

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-21-001-49 (2022. 5.)



의료기술재평가보고서 2022

MMP-9(편측) [일반면역검사] - 간이검사 (Matrix-Metalloproteinase-9)

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

박지정 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

이지연 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-21-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황	4
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	6
1.4 국내외 임상진료지침	16
1.5 체계적 문헌고찰 현황	17
1.6 기존 의료기술평가	17
2. 평가목적	17
II. 평가방법	18
1. 체계적 문헌고찰	18
1.1 개요	18
1.2 핵심질문	18
1.3 문헌검색	19
1.4 문헌선정	20
1.5 비뚤림위험 평가	21
1.6 자료추출	21
1.7 자료합성	21
2. 권고등급 제시	21
3. 위원회 운영	21
III. 평가결과	22
1. 문헌선정 결과	22
1.1. 문헌선정 개요	22
1.2. 선택문헌 특성	22
1.3. 비뚤림위험 평가 결과	25
2. 분석결과	26
2.1 안전성	26
2.2 효과성	26
IV. 결과요약 및 결론	36
1. 평가결과 요약	36
1.1 안전성	36
1.2 효과성	36
2. 결론	37

V. 참고문헌	38
---------------	----

VI. 부록	39
--------------	----

1. 의료기술재평가위원회	39
2. 소위원회	40
3. 문헌검색현황	41
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	44
5. 최종선택문헌	47

표 차례

표 1.1 식약처 허가사항	2
표 1.2 MMP-9 진료행위 통계	4
표 1.3 MMP-9 검사의 급여변경 과정	5
표 1.4 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2022년 2월판)	5
표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세	5
표 1.6 미국 및 일본 보험 등재 현황	6
표 1.7 건성안의 진단과 치료에 대한 한국형 가이드라인	8
표 1.8 안구건조증(건성안) 질병통계	8
표 1.9 감별진단을 위한 선별 질문	9
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용	19
표 2.2 국내 전자 데이터베이스	19
표 2.3 해외 전자 데이터베이스	20
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	20
표 2.5 의료기술재평가 권고등급	21
표 3.1 선택문헌의 특성(14편) ※ 출판연도 내림차순	23
표 3.2 진단정확도	26
표 3.3 비교검사와의 상관관계	29
표 3.4 [Park, 2018] 상관관계 결과	31
표 3.5 [Ryu, 2021] 치료반응 평가 결과	32
표 3.6 [Soifer, 2021] 경과관찰 결과 - 장기적 상관관계	33
표 3.7 [Park, 2018] 치료반응 평가 결과	34
표 3.8 [Sambursky, 2016] 경과관찰 결과(1)	34

그림 차례

그림 1.1 MMP-9 현장진단(point of care) 기기(InflammaDry)	2
그림 1.2 MMP-9, 인플라마드라이(InflammaDry) 검사 단계	3
그림 3.1 문헌선정 흐름도	22
그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프	25
그림 3.3 QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 요약	25
그림 3.4 Coupled forest plots	27
그림 3.5 SROC	27
그림 3.6 HSROC	27
그림 3.7 [Soifer, 2021] 경과관찰 결과 - 재현성	33
그림 3.8 [Sambursky, 2016] 경과관찰 결과(2)	35

요약문 (국문)

평가 배경

MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사는 눈물 내 MMP-9 농도를 측정하여 건성안의 임상적 진단 보조 및 경과관찰을 목적으로 하는 검사방법으로, 국내에서는 신의료기술평가 후 2017년에 선별급여 80%로 등재되어 현재까지 사용되고 있다.

해당 의료기술은 내부 모니터링을 통해 발굴된 주제로, 대상선별 임상자문회의 및 우선순위 심의에서 재평가 적합성과 필요성을 인정받아 2021년 제10차 의료기술재평가위원회(2021.10.15.)에서 의료기술재평가 대상으로 선정되었다.

평가방법

본 평가는 MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사의 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사 소위원회(이하 ‘소위원회’)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 평가의 핵심질문은 “건성안 의심 환자 및 건성안 환자에서 MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사는 임상적 진단 보조 및 경과관찰을 목적으로 시행하기에 안전하고 효과적인가?”이다.

문헌검색은 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 수행하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 진단법 평가연구는 QUADAS-2를 이용하여 문헌의 비틀림 위험 평가를 수행하였다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료분석은 정량적 분석이 가능할 경우 메타분석을 수행하고 불가능한 경우 질적 검토를 수행하였다. 본 평가는 소위원회의 검토의견을 고려하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

평가 결과

체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 핵심질문을 충족하는 14편의 문헌이 선정되었다. 5편에서 진단정확도 결과를, 7편에서 비교검사와의 상관성을, 4편에서 경과관찰 관련 연구결과를 보고하고 있었다.

안전성

MMP-9 간이검사의 안전성 결과를 보고하고 있는 문헌은 없었으나 체외진단법으로 안전한 의료기술로 보였다.

효과성

건성안 진단을 위한 MMP-9 간이검사의 진단정확도는 5편의 문헌에서 확인되었으며, 메타분석 결과 통합민감도 0.71 (95% CI 0.55, 0.84), 통합특이도 0.96 (95% CI 0.92, 0.98), 통합AUC (area under the curve) 0.96 (95% CI 0.94, 0.97)으로 나타났다.

MMP-9 간이검사의 상관관계를 보고하고 있는 7편의 문헌이 확인되었다. 건성안 의심 및 환자에서 MMP-9 간이검사와 다른 검사와의 상관계수(r)는 안구표면질환지수(OSDI)와 0.012~0.284, 삼투압농도(Osmolarity)와 0.121~0.4, 눈물막파괴시간(TBUT)과 -0.125~0.085, 각막 염색점수(Corneal staining score)와 0.113~0.37, 결막 염색점수(Conjunctival staining score)와 0.06~0.225, 슈르머(Schirmer) 검사와 -0.019~0.145, 눈물띠(Tear meniscus)관련 지표와 0.216~0.243 범위 내에서 확인되었으며, MMP-9 ELISA와는 0.79로 나타났다.

MMP-9 간이검사를 이용하여 질병(건성안)의 경과를 관찰하고 있는 연구는 확인되지 않았으나, 해당 검사결과를 바탕으로 (약물의) 치료반응을 평가하고 있는 4편의 문헌이 확인되었다. 건성안 환자의 치료 후 MMP-9는 유의하게 감소하였고, 특히 치료 전 MMP-9 양성군에서 음성군보다 유의미하게 더 개선되는 것으로 나타나 해당 검사가 치료반응을 예측할 수 있는 것으로 보였다.

결론 및 제언

해당 소위원회는 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사는 체외진단법으로 안전한 의료기술이며, 건성안의 진단 보조 검사로 사용하기에 진단정확도는 유효한 수준이었다. 다른 검사와 일대일로 비교한 상관계수는 다소 낮게 나타났으나 이는 건성안이 단독 검사로 진단될 수 없는 것에 기인한 제한적인 결과이며, ELISA와의 상관관계는 높은 수준으로 나타나 분석적 성능에도 문제가 없는 것으로 확인되었다. 해당 검사를 이용하여 질병(건성안)의 경과를 확인한 근거는 확인되지 않았으나, 일부 연구에서 해당 검사결과

가 (약물의) 치료반응을 예측하는 역할을 하는 것으로 나타났다.

2022년 제5차 의료기술재평가위원회(2022.5.13.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 MMP-9 (편측) [일반면역검사]-간이검사에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사를 건성안의 임상적 진단 보조 및 경과관찰을 목적으로 '조건부 권고함'으로 심의하였다.

주요어

건성안, 안구건조증, MMP-간이검사, 진단정확도

Dry Eye Syndromes, MMP-9, InflammDry, Diagnostic Accuracy

알기 쉬운 의료기술재평가

MMP-9 간이검사는 건성안의 진단 보조 목적으로 안전하고 정확한가요?

질환 및 의료기술

건성안(안구건조증)은 눈물의 분비가 줄어들거나 눈물이 분비되더라도 성분에 변화가 생김으로써 안구 건조, 안구 표면의 손상 및 염증 등 다양한 증상을 동반하는 질환으로, 국내 인구의 10.4%가 건성안의 증상을 가지고 있는 것으로 조사된 바 있다. 건성안은 이물감, 가려움, 눈부심, 눈 충혈과 같은 환자의 주관적 증상과 눈물막파괴시간, 쉬르머 검사, 형광물질을 이용한 안구표면 염색 등의 객관적 검사 결과를 종합적으로 고려하여 진단하며, 하나의 검사만으로 진단될 수는 없다.

MMP-9 간이검사는 건성안 진단 방법 중 하나로, 간이 키트에 눈물을 채취하여 염증과 관련 있는 것으로 알려진 MMP-9(Matrix-Metalloproteinase-9, 기질 금속단백분해효소) 농도를 측정해 건성안의 진단을 보조하고 경과를 관찰하는데 사용한다. 국내에서는 선별급여 80%로 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

건성안의 진단 보조 및 경과 관찰을 목적으로 MMP-9 간이검사의 안전성과 효과성을 평가한 14편의 문헌을 검토하였다.

MMP-9 간이검사는 체외진단법으로 안전하고, 건성안의 진단 보조 목적으로 사용하기에 임상적으로 의미있는 진단정확도를 가진 의료기술로 확인되었다. 다른 검사와 일대일로 결과의 일치성을 확인한 상관관계는 다소 낮게 나타났으나 이는 건성안이 단독 검사로 진단될 수 없는 것에 기인한 제한적인 결과로 보았다. 해당 검사를 이용하여 건성안의 질병 경과를 확인하고 있는 근거는 확인되지 않았으나, 일부 연구에서 해당 검사결과가 약물의 치료반응을 잘 예측하는 것으로 확인되었다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 MMP-9 간이검사가 안전하고 건성안의 진단 보조 목적으로 사용하기에 효과적인 의료기술로 보았으나, 건성안의 질병 경과를 확인하고 있는 근거는 확인하지 못하였다. 이에 따라 MMP-9 간이검사를 건성안의 진단 보조 및 경과 관찰을 목적으로 '조건부 권고함'으로 결정하였다.

1. 평가배경

해당 의료기술은 선별급여 항목의 적합성평가 주기를 고려한 내부 모니터링을 통해 의료기술재평가 주제로 발굴되었다. MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사는 2016년 신의료기술로 인정받아 2017년 선별급여(80%)로 신규 등재되었고, 2020년 급여기준이 일부 변경된 바 있다.

일차적으로 관련 임상전문가로 구성된 임상자문회의(대상선별)에서 주제의 중복성과 재평가 적합성을 검토한 결과, 주제 중복성은 없었고 6명 중 4명이 의료기술재평가로 적합할 것으로 보았다.

최종 의료기술재평가위원회의 우선순위 심의 결과 기준을 충족하였고 재평가 대상으로 적합성과 필요성이 인정되어 의료기술재평가 주제로 선정되었다(2021년 제10차 의료기술재평가위원회).

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 MMP-9 (편측) 일반면역검사

MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사는 눈물을 채취하여 눈물 내 기질 금속단백분해효소-9 (Matrix-Metalloproteinase-9, MMP-9)를 측정해 건성안의 임상적 진단을 보조하는 검사법이다.

최근 건성안의 발병 기전에 대한 연구들이 활발히 진행되며, 이와 관련된 새로운 검사 장비들이 시장에 소개되고 있다. 건성안 환자에서 안구 표면의 염증 정도와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려진 기질 금속단백분해효소 (Matrix-Metalloproteinase, MMP)를 측정하는 진단 키트가 최근 도입되어 활발히 사용되고 있다. 특히 기질 금속단백분해효소-9(이하 MMP-9)는 각막 상피 세포, 섬유모 세포, 눈물샘에서 생산되어 각막 표면의 상처 재생에 중요한 역할을 한다. MMP-9는 쇼그렌 증후군을 비롯한 안구 표면 질환 및 건성안 환자의 눈물에서 유의하게 높은 농도로 나타나 진단적인 가치가 있으며, 눈물 내 염증 수치를 반영하는 염증성 생체 지표(biomarker)이다(김해량 등, 2019).

MMP-9는 정상안에서 3~40ng/ml 범위로 존재하고 건성안 환자의 눈물에서 증가되는 것으로 보고되고 있다. 눈물의 양, 눈물의 증발 속도, 염증 등이 건성안과 관계가 있는 것으로 알려져 있으며, 안구건조증 증상과 MMP-9 농도 레벨이 상관관계가 있는 것으로 밝혀지고 있다(Sambursky 등, 2013).

최근에는 면역측정법(immunoassay)을 통하여 10분 내에 MMP-9 레벨을 분석하는 현장진단(point of care) 기기(InflammaDry[®], Rapid Pathogen Screening, Inc, Sarasota, FL, USA)가 개발되었다.

현재 이 기기는 양성과 음성으로 표시되고 MMP-9의 농도가 40ng/mL 이상으로 염증이 있으면 빨간색 선으로 표시되며 농도가 높을수록 색이 더 짙게 나타난다. 안구 표면 염증의 원인에 대해서는 비특이적이다. 해당 검사기기는 일회용이며, 양측을 검사하기 위해서는 두 개의 검사기기가 필요하다.



출처: 퀴델 홈페이지(<https://www.quidel.com/immunoassays/inflammdry>)

그림 1.1 MMP-9 현장진단(point of care) 기기(InflammaDry®)

1.1.2 소요장비

해당 의료기술과 관련하여 식품의약품안전처에 등록된 임상화학효소검사시약인 ‘인플라마드라이(InflammaDry)’가 확인되었다. MMP-9을 측정하는 진단기기인 ‘인플라마드라이(InflammaDry)’는 미국에서 개발되어 2017년 식품의약품안전처 승인을 받았고 국내에서 선별급여 80%로 국내 안과병·의원에서 사용되고 있다.

표 1.1 식약처 허가사항

구분	내용
품목명	임상화학효소검사시약
품목코드(등급)	J08040.01(2)
품목 허가번호	체외 수허15-140호
모델명(업소명)	RPS-ID-20 (에이치케이티(주))
제품명	InflammaDry
제조사	Syntron Bioresearch, Inc., Quidel Corporation
사용목적	안구건조 의심 환자 눈물에서 기질 금속단백분해효소(MMP-9 : matrix metalloproteinase-9) 농도를 측면 흐름 면역크로마토그래피법으로 반정량하는 것으로 염증성 안구 건조증을 진단하는데 도움을 주는 체외진단용 의료기기이다.

1.1.3 적응증 및 시술방법

해당 검사는 눈물에 존재하는 MMP-9의 항원-항체 반응을 이용한 면역크로마토그래피법으로 정상일 경우 파란색선이 한 줄 나타나게 되고, 건성안(MMP-9 농도 40ng/ml 이상)일 경우 파란색선 한 줄과 빨간색선 한 줄이 모두 나타나 건성안을 진단한다. MMP-9을 간단하게 검출할 수 있는 검사 키트 (ImflammaDry[®])의 사용방법은 다음과 같다(신의료기술평가보고서, 2016).

- ① 환자의 아래 눈꺼풀을 부드럽게 당겨서 안쪽(안검결막)이 노출되도록 한다.
- ② 샘플채취플리스를 이용해 안검결막 부위를 6~8회 가볍게 두드리며 눈물샘플을 수집한다.
샘플채취플리스가 반짝거리거나 부분적으로 흰색 또는 분홍색으로 변하면 충분히 포화된 것으로 간주한다.
- ③ 검사카세트의 보호캡을 제거한 후, 샘플채취플리스를 끼워서 조립한다. 딸깍소리가 두 번 나도록 조립부분을 조심히 누른다.
- ④ 완충액 바이알을 열어서 검사장치의 흡수제 팁 전체를 20초 이상 담근다.
- ⑤ 흡수제 팁을 꺼낸 후, 보호캡을 다시 닫고 10분간 수평으로 놓혀둔다.
- ⑥ 흰색바탕의 결과창에 파란색선(대조선)이 나타나면 검사가 올바르게 실행되었음을 의미한다. 반드시 파란색 선이 나타나야 검사가 유효하다.
- ⑦ 결과창에 파란색 선과 빨간색선(결과선)이 둘 다 나타나면 양성결과를 의미하며, 파란색 선만 나타나면 음성결과를 의미한다.



출처: 퀴델 홈페이지(<https://quideyehealth.com/wp-content/uploads/2018/04/InflammaDry-How-To-Guide.2018.pdf>)

그림 1.2 MMP-9, 인플라마드라이(InflammaDry[®]) 검사 단계

1.1.4 현황

보건의료빅데이터개방시스템을 통해 확인된 MMP-9 검사의 이용현황은 2020년을 기준으로 환자 수 1만 7천여 명, 총사용량 약 2만 9천 회, 요양급여비용총액 12억 원으로 확인되었다. 환자수와 진료비는 지속적인 증가 추세를 보이고 있다.

2022년 1월 기준으로 확인된 검사비용은 의원 단가 38,560원으로 확인되었다.

표 1.2 MMP-9 진료행위 통계

구분	2017년*	2018년**	2019년	2020년
환자 수(명)	2,722	9,455	13,954	17,175
총사용량(회)	3,235	14,171	23,449	28,920
요양급여비용총액(천원)	127,806	577,133	973,151	1,226,683

출처: 보건의료빅데이터개방시스템

* 2017년은 변경 전 수가코드(B0491) 적용

** 2018년은 변경 전 수가코드(B0491) + 변경 후 수가코드(D0120) 합산

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내

해당 의료기술은 건강보험심사평가원의 선별급여(80%)(누-012) 항목으로 등재되어 있다. 2016년 11차 의료행위전문평가위원회 회의결과, MMP-9 간이검사[면역크로마토그래피법]는 건성안의 임상적 증상 및 징후를 보이나 다른 안질환을 보이지 않는 환자에서 건성안의 임상적 진단에 보조적으로 도움이 되는 정성 검사로서, 기존검사에 비해서 고가의 재료비용(진단키트)이 소요되어 비용 효과성이 불분명한 경우이나, 최근 생활습관의 변화와 환경적인 요인 등으로 인해 건성안 환자 수 증가 추세로 사회적 요구도가 높고, 관리 편의성 등을 감안 선별급여 대상으로 한다고 보고되었다.

MMP-9 검사의 국내 급여변경 과정 및 현재 선별급여(80%)로 등재되어 있는 현황 및 고시항목 상세 내용은 다음과 같다.

표 1.3 MMP-9 검사의 급여변경 과정

보건복지부 고시	시행일	내 용
제2016-22호	2016.2.4.	신의료기술로 인정
제2017-2호	2017.1.9.	건강보험 선별급여(80%) 로 신규 등재 * 나49 MMP-9, 간이검사[면역크로마토그래피법] [편측]
제2017-222호	2018.1.1.	분류번호(수가코드) 변경 * 나49 검체·병리 재분류로 코드 삭제 * 누-012 MMP-9 [편측][일반면역검사]-간이검사
제2020-152호	2020.8.1.	급여기준 변경 (기존) 진단 시 1회 (변경) 진단 시 1회 및 경과관찰 시 1회 인정함 (세부 인정사항) MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사는 건강안의 진단 시 보조적으로 시행하는 검사로, 건강안의 임상적 증상을 보이나, 다른 안질환을 보이지 않는 환자에 한하여 진단 시 1회 및 경과관찰 시 1회 인정함

표 1.4 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2022년 2월판)

분류번호	코드	분류
		제2부 행위 급여 목록 제2장 검사료 제1절 검체 검사료
		[일반진단검사]
누-012	D0120*	MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사 Matrix-Metalloproteinase-9 주 : 「선별급여 지정 및 실시등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용

표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	누-012	보험EDI코드	D0120	급여여부	급여
관련근거	보건복지부 고시 제2016-271호(2016.12.29.)			적용일자	2017-02-01
행위명(한글)	MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사			선별급여구분	80%
행위명(영문)	Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9) [Immunochromatography]			예비분류코드 구분	-
정의 및 적응증	〈사용목적〉 건강안의 임상적 진단 보조 〈사용대상〉 건강안의 임상적 증상 및 징후를 보이나, 다른 안질환을 보이지 않는 환자				
실시방법	〈검사방법〉 환자로부터 검체를 채취하여 면역크로마토그래피법으로 MMP-9을 측정함 ※ 구체적 검사법 : ICA (Immunochromatographic assay), 정성 ※ 검체 : 눈물				
세부사항	주 : 「요양급여비용의 100분의 100미만의 범위에서 본인부담률을 달리 적용하는 항목 및 부담률의 결정 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여적용				

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털

1.2.2 국외

MMP-9 검사는 미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT) 코드 83516에 준하여 사용되는 것으로 확인되었다.

표 1.6 미국 및 일본 보험 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	83516 Immunoassay for analyte other than infectious agent antibody or infectious agent antigen ; qualitative or semiquantitative. multiple step method

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 건성안의 개요(주천기, 2019)

건성안(Dry eye)은 특정한 질환을 지칭하는 것이 아닌 유사한 증상이나 소견을 보이는 질환들을 묶어 놓은 일종의 증후군이라고 할 수 있다. 이에 건성안 질환을 건성안 증후군(dry eye syndrome)이라고 부르기도 한다. 건성안을 적절한 기준에 따라 분류하는 이유는 정확한 진단을 내리고 그에 따라 적절한 치료를 하기 위함이다. 건성안이 병적으로 받아들여지고 정의된 것은 약 30년 밖에 되지 않았다. 지금까지 건성안의 병인과 관련하여 기초와 임상에 걸친 많은 연구가 이루어져 왔으며, 그에 따라 건성안의 분류 체계도 조금씩 변화하여 지금의 DEWS II classification에서는 건성안의 병인에 따른 보다 체계적이고 정밀한 분류를 통하여 치료에 대한 정확한 가이드라인을 제시하여 주고 있다.

NEI/ Industry working group의 정의

건성안의 첫 번째 정의는 1995년에 Dry eye 임상 실험에 대한 NEI (National Eye Institute)/ Industry working group의 합의를 토대로 다음과 같이 결론지었다.

“건성안은 눈물 결핍이나 과도한 눈물 증발로 인한 눈물막의 장애로 안구 표면의 손상을 가져와서 눈이 불편한 증상을 일으키는 질환이다.”

이 초기 정의가 중요한 점은 눈물막의 질 뿐만 아니라 눈물량 부족이 건조한 눈의 원인임을 확인한 것이다. “질병(disease)”이 아니라 “질환(disorder)”이라는 용어를 사용하고 하였다.

델파이 그룹(Delphi group)의 정의

2006년에 델파이 그룹(Delphi group)은 비슷한 정도의 건성안의 새로운 이름인 ‘눈물이상 증후군(dysfunctional tear syndrome)’을 제안했으며, 이는 건성안이란 ‘질병’이 임상적으로 명백한 염증이 있거나 없을 때를 분류하여 치료에 대한 가이드라인을 제시하였다.

TFOS DEWS 정의

2007년에는 3년간의 국제적인 공감대 형성 과정에 따라 건성안에 대한 최초의 Tear Film and Ocular Surface Society (TFOS) Dry Eye Workshop (DEWS) 정의가 발표되었다. 초기 NEI/ Industry 보고서 발표 후 거의 10년이 지났기 때문에 건성안에 대한 비약적인 진보가 이루어졌다. 문헌의 증가와 진단 및 치료 접근법의 증가는 임상적 효과 및 관련된 징후를 중심으로 개정된 정의를 이끌어 냈다.

“건성안은 눈물과 안구 표면의 다요인성 질병으로, 눈의 불편함, 시각 장애, 눈물막 불안정과 안구표면의 잠재적인 손상을 유발한다. 이는 눈물막의 삼투압의 증가와 안구 표면의 염증을 동반한다.”

최초의 TFOS DEWS 워크숍은 건성안이 사실상 질병이며 다인성 원인임을 처음으로 인정했다. 다시 말하면, 증상이 가장 중요하다고 인정되었지만 불편 증상뿐만 아니라 일시적인 시각 장애 증상을 포함하는 것으로 기술되었다. 건성안의 후유증은 증상과 눈물막 불안정성 및 눈물막 삼투압과 염증의 증가로 기술되었지만, 건성안의 기전이나 병인에 관한 기술은 포함되지 않았다. 특히, 삼투압과 염증의 증가는 이 질병의 원인 진표가 아닌 일시적인 것으로 기술되었다.

TFOS DEWS II 개정 정의

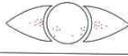
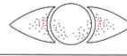
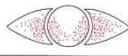
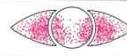
TFOS DEWS II에서는 건성안의 다원적 본질을 인식하는데 필요한 정의를 인정하고, 건성안에서의 통합인자는 눈물막의 항상성 상실이라는 것에 동의했다. 불편감이나 시각 장애는 질병의 핵심적인 특징이다. 병리생리학 및 눈물막 보고서에 설명된 것과 같이, 눈물막 불안정성, 고삼투압, 안구표면 염증 및 손상들이 건성안에서 핵심적인 원인역할을 한다는 것은 건성안이 다양한 시작점을 갖는 주기적 질병이라는 인식을 가질 수 있게 하였다. 광범위한 문헌에 비추어 볼 때, 질병의 병인에서 신경감각성 이상의 역할은 정의에 포함될 가치가 있다고 여겨졌다. 위와 같은 과정으로 다음과 같이 개정된 TFOS DEWS II 글로벌 건성안 정의는 다음과 같다.

“건성안은 안구표면의 다요인성 질병으로 눈물막의 항상성이 상실되고 여러 안과적 증상들이 동반되는데, 눈물막의 불안정과 고 삼투압, 안구 표면의 염증 및 손상, 신경감각 이상이 원인적인 역할을 한다.”

한국형 가이드라인

한국에서는 ‘각막질환연구회’에서 건성안의 진단과 치료에 대한 새로운 한국형 가이드라인을 제시하였다. 이 가이드라인은 DEWS 가이드라인을 기반으로 하며 임상에서 보다 쉽게 사용할 수 있도록 등급 분류 체계를 간소화하였다. 하지만 한국형 가이드라인에서도 건성안을 진단하기 위해서는 환자가 적어도 하나의 증상과 하나의 객관적인 징후를 갖고 있어야 건성안으로 진단될 수 있음에 동의하였다.

표 1.7 건성안의 진단과 치료에 대한 한국형 가이드라인

		Level I	Level II	Level III	Level IV
증상	안구증상	때때로, 가끔	흔히, 자주	항상, 언제나	일상생활의 제한
	시각증상	때때로, 가끔	흔히, 자주	항상, 언제나	일상생활의 제한
징후	Staining score	< Grade I	Grade II	Grade III	> Grade IV
					
	TBUT	변동이 심한	6~10초	1~5초	즉각적으로
	Schirmer-1	변동이 심한	5< ~ ≤ 10mm	2< ~ ≤ 5mm	< 2mm

출처: 주천기. (2019). 건성안(眼) Textbook of dry eye. 고양: 도서출판 내외학술.

1.3.2 역학

건성안의 국내 유병률은 10.4%까지 보고되고 있으며(김해량 등, 2019), 보건의료빅데이터개방시스템을 통해 확인된 국내 안구건조증(건성안)의 질병통계는 2020년을 기준으로 환자 수 246만여 명, 요양급여비용총액 1,326억 원으로 확인되었다.

표 1.8 안구건조증(건성안) 질병통계

구분	2016년	2017년	2018년	2019년	2020년
환자 수(명)	2,481,265	2,627,473	2,574,343	2,681,632	2,459,895
요양급여비용총액(천원)	95,649,547	109,078,965	117,463,210	133,854,654	132,605,749



출처: 보건의료빅데이터개방시스템

1.3.3 건성안의 진단(주천기, 2019)

건성안은 전 세계적으로 표준화된 진단 기준이 없어 임상적 진단이 항상 어려웠다(주천기, 2019). 건성안의 진단에는 이물감, 뻑뻑함, 흐려 보임, 피로감, 눈 충혈과 같은 환자의 주관적인 증상과 눈물막파괴시간, 쉬르머 검사, 형광물질을 이용한 안구표면 염색 점수 검사, 눈물삼투압 측정, 마이봄샘기능 검사 등의 검사 결과가 함께 고려된다. 그러나 건성안의 객관적 지표들과 환자의 주관적인 증상이 일치하지 않는 경우가 많아 건성안 환자의 진단과 치료 방침 결정에 어려움이 있다(김해랑 등, 2019).

1) 증상 평가

감별진단을 위한 선별 질문

건성안의 진단에 앞서, 몇 가지 선별 가능한 질문들로 건성안과 비슷한 양상을 보이는 상태들을 감별하고 제외시키는 것이 중요하다. 감별진단을 위한 질문들은 다음과 같다. 환자들이 호소하는 증상이 건성안이 주된 원인이 아닐 것으로 생각되는 환자들은 세극등현미경 검사를 통해 완전한 감별 진단을 시행해야 한다.

표 1.9 감별진단을 위한 선별 질문

안구 불편감이 얼마나 심한가요?	· 심한 건성안 증상이 통증보다는 이물감과 뻑뻑함과 같은 자극 증상을 나타내는 경우 외, 만약 통증이 있다면, 외상/감염/계양의 징후를 확인해야 한다.
구강 건조증이 있거나 확장 된 샘 (gland)이 있습니까?	· 쇼그렌 증후군 검사가 필요한지 확인한다.
얼마나 증상이 오래 지속되었습니까? & 특별한 유발 요인은 없었습니까?	· 건성안은 만성적인 상태로 아침부터 저녁까지 나타나며 일반적으로 하루가 끝날 때 악화되기 때문에, 만약에 갑작스럽게 발병하거나 특정 이벤트와 관련이 있는 경우 외상/감염/계양 여부에 대해 검사해야 한다.
당신의 시력이 영향을 받았으며 눈 깜박임을 통해 호전되었습니까?	· 시력은 일반적으로 장기간의 응시를 통해 장애가 생기지만, 눈을 깜박이면 크게 회복되어야 한다. 눈 깜박임을 통해 증상이 개선되지 않거나 갑작스러운 발병으로 인한 시력저하는 긴급한 안과적 검사를 필요로 한다.
한쪽 눈에서의 증상이나 충혈이 다른 쪽 눈보다 훨씬 심한가요?	· 건성안은 일반적으로 양안에 증상이 생긴다. 따라서 증상이나 충혈이 한 쪽에서 다른 쪽 눈 보다 훨씬 심한 경우 외상이나 감염을 배제하기 위한 자세한 안과적 검사가 필요하다.
눈이 가렵거나, 부어 오르거나, 각질이 생기거나 또는 분비물이 나왔습니까?	· 가려움은 주로 알레르기와 관련이 있으며 점액농성의 분비물은 눈의 감염과 관련이 있다.
당신은 콘택트렌즈를 착용합니까?	· 콘택트렌즈는 건성안 관련 증상과 징후를 유발 할 수 있다. 따라서 콘택트렌즈 처방의는 적절한 관리 전략을 세워주어야 한다.
당신은 다른 전신질환(최근의 호흡기 감염 포함)을 진단 받은적이 있거나 복용하는 약물이 있습니까?	· 변경된 치료가 건성안의 증상을 최소화하거나 완화시킬 수 있으므로 환자는 자신의 상태를 관리 하는 건강 전문가에게 자세히 증상을 언급하도록 해야 한다.

출처: 주천기. (2019). 건성안(眼) Textbook of dry eye. 고양: 도서출판 내외학술.

안구표면질환지수 (Ocular Surface Disease Index, OSDI)

OSDI는 안구 불편함과 관련된 질문, 시력 장애와 관련된 질문(흐르게 보이거나, 시력저하), 시력 기능과 관련된 질문(독서, 야간 운전, 컴퓨터 작업 또는 TV 시청 문제들), 그리고 환경 요인들과 관련된 질문들을 포함하고 있다. 증상에 따라 0점에서 4점으로 점수를 매기고 최종적으로 100점 만점으로 점수를 환산한다.

환산된 점수가 13점 이상이라면 건성안을 의심해 볼 수 있다.

Dry Eye Questionnaire (DEQ-5)

DEQ는 시각적 변화의 빈도, 아침과 밤에 시력 장애가 얼마나 두드러지는지, 시각적 변동이 응답자를 얼마나 괴롭게 하는지 등의 시력 장애와 관련된 질문들을 포함하고 있다. DEQ-5는 5가지 항목의 점수를 합하여 최종 점수를 매긴다. 합산 점수가 6점 이상이라면 건성안을 의심해 볼 수 있다.

2) 시력 평가

건성안에서 가장 특징적인 소견은 눈물막의 불안정성(tear film instability)으로 알려져 있으며, 이로 인해 시력의 저하 및 변동성이 유발된다고 알려져 있다. 시력 측정은 시력표를 이용한 기능 평가 및 수차, 빛번짐 평가를 포함한다.

3) 눈물막 안정성 평가

눈물막파괴시간(Tear film breakup time, TBUT)

임상적으로 눈물막의 안전성을 평가하기 위해 가장 널리 이용되는 검사는 눈물막파괴시간의 측정으로 완전하게 눈을 깜박인 후 눈물막의 첫 번째 깨짐이 보일 때까지의 경과시간을 말한다.

형광 눈물막파괴시간(Fluorescein breakup time, FBUT)

형광물질인 플루오레신(fluorescein)을 안구표면에 적용하게 되면 눈물막을 더 잘 관찰할 수 있으며, 플루오레신 점안 후 눈물막파괴시간을 측정하는 것을 형광 눈물막파괴시간이라고 한다. 그러나 플루오레신이 눈물막의 안전성을 감소시킬 수 있어 눈물막의 상태를 정확하게 반영하지 않을 수 있다. 건성안의 진단에서 형광 눈물막파괴시간의 기준 값은 10초이며, 더 작은 양의 형광물질을 사용하는 경우에는 5초 미만으로 하기도 한다. 형광 눈물막파괴시간은 플루오레신을 눈에 적용한다는 단점은 있으나 아직까지 임상에서 건성안의 진단을 위해 가장 많이 사용되는 진단 검사 중의 하나이다.

비침습적 눈물막파괴시간(Non-invasive breakup time, NITBUT)

눈물막파괴시간의 경우에는 형광물질, 온도, 습도 및 공기순환 등에 의해 영향을 받을 수 있어 최근 비침습적 눈물막파괴시간의 측정이 임상 및 연구에 더 널리 보급되고 있다. 이러한 비침습적 눈물막파괴시간 측정은 대부분 투영된 빛이 눈물막에서 반사되는 것을 측정하는 기술들을 이용하는데, 일반적으로 형광 물질인 플루오레신을 점안하는 경우보다 더 긴 눈물막파괴시간을 보인다. 각막지형도 검사기기, 고속 각막형태도(high-speed videokeratometry), 간섭계(interferometry)를 이용하여 비침습적으로 눈물막파괴시간을 산출한다.

서모그래피, 열화상장치(Thermography)

안구표면에서 눈물이 증발하면 표면의 온도가 떨어지는데 이러한 절대온도의 변화와 시공간적 변화를 측정하는 것이 눈물막의 안정성을 평가하는 지표로 사용될 수 있다. 적외선 열화상장치는 비침습적 방식으로 안구표면 온도를 측정하여 객관적이고 정량적인 결과를 보여준다.

삼투압(Osmolarity) 및 삼투압변동성(Osmolarity variability)

안구표면에서 눈물의 고삼투압(hyperosmolarity)은 Th1, Th2 및 Th17 사이토카인의 큰 증가없이 인터페론 감마(interferon- γ)를 증가시켜 JAK/STAT 경로의 활성을 통한 상피세포의 자연사를 일으킬 수 있다. 눈물의 삼투압은 임상에서 시행되는 건성안 검사들 중에서 병의 심한 정도와 가장 높은 연관성을 보이는데 건성안의 분류 및 진단에서 단일 검사로는 가장 좋은 정량적 검사로 자주 보고 되었다. 하지만 현재 시행되는 삼투압 측정법들은 너무 큰 변동성을 가지고 있다는 보고들도 있다.

눈물 증발속도(Tear evaporation rate)

눈물 증발속도는 증기압의 차이나 고글(goggle)을 쓰고 고글 내에서 상대습도의 증가를 측정하는 등의 여러 가지 방법을 통해 측정할 수 있다. 이러한 기술들을 통해 눈감박임 사이의 증발속도가 빠르면 눈물막의 안정성이 낮고 건성안이 있다고 한다. 그러나 눈물 증발속도는 주위 온도, 습도 및 시간에 따라 달라지며 또한 눈을 감싸는 피부의 증발에도 영향을 받을 수 있어 진단 및 모니터링 도구로 한계가 있는데, 이를 극복하기 위해 새로운 기술들이 개발되고 있다.

지질층(Lipid layer)의 평가

지질층은 눈물막의 한 부분으로 가장 표면에 존재하여 눈물의 증발을 지연시키고 각막의 표면을 광학적으로 매끄럽게 한다. 눈물막에 적절한 빛을 노출시켜주면 빛의 간섭 및 반사에 따른 interferometric fringe 패턴이 발생하게 되며, 이러한 현상을 이용하여 간섭계는 눈물막의 지질층 두께를 확인할 수 있다.

4) 눈물량 평가

눈물띠(tear meniscus) 측정계(meniscometry)

눈물띠의 정량적인 분석은 눈물막의 양을 측정할 수 있는 가장 직접적인 방법으로써 시행하고 있다. 세극등현미경을 이용하여 눈물띠의 높이(tear meniscus height, TMH), 굴곡(tear meniscus radius, TMR), 단면적(tear meniscus area, TMA)을 분석하는 것이 임상에서 널리 사용되고 있으며, 이러한 검사법은 건성안의 진단에 있어 정확성이 높고 다른 검사들과의 상관성도 높은 것으로 알려져 있다.

가장 기본적인 측정방법은 소량의 플루오레신을 점안한 후 검사자가 세극등현미경을 이용하여 사진 촬영을 시행하고 컴퓨터 분석프로그램을 이용하여 분석할 수 있다. 이러한 장비가 없을 경우 검사자가

세극등현미경을 이용하여 직접 눈물띠의 높이 측정을 시행할 수 있다. 일반적으로 건성안이 없는 사람의 경우 0.2~0.5mm 높이의 눈물띠를 가지며, 건성안이 있는 환자들의 경우 0.2mm 이하의 높이를 보인다.

광간섭단층촬영(optical coherence tomography)

눈물띠 측정에 있어서 또 다른 방법의 하나는 광간섭단층촬영을 이용하는 것이며 정상인의 하측 눈물띠 높이(inferior tear meniscus height)는 대략 251 ± 36 에서 $400 \pm 170 \mu\text{m}$ 정도로 알려져 있다. 상측과 하측의 눈물띠를 모두 측정하여 사용할 수 있으나 상측 눈물띠의 경우 측정의 어려움으로 인해 검사결과와의 재현성이 낮아 주로 하측의 눈물띠를 건성안의 진단에 이용한다.

페놀레드 실 검사(phenol red thread test)

페놀레드 실 검사는 pH 반응성 페놀레드 염료를 염색한 얇은 면실(cotton thread)을 이용한 검사로 TFOS DEWS report에서 간단히 언급된 바 있으나, 일본 건성안(Japanese DED) 진단 기준에서는 10년 이상 전에 제외되었다. 수분이 없을 때의 실은 노란색이며, 눈물이 적셔지게 되면 눈물의 생리화학적 알칼리성 (pH 7~8)에 의해 붉은색으로 바뀌게 된다.

쉬르머 검사(schirmer test)

1903년 쉬르머에 의해 처음 기술된 이후 눈물 생성에 관한 검사로 가장 많이 시행되고 있다. 현재 다양하게 변형된 검사가 존재하는데 쉬르머 I 검사는 반사성 눈물과 기초 분비 눈물량을 포함하는 눈물 분비의 총량을 측정한다. 이 경우 점안마취제를 사용하지 않은 상태에서 쉬르머 종이 스트립(Schirmer paper strip)을 접은 다음 하안검 경계의 이측 1/3 지점에 걸어서 시행한다. 수치는 일반적으로 5분 후 접힌 부분으로부터 젖은 길이(mm)로 측정된다. 쉬르머 검사는 자극으로 인한 반사 눈물의 정도를 보기 위한 것으로 마취를 하지 않고 시행하는 것이 표준화된 방법이다. 5mm/5 min과 10mm/5 min 같은 많은 진단적 임계치(cut-off) 기준이 제시되고 있고, 77~85%의 민감성과 70~83%의 특이성이 보고되었다.

비록 쉬르머 검사가 건성안의 진단에 가장 널리 사용되는 검사 중 하나이지만 대부분의 환자들이 자극적이고 침습적인 검사로 느끼는 경우가 많고 검사 결과의 재현성이 낮으며 건성안을 과소하게 진단할 확률이 높다. 쉬르머 II 검사의 경우 점안마취제를 점안한 이후 면봉을 이용하여 비강 점막을 자극하여 자극성 눈물 분비를 확인할 수 있으며, 쇼그렌 증후군과 비쇼그렌 건성안의 감별진단에 이용할 수 있다.

5) 눈물막의 구성 평가

건성안을 진단하기 위하여 눈물막의 삼투압 및 양치상화(Ferning) 검사를 수행할 수 있다. 눈물의 삼투압 측정은 검사에 두 가지 값이 중요하게 사용할 수 있는데, 첫째는 두 눈 중 큰 값으로써 건성안이 심한 정도를 나타낼 수 있으며, 둘째는 두 눈 간의 차이로 눈물막의 불안정성에 대한 정보를 제공할 수 있다. 눈물의 양치상 패턴을 건성안에 이용하는 것은 잠재적인 진단능력이 있다 하더라도 다른 진단 방법들이나 건성안의 다른 유형들과 관련성이 적어 현재까지로는 진단 방법으로 권장되지 않는다.

6) 안구표면 손상

안구표면 염색(ocular surface staining)

염료를 사용한 안구표면의 염색상 관찰은 건성안의 진단과 치료에서 널리 시행된다. 또한 점상 염색상의 분포 양상은 병인학적인 단서를 제공한다. 가장 많이 사용되는 염료에는 플루오레신(fluorescein), 로즈 벵갈(rose Bengal) 그리고 리사민 그린(lissamine green)이 있다. 플루오레신은 상피세포의 치밀이음(tight junction)이나 글라이코칼릭스(glycocalyx)가 손상된 곳에 염색된다. 건강한 상피 세포에 의한 약한 배경 형광이 나타날 수도 있다. 각막과 결막의 동시 염색을 위해 이들 염료를 혼합하여 사용하기도 한다. 각막과 결막의 염색상을 관찰하는 것은 주로 심한 건성안의 임상적 평가에서 중요한 요소로 생각된다.

압흔세포검사(impression cytology)

압흔세포검사는 건성안, 윤부 줄기세포 결핍, 안구표면 종양 및 특정 바이러스 감염과 같은 안구표면 질환의 진단에 사용되는 비교적 간단하고 유용한 검사이다. 압흔세포검사를 이용하여 결막 상피의 화생(metaplasia)이나 술잔세포(goblet cell)의 밀도를 조사하는 것이 건성안의 진단 및 경과관찰을 위한 기본 검사로 자리잡았다.

Lipid Parallel Conjunctival Fold (LIPCOP)

Lipid Parallel Conjunctival Fold (LIPCOP)은 아래 눈꺼풀테의 경계선에서 안구결막의 외측 하단부에서 관찰되는 나란한 모양의 주름을 지칭한다. LIPCOP가 심한 환자는 건성안이 발생할 가능성이 높다. LIPCOP는 이측 및 비측 윤부에서 수직선상으로 하안검의 위쪽 안구결막에 형성된 주름으로 염색 없이 25배 배율의 세극등현미경으로 관찰이 용이하다. 주름의 수를 기준으로 하는 등급 척도 외에도 LIPCOP를 분류하는 다양한 등급 척도가 존재한다.

생체 공초점 현미경(in vivo confocal imaging)

생체 공초점 현미경은 건성안에서 안구표면 손상의 소견을 관찰할 수 있는 비침습적인 검사 방법으로 각막 상피세포의 밀도(중심부와 하측 주변부), 결막 상피세포의 밀도, 결막 상피의 화생(세포 면적의 증가, 핵 대 세포질 비율의 감소, 술잔세포의 밀도 감소), 각막 신경 변화(기저층하부 신경밀도의 감소, 굴곡도의 증가, 구슬 모양 변형)를 관찰할 수 있다. 공초점 현미경 검사는 비침습적이고 압흔세포 검사만큼 효과적인 진단 방법이지만, 임상적으로 널리 사용되고 있지 않으며 건성안을 진단하는데 얼마나 도움이 될지는 현재까지 조사된 바가 없다.

안구표면의 감각(ocular surface sensitivity)

안구표면의 감각을 평가하기 위해 Cochet-Bonnet 지각계나 비접촉성 공기분사형 지각계가 사용된다. 각막지각계는 건성안을 평가하는 다른 검사들과 약한 상관관계를 나타내고 있다.

7) 안구표면의 염증 평가

안구 및 결막 충혈

임상적인 소견 중 가장 흔하게 안구의 염증을 암시하는 것은 결막 충혈이다. 결막 충혈은 생리적 자극에 대한 변화로 결막 혈관의 확장이 지속되는 것으로, 건성안에만 국한되지 않고 염증을 동반한 다른 질환에서도 발생할 수 있다. 안구 충혈은 펜라이트나 세극등현미경 검사에서 쉽게 관찰할 수 있으며, 디지털 이미징분석법을 이용한 더 정량적인 기록 방법들이 진단 목적 및 치료효과의 기록을 위해 개발되고 있다.

기질 금속단백분해효소(Matrix Metalloproteinases, MMPs)

검결막(아래 눈꺼풀 안쪽)에서 소량의 눈물 샘플을 채취하여 염증 생체 표지자인 MMP-9 농도를 측정해 10분 내에 염증성 안구건조증 여부를 객관적으로 확인할 수 있는 체외진단검사이다. 해당 검사를 기존 건성안 검사와 병행할 경우 염증 검사의 정확도를 한층 높일 수 있다.

사이토카인(CytoKines)과 케모카인(Chemokines)

눈물의 사이토카인과 케모카인 레벨은 상피질환의 수준을 반영한다. 특정 사이토카인은 질환의 특성 과정을 강조할 수 있는데, Th1, Th2, 그리고 Th17 사이토카인이 건성안과 연관되어 있다. 최근 전 세계적으로는 Th1형 림프구의 반응을 건성안의 표지자로 더 중요하게 생각하고 있다. 눈물의 수집을 통한 사이토카인, 케모카인의 측정은 조직검사나 채혈에 비해서 덜 침습적이기 때문에 진단방법으로 더 매력적일 수 있다.

안구표면 염증표지자(Ocular surface immune markers)

가장 흔하게 사용되는 안구표면 염증표지자는 Class-II MHC 항원인 HLA-DR로 안구표면의 정상적인 면역억제 환경이 소실되었음을 가리킨다. 최근에 발표된 지침(Epstein 등, 2013)에서는 임상적으로 건성안이 심할수록 HLA-DR의 발현이 증가된다고 했음에도 불구하고, 다른 연구들에서는 건성안의 증상과의 연관성이 약하다고 보고되었다. 이런 점은 모든 건성안 환자가 동등하게 염증이 있지 않거나 여러 염증 표지자들이 건성안을 반영은 할 수 있지만 비특이적임을 암시한다.

8) 안구 이미징

눈물띠(Tear meniscus)

눈물띠는 눈꺼풀과 안구 사이에 고인 눈물로 세극등현미경으로 쉽게 관찰할 수 있으며 이를 통해 눈물의 양을 추정할 수 있다. 그러나 세극등현미경에서는 약 200 μ m(0.2mm) 내외의 눈물띠의 높이를 정량적으로 측정하는 것은 어려우며, high, middle 또는 low로 정성적으로 분류할 수 있다. 이러한 눈물띠 촬영은 고여있는 눈물을 측정하는 것으로 비침습적이며 생리적인 상태에서 측정한다는 장점이 있다. 따라서 전통적으로 눈물 분비량을 측정하기 위해 사용하는 쉬르머 검사와 눈물띠 검사 결과를 종합하여 판단하는 것이 필요하다.

마이보그래피(Meibography)

마이보그래피는 눈꺼풀에 있는 일종의 피지샘인 마이봄샘(Meibomian gland)을 촬영하는 기술을 말한다. 마이봄샘은 눈꺼풀의 검판(tarsus) 내에 위치하는데 눈꺼풀을 뒤집어도 눈꺼풀 결막에 가려져 일반적인 세극등검사에서는 잘 보이지 않는다. 과거부터 마이봄샘을 촬영하기 위한 시도가 있었으며 처음에는 빛을 눈꺼풀의 피부쪽에서 눈꺼풀 결막 방향으로 투사하는 투조형 마이보그래피(transillumination meibography)를 이용하였다. 이후 반사를 이용한 비접촉 적외선 마이보그래피, 공간섭단층촬영기(optical coherence tomography)를 이용한 마이봄샘 단층촬영이 개발되었다.

지질층 두께 측정(Lipid layer thickness)

눈물막은 뮤신층, 수성층, 지질층으로 되어있으며, 지질층은 수성층의 증발을 막는 역할을 한다. 눈물막의 지질층을 관찰하는 장비는 예전부터 있었다. 가장 먼저 Keeler 사의 Tearscope Plus (Keeler, Winsor, UK)가 있었는데 이는 세극등현미경의 대물렌즈 앞에 위치시켜 사용하는 원추형 조명장비로, 가운데 구멍이 있어서 이 구멍을 통해 각막을 관찰하면 지질층의 간섭무늬가 관찰된다. 현재는 생산되지 않고 있다. 일본 Kowa사의 DR-1 (KOWA, Japan)은 프리즘을 이용하여 각막 거의 전체의 지질층을 관찰할 수 있는 장비이다. 최근에는 Tearscience사의 Lipiview (Tearscience, US), 국내에서 개발된 Lipiscanner (Visual optics, Chuncheon, Korea)가 개발되었다. 이러한 눈물막 지질층 측정의 원리는 빛의 간섭 현상을 이용하는 것이다.

눈물샘 공간섭단층촬영

최근에 마이봄샘에 대한 이미징은 비접촉 마이보그래피, 공간섭단층촬영에 의한 3차원 마이봄샘촬영 등 많이 개발되고 있으나 건성안에서 가장 중요한 기관 중 하나인 눈물샘에 대해서는 적절한 이미징 기술이 없었다. 최근 Doh 등은 공간섭단층촬영기를 이용하여 눈물샘의 단층을 촬영하는 것을 발표한 바 있다. 눈꺼풀을 당겨 눈물샘의 palpebral lobe을 노출시킨 다음 그 부위를 스캔하였다. 이를 통해 눈물샘의 실질, 개구부, 분비관, 소혈 등을 관찰 할 수 있었다. 해상도는 매우 좋지만 눈물샘의 깊은 곳은 볼 수 없다는 단점이 있으며 아직까지는 임상 데이터가 부족하여 임상진단에 사용되기에는 어려움이 있다.

1.4 국내외 임상진료지침

1.4.1 건성안(眼) Textbook of dry eye (2019)

국내 건성안(眼) 교과서(주천기, 2019)는 건성안에 대한 올바른 지식을 제공하기 위하여 눈물막의 구성과 생리부터 건성안의 진단 및 평가, 치료까지 건성안에 대한 체계적이고 포괄적인 설명을 제시하고 있다. 그 중, '건성안의 진단 및 평가'에서는 주관적 증상부터 환자 병력 청취를 통해 수집되는 설문 도구, 객관적 징후에 대한 이학적 검사 등을 포괄적으로 제시하고 있었으며, MMP-9는 안구표면의 염증 평가를 위한 방법 중 하나로 소개되었다.

1.4.2 건성안 진단과 치료에 대한 한국 가이드라인(2014)

해당 가이드라인에서 건성안 증상은 안구증상인 건조증, 불편함, 이물감, 통증과 시각 증상인 시력변화나 흐려짐을 포함한다. 객관적인 증후로는 안구표면의 염색점수(oxford system), TBUT, Schirmer test 등이 사용되고 있음을 제시하고 있었으나 MMP-9 관련 내용은 포함되어 있지 않았다(Hyon 등, 2014).

1.4.3 미국 안과 학회(2018)

미국 안과 학회(American Academy of Ophthalmology)에서는 MMP -9 검사가 안구건조증 진단에 보조적으로 도움을 주어 상업적으로 이용 가능하다고 언급하고 있었다(American academy of ophthalmology, 2018).

TABLE 2 CHARACTERISTIC FINDINGS FOR DRY EYE DISEASE DIAGNOSTIC TESTS

Test	Characteristic Findings
Tear osmolality	Elevated; test-to-test variability; intereye differences considered abnormal ⁸⁶⁻⁸⁹
Matrix metalloproteinase-9	Indicates presence of inflammation which dictates treatment
Aqueous tear production (Schirmer test)	10 mm or less considered abnormal ^{94,95}
Fluorescein dye disappearance test/tear function index	Test result is compared with a standard color scale ⁹⁶
Tear break-up time	Less than 10 seconds considered abnormal
Ocular surface dye staining	Staining of inferior cornea and bulbar conjunctiva typical
Lacrimal gland function	Decreased tear lactoferrin concentrations

(American academy of ophthalmology, 2018)

1.5 체계적 문헌고찰 현황

해당 의료기술과 관련된 기존 체계적 문헌고찰 문헌은 확인되지 않았다.

1.6 기존 의료기술평가

신의료기술평가 보고서 (2016)

해당 의료기술은 2016년, 국내에서 신의료기술평가를 받았으며, 진단법 평가연구 2편에 근거하여 다음과 같은 평가결과를 제시하였다. 눈물의 MMP-9 [면역크로마토그래피법]은 대상자의 눈물을 채취한 후 체외에서 이루어지는 검사로, 안검결막 부위를 두드리며 눈물을 채취하는 과정 외에는 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으며, 안검결막 부위를 두드리는 과정이 각막을 손상시키지 않는 범위 내에 이루어진다면 안전성은 수용 가능한 것으로 보았다. 또한 민감도와 특이도가 우수한 검사방법이므로, 건성안의 임상적 진단에 도움이 되는 객관적인 검사라는 의견이었다. 단, 평가에 선택된 문헌에서 대상을 제한한 점을 고려하여 다른 안질환을 보이지 않는 환자의 경우로만 국한하여 유효성을 인정할 수 있다고 보았다.

이에 따라 해당 소위원회는 현재 문헌적 근거와 전문가 의견을 바탕으로 다음과 같이 제안하였다. 눈물의 MMP-9 [면역크로마토그래피법]은 건성안이 의심되는 환자(다른 안질환을 보이는 환자 제외)의 눈물의 MMP-9 농도를 검사시 건성안의 임상적 진단에 도움이 되는 객관적인 검사방법으로 안전성 및 유효성이 있는 검사로 평가하였다.

신의료기술평가위원회는 “눈물의 MMP-9 [면역크로마토그래피법]”에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다. 눈물의 MMP-9 [면역크로마토그래피법]은 건성안의 임상적 증상 및 징후를 보이거나 다른 안질환을 보이지 않는 환자에 한하여 눈물의 MMP-9 농도 검사시 건성안의 임상적 진단에 보조적 검사로서 안전성 및 유효성이 있는 검사로 평가하였다(권고등급 D).

2. 평가목적

해당 의료기술은 신의료기술평가(2016년) 이후 선별급여(80%)로 등재(2017.2.1.)된 진단검사 기술로, 선별급여로 적용된 지 4년 5개월이 경과한 현재 시점에서 의료기술재평가를 통해 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거를 제공하고자 한다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사의 안전성 및 효과성을 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 기존의 신의료기술평가에서 체계적 문헌고찰을 수행한 바 있으나 검색전략(검색어)을 일부 재조정하고자 하여 de novo 체계적 문헌고찰을 진행하였다.

평가범위는 건강보험심사평가원의 고시항목(누-012)에서 명시하고 있는 행위정의를 중심으로 MMP-9(편측) [일반면역검사]-간이검사에 대한 안전성 및 효과성 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)의 검토를 통해 최종 확정하였다.

1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰의 핵심질문 및 평가범위(PICOTS-SD)는 다음과 같다.

- 건성안 의심 환자 및 건성안 환자에서 MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사는 임상적 진단 보조 및 경과관찰을 목적으로 시행하기에 안전하고 효과적인가?

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분	세부내용	
대상 환자 (Patients)	건성안 의심 환자 및 건성안 환자	
중재검사 (Intervention)	MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사	
비교검사 (Comparators)	제한하지 않음	
참고표준검사 (Reference standard)	종합적 임상 진단(OSDI, TBUT, Schimer test, Staining test 등)	
결과변수 (Outcomes)	임상적 안전성	- 검사 관련 위해
	임상적 효과성	- 진단정확도(민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, ROC, AUC) - 비교검사와의 상관성 - 질병 경과 및 치료반응 평가
	경제성	해당 없음
	사회적 가치	해당 없음
추적관찰기간 (Time)	제한하지 않음	
임상 세팅 (Setting)	제한하지 않음	
연구유형 (Study Design)	제한하지 않음	

1.3 문헌검색

문헌검색은 국내외 주요 데이터베이스를 통하여 포괄적으로 수행하였다. 검색전략은 ‘건성안(dry eye)’과 ‘MMP-9’의 검색어 조합을 중심으로, 각 데이터베이스별 특성에 맞게 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 기능을 적절히 활용하고 검색 기간 및 언어에 제한을 두지 않았다.

1.3.1 국내

국내 문헌검색은 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMBASE), 학술연구정보서비스(RISS), 한국학술정보(KISS), 사이언스온(ScienceON) 5개의 전자 데이터베이스를 사용하여 수행하였다.

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	https://koreamed.org/
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술연구정보서비스(RISS)	http://www.riss.kr/
한국학술정보(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
ScienceON	https://scienceon.kisti.re.kr/

1.3.2 국외

국외 문헌검색은 Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, CENTRAL 3개의 전자 데이터베이스를 사용하여 수행하였다.

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-Embase	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	https://www.cochranelibrary.com/

1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

문헌검색시, 검색 기간 및 출판 언어는 제한하지 않았다.

1.3.4 수기검색

전자검색원의 검색 한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가 주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하도록 하였다.

1.4 문헌선정

문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 다음과 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 건성안 환자를 대상으로 한 연구 • MMP-9 간이검사를 검사를 수행한 연구 • 적절한 의료결과를 한 가지 이상 보고한 연구 	<ul style="list-style-type: none"> • 원저가 아닌 연구(종설, letter, comment 등) • 동물실험 또는 전임상시험 • 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌 • 초록만 발표된 연구 • 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌 • 중복문헌 • 원문 확보 불가

1.5 비뚤림위험 평가

문헌의 비뚤림 위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견일치를 이루도록 하였다. 진단법 평가연구는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 이용하여 문헌의 비뚤림 위험을 평가하였다.

1.6 자료추출

자료추출은 사전에 확정된 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 각각 독립적으로 수행하고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 주요 자료추출 내용에는 연구특성(연구설계, 연구수행국가), 연구방법(연구대상자, 증재검사 특성, 비교검사 특성, 참고표준 특성), 안전성 및 효과성 관련 연구결과 값 등을 포함하였다.

1.7 자료합성

평가결과는 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하며 진단정확도 등의 통합추정치를 제공하고, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하여 제시하였다. 통계적 분석은 Stata/MP 14.2를 이용하여 수행하였다.

2. 권고등급 제시

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래 표의 기준에 따라 최종 권고등급을 제시하였다.

표 2.5 의료기술재평가 권고등급

권고등급	설명
권고함	임상적 안전성과 효과성 근거가 충분(확실)하고, 그 외 평가항목을 고려하였을 때 사용을 권고함
조건부 권고함	임상적 안전성과 효과성에 대한 근거 및 권고 평가항목을 고려하여 특정 조건(구체적 제시 필요) 또는 특정 대상(구체적 제시 필요)에서 해당 의료기술에 대한 사용을 선택적으로 권고함
권고하지 않음	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음
불충분	임상적 안전성과 효과성 등에 대한 활용가능한 자료가 불충분하여 권고 결정이 어려운 기술

3. 위원회 운영

해당 의료기술의 소위원회는 안과 3인, 진단검사의학과 1인, 근거기반의학 1인, 총 5인으로 구성되어 총3회에 걸쳐 검토를 진행하였다.

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

국내외 데이터베이스를 통해 총 918편(국외 883편, 국내 35편)이 검색되었다. 중복된 문헌을 배제한 후 남은 638편을 대상으로 문헌선택배제를 진행한 결과, 최종 14편의 문헌이 선정되었다.

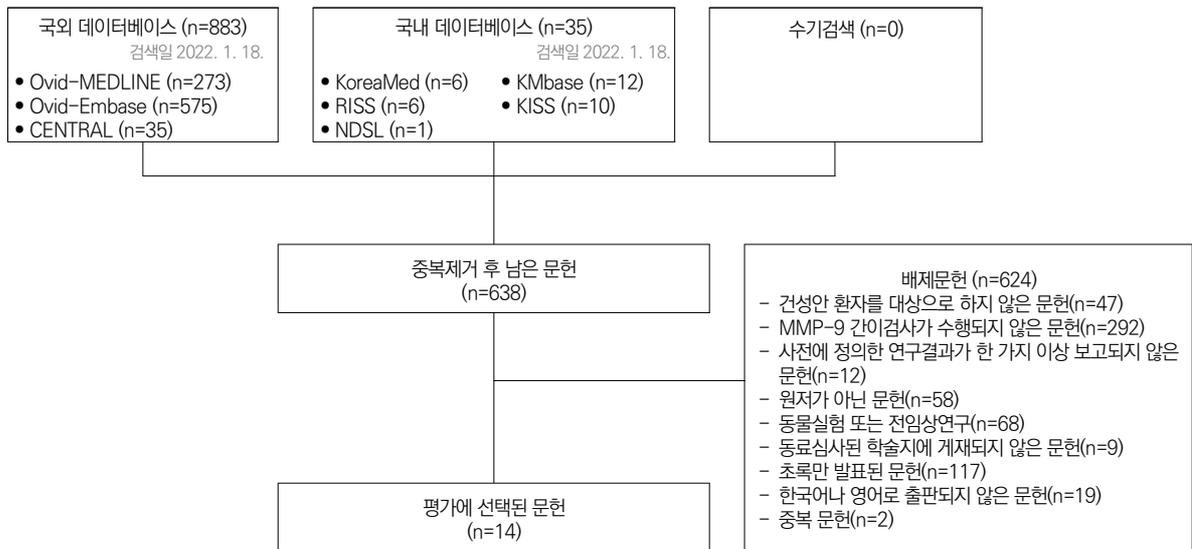


그림 3.1 문헌선정 흐름도

1.2 선택문헌 특성

최종 선택된 14편은 2013~2021년 출판된 문헌으로 연구수행국가는 대한민국 5편, 미국 5편, 독일 2편, 이탈리아 1편, 홍콩 1편 순으로 나타났다.

연구대상자는 모두 건성안 의심 환자(건성안 유증상자) 및 건성안 환자를 포함시켰으며 중재검사는 14편 모두 MMP-9 간이진단 키트, InflammDry를 이용하여 수행되었다. 14편의 문헌은 진단정확도 5편, 비교검사와의 상관성 7편, 경과관찰 관련 결과 4편에서 연구결과를 보고하고 있었다.

표 3.1 선택문헌의 특성(14편)

※ 출판연도 내림차순

#	출판 연도	1저자	연구 국가	연구대상자	중재검사	참고표준/비교검사		연구결과			비고
				정의(명)	방법/기기	목표질환	방법/기준	진단 정확도	상관 관계	경과 관찰	
1	2021	Berchicci	이탈리아	비쇼그렌 건성안(40안), 이식편대숙주질환(GVHD)(45안)	InflammaDry (Rapid Pathogen Screening, Inc, Sarasota, FL),	DED	OSDI	○			GVFD와 DED에서 MMP-9 발현 및 임상적 특성 비교
							Tear osmolarity				
							TBUT				
							Cornea stain				
							Conjunctiva stain				
2	2021	Lee(이승현)	대한민국	백내장수술 환자(106)	InflammaDry (Quidel, San Diego, CA, USA)	건성안	OSDI	○			수술 후 통상적 치료에서 건성안 임상 지표들의 변화, 연관성 확인
3	2021	Lee(이유현)	대한민국	건성안 증상 (320)	InflammaDry (Quidel Corporation, San Diego, CA, USA)	severity of dry eye	OSDI	○			
							VAS				
							TBUT				
							Schirmer score				
							Meibomian gland dysfunction				
							Conjunctival staining				
Corneal staining											
4	2021	Ryu	대한민국	건성안 (137)	InflammaDry (Rapid Pathogen Screening, Inc., Sarasota, FL)	-	-			○	약물 치료 후 MMP-9
5	2021	Soifer	미국	건성안 (67)	InflammaDry (Quidel Corporation, San Diego, CA)	-	-			○	약물 치료 후 MMP-9
6	2020	Jun	대한민국	건성안 (188)	InflammaDry (Quidel Corporation, San Diego, CA, USA)	-	tear meniscus parameter (각 TMH, TMA, TMD)	○			
							OSDI, tBUT 등				
7	2018	Gupta	미국	백내장 평가를 위해 내원한 환자(120)	InflammaDry (Rapid Pathogen Screening, Inc.).	ocular surface dysfunction	Osmolarity	○			ocular surface dysfunction 유병률 확인을 위한 연구
							OSDI 또는 SANDE				
8	2018	Park	대한민국	건성안 (40), 건강대조군 (20)	InflammaDry (Rapid Pathogen Screening, Inc., Sarasota, FL).	-	-	○	○	○	

#	출판 연도	1저자	연구 국가	연구대상자	증재검사	참고표준/비교검사		연구결과			비고
				정의(명)	방법/기기	목표질환	방법/기준	진단 정확도	상관 관계	경과 관찰	
9	2016	Chan	홍콩	라식 후 건성안 (14안), 건강대조군 (34안)	InflammaDry (RPS InflammaDry, Sarasota, Florida, USA)	post-LASIK dry eye	staining, OSDI, TBUT Total MMP-9 (sandwich-ELISA)	○			
10	2016	Messmer	독일	건성안 (47), 건강대조군 (54)	InflammaDry (Rapid Pathogen Screening, Inc, Sarasota, FL)	DED	4개 검사 중 3개 기준 만족시 (OSDI, TBUT, Schirmer, staining)	○			
11	2016	Sambursky	미국	건성안 증상 (78)	InflammaDry (RPS Diagnostics; Sarasota, FL, USA)	-	-			○	(MMP-9 양성 대상) 약물 치료 후 MMP-9
12	2015	Schargus	독일	고령의 잠재적 건성안 (20)	InflammaDry (Rapid Pathogen Screening, Inc, Sarasota, FL)	-	Tear film osmolarity (TearLab Corp)		○		
						-	MMP-9 ELISA (quantitative)				
13	2014	Sambursky	미국	건성안 의심환자(237)	InflammaDry	dry eye	Schirmer, TBUT, staining, (±OSDI)	○			nHTA (2016)
14	2013	Sambursky	미국	건성안 의심환자(143), 건강대조군(63)	InflammaDry (Rapid Pathogen Screening, Inc)	dry eye	4개 검사 모두 만족시(OSDI, Schirmer, TBUT, staining)	○			nHTA (2016)

DED, dry eye disease; ELISA, Enzyme-linked immunosorbent assay; GVHD, Graft versus Host Disease; LASIK, laser-assisted in situ keratomileusis; MMP, matrix metalloproteinase; OSDI, ocular surface disease index; SANDE, Symptom Assessment Questionnaire iN Dry Eye; TBUT, tear breakup time

1.3 비뚤림위험 평가 결과

진단정확도를 보고한 5편을 대상으로 QUADAS-2를 이용하여 문헌의 비뚤림위험을 평가하였다. 환자-대조군 연구가 다수(4편) 포함되어 있어 ‘환자 선정’과 관련된 비뚤림 위험이 높음 (High)으로 나타났으나 ‘적용성에 대한 우려’는 모두 낮음(Low)으로 나타났다.

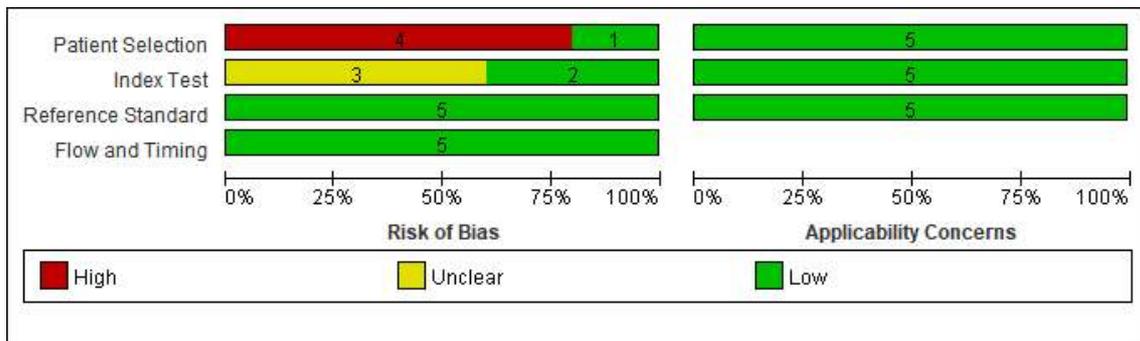


그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프

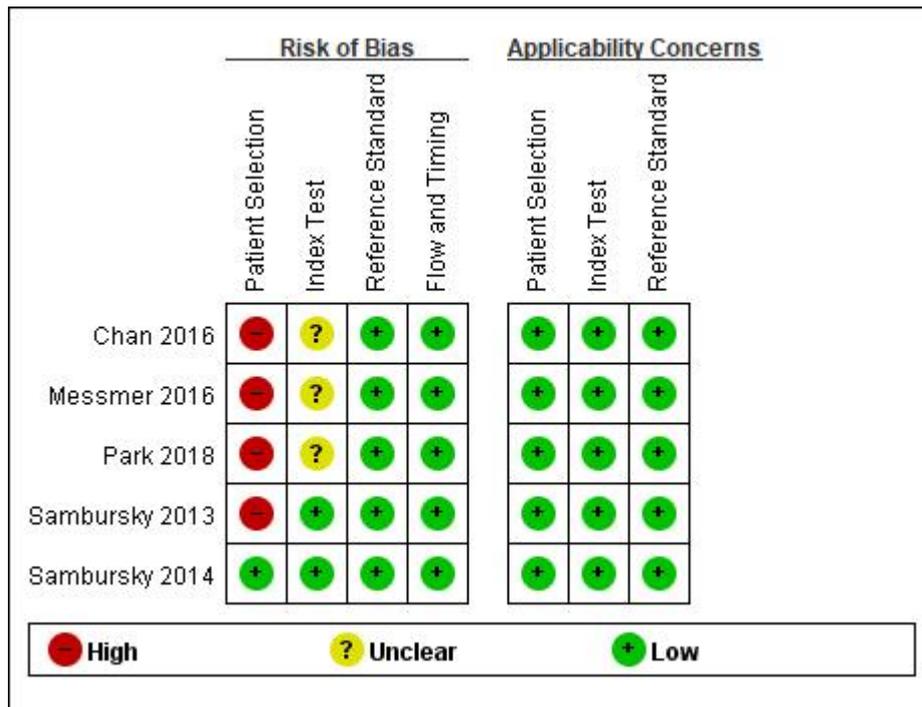


그림 3.3 QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 요약

2. 분석결과

2.1 안전성

MMP-9 간이검사와 관련된 위해 및 이상반응과 같은 안전성 결과를 보고하고 있는 문헌은 없었다.

2.2 효과성

2.2.1 진단정확도

MMP-9 간이검사의 진단정확도를 보고하고 있는 5편의 문헌이 확인되었다.

메타분석 결과, MMP-9 간이검사의 통합민감도는 0.71 (95% CI 0.55, 0.84), 통합특이도 0.96 (95% CI 0.92, 0.98), 통합AUC (area under the curve)는 0.96 (95% CI 0.94, 0.97)이었다.

표 3.2 진단정확도

제1저자 (출판연도)	연구대상자		참고 표준	검사		진단정확도							
	환자군	대조군		방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도
Park (2018)	건성안	건강 대조군	OSDI, TBUT, schirmer, staining 중 3개	InflammaDry	40ng/mL	62	3	18	37	0.78	0.93	0.95	0.67
Chan (2016)	라식 후 건성안	건강 대조군	OSDI, TBUT, staining	InflammaDry	40ng/mL	8	0	6	34	0.57	1.00	1.00	0.85
				[비고] Tear film MMP-9 (sandwich -ELISA)	40ng/mL	7	-	7	-	0.50	-	-	-
Messmer (2016)	건성안	건강 대조군	OSDI, TBUT, Schirmer, staining 중 3개	InflammaDry	40ng/mL	19	3	28	51	0.40	0.94	0.86	0.65
Sambursky (2014)	건성안 의심환자		TBUT, Schirmer, staining, OSDI	InflammaDry	40ng/mL	127	2	30	78	0.81	0.98	0.99	0.72
			TBUT, Schirmer, staining,	InflammaDry	40ng/mL	126	3	20	88	0.86	0.97	0.98	0.81
Sambursky (2013)	건성안	건강 대조군	OSDI, TBUT, Schirmer, staining	InflammaDry	40ng/mL	121	4	22	59	0.85	0.94	0.97	0.73

DED, Dry Eye Disease; FN, false negative; FP, false positive; TN, true negative; TP, true positive

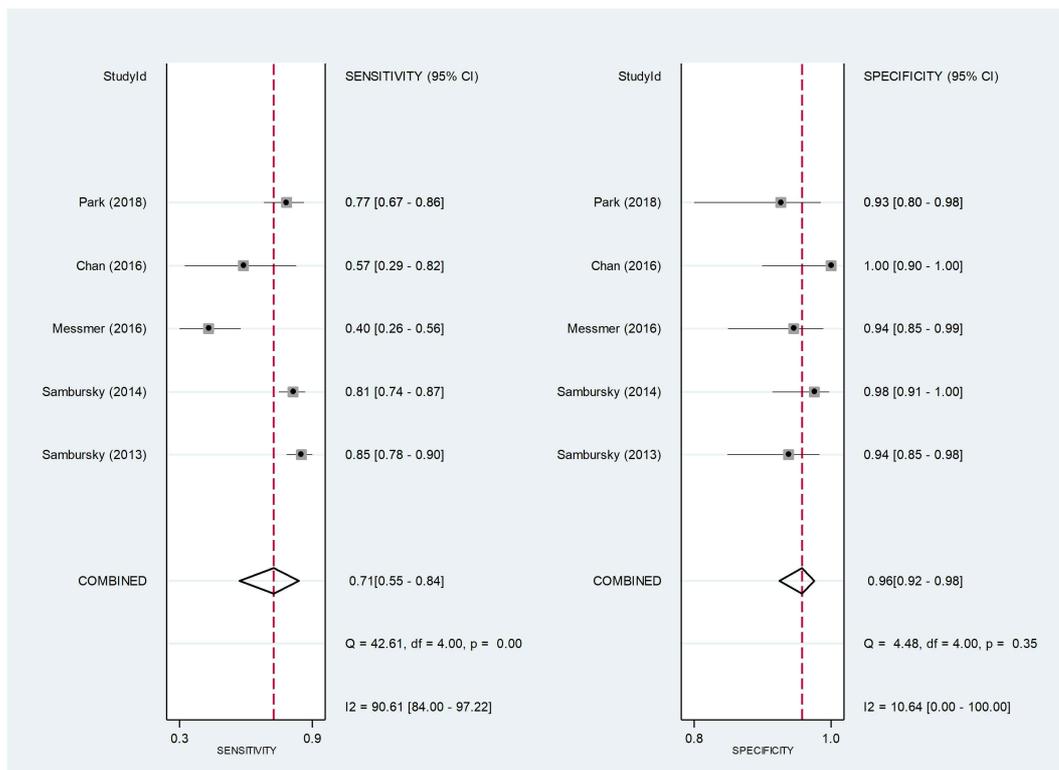


그림 3.4 Coupled forest plots

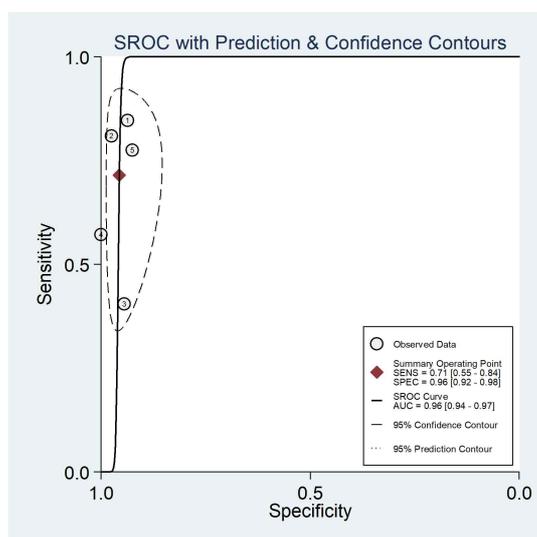


그림 3.5 SROC

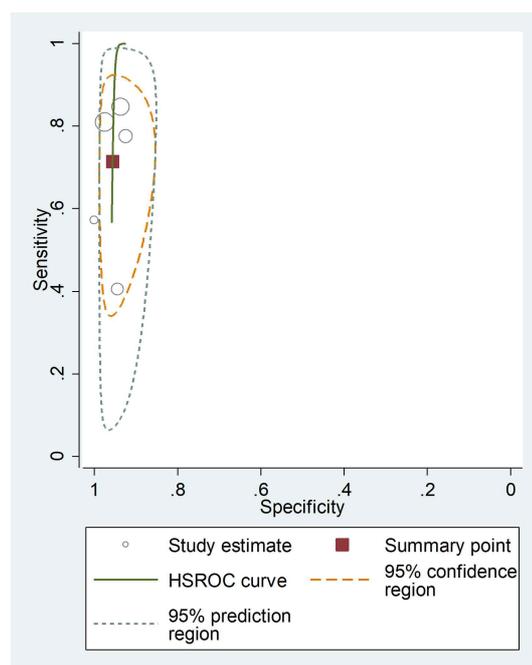


그림 3.6 HSROC

2.2.2 비교검사와의 상관성

MMP-9 간이검사(InflammaDry)와 다른 검사와의 상관관계를 보고한 문헌 7편이 확인되었다. 대부분의 연구는 InflammaDry와 다양한 다른 검사와의 상관관계수(r)를 제시하고 있었으며, 1편의 연구에서는 두 검사간의 양성 비율(%)을 보고하고 있었다.

건성안(의심)환자에서 InflammaDry는 안구표면질환지수(OSDI)와 상관관계수(r)가 0.012~0.284 범위 내에서 확인되었으며, 삼투압 농도(Osmolarity)와는 0.121~0.4, 눈물막파괴시간(TBUT)과 -0.125~0.085, 각막 염색점수(Corneal staining score)와 0.113~0.37, 결막 염색점수(Conjunctival staining score)와 0.06~0.225, 쉬르머(Schirmer) 검사와 -0.019~0.145의 상관관계수를 나타냈다. 눈물띠(Tear meniscus) 관련 지표인 눈물띠의 높이(tear meniscus height, TMH), 깊이(tear meniscus depth, TMD), 단면적(tear meniscus area, TMA)과의 상관관계수는 0.216~0.243으로 나타났다. MMP-9 간이검사(InflammaDry)와 간이검사가 아닌 ELISA를 이용한 MMP-9 (quantitative)의 상관관계수는 0.79로 나타났다.

표 3.3 비교검사와의 상관관계

1저자	출판 연도	연구대상자	종재검사	비교검사	상관관계 결과				비고
					상관계수 r (Correlations)	p-value	종재검사 (mean±SD)	비교검사 (mean±SD)	
Berchicci	2021	Dry eye	InflammaDry	OSDI	0.284	0.037	-	30.2 ± 18.3	S
				Tear osmolarity	0.121	0.368		302 ± 13.7	
				TBUT	0.085	0.547		4.6 ± 2.8	
				Cornea stain	0.370	0.021		0.4 ± 0.63	S
				Conjunctiva stain	0.225	0.160		0.40 ± 0.49	
				Schirmer I	0.145	0.289		9.1 ± 8.2	
Lee(이승현)	2021	백내장수술 환자	InflammaDry (5등급)	OSDI score	0.235	0.229	-	-	수술전후 △, NS
Lee(이유현)	2021	Dry eye symptoms	InflammaDry (semiquantitative)	OSDI score	0.012	0.842	-	-	NS
				VAS score	0.074	0.199	-	-	NS
				tBUT	-0.125	0.025	-	-	S
				Schirmer score	-0.017	0.766	-	-	NS
				Meibomian gland dysfunction	0.033	0.613	-	-	NS
				Conjunctival staining score	0.060	0.280	-	-	NS
				Corneal staining score	0.122	0.029	-	-	S
			InflammaDry (quantitative)	OSDI score	0.037	0.539	-	-	NS
				VAS score	-0.009	0.276	-	-	NS
				tBUT	-0.015	0.293	-	-	NS
				Schirmer score	-0.019	0.748	-	-	NS
				Meibomian gland dysfunction	0.034	0.622	-	-	NS
				Conjunctival staining score	0.021	0.720	-	-	NS
				Corneal staining score	0.113	0.052	-	-	NS

1저자	출판 연도	연구대상자	중재검사	비교검사	상관관계 결과				비고
					상관계수 r (Correlations)	p-value	중재검사 (mean ± SD)	비교검사 (mean ± SD)	
Jun	2020	Dry eye	InflammaDry density (quantitative)	tear meniscus height (TMH)	0.218	0.003	-	-	S
				tear meniscus depth (TMD)	0.243	0.001	-	-	S
				tear meniscus area (TMA)	0.216	0.003	-	-	S
				OSDI	-	>0.05	-	-	NS
				VAS score	-	>0.05	-	-	NS
				tBUT	-	>0.05	-	-	NS
				conjunctival staining score	-	>0.05	-	-	NS
Schargus	2015	elderly potential DED	InflammaDry	Tear Osmolarity	0.40	0.510	-	-	NS
				MMP-9 ELISA (quantitative)	0.79	0.004	-	-	S
Gupta	2018	백내장 평가를 위해 내원한 환자	InflammaDry	Osmolarity	-	-	63.3% (76/120명)	56.7% (68/120명)	-
				Questionnaire (OSDI or SANDE)	-	-		54% (54/100명)	-
Park	2018	DED	InflammaDry (5등급)	OSDI (4등급)	-	0.049	표 3.5 참고		S
				TBUT (3등급)	-	0.001		S	
				Corneal staining score (3등급)	-	0.002		S	
				Schirmer test (3등급)	-	0.027		S	

DED, Dry eye disease; GVHD, Graft versus Host Disease; MMP, matrix metalloproteinase; NS, not significant; OSDI, ocular surface disease index; S, significant; TBUT, tear breakup time; VAS, Visual Analogue Scale

Park 등(2018)은 건성안 환자 40명(80안)을 대상으로, MMP-9와 다른 검사의 결과를 비교하였다. MMP-9 양성(red line) 결과는 미량-양성(trace positive), 약한-양성(weak positive), 양성(positive), 강한-양성(strong positive)으로 분류하여 확인하였다. MMP-9 수준(grade)이 높아질수록 안구표면질환지수(OSDI)($p=0.049$), 눈물막파괴시간(TBUT)($p=0.001$), 각막 염색점수(Corneal staining score)($p=0.002$), 쉬르머(Schirmer) 검사($p=0.027$) 결과가 좋지 않은 것으로 나타났다.

표 3.4 [Park, 2018] 상관관계 결과

		MMP-9 Grade				
		Negative (-)	Positive (+)			
			Trace	Weak	Positive	Strong
OSDI	Normal	44.40% (8/18)	13.80% (4/29)	37.50% (6/16)	0% (0/11)	0% (0/6)
	Mild	11.10% (2/18)	41.40% (12/29)	18.80% (3/16)	27.30% (3/11)	33.30% (2/6)
	Moderate	0% (0/18)	20.70% (6/29)	12.50% (2/16)	18.20% (2/11)	0% (0/6)
	Severe	44.40% (8/18)	24.10% (7/29)	31.30% (5/16)	54.50% (6/11)	66.70% (4/6)
TBUT	TBUT>10	27.80% (5/18)	17.20% (5/29)	6.30% (1/16)	0% (0/11)	0% (0/6)
	10≥TBUT>5	33.30% (6/18)	10.30% (3/29)	12.50% (2/16)	18.20% (2/11)	0% (0/6)
	5≥TBUT	38.90% (7/18)	72.40% (21/29)	81.30% (13/16)	81.80% (9/11)	100% (6/6)
Corneal staining score	0	72.20% (13/18)	51.70% (15/29)	68.80% (11/16)	27.30% (3/11)	33.30% (2/6)
	1	16.70% (3/18)	44.80% (13/29)	25.00% (4/16)	18.20% (2/11)	16.70% (1/6)
	2	11.10% (2/18)	3.40% (1/29)	6.30% (1/16)	54.50% (6/11)	50.00% (3/6)
Schirmer test (mm/5min)	Schirmer>10	38.90% (7/18)	48.30% (14/29)	43.80% (7/16)	27.30% (3/11)	0% (0/6)
	10≥Schirmer>5	50.00% (9/18)	41.40% (12/29)	31.30% (5/16)	54.50% (6/11)	50.00% (3/3)
	5≥Schirmer	11.10% (2/18)	10.30% (3/29)	25.00% (4/16)	18.20% (2/11)	50.00% (3/3)

MMP, matrix metalloproteinase; OSDI, ocular surface disease index; TBUT, tear breakup time

2.2.3 질병 경과 및 치료반응 평가

1) 질병 경과

MMP-9 간이검사(InflammaDry)를 이용하여 건성안의 경과를 관찰하고 있는 연구는 없었다.

2) 치료반응 평가

MMP-9 간이검사(InflammaDry) 결과를 바탕으로 (약물의) 치료반응을 평가하고 있는 4편의 문헌이 확인되었다.

Ryu 등(2021)은 건성안 환자(TFOS DEWS II 기준) 137명을 대상으로 MMP-9 간이검사 결과에 따른 국소 코르티코스테로이드(corticosteroids)의 단기 치료 효과를 비교하였다. 국소 코르티코스테로이드 치료는 치료 전 MMP-9 결과(양성/음성)와 상관없이 건성안 환자의 증상 및 징후의 유의한 개선을 나타냈다(각각 $p < 0.001$). 특히 치료 전후 SANDE (Symptom Assessment Questionnaire iN Dry Eye) 점수, OSS (ocular staining score) 및 증상 개선 점수(improvement score)의 변화량은 치료 전 MMP-9 양성군이 치료 전 MMP-9 음성군보다 유의하게 더 높게 나타났다(각각 $p = 0.002$, $p = 0.010$, $p = 0.011$). 해당 연구에서는 MMP-9 검사결과가 건성안에서 국소 코르티코스테로이드 치료의 신뢰할 수 있는 반응 예측인자 (response predictor) 역할을 할 수 있을 것이라고 결론 내리고 있었다.

표 3.5 [Ryu, 2021] 치료반응 평가 결과

parameters	Dry Eye						군간 △비교 p-value
	치료 전 MMP 양성(+)			치료 전 MMP 음성(-)			
	치료 전	치료 후	p-value	치료 전	치료 후	p-value	
SANDE score	80.69 ±14.27	54.32 ±20.17	<0.001	75.06 ±24.77	53.73 ±27.40	<0.001	0.002
TBUT (sec)	3.2±1.4	4.6±1.1	<0.001	2.8±1.3	4.4±1.2	<0.001	0.349
OSS	0.7±0.7	0.3±0.5	<0.001	0.4±0.5	0.2±0.5	0.032	0.010
MGD stage	1.5±0.7	0.9±0.6	<0.001	1.7±0.8	1.0±0.6	0.001	0.877
improvement score	(△1.1±0.7)		-	(△0.7±0.7)		-	0.011

mean ± SD

MMP-9, matrix metalloproteinase-9; SANDE, Symptom Assessment Questionnaire iN Dry Eye; TBUT, tear film breakup time; OSS, ocular staining score

Soifer 등(2021)은 MMP-9와 다른 검사와의 장기적인 상관관계를 확인하고 시간 경과에 따른 MMP-9 결과의 가변성을 평가하기 위하여, 건성안으로 진단된 134안(67명)을 포함하였다. 최종 시점(10.6개월 추적관찰)에서 Schirmer 검사로 측정된 눈물 생성 변화량은 초기 MMP-9 양성군이 MMP-9 음성군보다 통계적으로 유의하게 감소된 것으로 나타났다(변화량 -2.6 vs. 2.1, $p = 0.013$). 이에 따라 MMP-9 양성군은 MMP-9 음성에 비해 시간이 지남에 따라 눈물 생성 감소와 관련이 있다고 보았다.

표 3.6 [Soifer, 2021] 경과관찰 결과 - 장기적 상관관계

dry eye parameters	Dry Eye						군간 △비교 p-value
	초기 MMP-9 양성(+) 78인			초기 MMP-9 음성(-) 56인			
	초기	최종	p-value	초기	최종	p-value	
OSDI	44.58±24.1	42.34±25.7	0.561	50.48±26.9	46.44±27.5	0.713	-
Osmolarity	304.6±21.0	299.9±18.0	0.154	302.6±16.0	298.6±16.0	0.369	-
Corneal Stain	3.76±5	3.26±4	0.550	3.19±4.2	2.57±4.1	0.439	-
TBUT	5.61±3.5	4.66±3.6	0.529	4.87±2.5	4.55±2.5	0.840	-
Schirmer	7.98±7.0	5.38±5.45	0.005	8.72±6.52	10.84±7.43	0.778	0.013

mean±SD

MMP-9, matrix metalloproteinase-9; OSDI, ocular surface disease index; TBUT, tear breakup time

MMP-9 결과는 추적관찰기간 동안 일관성 있는 재현성(repeatability)을 보여주었다. 초기 MMP-9 결과는 양성 78인(58%), 음성 56인(42%)으로, 양성군에게는 항염증제 또는 인공눈물 치료를 진행하였다. 10.6개월 후, 최종 시점의 MMP-9 양성은 90인(67%)으로 증가한 반면, 음성은 44인(33%)으로 감소하였다. 이는 초기 MMP-9 양성 중 12/78인(15%)이 음성으로 바뀌고, 초기 MMP-9 음성 중 24/56인(43%)이 양성으로 바뀌었기 때문이다. 비율 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.081).

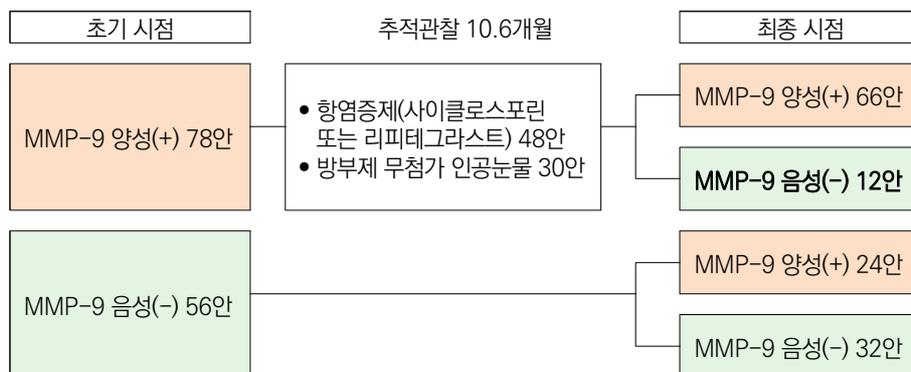


그림 3.7 [Soifer, 2021] 경과관찰 결과 - 재현성

Park 등(2018)은 국소 사이클로스포린(cyclosporine) 치료의 예후 도구로서 MMP-9 간이검사를 평가하기 위하여 건성안 환자 80안(40명)을 포함시켰으며, 치료 1개월 후 추적관찰에 성공한 60안이 최종 분석에 포함되었다. MMP-9 양성(red line) 결과는 미량-양성(trace positive), 약한-양성 (weak positive), 양성(positive), 강한-양성(strong positive)으로 분류하여 확인하였다. 치료 전 MMP-9 양성군은 국소 사이클로스포린 치료 후 MMP-9 수준이 유의하게 감소하였으나(p=0.001), 치료 전 MMP-9 음성군은 치료 후 MMP-9 수준이 오히려 증가하는 것으로 나타나(p=0.010) MMP-9 검사결과가 치료 결정과 관련된 정보를 제공할 수 있는 것으로 보였다.

표 3.7 [Park, 2018] 치료반응 평가 결과

구분	MMP-9 Grade						
	Negative (-)	Positive (+)					
		Trace	Weak	Positive	Strong		
건성안 60안	치료 전 MMP-9 양성(+) 46안	치료 전	-	16안	13안	11안	6안
		치료 후(1개월)	13안	14안	9안	10안	0안
	치료 전 MMP-9 음성(-) 14안	치료 전	14안	-	-	-	-
		치료 후(1개월)	8안	1안	5안	1안	1안

Sambursky 등(2016)은 건성안 증상이 있는 100명을 대상으로 MMP-9 검사를 수행하여 양성 60명, 음성 40명을 확인하고, MMP-9 양성에게는 사이클로스포린(cyclosporine) 또는 리피테그라스트(lifitegrast) 치료를 수행하였다. 100명 중 78명이 추적관찰에 성공하여 최종 분석에 포함되었으며 MMP-9 양성군의 80%(48/60명), MMP-9 음성 75%(30/40명)가 포함되었다. 추적관찰된 모든 연구대상자는 증상 설문(OSDI) 결과에서 최소한 완만한 증상 개선을 달성했으며, 75% 이상의 증상 개선 결과는 초기 MMP-9 양성군과 음성군 각각에서 60%, 63%로 나타났다.

표 3.8 [Sambursky, 2016] 경과관찰 결과(1)

OSDI	90일 추적관찰 성공(78명)	
	초기 시점 MMP-9 양성(+) (48명) + 사이클로스포린(리피테그라스트)	초기 MMP-9 음성(-) (30명)
≥75% 증상 개선	60% (29/48)	63% (19/30)
≥50~74% 증상 개선	25% (12/48)	23% (7/30)
≥25~49% 증상 개선	10% (5/48)	7% (2/30)
≥6~24% 증상 개선	6% (3/48)	3% (1/30)
≤5% 증상 개선	0% (0/48)	0% (0/30)

OSDI, ocular surface disease index

초기 시점의 MMP-9 양성군의 54%(26/48명)는 치료 후 90일 시점에서 MMP-9 음성으로 전환되었으며, 초기 시점의 MMP-9 음성군의 6%(2/30명)는 양성으로 전환되었다. 해당 결과를 바탕으로 증상이 있는 건성안 환자에게 기저에 염증이 있는지를 확인하는 것은 치료에 대한 환자의 반응을 예측하고 임상 관리 전략에 영향을 미칠 수 있다고 결론 내렸다.



그림 3.8 [Sambursky, 2016] 경과관찰 결과(2)

IV

결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사는 눈물 내 MMP-9 농도를 측정하여 건성안의 임상적 진단 보조 및 경과관찰을 목적으로 하는 검사방법으로, 국내에서는 신의료기술평가 후 2017년에 선별급여 80%로 등재되어 현재까지 사용되고 있다.

해당 의료기술은 내부 모니터링을 통해 발굴된 주제로, 대상선별 임상자문회의 및 우선순위의 심의에서 재평가 적합성과 필요성을 인정받아 2021년 제10차 의료기술재평가위원회(2021.10.15.)에서 의료기술재평가 대상으로 선정되었다.

건성안 의심 환자 및 건성안 환자에서 MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사의 임상적 진단 보조 및 경과관찰을 목적으로 안전성 및 효과성을 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였고, 문헌검색 결과 총 14편의 문헌이 확인되었다.

1.1 안전성

MMP-9 간이검사의 안전성 결과를 보고하고 있는 문헌은 없었으나 체외진단법으로 안전한 의료기술로 보았다.

1.2 효과성

건성안 진단을 위한 MMP-9 간이검사의 진단정확도는 5편의 문헌에서 확인되었으며, 메타분석 결과 통합민감도 0.71 (95% CI 0.55, 0.84), 통합특이도 0.96 (95% CI 0.92, 0.98), 통합AUC (area under the curve) 0.96 (95% CI 0.94, 0.97)으로 나타났다.

MMP-9 간이검사의 상관관계를 보고한 7편의 문헌이 확인되었다. 건성안 의심 및 환자에서 MMP-9 간이검사와 다른 검사와의 상관계수(r)는 안구표면질환지수(OSDI)와 0.012~0.284, 삼투압 농도(Osmolarity)와 0.121~0.4, 눈물막파괴시간(TBUT)과 -0.125~0.085, 각막 염색점수(Corneal staining score)와 0.113~0.37, 결막 염색점수(Conjunctival staining score)와 0.06~0.225, 쉬르머(Schirmer) 검사와 -0.019~0.145, 눈물띠(Tear meniscus)관련 지표와 0.216~0.243 범위 내에서 확인되었으며, MMP-9 ELISA와는 0.79로 나타났다.

MMP-9 간이검사를 이용하여 질병(건성안)의 경과를 관찰하고 있는 연구는 확인되지 않았으나, 해당 검사결과를 바탕으로 (약물의) 치료반응을 평가한 4편의 문헌이 확인되었다. 건성안 환자의 치료 후 MMP-9는 유의하게 감소하였고, 특히 치료 전 MMP-9 양성군에서 음성군보다 유의미하게 더 개선되는 것으로 나타나 해당 검사가 치료반응을 예측할 수 있는 것으로 보였다.

2. 결론

MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사 소위원회는 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다. MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사는 체외진단법으로 안전한 의료기술이며, 건성안의 진단 보조 검사로 사용하기에 진단정확도는 효과적인 수준이었다. 다른 검사와 일대일로 비교한 상관관계는 다소 낮게 나타났으나 이는 건성안이 단독 검사로 진단될 수 없는 것에 기인한 제한적인 결과이며, ELISA와의 상관관계는 높은 수준으로 나타나 분석적 성능에도 문제가 없는 것으로 확인되었다. 해당 검사를 이용하여 질병(건성안)의 경과를 확인한 근거는 확인되지 않았으나, 일부 연구에서 해당 검사결과가 (약물의) 치료반응을 예측하는 역할을 하는 것으로 나타났다.

2022년 제5차 의료기술재평가위원회(2022.5.13.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사를 건성안의 임상적 진단 보조 및 경과관찰을 목적으로 '조건부 권고함'으로 심의하였다.



1. 김은철. 안구건조증의 진단과 치료. Korean Med Assoc 2018;61(6):352-364.
2. 김해량, 이효경. 눈물 내 기질 금속단백분효소 9 농도에 따른 건성안의 임상양상 비교. 대한안과학회지 2019;60(12):1140-1147.
3. 주천기. 건성안(眼) Textbook of dry eye. 고양: 도서출판 내외학술. 2019.
4. 퀴델 홈페이지(<https://www.quidel.com/immunoassays/inflammadry>)
5. 한국보건의료연구원. 눈물의 MMP-9[면역크로마토그래피법]. 신의료기술평가보고서(2016. 2월).
6. American academy of ophthalmology. dry eye syndrome preferred practice pattern. 2018.
7. Barber L, Khodai O, Croley T, Lievens C, Montaquila S, Ziemanski J, McCart M, Lunacsek O, Burk C, Patel V. Dry eye symptoms and impact on vision-related function across International Task Force guidelines severity levels in the United States. BMC Ophthalmol. 2018;18(1):260.
8. Benitez-Del-Castillo et al. Quantification of a panel for dry-eye protein biomarkers in tears: A comparative pilot study using standard ELISA and customized microarrays. Mol Vis. 2021; 27:243-261.
9. Hyon JY, Kim HM, Lee D, Chung ES, Song JS, Choi CY, Lee J. Korean Corneal Disease Study Group. Korean guidelines for the diagnosis and management of dry eye: development and validation of clinical efficacy. The Korean Ophthalmological Society 2014;28:197-206.
10. Sambursky R, Davitt WF, Latkany R, Tauber S, Starr C, Friedberg M, Dirks MS, McDonald M. Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation to dry eye. Journal of the American Medical Association Ophthalmology 2013;131:24-28.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2021년 제10차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 10월 15일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2022년 제5차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2022년 4월 29일 ~ 5월 4일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 5월 13일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

MMP-9(편측)[일반면역검사]-간이검사의 소위원회는 안과 3인, 진단검사의학과 1인, 근거기반의학 1인, 총 5인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2022년 1월 10일
- 회의내용: 평가배경 소개 및 평가범위 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2022년 2월 24일
- 회의내용: 문헌선택결과 보고 및 자료분석 방향 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2022년 3월 31일
- 회의내용: 결과 검토 및 결론 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE® 1946~현재까지

(검색일: 2022. 1. 18.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Dry Eye Syndromes/	21,020
	2	(dry adj2 eye\$).mp.	10,973
	3	("Keratoconjunctivitis Sicca" or Xerophthalm\$ or sjogren\$).mp.	22,290
	4	or/1-3	31,269
중재	5	exp Matrix Metalloproteinase 9/	20,595
	6	("matrix metalloproteinase\$9" or MMP\$9).mp.	101,044
	7	5 or 6	101,044
대상자 & 중재	8	4 and 7	273

3.1.2 Ovid-Embase 1974 to 2022 January 14

(검색일: 2022. 1. 18.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Dry Eye Syndromes/	28,668
	2	(dry adj2 eye\$).mp.	21,060
	3	("Keratoconjunctivitis Sicca" or Xerophthalm\$ or sjogren\$).mp.	29,110
	4	or/1-3	53,531
중재	5	exp Matrix Metalloproteinase 9/	56,632
	6	("matrix metalloproteinase\$9" or MMP\$9).mp.	136,763
	7	5 or 6	148,807
대상자 & 중재	8	4 and 7	575

3.1.3 CENTRAL

(검색일: 2022. 1. 18.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	MeSH descriptor: [Dry Eye Syndromes] explode all trees	1,457
	2	(dry near/2 eye\$)	3,020
	3	("Keratoconjunctivitis Sicca" or Xerophthalm\$ or sjogren\$)	1,798
	4	#1 or #2 or #3	4,148
중재	5	MeSH descriptor: [Matrix Metalloproteinase 9] explode all trees	302
	6	"matrix metalloproteinase\$9" or MMP\$9	1,169
	7	#5 or #6	1,169
대상자 & 중재	8	#4 and #7 (Trials)	35

3.2 국내 데이터베이스

(검색일: 2022. 1. 18.)

데이터베이스	연번	검색어	검색 문헌수	비고
KoreaMed	1	(((("Dry Eye"[ALL]) OR ("Keratoconjunctivitis"[ALL]) OR ("Xerophthalm"[ALL]) OR ("sjogren"[ALL])) AND ("Matrix Metalloproteinase"[ALL]))	4	
	2	(((("Dry Eye"[ALL]) OR ("Keratoconjunctivitis"[ALL]) OR ("Xerophthalm"[ALL]) OR ("sjogren"[ALL])) AND ("MMP"[ALL]))	5	
	3	중복 제거 후 소계	6	
한국의학논문 데이터베이스 (KMbase)	1	((([ALL=Dry Eye] OR [ALL=Keratoconjunctivitis]) OR [ALL=Xerophthalm]) OR [ALL=sjogren]) AND [ALL=Matrix Metalloproteinase])	7	
	2	((([ALL=Dry Eye] OR [ALL=Keratoconjunctivitis]) OR [ALL=Xerophthalm]) OR [ALL=sjogren]) AND [ALL=MMP])	10	
	3	((([ALL=안구 건조] OR [ALL=안구건조]) OR [ALL=건성안]) AND [ALL=금속단백])	2	국내 발표논문
	4	((([ALL=안구 건조] OR [ALL=안구건조]) OR [ALL=건성안]) AND [ALL=MMP])	8	
	5	중복 제거 후 소계	12	

데이터베이스	연번	검색어	검색 문헌수	비고
한국학술정보 (KISS)	1	(전체 = Dry Eye) OR (전체 = Keratoconjunctivitis) OR (전체 = Xerophthalm) OR (전체 = sjogren) AND (전체 = Matrix Metalloproteinase)	1	학술지
	2	(전체 = Dry Eye) OR (전체 = Keratoconjunctivitis) OR (전체 = Xerophthalm) OR (전체 = sjogren) AND (전체 = MMP)	4	
	3	(전체 = 안구 건조) OR (전체 = 안구건조) OR (전체 = 건성안) AND (전체 = 금속단백)	3	
	4	(전체 = 안구 건조) OR (전체 = 안구건조) OR (전체 = 건성안) AND (전체 = MMP)	8	
	5	중복 제거 후 소계	10	
한국교육 학술정보원 (RISS)	1	(전체 : Dry Eye) OR (전체 : Keratoconjunctivitis) OR (전체 : Xerophthalm) OR (전체 : sjogren) AND (전체 : Matrix Metalloproteinase)	7	국내 학술논문
	2	(전체 : Dry Eye) OR (전체 : Keratoconjunctivitis) OR (전체 : Xerophthalm) OR (전체 : sjogren) AND (전체 : MMP)	0	
	3	(전체 : 안구 건조) OR (전체 : 안구건조) OR (전체 : 건성안) AND (전체 : 금속단백)	3	
	4	(전체 : 안구 건조) OR (전체 : 안구건조) OR (전체 : 건성안) AND (전체 : MMP)	0	
	5	중복 제거 후 소계	6	
한국과학기술 정보연구원 (NDSL)	1	(전체=Dry Eye) OR (전체=Keratoconjunctivitis) OR (전체=Xerophthalm) OR (전체=sjogren) AND (전체=Matrix Metalloproteinase)	0	국내논문
	2	(전체=Dry Eye) OR (전체=Keratoconjunctivitis) OR (전체=Xerophthalm) OR (전체=sjogren) AND (전체=MMP)	1	
	3	(전체=안구 건조) OR (전체=안구건조) OR (전체=건성안) AND (전체=금속단백)	0	
	4	(전체=안구 건조) OR (전체=안구건조) OR (전체=건성안) AND (전체=MMP)	0	
	5	중복 제거 후 소계	1	

4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비돌림위험 평가

QUADAS-2

연번(Ref ID):	
1저자(출판연도):	
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비돌림위험	
환자 선택 방법을 기술하십시오:	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비돌림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)	
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.	
비돌림위험	
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비돌림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

영역 3: 참고표준 검사	
비뚤림위험	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 4: 연구진행과 시점	
비뚤림위험	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

4.2 자료추출 양식

자료추출 진단검사평가

연번(Ref ID)																																									
1저자(출판연도)																																									
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구수행국가: 연구설계: 연구목적: 																																								
	<ul style="list-style-type: none"> 연구대상자 <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 33%;">대상자 정의</td> <td style="width: 33%;">총 대상자 수</td> <td style="width: 33%;">비고</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>	대상자 정의	총 대상자 수	비고																																					
대상자 정의	총 대상자 수	비고																																							
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> 중재검사 <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 33%;">검사방법</td> <td style="width: 33%;">기기명</td> <td style="width: 33%;">임계값</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> 비교검사 <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 33%;">검사방법</td> <td style="width: 33%;">기기명</td> <td style="width: 33%;">임계값</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> 참고표준검사 <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 33%;">검사방법</td> <td style="width: 33%;">목표질환</td> <td style="width: 33%;">진단기준</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>	검사방법	기기명	임계값				검사방법	기기명	임계값				검사방법	목표질환	진단기준																									
검사방법	기기명	임계값																																							
검사방법	기기명	임계값																																							
검사방법	목표질환	진단기준																																							
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> (변수명 기재, 예: 유효선량) - 결과 기술 																																								
	<ul style="list-style-type: none"> 진단정확도 <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">참고표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">참고표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center;">(중재 검사)</td> <td style="text-align: center;">T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="3" style="text-align: center;">(비교 검사)</td> <td style="text-align: center;">T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">총</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">총</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			참고표준검사		총			참고표준검사		총	D+	D-	D+	D-	(중재 검사)	T+				(비교 검사)	T+				T-				T-				총				총			
				참고표준검사					총			참고표준검사		총																											
		D+	D-	D+	D-																																				
(중재 검사)	T+				(비교 검사)	T+																																			
	T-					T-																																			
	총					총																																			
연구결과-효과성	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th>검사법</th> <th>Sn (%)</th> <th>Sp (%)</th> <th>ppv (%)</th> <th>npv (%)</th> <th>FP (%)</th> <th>FN (%)</th> <th>LR +</th> <th>LR -</th> <th>Accur acy* (%)</th> <th>AUC (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(중재검사)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(비교검사)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> - (필요시) 결과 기술 비교검사와의 일치도 - 결과 기술 경과관찰 관련 지표 - 결과 기술 	검사법	Sn (%)	Sp (%)	ppv (%)	npv (%)	FP (%)	FN (%)	LR +	LR -	Accur acy* (%)	AUC (95% CI)	(중재검사)											(비교검사)																	
검사법	Sn (%)	Sp (%)	ppv (%)	npv (%)	FP (%)	FN (%)	LR +	LR -	Accur acy* (%)	AUC (95% CI)																															
(중재검사)																																									
(비교검사)																																									
결론	(초록내 결론)																																								
비고	<ul style="list-style-type: none"> - Funding source 또는 COI: - 참고사항 등: 																																								

5. 최종선택문헌

※ 출판연도 내림차순

연번	1저자	제목	서지정보
1	Berchicci	Conjunctival Matrix Metalloproteinase-9 Clinical Assessment in Early Ocular Graft versus Host Disease	J Ophthalmol. 2021: 9958713.
2	Lee(이승현)	백내장수술 후 눈물 내 기질 금속단백분해효소 9 및 안구 표면 불편감의 단기 변화	J Korean Ophthalmol Soc. 2021;62(4): 463-471
3	Lee(이유현)	Association of tear matrix metalloproteinase 9 immunoassay with signs and symptoms of dry eye disease: A cross-sectional study using qualitative, semiquantitative, and quantitative strategies	PLoS One. 2021; 16(10):e0258203.
4	Ryu	Short-Term Therapeutic Effects of Topical Corticosteroids on Refractory Dry Eye Disease: Clinical Usefulness of Matrix Metalloproteinase 9 Testing as a Response Prediction Marker	Clin Ophthalmol. 2021;15:759-767.
5	Soifer	Matrix metalloproteinase 9 positivity predicts long term decreased tear production	Ocul Surf. 2021;19: 270-274.
6	Jun	Importance of tear volume for positivity of tear matrix metalloproteinase-9 immunoassay	PLoS One. 2020;15(7): e0235408.
7	Gupta	Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation	J Cataract Refract Surg. 2018;44(9): 1090-1096.
8	Park	Matrix Metalloproteinase 9 Point-of-Care Immunoassay Result Predicts Response to Topical Cyclosporine Treatment in Dry Eye Disease	Transl Vis Sci Technol. 2018;7(5):31.
9	Chan	Evaluation of point-of-care test for elevated tear matrix metalloproteinase 9 in post-LASIK dry eyes	Br J Ophthalmol. 2016;100(9):1188-91
10	Messmer	Matrix Metalloproteinase 9 Testing in Dry Eye Disease Using a Commercially Available Point-of-Care Immunoassay	Ophthalmology. 2016; 123(11):2300-2308.
11	Sambursky	Presence or absence of ocular surface inflammation directs clinical and therapeutic management of dry eye	Clin Ophthalmol. 2016;10:2337-2343
12	Schargus	Correlation of Tear Film Osmolarity and 2 Different MMP-9 Tests With Common Dry Eye Tests in a Cohort of Non-Dry Eye Patients	Cornea. 2015;34(7): 739-44.
13	Sambursky	Prospective, Multicenter, Clinical Evaluation of Point-of-Care Matrix Metalloproteinase-9 Test for Confirming Dry Eye Disease	Cornea. 2014;33(8): 812-8.
14	Sambursky	Sensitivity and Specificity of a Point-of-Care Matrix Metalloproteinase 9 Immunoassay for Diagnosing Inflammation Related to Dry Eye	JAMA Ophthalmol. 2013;131(1):24-8.

발행일 2022. 9. 30.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 979-11-92691-05-3