Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. *European Respiratory Society/ American Thoracic Society. Eur Respir J* 2000;16(4):731-740.
6. Proietti E, Riedel T, Fuchs O, Pramana I, Singer F, Schmidt A, et al. Can infant lung function predict respiratory morbidity during the first year of life in preterm infants? *Eur Respir J* 2014;43(6):1642-1651.
7. Kieninger E, Singer F, Fuchs O, Abbas C, Frey U, Regamey N, et al. Long-term course of lung clearance index between infancy and school-age in cystic fibrosis subjects. *J Cyst Fibros* 2011;10(6):487-490.
8. Schulzke SM, Hall GL, Nathan EA, Simmer K, Nolan G, Pillow JJ. Lung volume and ventilation inhomogeneity in preterm infants at 15-18 months corrected age. *J Pediatr* 2010;156(4):542-549.e2.
9. Stahl M, Joachim C, Blessing K, Hämmerling S, Sommerburg O, Latzin P, et al. Multiple breath washout is feasible in the clinical setting and detects abnormal lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respiration* 2014;87(5):357-363.
10. Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, Proquitté H, Bühner C. Development of lung function in very low birth weight infants with or without bronchopulmonary dysplasia: longitudinal assessment during the first 15 months of corrected age. *BMC Pediatr* 2012;12:37.
11. Latzin P, Roth S, Thamrin C, Hutten GJ, Pramana I, Kuehni CE, et al. Lung volume, breathing pattern and ventilation inhomogeneity in preterm and term infants. *PLoS One* 2009;4(2):e4635.
12. Cook CD, Sutherland JM, Segal S. Studies of respiratory physiology in the newborn infant. *J Clin Invest* 1957;37:440-446.

시신경척수염 진단을 위한 항아쿠아포린4 immunoglobulin G 항체 검사

설아람, 오수미, 김석현

한국보건 의료연구원

Anti-aquaporin 4 immunoglobulin G antibody test in neuromyelitis optica

Ah Ram Sul, Su-Mi Oh, Seok Hyun Kim

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea

Objectives: The purpose of this research was to assess the safety and effectiveness of anti-aquaporin 4 (anti-AQP4) immunoglobulin G (IgG) antibody testing in neuromyelitis optica (NMO). Among various techniques, this study focused on the pre-fixed cell-based indirect immunofluorescent assay (IIFA) using commercial kits.

Methods: A systematic review was conducted to identify relevant articles published until February 2015. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) checklists were used for critical appraisal. After data extraction, descriptive analysis was carried out.

Results: The tests are conducted outside the body using serum or plasma samples. Accordingly, there is no risk to the subjects from performing the test itself following the procedure. However, another risk associated with the use of the test is the withholding of appropriate interventions because of false negative test results. Effectiveness of the technique was investigated by 11 diagnostic studies, which were tested on serum samples. Except for one study, the specificity of the anti-AQP4 IgG antibody assay using IIFA was over 0.92 in diagnosing NMO. In addition, anti-AQP4 IgG antibody seropositive status is one of the supportive criteria for definite NMO.

Conclusion: In conclusion, anti-AQP4 IgG antibody testing using IIFA was evaluated to be a safe and an effective biomarker for diagnosis of NMO when it is performed on serum samples.

Key Words: Aquaporin 4, Neuromyelitis optica, Fluorescent antibody technique

서론

시신경척수염(neuromyelitis optica, NMO)은 중추신경계의 염증성 질환으로, 심한 시신경염과 척수 3분절 이상을 침

범하는 긴 척수염을 특징으로 한다. 동 질환은 다발성경화증(multiple sclerosis, MS)의 한 아형으로 여겨지기도 했으나, 2004년 시신경척수염 환자의 혈액에서 질환특이 항체인 neuromyelitis optica-immunoglobulin G (NMO-IgG)가 발견

Corresponding author: Seok Hyun Kim

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegyero, Jung-gu, Seoul 04554, Korea

Tel: +82-2-2174-2850, Fax: +82-2-741-7060, E-mail: shkim@neca.re.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2015

되고 2005년 NMO-IgG의 표적항원이 aquaporin-4 (AQP4) 임이 밝혀짐에 따라 NMO-IgG의 존재 여부에 의한 시신경척수염의 진단 방법이 개발되었다. 현재는 시신경척수염이 다발성경화증과는 발병기전과 치료가 다른 별개의 질환임이 밝혀졌으며, 두 질환의 감별은 중요하다. 시신경척수염은 재발 시 심한 신경학적 장애를 남길 수 있어 조기 면역치료가 중요한데, 다발성경화증의 대표적 치료제인 인터페론 베타(interferon-β)는 시신경척수염을 악화시킬 수 있다[1].

시신경척수염의 진단에는 Wingerchuk 등[2]이 2006년에 제시한 진단기준이 주로 사용되고 있다. 이는 1999년에 Wingerchuk 등[3]이 제시한 진단기준을 개정한 것으로, 보조 기준으로 NMO-IgG 혈청 양성 상태가 추가되었다.

NMO/IgG-AQP4 항체에 대한 검사방법은 다양하나, 본 연구에서는 상업용 키트(commercial kit)를 사용한, 미리 고정된(pre-fixed) 세포기반(cell-based) 간접 면역형광분석법(indirect immunofluorescence assay)을 이용한 검사에 국한하여 조사하였다. 동 검사는 사람 아쿠아포린4를 핵산전달 감염(transfection)시킨 인간태생신세포(human embryonic kidney cell)에 혈장 또는 혈청을 반응시키고 fluorescein이 결합된 anti-human IgG를 투여하여 세포 표면에 형광이 발현되는지를 관찰하는 기술이다.

이에 본 연구에서는 시신경척수염이 의심되는 환자에서 시행하는 '면역형광분석법을 이용한 항아쿠아포린4 IgG 항체 검사'의 안전성과, 시신경척수염의 진단 및 유사질환과의 감별진단에 있어서의 유효성 여부를 체계적으로 고찰해 관련 분야의 임상 전문가와 환자들의 의사결정에 도움이 되는 객관적인 근거를 제공하고자 한다.

방 법

1. 연구방법

본 연구는 체계적 문헌고찰 방법으로 수행되었으며, 연구의 전 과정에서 총 7명(신경과 3명, 안과 2명, 진단검사의학과 2명)의 임상 전문가들에게 자문을 받았다.

1) PIC(R)O의 선정

임상 전문가들과의 논의를 통해 Table 1과 같이 PIC(R)O를 선정하였다. 대상환자는 AQP4 항체와 관련된 질환의 임상 발현이 다양함을 고려하여 '시신경척수염 범주 질환(NMO spectrum disorder)이 의심되는 환자'로 확장하였다. 중재검사의 범위는 상업용 키트를 사용한, 미리 고정된 세포기반 간접 면역형광분석법을 이용한 검사에 국한하였고, 현재 이와 대등한 비교검사는 없는 것으로 판단하였다. 참조표준은 Wingerchuk 등[2,3]이 제시한 시신경척수염 진단기준(1999년 기준 및 2006년 개정기준 포함)이었고, 시신경척수염에 대한 진단정확성은 참조표준을 통한 표적질환(시신경척수염) 유무와 중재검사로 측정 시 도출된 양·음성 결과를 비교하여 계산하였다. 의료결과는 안전성 측면과 유효성 측면으로 구분하였으며, 안전성은 검사 관련 합병증으로 분석하고자 하였다. 유효성은 시신경척수염에 대한 진단정확성을 주요 지표로 하였고, 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률과 검사가 의료결과에 미치는 영향(적절한 치료방침 결정에 도움, 조기진단 및 조기치료를 통한 시신경척수염의 예후 개선)까지 검토하고자 하였다.

2) 문헌검색

문헌검색은 KoreaMed를 포함한 8개의 국내 데이터베이

Table 1. PIC(R)O

| | |
|--------------------|--|
| Patient | · Patients suspected of neuromyelitis optica |
| Index test | · Anti-aquaporin 4 IgG antibody testing: pre-fixed cell-based indirect immunofluorescent assay using commercial kits |
| Reference standard | · Diagnostic criteria for neuromyelitis optica - Wingerchuk et al. [2] - Wingerchuk et al. [3] |
| Outcomes | < Safety > · Test-related complications < Effectiveness > · Anti-aquaporin 4 IgG antibody detection rate · Diagnostic accuracy on neuromyelitis optica · Impacts on health outcomes |

IgG, immunoglobulin G.

Table 2. Inclusion criteria and exclusion criteria

| Inclusion criteria | Exclusion criteria |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> · Studies on patients suspected of neuromyelitis optica · Studies on anti-aquaporin 4 IgG antibody testing: pre-fixed cell-based indirect immunofluorescent assay using commercial kits only · Studies with appropriate health outcomes | <ul style="list-style-type: none"> · Animal studies or pre-clinical studies · Non-original articles · Studies not published in Korean or English · Grey literatures · Case reports |

IgG, immunoglobulin G.

Table 3. Levels of evidence

| | |
|-----|--|
| 1++ | <ul style="list-style-type: none"> · High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs · RCTs with a very low risk of bias |
| 1+ | <ul style="list-style-type: none"> · Well-conducted meta-analyses, systematic reviews · RCTs with a low risk of bias |
| 1- | <ul style="list-style-type: none"> · Meta-analyses, systematic reviews · RCTs with a high risk of bias |
| 2++ | <ul style="list-style-type: none"> · 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+ | <ul style="list-style-type: none"> · 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- | <ul style="list-style-type: none"> · Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal |
| 3 | <ul style="list-style-type: none"> · Non-analytic studies, e.g. case reports, case series |
| 4 | <ul style="list-style-type: none"> · Expert opinion |

RCTs, randomized controlled trials.

Adapted from SIGN 50. A guideline developer’s handbook. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>.

스와 Ovid-MEDLINE, EMBASE 및 Cochrane Library를 포함한 국외 데이터베이스를 이용하여 2015년 3월 14일에 최종 검색을 완료하였다. 문헌 검색 시 사용된 검색어는 ‘아쿠아포린’, ‘aquaporin’, ‘aquaporin4’ 등이었으며, 관련 문헌이 빠짐없이 포함될 수 있도록 광범위한 검색을 수행하였다.

3) 문헌선택

연구목적에 적합한 문헌선택은 두 단계로 수행되었다. 첫 번째 과정은 각 데이터베이스에서 검색된 문헌의 중복 여부를 색인하는 일이었고, 두 번째로 중복검색으로 제거된 문헌에는 선택기준과 배제기준(Table 2)을 적용하였다. 문헌선택은 2명의 연구자가 각각 독립적으로 수행하고, 판정 결과에 대한 회의를 통해 이견을 조정하였다. 연구자 간 이견이 합의되지 않을 경우에는 전문가 자문회의에 회부하여 조정하였다.

4) 문헌의 질 평가

선택된 문헌의 질 평가도구로는 영국 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)의 ‘방법론 점검표

(Methodology Checklist; 2006. 1.)’를 채택하였다. 또한 미국 보건 의료 연구 및 질 관리 기구(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)의 ‘과학적 근거의 강도를 평가하는 체계[4]’를 참고하여 질 평가도구를 일부 수정 보완하여 사용하였다.

SIGN 도구를 선정한 사유는 (1) 다른 질 평가방법의 취약점을 고려하여 개발된 질 평가도구이고, (2) 다른 질 평가기준에서 나타난 공통된 핵심 평가항목(domain)을 대부분 포함하며, (3) 연구 유형별 질 평가표가 구비되어 있어 평가의 일관성을 유지할 수 있고, (4) 계량적 기준을 사용하여 비교적 평가결과가 명료하고 재현이 가능하며, (5) 최종 평가결과 부여된 질 점에 따라 근거수준과 권고등급을 연계할 수 있는 시스템으로 구성되어 있기 때문이다.

SIGN 도구를 이용하여 질 평가 판정 및 근거수준 결정이 수행되었다(Table 3).

5) 자료추출 및 결과기술

자료추출은 기본 서식을 작성해 시범적으로 몇 개의 문헌

이 문헌을 통해 서식이 적절한지를 평가한 후, 1명의 평가자가 시행하였다. 문헌에 기술된 공통된 내용과 결과에 영향을 주는 연구대상의 특성과 함께 필수적으로 추출되어야 하는 안전성·유효성에 대한 자료를 추출하였다. 모든 의료결과는 문헌에 언급된 단위 기준을 명시하였고, 문헌마다 다르게 보고된 용어는 자료추출 과정에서 수정을 반복하여 통일하였다. 선택된 문헌들은 서로 이질성이 높아서, 메타분석은 시행하지 않았다.

편, 국외 2,708편)이었으며, 최종 선택된 문헌은 총 11편(진단법 평가 연구 11편)이었다. 검색된 국내의 문헌 총 2,749편 중 단순하게 중복 색인된 문헌은 총 843편(30.7%)이었고, 중복검색이 제거된 문헌(총 1,906편 중 국내 25편, 국외 1,881편)에서 선택배제 기준을 적용하여 총 1,895편의 문헌이 배제되었다(Fig. 1). 선택된 문헌은 출판연도, 제1저자 성명을 알파벳순으로 정리하여 제시하였다(Table 4).

결 과

1. 연구에 선택된 문헌

문헌검색 전략에 따라 검색된 문헌은 총 2,749편(국내 41

2. 안전성 결과

‘면역형광분석법을 이용한 항아쿠아포린4 IgG 항체 검사’는 환자 또는 대상자의 혈장 또는 혈청 검체를 채취한 후 체외에서 이루어지는 검사이며, 채혈 과정 외에는 인체에 직접적인

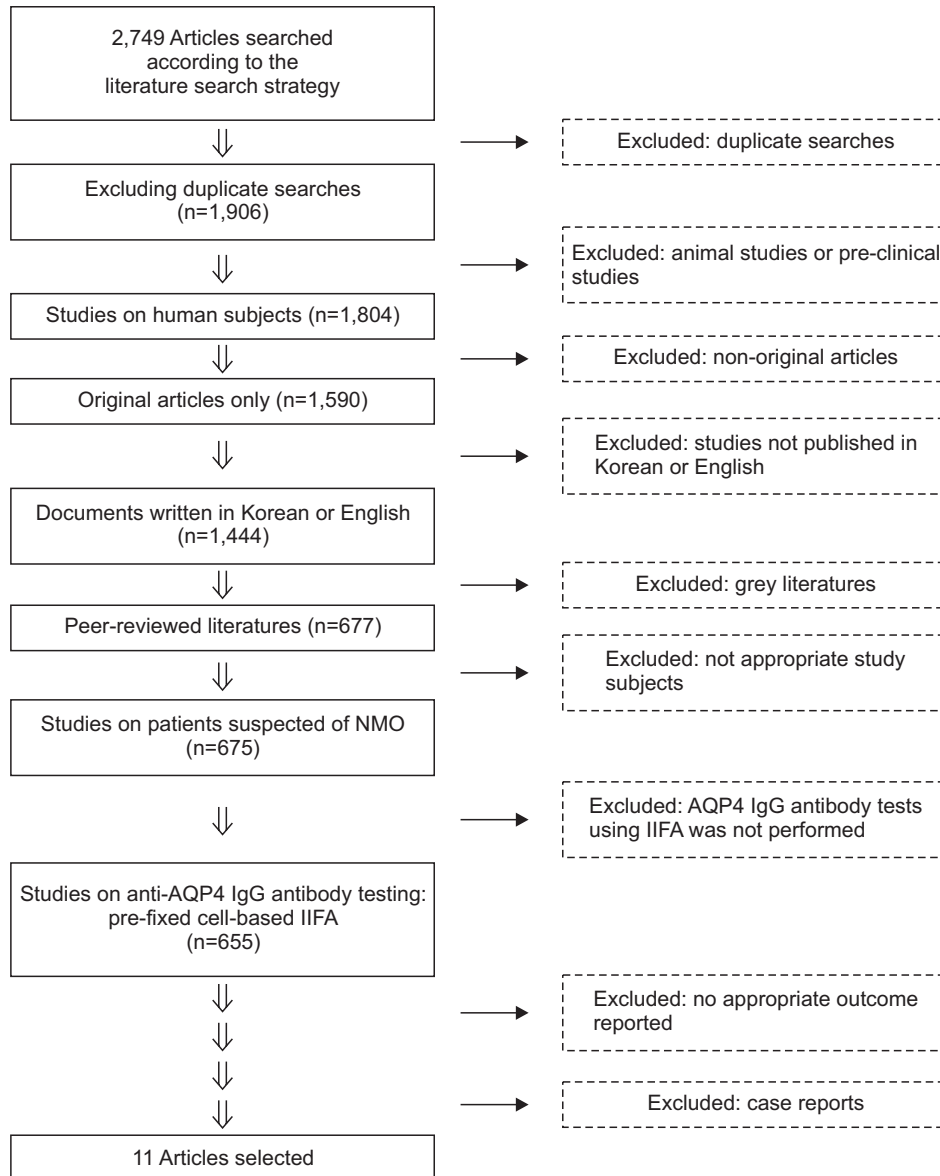


Fig. 1. Diagram on literature selection process. NMO, neuromyelitis optica; AQP4, aquaporin 4; IgG, immunoglobulin G; IIFA, indirect immunofluorescent assay.

Table 4 . Summary table

| Number | Publication year | First author | Country | Subject (n) | Level of evidence |
|--------|------------------|--------------------|------------------------|---|-------------------|
| 1 | 2015 | Harirchian [5] | Iran | Definite NMO (34), MS (34), NMO spectrum disorders (44) | 2+ |
| 2 | 2014 | Siritho [6] | Thailand | Patients suspected of idiopathic inflammatory demyelinating central nervous system diseases: NMO (26), NMO spectrum disorders (59), typical MS (34), atypical MS (4), clinically isolated syndrome (14) | 2+ |
| 3 | 2014 | Viswanathan [7] | Malaysia | Patients with idiopathic inflammatory demyelinating diseases such as NMO and high risk syndromes for NMO spectrum disorder (159) | 2+ |
| 4 | 2013 | Jiao [8] | United States | Patients with NMO (159) | 2- |
| 5 | 2013 | Höftberger [9] | Spain, France, Austria | NMO (103), inflammatory neurological diseases (122) | 2+ |
| 6 | 2013 | Unni [10] | India | NMO with clinical findings and MRI findings (22), LETM (11), MS (12) | 2+ |
| 7 | 2012 | Kang [11] | South Korea | Patients from a neurology clinic (101), NMO (14), NMO spectrum disorder (11), MS (7), other neurological diseases (4) | 2+ |
| 8 | 2012 | Apiwattanakul [12] | Thailand | NMO (10), MS (5), unclassified inflammatory demyelinating diseases (16) | 2+ |
| 9 | 2012 | Kim [13] | South Korea | NMO spectrum disorders (54), MS (10), other neurological diseases (60) | 2+ |
| 10 | 2014 | Long [14] | China | NMO (39), MS (34), LETM (22), optic neuritis (6), opticospinal MS (8), acute partial transverse myelitis (9), other neurological diseases (12) | 2+ |
| 11 | 2012 | Waters [15] | Canada, United Kingdom | NMO (35), NMO spectrum disorders (25), relapsing-remitting multiple sclerosis (39), miscellaneous autoimmune diseases (25), healthy subjects (22) | 2+ |

LETM, longitudinally extensive transverse myelitis; MRI, magnetic resonance imaging; MS, multiple sclerosis; NMO, neuromyelitis optica.

위해를 가하지 않아 검사 수행 자체로 인한 안전성 측면에는 문제가 없을 것으로 판단하였다. 그러나 위음성 검사결과로 인하여 적절한 증례를 보류할 위험이 있으므로 검사의 사용에 있어서는 주의를 요한다.

3. 유효성 결과

‘면역형광분석법을 이용한 항아쿠아포린4 IgG 항체 검사’의 유효성은 총 11편의 문헌에서 보고된 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률과 시신경척수염에 대한 진단정확성으로 평가하였고, 동 검사로 인한 의료결과에의 영향에 대하여 보고된 문헌은 없었다. 선택된 연구들은 서로 이질성이 높아서, 메타분석은 시행하지 않았다. 이질성에 대한 원인을 명확히 밝혀내지는 못하였으나, 포함된 문헌들에 진단법 구조상 상(phase)이 다른 문헌들이 혼재되어 있는 점이 일부 원인이 되었을 것으로 추측된다.

1) 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률

항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률은 총 11편에서 보고되었다.

Harirchian 등[5]은 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률은 확정 NMO에서 32.4% (11/34명), MS에서 0% (0/34명), NMO 범주 질환(MS 또는 NMO 기준을 충족하지 않은 시신경염 또는 척수염 발작)에서 9.1% (4/44명)로 보고하였다.

Siritho 등[6]은 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률은 NMO에서 88.5% (23/26명), NMO 범주 질환(AQP4 검사결과 양성)에서 72.0% (18/25명)로 보고하였다.

Viswanathan 등[7]의 연구에서는 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률은 NMO에서 79.2% (38/48명), NMO 범주 질환(고위험, 뇌병발)에서 57.1% (12/21명), 횡단척수염에서 80.0% (12/15명), 재발 시신경염에서 42.9% (3/7명)로 보고되었다.

Jiao 등[8]은 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률을 NMO에서 16.4% (26/159명)로 보고하였다.

Höftberger 등[9]은 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률을 NMO에서 73.8% (76/103명), 염증성 신경 질환(MS, 항신경성 항체와 연관된 신경 증후군)에서 0% (0/122명)로 보고하였다.

Unni 등[10]은 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률은 NMO에서 81.0% (17/21명), 길게 확장된 횡단척수염에서 54.5% (6/11명), MS에서 0% (0/12명)였다고 보고하였다.

Kang 등[11]의 연구에서는 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률은 NMO에서 85.0% (17/20명), MS에서 12.5% (1/8명), 다른 신경학적 질환에서 0% (0/4명)라고 보고되었다.

Apiwattanakul 등[12]은 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률은 NMO에서 60.0% (6/10명), MS에서 0% (0/5명), 미분류 염증성 탈수초병에서 81.3% (13/16명)로 보고하였다.

Kim 등[13]은 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률은 NMO에서 55.6% (5/9명), NMO 범주 질환에서 11.1% (6/54명), MS에서 10.0% (1/10명), 다른 신경학적 질환에서 3.3% (2/60명)로 보고하였다.

Long 등[14]은 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률은 NMO에서 76.9% (30/39명), MS에서 0% (0/34명), LETM에서 59.1% (13/22명), 시신경염에서 16.7% (1/6명), 시신경척수 MS에서 0% (0/8명), 급성 부분 횡단척수염에서 0% (0/9명), 다른 신경학적 대조군에서 0% (0/12명)라고 보고하였다.

Waters 등[15]의 연구에서는 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률은 NMO 또는 NMO 범주 질환에서 73.3% (44/60명), 대조군(재발완화형 MS, 달리 분류되지 않은 자가면역 질환, 건강한 대상자)에서 0% (0/84명)로 보고하였다.

종합하면, 항아쿠아포린4 IgG 항체 검출률은 시신경척수염에서는 16.4~88.5%인 반면, 다발성경화증에서는 0~12.5%였다.

2) 시신경척수염에 대한 진단정확성

시신경척수염에 대한 진단정확성은 총 7편에서 보고되었다 (Table 5). ‘면역형광분석법을 이용한 항아쿠아포린4 IgG 항체 검사’의 시신경척수염에 대한 진단정확성은 민감도의 경우 0.32~0.86이었으나, 특이도의 경우 1편[6]을 제외하면 0.92 이상이었다.

3) 종합

시신경척수염에 대한 개정된 진단기준[2]의 보조기준 3가지 중 한 가지로 혈청 항아쿠아포린4 IgG 항체 검사가 언급되므로 임상적 유용성이 있는 검사항목이고, 세포에 기반한 면역형광분석법은 특이도가 우수한 검사방법이므로, ‘면역형광분석법을 이용한 항아쿠아포린4 IgG 항체 검사’는 시신경척수염의 진단 및 유사질환과의 감별진단에 도움을 줄 수 있는 검사로 판단하였다. 단, 시신경척수염 진단기준 및 연구에 선택된 문헌에서 사용된 검사방법을 고려하여 혈청 검체 사용시에 국한하여 유효성이 인정 가능하다.

결론 및 고찰

본 연구는 의료법 제53조 규정에 의거하여 국민건강을 보

Table 5. Diagnostic accuracy of AQP4-IgG antibody testing using IIFA

| First author (Publication year) | Subject (n) | Sensitivity (95% CI) | Specificity (95% CI) | Positive predictive value (95% CI) | Negative predictive value (95% CI) | Diagnostic test accuracy (95% CI) | AUC (95% CI) |
|------------------------------------|--|-------------------------|-------------------------|--|--|---|---------------------|
| Harrichian (2015) [5] | NMO (34), MS (34) | 0.32 (0.23~0.32) | 1.00 (0.90~1.00) | 1.00 (0.70~1.00) | 0.60 (0.54~0.60) | 0.66 (0.57~0.66) | - |
| | NMO (34), MS (34), NMO spectrum disorders (44) | 0.32 (0.21~0.40) | 0.94 (0.88~0.98) | 0.73 (0.47~0.91) | 0.74 (0.69~0.77) | 0.74 (0.66~0.79) | - |
| Siritho (2014) [6] | NMO (26), NMO spectrum disorders (25) | 0.83 (0.70~0.93) | 0.67 (0.09~0.99) | 0.98 (0.87~1.00) | 0.20 (0.03~0.56) | 0.82 (-) | - |
| Höftberger (2013) [9] | NMO (103), inflammatory neurological diseases (122) | 0.74 (0.70~0.74) | 1.00 (0.97~1.00) | 1.00 (0.95~1.00) | 0.82 (0.79~0.82) | 0.88 (0.84~0.88) | 0.87 (0.82~0.92) |
| Kang (2012) [11] | NMO (20), MS (8), other neurological diseases (4) | 0.85 (0.70~0.94) | 0.92 (0.67~1.00) | 0.94 (0.78~1.00) | 0.79 (0.57~0.85) | 0.88 (0.69~0.93) | - |
| Kim (2012) [13] | NMO spectrum disorders (54), MS (10), other neurological diseases (60) | 0.56 (0.25~0.80) | 0.97 (0.94~0.99) | 0.56 (0.25~0.80) | 0.97 (0.94~0.99) | 0.94 (0.89~0.97) | - |
| Long (2014) [14] | NMO (35), MS (34) | 0.74 (0.65~0.74) | 1.00 (0.90~1.00) | 1.00 (0.87~1.00) | 0.79 (0.71~0.79) | 0.87 (0.77~0.87) | - |
| Waters (2012) [15] | NMO (35), NMO spectrum disorders (25), relapsing-remitting multiple sclerosis (39), miscellaneous autoimmune diseases (25), healthy subjects (22) | 0.73 (0.67~0.73) | 1.00 (0.96~1.00) | 1.00 (0.91~1.00) | 0.84 (0.81~0.84) | 0.89 (0.84~0.89) | 0.87 (-) |

AQP4, aquaporin 4; IgG, immunoglobulin G; AUC, area under the receiver operating characteristic curve; CI, confidence interval; IIFA, indirect immunofluorescent assay; MS, multiple sclerosis; NMO, neuromyelitis optica.

호하고 의료기술의 발전을 촉진하기 위한 목적으로 실시되는 신의료기술평가를 위해 수행되었다. 핵심질문은 ‘면역형광분석법을 이용한 항아쿠아포린4 IgG 항체 검사’가 시신경척수염의 진단 및 유사질환과의 감별진단에서 안전하고 유효한 검사인지 여부를 조사하는 것이었다.

이 주제에 대한 근거는 총 11편(진단법 평가 연구 11편)이었다. 그 중 1편은 혼동이나 비뚤림 또는 우연성의 위험이 높은 문헌이었으나, 나머지 10편은 혼동이나 비뚤림 또는 우연성의 위험이 낮아서 보통 이상의 질을 담보한 문헌이었다. 면역형광분석법을 이용한 항아쿠아포린4 IgG 항체 검사는 인종에 따른 차이가 없을 것으로 판단되고, 선택된 문헌 중 한국인을 대상으로 수행된 연구 2편이 포함되어 있었다. 따라서 해당 연구결과를 우리나라 인구집단이나 진료환경에 일반화해도 무리가 없을 것으로 생각된다.

‘면역형광분석법을 이용한 항아쿠아포린4 IgG 항체 검사’는 시신경척수염이 의심되는 환자의 혈청 검체로 검사 시 시신경척수염의 진단 및 유사질환과의 감별진단에 도움을 줄 수 있는 안전성 및 유효성이 있는 검사로 판단하였다.

항아쿠아포린4 항체의 특이도는 높기 때문에 이 검사에서 항체 양성 소견을 보인 경우에는 시신경척수염을 진단할 수 있다. 반면, 항아쿠아포린4 항체의 민감도는 아직 완전하지 않아 검사에서 음성 소견을 보였다고 해도 시신경척수염을 배제하기는 어려우므로 임상적으로 주의 깊은 추적 경과 관찰 및 반

복적인 항체 검사가 필요하다[1].

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 출판 비뚤림(publication bias)을 최소화하기 위해 회색문헌을 포함시키는 것이 바람직하나, 관련된 문헌의 양이 연구에 충분하며 신뢰성 있는 연구를 위해 회색문헌을 제외하고 각 학술지의 심의기준에 따라 동료심사를 거쳐 공식적으로 게재된 문헌만 포함하였다. 둘째, 출판언어를 특정 언어로 제한할 경우에 언어 비뚤림(language bias)을 초래할 수 있으나, 검색된 논문을 선택하는 과정에서 연구(자) 현실을 고려하여 한국어와 영어로 기술된 문헌으로 국한하였다. 마지막으로, 선택된 문헌들에 대한 질 평가를 수행하기는 하였으나, 혼동이나 비뚤림 또는 우연성의 위험이 높아서 낮은 질로 평가된 문헌들까지 결론을 내리는 데 모두 포함시켜서 실제로는 질 평가 결과를 활용하지 못하였다.

더욱 자세한 연구결과는 nHTA 신의료기술평가사업본부 홈페이지와(<http://nhta.neca.re.kr/>) 출판물인 신의료기술평가 보고서[항아쿠아포린4 IgG 항체 (면역형광분석법)]를 통해 확인이 가능하다.

ACKNOWLEDGEMENTS

본고는 2014년 ‘보건복지부 신의료기술평가사업’(과제번호: nHTA-2014-256)의 자금지원을 받았으며 보고서 중 일부 내용을 요약 정리한 것이다.

REFERENCES

1. Hyun JW, Kim SH, Kim HJ. The systemic rheumatologic disease and neuromyelitis optica. *J Rheum Dis* 2014;21(1):4-8.
2. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66(10):1485-1489.
3. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53(5):1107-1114.
4. West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, et al. Systems to rate the strength of scientific evidence. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 47. AHRQ Publication No. 02-E015, 2002 Mar. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2002. Available from: <http://hstat.nlm.nih.gov/hq/Hquest/screen/DirectAccess/db/strensum>.
5. Harirchian MH, Tafakhori A, Taslimi S, Aghamolllai V, Shahsiah R, Gholipour T, et al. Seroprevalence of NMO-IgG antibody in neuromyelitis optica (NMO) and its specificity in differentiating NMO from other demyelinating diseases with overlap symptoms: An Iranian experience. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2015;14(1):98-104.
6. Siritho S, Apiwattanakul M, Prayoonwiwat N. The use of AQP4-antibody testing in diagnosis Thai patients with neuromyelitis optica. *Neurology Asia* 2014;19(4):375-385.
7. Viswanathan S, Arip M, Mustafa N, Dhaliwal JS, Rose N, Muda S, et al. The frequency of anti-aquaporin-4 Ig G antibody in neuromyelitis optica and its spectrum disorders at a single tertiary referral center in Malaysia. *Mult Scler Int* 2014;2014:568254.
8. Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, Jenkins SM, Quek AM, Smith CY, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology* 2013;81(14):1197-1204.

9. Höftberger R, Sabater L, Marignier R, Aboul-Enein F, Bernard-Valnet R, Rauschka H, et al. An optimized immunohistochemistry technique improves NMO-IgG detection: study comparison with cell-based assays. *PLoS One* 2013;8(11):e79083.
10. Unni N, Barhate K, Ahmad N, Ganeshan M, Singhal B. Neuromyelitis optica-IgG testing in an Indian cohort with neuromyelitis optica and related demyelinating disorders: Our experience. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16(3):376-379.
11. Kang ES, Min JH, Lee KH, Kim BJ. Clinical usefulness of cell-based indirect immunofluorescence assay for the detection of aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Lab Med* 2012;32(5):331-338.
12. Apiwattanakul M, Asawavichienjinda T, Pulkes T, Tantirittisak T, Hemachudha T, Horta ES, et al. Diagnostic utility of NMO/AQP4-IgG in evaluating CNS inflammatory disease in Thai patients. *J Neurol Sci* 2012;320(1-2):118-120.
13. Kim YJ, Jung SW, Kim Y, Park YJ, Han K, Oh EJ. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: comparison of tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays and ELISA. *J Clin Lab Anal* 2012;26(3):184-189.
14. Long Y, Zheng Y, Shan F, Chen M, Fan Y, Zhang B, et al. Development of a cell-based assay for the detection of anti-aquaporin 1 antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neuroimmunol* 2014;273(1-2):103-110.
15. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 2012;78(9):665-671.

고지혈증 치료지침 변화 및 새로운 고지혈증 치료제에 대한 고찰

박덕우

울산대학교 의과대학 내과학교실 서울아산병원 심장내과

Updated review of cholesterol guidelines and novel lipid-lowering therapy

Duk-Woo Park

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

The association between elevated cholesterol levels and cardiovascular disease is well documented. The 2013 guidelines from the American College of Cardiology and the American Heart Association (ACC/AHA) for the management of cholesterol substantially modified previous ATP-III (the guidelines of the Third Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program for lipid management) recommendations, expanding the number of adults considered recommended for statin therapy. However, the applicability to different race/ethnic groups and effects on cardiovascular events of the 2013 ACC/AHA guidelines for cholesterol management remain to be determined. Recently, there were new trials evaluating the treatment effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors as novel cholesterol-lowering agents. Up to now, although cardiovascular endpoint trials do not exist, the updated reviews of the existing data would be helpful to determine how these new agents can expand the treatment options in future cardiovascular field. In this review, we will assess the potential impact of 2013 ACC/AHA cholesterol guideline in clinical practice and review the available data regarding new therapeutic agents such as PCSK9 and CETP inhibitors.

Key Words: Cholesterol, Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors, Cholesteryl ester transfer protein inhibitors

고지혈증 치료의 최신 가이드라인 업데이트 및 새로운 치료법에 대한 기대

고지혈증과 심근경색, 뇌졸중, 심장사와 같은 심혈관계 사건 발생과의 선형적 인과관계는 이미 여러 연구를 통하여 잘 알려져 있다. 과거 10여 년 동안 ATP-III (Third Adult

Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program for lipid management) 가이드라인이 전 세계적으로 가장 많이 사용된 고지혈증 치료지침이었으며 국내에서도 이를 바탕으로 수정된 가이드라인이 임상에서 오랜 시간 사용되어 왔다. 2013년, 기존에 ATP-III 가이드라인과 상당 부분 상이한 새로운 ACC/AHA (the American College of

Corresponding author: Duk-Woo Park

Division of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3995, Fax: +82-2-487-5918, E-mail: dwpark@amc.seoul.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2015

Cardiology and the American Heart Association) 가이드라인이 발표되었고 이 기준을 적용할 경우 미국에서 새로이 고지혈증 치료의 대상이 되는 환자가 대략 3분의 1 정도가 증가하는 연구결과가 보고되었다. 또한, 기존의 ATP-III 가이드라인이 Framingham risk score를 사용했다면 ACC/AHA 가이드라인은 새로운 The pooled cohort equations을 적용하여 일차예방 적응증이 되는 환자군이 급격하게 증가하였다.

아시아인을 대상으로 새로이 발표된 ACC/AHA 가이드라인을 적용했을 때 스타틴 적응증의 변화에 대한 연구는 현재 매우 부족한 실정이며 최근 국내 국민건강영양조사 자료를 이용한 연구에서 국내에서 ATP-III 가이드라인을 적용할 경우 스타틴 적응증 환자는 전체 인구의 18.6% (350만 명)에서 ACC/AHA 가이드라인을 적용할 경우 35.1% (670만 명)으로 급격한 증가소견을 보였다. 이러한 적응증의 증가는 60세 이상의 고령 환자에서 더욱 뚜렷하였고(60~75세, 29.8% → 74.9% vs. 40~59 세, 15.6% → 19.8%), 여자보다 남자에서 더욱 증가하였다(남자, 25.7% → 45.4% vs. 여자, 14.6% → 26.8%) [1]. 또한 심혈관계 사건 발생에 미치는 영향을 국내 건강보험공단자료를 이용하여 적용해 보았을 때 기존 ATP-III에 의해 추천되지는 않지만 ACC/AHA 가이드라인에 의해 새로이 스타틴 치료 적응증이 되는 환자는 스타틴 치료 비적응증 환자에 비하여 향후 심근경색, 뇌졸중, 심장사건이 발생할 위험이 3 배 이상 높았다. 반대의 경우(즉, 기존 ATP-III에 의해서는 추천되지만 ACC/AHA 가이드라인에 의해 새로이 추천되지 않는)는 위험도가 증가되지 않는 소견을 보였다[1]. 향후 이러한 ACC/AHA 가이드라인의 변화를 여러 유전적 및 환경적 배경이 다른 한국인을 대상으로 국내 의료실정에 어떻게 받아들이고 적용할지에 대해서는 전문가 집단의 심도 있는 토론과 더욱 많은 임상연구가 필요할 것으로 판단된다.

또한, 최근 스타틴 치료의 가이드라인 변화뿐만 아니라 기존의 스타틴 치료에 반응하지 않는 불응성 환자나 목표치의 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)을 얻지 못하는 경우 몇 가지 새로운 치료제에 대한 중요한 연구결과가 발표되어 이에 대해 심장내과 전문의 관점에서 검토해 보고자 한다.

PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Inhibitors

1987년 스타틴이 처음 승인된 이후 과거 20여 년 동안 스타틴은 심혈관 사건의 일차 및 이차 예방에 있어서 임상치료의

가장 중요한 약제로 자리매김해 왔다. 최근 기존의 스타틴 제제와 완전히 다른 기전의 PCSK9 억제제가 개발 및 실용화되어 고지혈증 치료에 관한 메이저 제약회사들의 관심이 집중되고 있으며 구체적인 상품화 단계에 접어든 상황으로 어느 때보다 이 새로운 약제에 대한 기대가 큰 상황이다.

PCSK9은 간에서 LDL 수용체와 결합해 소멸시킴으로써 LDL 수용체가 혈액 내의 LDL-C와 결합하는 것을 차단한다. PCSK9 억제제는 단클론 항체로 PCSK9의 이러한 작용을 억제함으로써 LDL 수용체의 분해를 저해하고 결과적으로 LDL 수용체의 수가 증가하게 되면서 혈액 내의 LDL-C와 결합을 통해서 간으로 더욱 받아들여 혈액 내 LDL-C 수치를 낮추는 작용을 한다(Fig. 1). 최근까지 PCSK9의 기능을 억제하고자 여러 가지 다양한 방법들이 시도되었는데 그 중 가장 성공적인 방법이 주사제로 사용된 단클론 항체(parenteral monoclonal antibodies)이며, 이에 대한 성공적인 Phase 1~3상의 연구결과들이 최근까지 발표되고 있다.

기존 약제와 겹치지 않는 새 기전의 PCSK9 억제제는 스타틴을 비롯해 여러 비 스타틴 계열 약제와 비교하여 LDL-C, 심혈관계 안전성 등 주요 평가지표에서 만족스러운 효능을 보여 최근 학계 및 의료시장에서 주목 받고 있다. 기존 스타틴과 다른 기전을 통한 새로운 치료방법이라는 점에서 스타틴에 효과를 보기 어려운 유전성 고지혈증 환자나 목표 LDL-C를 달성하기 어려운 고위험군 환자에게 새로운 대안이 될 가능성이 큰 것으로 평가받고 있다. PCSK9 억제제에 관한 임상연구는 미국심장학회(ACC), 미국심장협회(AHA), 유럽동맥경화학회(European Atherosclerosis Society), 유럽심장학회(European Society of Cardiology) 등의 학술대회에서 발표되었다. 그 중 장기관찰 연구(long-term PCSK9 trials)로 가장 대표적인 것이 2015년 ACC에서 발표된 사노피가 개발 중인 알리로쿠맙(alirocumab)을 평가한 ODYSSEY LONG TERM 연구(Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately trial)[3]와 암젠의 에볼로쿠맙(evolocumab)을 평가한 OSLER 1, 2 연구(Open-label Study of Long-term Evaluation against LDL Cholesterol 1 and 2 trial) [4]이다.

알리로쿠맙의 장기 안전성과 약물 유효성을 평가한 ODYSSEY LONG TERM 연구는 전세계 27개국 320개 센터에 등록된 18세 이상의 가족성 고콜레스테롤혈증 또는 심혈관계질환 위험인자를 가진 LDL-C 70 mg/dl 이상의 환자 2,341명을 대상으로 하였고 대상 환자군의 평균연령은 60세, 69%가 과

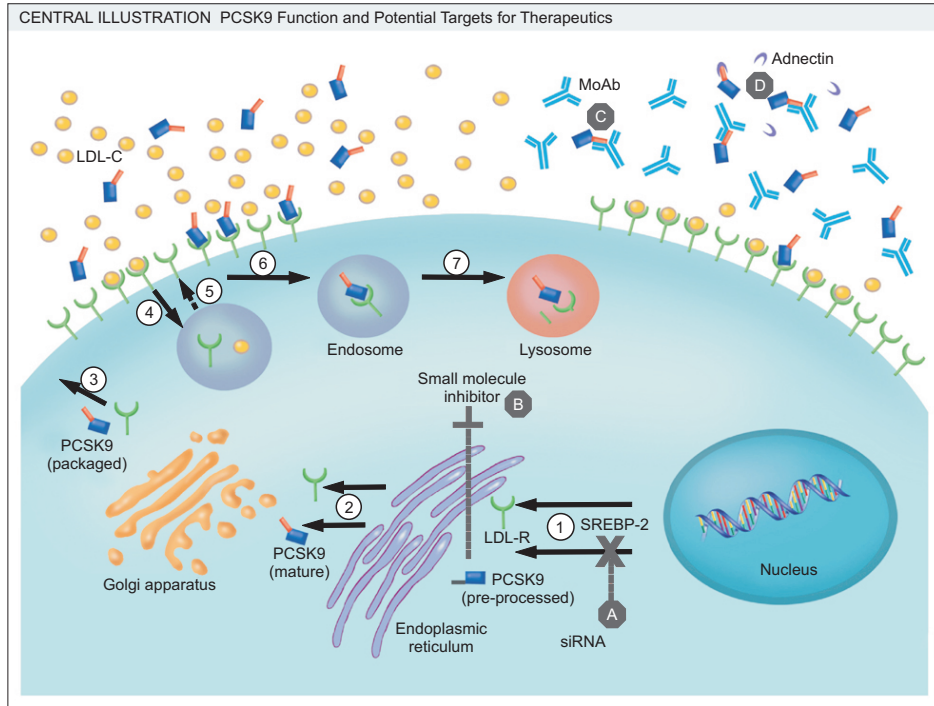


Fig. 1. The mechanism of action of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors. Adapted from the article of Giugliano and Sabatine (J Am Coll Cardiol 2015;65:2638-2651 [2] with permission of original copyright holder.

SREBP-2 in hepatocytes regulates transcription of several lipids and proteins, including the low-density lipoprotein receptor (LDL-R) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) (step 1). PCSK9 is processed in the endoplasmic reticulum into a mature form (step 2) and undergoes packaging by the Golgi apparatus (as does the LDL-R) before being secreted (step 3). The LDL-R binds circulating low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (step 4), and the pair is internalized in endosomes, where LDL-C can be shuttled for other use. Meanwhile, the LDL-R recirculates to the cell surface (step 5) up to 150 times, removing additional LDL-C from the circulation. PCSK9 regulates the number of LDL-R by binding to and internalizing the LDL-R (step 6), escorting it to its destruction in the lysosome (step 7). This does not permit the LDL-R to recirculate. Several methods to interfere with the function of PCSK9 are shown by the letters within red octagons. Small interfering ribonucleic acids (siRNAs) (A) can block transcription of PCSK9 messenger ribonucleic acid, whereas small molecular inhibitors (B) can disrupt the processing of PCSK9—both approaches reduce the production of functional PCSK9. Two extracellular approaches to inhibit PCSK9 function include monoclonal antibodies (MoAbs) (C) and adnectins (D) that prevent binding of PCSK9 to the LDL-R. SREBP @ ~ sterol-binding regulatory element-binding transcription factor.

거 관상동맥질환 병력이 있으며, 17.7%가 가족성 고콜레스테롤혈증 환자였다. 대상자 모두 등록 전부터 최대 용량의 스타틴으로 치료를 받고 있었으며, 시험 시작 이후에도 스타틴 치료를 지속하였다. 전체 대상환자군을 2:1 비율로 무작위 배정하여 1,553명의 환자는 알리로쿠맙(150 mg을 2주에 1회 피하주사)으로 치료받았고, 788명을 위약군으로 배정하였다. 일차 유효성 평가지표는 실험약물 투여시작 후 24주째 LDL-C의 평균 변화율이었으며, 실험 약물 투여 후 24주째 알리로쿠맙군에서는 평균 LDL-C 수치가 기저수치 122.8±42.7 mg/dl에서 24주째에는 48.3±0.9 mg/dl로 크게 감소하여 62%의 감소를 보였으나 위약군은 122.0±41.60 mg/dl에서 24주째에 118.9±1.2 mg/dl로 0.8%의 미미한 감소를 보였다. 알리로쿠맙의 LDL-C 저하 작용은 추적기간인 78주 동안 일관적으

로 지속됐다. 치료 관련 부작용은 위약군에 비해 알리로쿠맙군에서 주사 부위 반응(4.2% vs. 5.9%), 근육통(2.9% vs. 5.4%), 신경인지기능장애(0.5% vs. 1.2%), 안증상(1.9% vs. 2.9%)을 보여 임상적으로 유의할 만한 안전성 이슈가 제기되지 않았다. 임상적으로 매우 중요한 결과로서 주요 심혈관 사고(관상동맥질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 치명적 또는 비치명적 뇌졸중, 입원을 요하는 불안정협심증) 발생률은 위약군이 3.3%인 데 비해 알리로쿠맙군에서는 1.7%로 낮아 통계적으로 유의한 결과를 보였다(P=0.02).

OSLER 1, 2 연구의 대상자는 에볼로쿠맙의 효과와 안전성을 평가한 총 12건의 2상 혹은 3상 임상시험을 마친 고콜레스테롤혈증 환자 4,465명(OSLER-1, 2상 시험 5건 총 1,324명; OSLER-2, 3상 시험 7건 등 총 3,141명)을 대상으로 하였다.

이 연구에는 기저 심혈관질환 위험성이 높은 아시아인을 대상으로 한 YUKAWA-1 연구도 포함되었다. 전체 4,465명의 환자군에서 2:1 무작위 배정방식으로 2,976 환자는 에블로쿠맙(140 mg을 2주에 1회 또는 420 mg을 1개월에 1회 피하주사)+표준치료(스타틴 포함)군으로, 1,489명은 표준치료군으로 나누었다. 총 11.1개월(median)의 관찰기간 동안 표준치료군에서는 LDL-C 수치에 유의할 만한 변화가 없었지만 에블로쿠맙군은 LDL-C 120 mg/dl에서 48 mg/dl로 감소하여 총 61%의 감소 효과를 보였으며 이 효과는 48주까지 지속되었다. 주요 평가항목인 부작용 발생률은 에블로쿠맙군 69.2%, 표준치료군 64.8%, 중증 부작용 발생률은 2개군 모두 7.5%였으며 신경인지기능 장애 발생률은 에블로쿠맙군 0.9%, 표준치료군 0.3%로 에블로쿠맙군이 더 높았지만 유의할 만한 소견은 없었다. 주요 이차 목표의 하나로 심근경색과 입원이 필요한 불안정협심증, 뇌졸중, 입원이 필요한 심부전, 사망 등의 심혈관사고 발생률 분석에서는 표준치료군이 2.18%인데 비해 에블로쿠맙군에서 0.95%로, 통계적으로 유의하게 낮았다.

이러한 결과를 바탕으로 얼마 전 유럽에서 PCSK9 억제제 에블로쿠맙의 승인이 권고된 데 이어 미국 Food and Drug Administration (FDA) 자문위도 지난 6월 에블로쿠맙과 알리로쿠맙을 잇달아 승인 권고했다. 하지만 이러한 연구들 중 심혈관 사고의 발생을 주요목표로 한 임상연구(cardiovascular endpoint trials)는 시행되지 않아 아직까지 PCSK9 억제제의 심혈관 예후에 관한 증거가 뚜렷하지 않은 실정이다. 현재 심혈관계 사건 발생을 일차적 연구목표로 하는 대규모의 임상연구가 진행되고 있으며 대표적인 연구는 Table 1 과 같다. 이처럼 향후 실제로 PCSK9 억제제가 주요 심혈관계 사건 발생에 미치는 직접적인 영향을 정확하게 평가하기 위해서는 대규모 연구의 결과가 가능한 시점인 향후 2~3년은 더 기다려야 하는 상황이다. 이러한 대규모 연구들은 기존의 스타틴 불응성 환

자뿐만 아니라 스타틴 치료를 최대용량으로 하고 있는 고위험군의 환자에서 LDL-C의 수치를 70 mg/dl보다 더욱 낮은 수치로 유지하면서 PCSK9 억제제의 추가적인 치료효과(dose-dependent treatment response)를 보고자 하는 연구로, 그 결과에 따라 향후 임상적 의미가 매우 크다고 할 수 있다.

Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Inhibitors

일반적인 고지혈증과 달리 유전성 가족성 고지혈증(familial hypercholesterolemia) 환자의 경우 LDL-C 수치가 매우 높은 경우가 많고 이로 인하여 심혈관계 사건 또한 매우 이른 나이에 발생하고 빈도 또한 상대적으로 매우 높다. 이러한 합병증을 막기 위해 조기부터 강력한 스타틴 치료가 시행되는 경우가 많지만, 통상적인 스타틴 치료로 목표치만큼 충분한 LDL-C의 감소를 획득할 수 없는 경우가 흔하다. 앞서 기술한 바와 같이 이러한 고위험군 환자에서 PCSK9 억제제를 사용하여 충분한 LDL-C의 감소를 획득하고 안전성에서도 만족할 만한 결과를 보인 연구결과가 근래에 발표되었으며 심혈관계 사건 발생 감소를 직접적으로 증명하고자 하는 연구가 현재 활발히 진행 중이다. PCSK9 억제제 외 또 다른 기전의 약물로 CETP 억제제가 지속적으로 연구되고 있는데, CETP 억제제는 기전적으로 혈청 내에서 high density lipoprotein (HDL)에서 LDL particles로의 콜레스테롤 이동을 저해하여 동맥경화유발성 lipoproteins인 LDL-C, remnants, and lipoprotein (a)의 수치를 감소시키고 이에 반하여 동맥경화저해성 lipoproteins인 HDL cholesterol, apo A1 농도를 증가시키는 이점을 가지고 있다. 최근 이러한 CETP 억제제의 하나인 아나세트라핍(anacetrapib)의 유효성을 평가한 REALIZE (randomized evaluation of anacetrapib lipid-modifying

Table 1. Landmark phase 3 designs for cardiovascular endpoint trials evaluating PCSK9 inhibitors

| Trials name | Target drug | Target population |
|------------------|-------------|---|
| ODYSSEY outcomes | Alirocumab | 18,000 patients 4~52 weeks post-ACS; Age >40 years |
| FOURIER | Evolocumab | 27,500 Stable patients with prior MI, ischemic stroke, or PAD; Age 40 to 85 years; At least 1 other high-risk feature |
| SPIRE 1 | Bococizumab | 17,000 Age ≥18 years and high risk of CV event; LDL-C ≥70 to <100 mg/dl; Must be on background lipid lowering therapy |
| SPIRE 2 | Bococizumab | 9,000 Age ≥18 years and high risk of CV event; LDL-C ≥100 mg/dl; Must be on background lipid lowering therapy |

PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; ACS, acute coronary syndrome; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease; CV, cardiovascular; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia) 연구가 발표되었다[5]. REALIZE 연구는 다기관, 무작위 배정, 3상 연구로 306명의 유전성 가족성 고지혈증이 있는 환자를 2:1로 무작위 배정하여 204명은 아나세트라핍 100 mg을, 102명은 위약을 52주 동안 투약받았다. 52주째 아나세트라핍군에서는 LDL-C 수치가 3.3 ± 0.8 mmol/L에서 2.1 ± 0.8 mmol/L로 36% 감소하였으며 이에 반해 위약군에서는 3.4 ± 1.2 mmol/L에서 3.5 ± 1.6 mmol/L로 3.7% 증가를 보였다. 심혈관계 사건의 발생은 통계적으로 유의하지는 않았으나 아나세트라핍군에서 위약군에 비하여 다소 높은 결과를 보였다(4 [2%] of 203 vs. none [0%] of 102; $P=0.15$). 하지만 과거 토세트라핍(torcetrapib)의 심혈관계 안전성 문제가 대두된 ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic Events) trial에서 보듯이 아나세트라핍의 심혈관계 사건에 미치는 영향을 최종적으로 확인하기 위해서는 현재 진행

중인 REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification)과 같은 대규모 임상연구 결과가 반드시 필요할 것으로 판단된다.

결론

최근 스타틴 치료의 가이드라인의 변화로 스타틴 치료의 적응증이 되는 환자군이 상당히 증가할 것으로 판단되며 국내 환자의 특성 및 여러 치료 패턴 등을 감안하여 이러한 가이드라인의 변화를 임상에서 어떻게 받아들일지에 대한 심사숙고가 필요하다. 최근 여러 연구를 통하여 새로운 고지혈증 치료제인 PCSK9 억제제나 CETP 억제제가 기존의 스타틴의 LDL-C 감량 효과를 뛰어넘은 좋은 유효성을 보였다. 하지만 이러한 LDL-C 추가적인 저하효과가 심혈관계 사건의 발생감소와 직접적으로 연관성이 있는지는 현재 진행 중인 대규모 임상연구를 통해서 증명이 가능할 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Ko MJ, Kim YJ, Park CM, Lee SM, Lee WJ, Pencina MJ, et al. Applicability and potential clinical effects of 2013 cholesterol guidelines on major cardiovascular events. *Am Heart J* 2015;170(3):598-605.
2. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field? *J Am Coll Cardiol* 2015;65(24):2638-2651.
3. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1489-1499.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1500-1509.
5. Kastelein JJ, Besseling J, Shah S, Bergeron J, Langslet G, Hovingh GK, et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2015;385(9983):2153-2161.

국내 의료기술평가에서의 환자참여 인식 조사

조민정, 유빛나, 김희선

한국보건의료연구원

Awareness survey of patients participation the health technology assessment in Korea

Min Jeong Jo, Bit-na Yoo, Hee-sun Kim

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea

Objectives: This study is aimed at establishing of model for participation of the patients that is appropriate for the circumstances in Korea through the cases of selection of research topics for the health technology assessment in overseas countries.

Methods: Web survey was executed with the experts and patients registered with the National evidence-based healthcare collaborating agency, 3 health and medical academies and 4 patient groups as the subjects from November 12 to 23, 2014. A total of 19 patients and 52 experts participated in the questionnaire survey.

Results: Everyone agreed on including lawyers, patients or patient's family, methodologists and researchers as stakeholders at the time of application in Korea, and patients proposed additional inclusion of medical specialists, full-time staffs of patient's groups and personnel in charge of finance while the experts proposed additional inclusion of medical technology developers, government authorities and representative of public institutions, supplier of medical services and workers in the relevant industries as the stakeholders. As the anticipated effect, it is possible to improve the mutual interest relationship as well as to deduce social consensus through comprehensive value assessment.

Conclusion: It is determined that the results of this study would be useful in maximizing the procedural validity of the research topic selection by appropriately applying the cases of the operation of the forum on exploitation of the topics in overseas countries in accordance with the circumstances in Korea.

Key Words: Health technology assessment, Patients participation, Issues Exploration Forum

서론

최근 HTAi Policy Forum 2015에서는 'Innovations in HTA'의 패러다임을 주창하며 의료기술평가(health technology assessment, HTA)에 대한 근거 생성의 효율성을 향상시

키기 위해 환자중심의 의사결정시스템이 필요하다고 하였다 [1]. 과거에는 의료기술평가 시 전문가들의 역할이 강조되어 왔으나, 최근에는 환자 및 일반시민들의 참여를 중시하는 경향이 두드러지고 있다[2]. 이는 최근 의료기술평가 시 환자 및 시민 참여는 해당 의료기술과 관련한 질병 및 치료경험과 관련한

Corresponding author: Hee-sun Kim

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Namsan Square 7F, 173 Toegy-ro, Jung-gu, Seoul 04554, Korea
Tel: +82-2-2174-2894, Fax: +82-2-747-4916, E-mail: hskim7336@neca.re.kr

Copyright © National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2015

삶의 질에 대한 사실적인 근거를 제시할 수 있어 기술평가 영향의 최종적인 수혜자인 잠재적 환자로서 시민들의 선호와 견해가 평가과정에서 충분히 반영되는 환자중심 의료기술평가(patient-centered HTA)의 필요성에 대한 공감대가 확산되어 가고 있기 때문이다[3,4]. 특히 Gagnon 등[5]은 의료기술평가의 초기단계에서 환자 및 대중의 참여는 HTA 연구에 그들의 영향을 극대화하고 평가결과의 수용도를 높일 수 있는 기반을 마련하는 데 중요하다고 하였다.

초기 의료기술평가 어젠다의 우선 순위화를 위한 환자참여 사례로, 미국의 보건의료품질 관리청(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)은 초기단계에서부터 환자를 포함한 다양한 이해관계자가 참석하여 미충족 욕구가 있는 질환에 대한 연구주제를 발굴하기 위해 주제 발굴 포럼(Issues Exploration Forum, IEF)을 운영하여 어젠다를 우선순위화한 바 있다(Fig. 1). IEF는 발달 장애[6] 및 정신 질환[7]에 대

해 다룬 바 있으며 캐나다[8]의 경우 건강보험 급여 여부를 결정하는 과정에서 발생할 수 있는 비난을 최소화하기 위하여 일 반대증이 의사결정에 참여하는 캐나다 보건위원회의 창설을 제안하고 있으나 아직은 의료기술평가에서 전문가의 주도하에 평가가 이루어지고 있으며 대중의 참여는 미흡한 실정이라고 한다.

국내의 시민참여 연구 사례로 Kwon 등[9]과 Shin [10]이 수행한 연구를 살펴볼 수 있다. Kwon 등[9]은 건강보험보장성 강화를 위한 시민위원회를 개최하여 정책결정과정에서 시민참여가 자리매김할 수 있는 토론의 장을 마련하였으나 참여자들의 대표성, 숙의 민주주의가 작동하기 위한 시간과 과정의 확보에 한계가 있었다고 하였고, Shin [10]은 의료의 질 평가영역의 소비자 참여방안에 대해 설문조사를 실시한 결과, 소비자 참여는 필요하다고 생각하지만 환자패널이나 소비자위원회 같은 직접적인 참여보다는 간접적인 참여를 선호했다고 하였다.

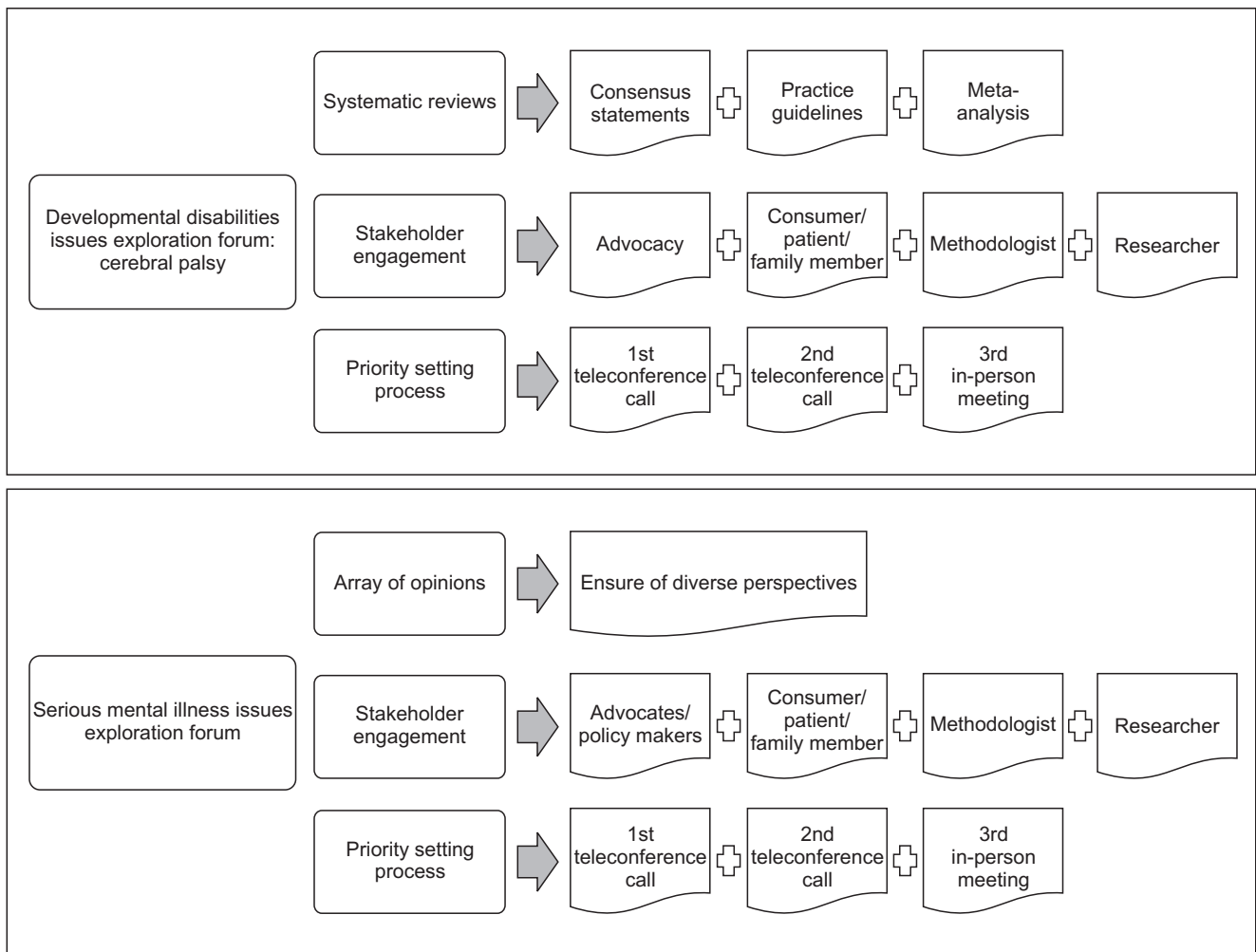


Fig. 1. Issues Exploration Forum of US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

이와 같이 우리나라는 아직까지 숙의과정에서의 시민 참여를 논하기에는 축적된 경험이 부족하며 논의조차 활발하지 못한 실정이다. 그럼에도 불구하고 Gagnon 등[5]의 연구에서 보듯 의료기술평가의 초기단계에서 환자 및 대중의 참여는 HTA 연구의 평가결과에 대한 수용도를 높일 수 있는 기반을 마련하는데 중요하므로, 의료기술평가의 환자참여 현황을 파악하고 의료기술평가 참여과정에 있어 환자 및 전문가의 인식을 조사하기 위해 이번 연구를 수행하였다.

방 법

1. 자료 수집 및 분석 방법

2014년 11월 12일부터 2014년 11월 23까지 설문에 동의한 4곳의 환자단체(한국환자단체연합회, 한국강직성척추염협

회, 한국코엠회, CPSC 암환자 지원센터)와 3곳의 보건의료관련 학회(한국의료기술평가학회, 대한예방의학회, 한국보건행정학회), 2014년에 등록된 한국보건의료연구원 전문가를 대상으로 웹(서베이폼키)을 통한 설문조사를 실시하였으며, 설문에서 사용한 변수 및 응답 건수는 Table 1과 같다.

결 과

1. 의료기술평가에 대한 참여현황 및 수준

참석자격 유형으로 환자 그룹은 초대를 받거나 환자단체 대표로 참여하였지만 전문가 그룹에 비해 매우 낮은 참여율을 보였다(Table 2). 환자 및 전문가의 경우 의료기술평가의 주제제안단계, 주제평가단계에서 환자참여의 필요성이 높은 것으로 나타났으나 확산단계에서 높은 참여율을 보였다(Table 3). 참

Table 1. Developed a structured questionnaire

| Classification | Research area | Patient/expert (n) |
|---|---------------|--------------------|
| Level of participation in HTA | | |
| Participation experience | | 18/48 |
| Stages requiring patient participation | | 14/30 |
| Expected effects and activation measures | | |
| Impact of patient participation in HTA | | 14/30 |
| Challenges regarding patient participation in HTA | | |
| Considerations of expected application in Korea | | |
| Need for IEF | | 14/30 |
| Feasibility for IEF | | 14/29 |

HTA, health technology assessment; IEF, Issues Exploration Forum.

Table 2. Level of participation in health technology assessment

| Participation experience | Patient (n=18) | | Expert (n=48) | |
|---------------------------------------|----------------|-----------|---------------|-----------|
| | Yes | No | Yes | No |
| Topic suggestion | 1 (5.6) | 17 (94.4) | 10 (20.8) | 38 (79.2) |
| Topic assessment | 0 (0) | 18 (100) | 10 (20.8) | 38 (79.2) |
| Topic review | | | | |
| Advisory for research implementation | 1 (5.6) | 17 (94.4) | 12 (25.0) | 36 (75.0) |
| Research proposal review | 0 (0) | 18 (100) | 8 (16.7) | 40 (83.3) |
| Research implementation | 0 (0) | 18 (100) | 11 (22.9) | 37 (77.1) |
| Diffusion and dissemination | | | | |
| Public hearing (simple participation) | 3 (16.7) | 15 (83.3) | 24 (50.0) | 24 (50.0) |
| Public hearing (panels sit) | 2 (11.1) | 16 (88.9) | 10 (20.8) | 38 (79.2) |
| Receive newsletters | 2 (11.1) | 16 (88.9) | 32 (66.7) | 16 (33.3) |

Values are presented as number (%).

여율이 저조한 이유로 의견을 피력할 수 있는 시간이 제한적이고 연구주제 선정에 있어서 의료공급자 관점에 치우쳐, 개선점을 찾기보다는 입장 확인 및 정리에 초점을 두었다는 의견을 제시하였다.

2. 의료기술평가과정에서 환자참여에 대한 기대효과 및 활성화 방안

의료기술평가단계에서 환자참여의 기대효과는 환자의 경우 환자의 요구와 선호도 측정의 정확도를 개선할 수 있다는 응답률이 10명(71.4%)로 가장 높게 나타났으며 전문가의 경우 실제 환경(현행 치료에 대한 순응 장벽, 부작용 등)에서 기술의 영향에 대한 이해 개선(20명, 70.0%)과 환자의 요구와 선호도 측정의 정확도 개선(21명, 70.0%)이 높았다(Fig. 2). 환자참여 활성화를 위를 제한하는 요인을 조사한 결과, 환자의 경우 보건의료기관의 관심 부재가 14명의 응답자 중 8명(57.1%)으로 가장 높았으나, 전문가의 경우 환자의 질병에 대한 관련지식 부족이 30명의 응답자 중 18명(60.0%)으로 가장 높게 나타나 환자와 전문가 간의 환자참여 활성화를 위한 인식에 차이가 있었다(Fig. 3). 국외 AHRQ의 IEF의 국내적용 필요성 및 실행가능성을 조사한 결과, 국내에 필요하다는 경우가 두 그룹 모두

에서 90% 이상으로 높게 나타났다(Fig. 4). 국내에 필요한 이유로는 환자가 참여하는 프로그램이 미비하기 때문에 다수의 이해관계자들이 모여 정보공유와 필요를 고려한 아젠다 도출이 가능하다고 하였다. 또한 몇 가지 절차를 통해 확실하고 정확한 실행해 도달할 수 있고, 해당 절차로 인해 당위성에 공감할 수 있기 때문이라고 응답하였다.

3. IEF 모델의 국내 적용 시 이해관계자 구성 및 우선 고려 대상질환

AHRQ의 IEF 모델을 국내에 적용시킬 경우 이해관계자 구성에 관한 의견으로 환자와 전문가가 변호사, 환자 및 환자 가족, 방법론자, 연구원으로 구성하는 것에 동의하였으나 구성인원에는 차이가 있었다. 또한 환자 및 전문가 집단 모두에서 뇌혈관질환과 악성신생물(암)이 우선적으로 다루어야 할 질환이라고 응답하였다.

결론 및 고찰

최근 선진국의 의료기술평가 동향은 새로운 치료의 이용가능성에 대한 의료시스템 결정과정 및 공개토론을 위한 새로운

Table 3. Level of participation in health technology assessment

| Stages requiring patient participation | Patient (n=14) | | Expert (n=30) | |
|--|----------------|----------|---------------|-----------|
| | Yes | No | Yes | No |
| Topic suggestion | 13 (92.9) | 1 (7.1) | 20 (66.7) | 10 (33.3) |
| Topic assessment | 12 (85.7) | 2 (14.3) | 14 (46.7) | 16 (53.3) |
| Topic review | 8 (57.1) | 6 (42.9) | 11 (36.7) | 19 (63.3) |
| Research implementation | 13 (92.9) | 1 (7.1) | 14 (46.7) | 16 (53.3) |
| Diffusion and dissemination | 14 (100) | 0 (0) | 26 (86.7) | 4 (13.3) |

Values are presented as number (%).

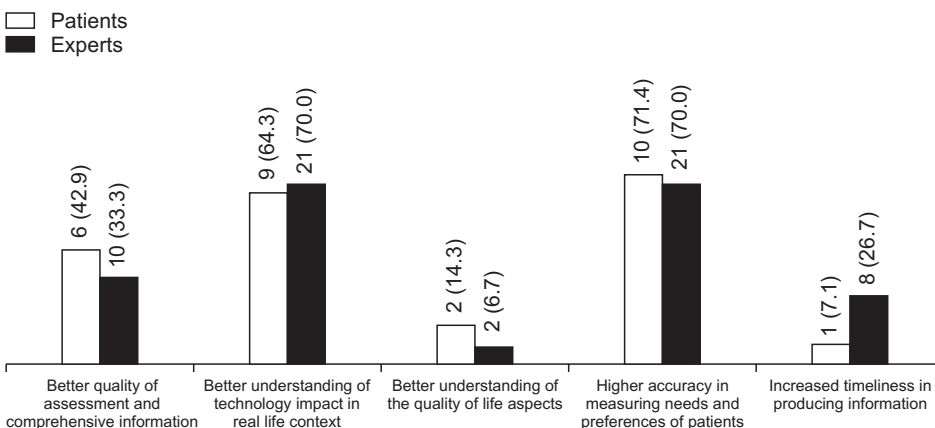


Fig. 2. Impact of patient participation in health technology assessment. Patients, answered question 14; experts, answered question 30. Values are presented as number (%).

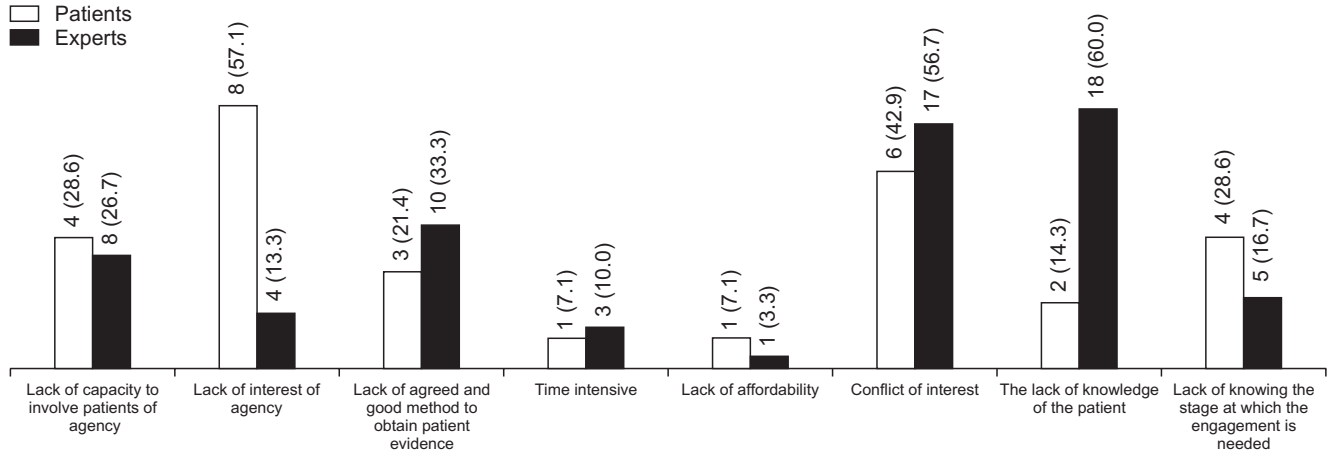


Fig. 3. Challenges regarding patient participation in health technology assessment. Patients, answered question 14; experts, answered question 30. Values are presented as number (%).

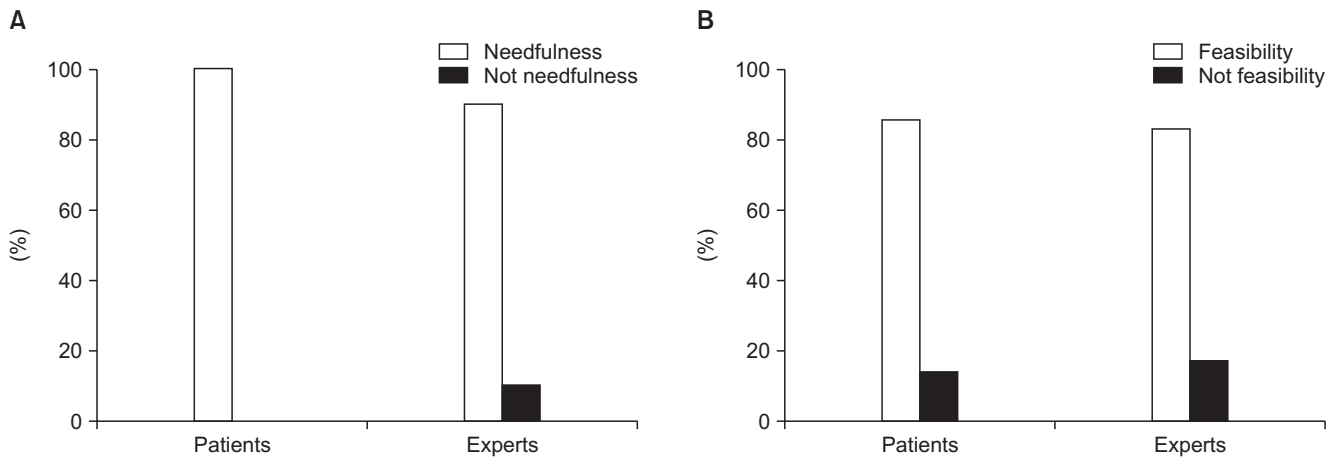


Fig. 4. Considerations of expected application in Korea. (A) Need for Issues Exploration Forum (IEF). Patients, answered question 14; experts, answered question 30. (B) Feasibility of IEF. Patients, answered question 14; experts, answered question 29.

패러다임 개발의 필요성을 강조하고 있다. 이러한 국제적 흐름을 한국적 상황에 도입하기 위해 의료기술평가에서의 환자참여 현황을 파악하고 전문가와 환자의 인식을 조사하였다. 연구 결과는 다음과 같이 요약된다.

의료기술평가 과정에서 환자나 전문가는 주제제안이나 주제평가단계에 참여할 필요가 있다고 하였으나 대부분 연구의 확산단계에 참여하고 있으므로, 주제선정단계에서 보다 활발한 환자참여 방안이 요구된다. 또한, 다수의 전문가와 환자는 의료기술평가의 전 과정에서 환자의 참여가 실제 의료환경에서의 의료기술 영향에 대한 이해와 환자 선호도 측정의 정확도를 개선할 수 있을 것이라고 동의하였다. 특히, 다양한 이해관계자의 참여는 포괄적 가치 평가 및 사회적 합의 도출이 가능하여 의사결정의 투명성과 공정성을 향상시킬 수 있다는 의견

을 제안한 바, 의료기술평가의 주요한 원칙 중의 하나인 투명성과 공정성 확보를 위해 적극적 검토가 필요할 것으로 생각된다.

국외 IEF의 국내 적용 가능성은 두 집단 모두에서 IEF 포럼 과정의 국내 적용이 가능할 것이라는 데 동의하였다. 이는 이해당사자의 이해를 바탕으로 한 점진적 합의가 가능하고 우리나라 현실에 맞는 의사결정을 할 수 있으며, 향후 더 나은 사회 합의를 이루는 데 학습효과를 기대할 수 있다고 하였다. 이에 국외의 IEF 운영사례를 한국적 상황에 맞게 적용하여 연구주제 선정의 절차적 타당성을 극대화하는 데 유용하며, 산출결과의 정책적 당위성 공감대 확대에도 기여할 수 있을 것으로 생각한다.

이번 연구는 국내에서의 의료기술평가에 대한 환자 및 대중

의 참여가 활성화되어 있지 않기 때문에 설문 응답자 수에 다소 제한점이 있다. 그럼에도 향후 국내에서 환자 및 전문가를 대상으로 의료기술평가의 전반적인 인식을 조사함으로써 한국형 환자중심의 의료기술평가에 대한 기초적인 자료를 제공할 뿐만 아니라 양질의 연구가 선정되어 의료기술평가의 활성화에 기여할 것으로 생각된다.

ACKNOWLEDGEMENTS

이 연구는 2014년 '연구사업계획을 위한 수요조사 및 과제 도출'(과제번호:NECA-P-002)의 자금지원을 받아 진행되었다.

REFERENCES

1. Health Technology Assessment international (HTAi). Proceedings of the HTAi Policy Forum 2015; 2015 Feb 8-10; Barcelona, Spain. [cited 2015 Jun 15]. Available from: <http://www.htai.org/>
2. Gagnon MP, Gagnon J, St-Pierre M, Gauvin FP, Piron F, Rhainds M, et al. Involving patients in HTA activities at local level: a study protocol based on the collaboration between researchers and knowledge users. *BMC Health Services Research* 2012;12:14.
3. Bridges JF, Jones C. Patient-based health technology assessment: a vision of the future. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23(1):30-35.
4. Abelson J, Giacomini M, Lehoux P, Gauvin FP. Bringing 'the public' into health technology assessment and coverage policy decisions: from principles to practice. *Health Policy* 2007;82(1):37-50.
5. Gagnon MP, Desmartis M, Gagnon J, St-Pierre M, Gauvin FP, Rhainds M, et al. Introducing the patient's perspective in hospital health technology assessment (HTA): the views of HTA producers, hospital managers and patients. *Health Expect* 2014;17(6):888-900.
6. AHRQ. Identifying priorities for patient-centered outcomes research for serious mental illness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep. Report No.: 11-EHC066-EF
7. AHRQ. Developmental disabilities issues exploration forum: Cerebral palsy. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Oct. Report No.: 11(12)-EHC078-EF
8. Atlantic Institute for Market Studies. Achieving equity, sustainability, accountability and consumer empowerment in Canadian health care. AIMS' Report on Health Care Reform. Halifax, Nova Scotia: Atlantic Institute for Market Studies; 2002 Dec.
9. Kwon S, You M, Oh J, Kim S, Jeon B. Public participation in healthcare decision making: Experience of Citizen Council for Health Insurance. *Korean J Health Policy Admin* 2012;22:467-496.
10. Shin SY. Consumer participation plan in the area of health care quality assessment. *Health Insur Rev Assess Serv Policy Br* 2014;8:58-67.

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.
 - 보건의료기술(의과학, 치의학, 한의학, 의료공학, 의료정보학)에 관련된 기술
 - 보건의료기술의 안전성 · 유효성 등에 대한 정보수집 · 분석 · 평가 및 경제성 분석
 - 국민건강개선효과 분석, 연구개발 수요 분석
 - 근거기반 임상진료지침의 개발 및 보급 지원
 - 국내외 보건의료 관련 기관과의 교류 · 협력 및 보건의료 통계 · 정보 수집 관리
 - 전주기 보건의료기술의 개발 · 평가 · 확산
 - 보건의료기술이 미치는 영향

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 중복

게재 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. 약물

은 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(아래야한글을 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, 본문, 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. 기타 연구비 수혜 등도 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 심사 과정 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.

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 띄운 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 Wiley & 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 인용

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 받아야 하며, 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 굵지 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 것으

로 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 보내야 한다.
 - 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.

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 | | | | |

