

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-22-001-12 (2023. 1.)



의료기술재평가보고서 2023

교감신경피부반응검사

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장
신상진 한국보건의료연구원 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

김진희 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

부담당연구원

전미혜 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-22-001)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 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황	5
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	6
1.4 국내외 임상진료지침	9
1.5 선행연구	10
2. 평가목적	12
II. 평가방법	13
1. 체계적 문헌고찰	13
1.1 개요	13
1.2 핵심질문	13
1.3 문헌검색	14
1.4 문헌선정	15
1.5 비뚤림위험 평가	16
1.6 자료추출	17
1.7 자료합성	17
2. 권고등급 제시	18
III. 평가결과	19
1. 문헌선정 결과	19
1.1 문헌선정 개요	19
1.2 선택문헌 특성	20
1.3 비뚤림위험 평가 결과	25
2. 분석결과	26
2.1 안전성	26
2.2 효과성	26
IV. 결과요약 및 결론	42
1. 평가결과 요약	42
1.1 안전성	42
1.2 효과성	42
2. 결론	43

V. 참고문헌	44
---------------	----

VI. 부록	45
--------------	----

1. 의료기술재평가위원회	45
2. 소위원회	46
3. 문헌검색현황	47
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	49
5. 최종선택문헌	52

표 차례

표 1.1	참고문헌별 자율신경검사의 적응증	2
표 1.2	교감신경피부반응검사 전국 부착방법	4
표 1.3	식품의약품안전처에 등록된 소요장비 현황	5
표 1.4	건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	5
표 1.5	교감신경피부반응검사 비급여 비용 현황	5
표 1.6	미국 행위등재(CPT) 및 일본 급여 현황	6
표 1.7	자율신경계와 연관된 임상증상	6
표 1.8	연도별 자율신경병증 환자 수 및 요양급여비용 총액	7
표 1.9	현존하는 의료기술	8
표 1.10	급여 대상 자율신경이상검사의 고시 및 비용	8
표 1.11	급여 대상 자율신경계이상검사의 이용현황	9
표 1.12	자율신경기능검사	9
표 1.13	체계적 문헌고찰 요약	10
표 1.14	일차문헌 요약	11
표 2.1	PICROST-SD 세부내용	14
표 2.2	국외 전자 데이터베이스	14
표 2.3	국내 전자 데이터베이스	15
표 2.4	선택/배제기준	16
표 2.5	QUADAS-2 평가항목	17
표 2.6	권고등급	18
표 3.1	선택문헌의 특성	21
표 3.2	안전성 결과	26
표 3.3	진단정확성 결과 요약	27
표 3.4	진단정확성	28
표 3.5	환자대조군 연구대상 특성	30
표 3.6	자율신경병증 유무별 연구결과	31
표 3.7	질환과의 관련성 결과 요약	36

그림 차례

그림 1.1	교감신경피부반응검사 방법 및 결과 예시	3
그림 1.2	자율신경병증 진단적 접근	7
그림 3.1	문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌	19
그림 3.2	비뚤림위험 평가 결과	25
그림 3.3	비뚤림위험 평가결과 요약표	25
그림 3.4	자율신경병증 유무 군간 비정상 비율 차이	31
그림 3.5	질환대조군간 비정상 비율 차이	32
그림 3.6	Matsunaga 등(1995) 연구결과	32
그림 3.7	질환 증상유무별 군간 비정상 비율 차이	33
그림 3.8	Sousa 등(2019)의 연구결과	33
그림 3.9	질환의 중증도별 군간 비정상 비율 차이	34
그림 3.10	질환의 중증도별 군간 차이(3군 이상)	34
그림 3.11	질환 세부특성별 군간 비정상 비율 차이	35
그림 3.12	Ince 등(2014)의 연구결과	35

요약문 (국문)

평가배경

교감신경피부반응검사는 자율신경계 기능장애 및 질환자를 대상으로 자율신경계기능을 평가하는 목적으로 근전도기기를 사용하여 손과 발의 미세한 땀분비를 유발하고, 피부의 전류활동을 확인하여 자율신경계 기능을 평가하는 검사이다.

교감신경피부반응검사는 2010년 등재 비급여로 고시되었으며, 이후 건강보험심사평가원 예비급여부에서 비급여의 급여화 추진을 위하여 본 검사를 포함한 자율신경계이상검사 7개 항목(교감신경피부반응검사, 자율신경계이상검사(기립성 혈압검사, 발살바법, 지속적 근긴장에 따른 혈압검사, 심박변이도검사, 피부전도반응검사), 정량적 발한 측정 반사검사)에 대한 재평가를 한국보건 의료연구원에 의뢰하였다(2022.1.). 이에 따라 2022년 제2차 의료기술재평가위원회(2022.2.18.)에서는 해당 기술들의 평가계획서 및 통합 소위원회 구성안을 심의한 후 임상적 안전성 및 효과성을 평가하였다.

평가방법

자율신경계기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 교감신경피부반응검사가 임상적으로 안전하고 효과적인지 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “통합 자율신경계 이상검사 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 신경과 3인, 내분비대사내과 2인, 순환기내과 2인, 정신건강의학과 2인, 근거기반의학 2인의 전문가 총 11인으로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 ‘자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능을 평가하기 위한 교감신경피부반응검사는 임상적으로 안전하고 효과적인가?’ 이다. 안전성은 검사 관련 이상 반응 또는 부작용, 효과성은 진단정확성, 질환과의 관련성, 의료결과의 영향으로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 위의 핵심질문을 토대로 국외 데이터베이스 3개(Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials) 및 국내 데이터베이스 5개(KoreaMed, 의학논문데이터베이스, 학술데이터베이스, 한국교육학술정보원, 사이언스온)을 이용하여 문헌을 검색하였으며, 문헌 선정기준 및 배제기준 적용을 통한 문헌선택과 자료추출, 비뮌위험 평가는 모두 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 문헌의 비뮌위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하였다. 자료분석에서 진단정확성은 대상환자 및 진단기준이 다양하고 문헌별 2X2 표 값이

추출되지 않아 질적으로 기술하였다. 질환과의 관련성은 환자대조군(질환군과 비질환군으로 구분 비교), 질환대조군(각 질환군별로 비교), 자율신경계병증 유무, 질환 세부유형별, 질환중증도별 오즈비를 이용한 숲그림으로 결과의 경향성을 확인하였다.

평가결과

체계적 문헌고찰 결과, 선택문헌은 총 46편(진단법평가연구 12편, 환자대조군연구 34편)이었으며, 안전성 및 효과성 결과로 진단정확성, 질환과의 관련성을 보고하였다.

비플립위험평가 결과 환자선택 영역에서 비플립위험은 '높음'이 93.5%, 중재검사 영역에서 비플립위험은 '불확실'이 28.3%였다. 참고표준검사 영역에서 비플립위험은 '불확실'이 56.5%, 연구진행과 시점 영역에서 '높음'은 2.2%로 평가하였다. 적용성에 우려에 대해서는 환자선택 영역에서 '불확실'이 80.4%, 중재검사 영역에서 '불확실'은 39.1%, 참고표준검사 영역에서 '높음'이 2.2%였다.

안전성

교감신경피부반응검사의 안전성은 2편에서 검사 관련 이상반응은 발생하지 않았다고 보고하였다. 이에 소위원회에서는 교감신경피부반응검사는 안전한 기술로 평가하였다.

효과성

교감신경피부반응검사의 효과성은 진단정확도와 질환과의 관련성으로 구분하였고, 의료결과의 영향을 보고한 연구는 확인되지 않았다.

교감신경피부반응검사의 진단정확성은 12편에서 보고하였다. 당뇨병 환자에서 자율신경병증 혹은 심혈관계자율신경병증의 진단정확성은 2편의 문헌에서 민감도 0.62~0.87, 특이도 0.66~0.88이었다. 심혈관계 자율신경병증의 진단정확성은 손에서 측정된 값을 기준으로 민감도 0.40, 특이도 1.00, 발에서 측정된 값을 기준으로 민감도 0.75, 특이도 0.96이었다. 소섬유신경병증을 진단정확성은 2편의 문헌에서 민감도 0.33~0.43, 특이도 0.77이었고, 다계통위축증, 진행성(일차성) 자율신경장애의 진단정확성은 민감도 0.88, 특이도 1.00이었다. 그밖에 손목터널증후군 환자에서 진단정확성은 민감도 0.34, 특이도 0.89이었다. 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증의 진단정확성은 2편의 문헌에서 민감도 0.53~0.94, 특이도 0.57~0.96이었고, 복합부위 통증증후군의 진단정확성은 2편의 문헌에서 민감도 0.13~0.83, 특이도 0.57~0.96, 마카도-조셉병의 진단정확성은 1편의 문헌에서 민감도 0.73, 특이도 0.97이었다.

질환과의 관련성은 36편에서 질환대조군에서 자율신경병증 유무별, 질환 대조군별, 질환 증상 유무별, 질환 중증도별, 질환 세부특성별 교감신경피부반응검사의 비정상 비율을 보고하였다. 연구대상자는 당뇨병환자, 파킨슨병, 복합부위통증증후군, 소섬유 신경병증, 다계통 위축증 등 다양하였다. 자율

신경병증 유무별(11편)로는 교감신경피부반응검사의 비정상 비율이 자율신경병증이 있는 군에서 유의하게 높았고, 질환대조군 간(9편)에도 교감신경피부반응검사의 군 간 비정상 비율이 유의한 차이가 없었다. 질환의 증상 유무별(6편)로는 증상이 있는 군에서 비정상 비율이 대체로 높았고, 교감신경피부반응검사의 비정상 비율은 군 간 유의한 차이가 있었다. 질환의 중증도별(5편)로는 비정상 비율의 군 간 유의한 차이가 없었고, 질환의 세부특성별(5편)로도 비정상 비율의 군 간 유의한 차이가 없었다.

이에 소위원회에서는 교감신경피부반응검사의 검사방법은 표준화되어있으나, 임상에서 많이 사용하지 않는 검사로, 다른 자율신경계 검사들과 달리 가이드라인에 언급이 없고, 자율신경계 병증을 평가하는 통합지표에도 포함되지 않는 검사라고 하였다. 하지만 교감신경피부반응검사는 비교적 저렴한 기기로 땀을 이용해 간단히 검사가 가능해 의원급 의료기관에서도 접근성이 높은 장점이 있다는 의견이 있었다. 추가로 교감신경피부반응검사는 안전한 검사이지만, 민감도가 낮아 특정 질환을 진단하는 목적보다는 스크리닝 목적으로 사용 가능하다는 의견이 있었다.

결론

통합 자율신경계이상검사 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다.

교감신경피부반응검사는 자율신경계장애 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계기능 평가목적으로 사용 시 체외에서 근전도 기기를 이용하여 수행하는 검사로 안전한 검사로 판단하였다.

교감신경피부반응검사의 효과성은 i) 교감신경피부반응검사가 임상에서 많이 활용되는 검사방법이 아니고 민감도가 낮은 부분을 고려했을 때 임상적 유용성 등의 효과성에 대한 결론을 내리기에 근거가 제한적인 기술, ii) 유용한 검사이나 단독검사로는 근거가 부족한 상태로 통합지표를 포함한 더 많은 연구가 필요한 기술, iii) 임상에서 여러 자율신경계검사를 조합하여 종합적으로 판단한다는 점을 고려했을 때 임상진단에 도움이 되는 기술 및 iv) 임상진단에 도움이 되는 기술로 판단되나 그 근거가 제한적인 기술로 전문가 간 이견이 있었다.

2023년 제1차 의료기술재평가위원회(2023.1.13.)에서는 교감신경피부반응검사에 대한 여러 전문가 간 이견을 포함한 소위원회 결론을 검토하여 다음과 같이 심의 의결하고 권고등급을 결정하였다.

교감신경피부반응검사는 체외에서 근전도 기기를 이용하여 수행하는 검사로 안전한 검사로 판단하였다. 효과성은 자율신경계 기능장애 평가시 여러 자율신경계검사들을 조합하여 종합적으로 판단한다는 점을 고려했을 때 임상진단에 도움이 되는 기술로 판단하였다.

이에 의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황이나 가치에 따라 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능 평가목적으로 사용시 교감신경피부반응검사를 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

주요어

자율신경계 질환 환자, 교감신경피부반응검사, 안전성, 효과성

Autonomic neuropathy, Sympathetic skin response, SSR, Safety, Effectiveness

알기 쉬운 의료기술재평가

교감신경피부반응검사는 안전하고 효과적인가요?

질환 및 의료기술

자율신경계는 내분비계와 더불어 심혈관, 호흡, 소화, 비뇨기 및 생식기관 등의 기능을 조절해서 외부 환경 변화에 대응하면서 우리 몸을 일정하게 유지할 수 있게 돕는 역할을 한다. 자율신경계에 문제가 생길 경우 기립성 저혈압, 실신과 같은 증상이나 다발신경병증 등의 다양한 질환이 나타날 수 있다. 원인으로서는 당뇨병, 아밀로이드증, 자가면역 질환, 암, 과도한 알코올 및 특정 약물 섭취 등이 있으며, 당뇨병 환자 10명 중 9명이 자율신경계 이상을 동반하는 것으로 알려져 있다. 진단은 전문가의 진찰 소견과 함께 여러 가지 자율신경계 기능검사를 통해 내려진다.

교감신경피부반응검사는 자율신경계 기능검사 중 하나로 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능을 평가하는 목적으로 근전도 기기를 사용하여 손과 발에서 땀을 분비하게 해, 피부의 전류활동을 확인하여 자율신경계 기능을 평가하는 검사로 현재 건강보험에서 비급여로 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자에서 교감신경피부반응검사가 안전하고 효과적인지 평가하기 위해 46편의 문헌을 검토하였다. 교감신경피부반응검사는 관련된 부작용이 발생하지 않아 안전한 기술로 평가하였다. 자율신경계 관련된 다양한 질환을 진단하는데 정확도는 일관되게 높지 않으나 자율신경계 질환이 여러 검사결과들을 종합적으로 판단되는 점을 고려할 때 임상진단에 도움이 되는 기술로 확인하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 교감신경피부반응검사가 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능평가목적으로 사용할 때 여러 검사들을 조합하여 종합적으로 판단하고 있는 점을 고려하여 ‘조건부 권고함’으로 결정하였다.

1. 평가배경

교감신경피부반응검사(Sympathetic skin response, SSR)는 비침습적으로 표면전극을 이용하여 미세한 땀분비를 유발하고, 이에 따른 피부의 전류활동을 손발에서 측정하여 자율신경계 기능평가 및 기능이상을 진단하는 검사이다.

5개의 자율신경계 이상검사(기립성 혈압검사, 발살바법, 지속적 근긴장에 따른 혈압검사, 심박변이도 검사, 피부전도반응검사)는 2006년도에 비급여로 고시되었다. 이후 2007년에 정량적 발한 축삭반사검사, 2010년에 교감신경피부반응검사가 등재 비급여로 고시되었다. 건강보험심사평가원 예비급여부에서 비급여의 급여화 추진을 위하여 상기 제시한 7개의 자율신경계이상검사에 대한 재평가를 의뢰하였다(2022.1.5.). 이에 따라 2022년 제2차 의료기술재평가위원회(2022.2.18.)에서는 안전성 및 효과성에 대해 총 11인(신경과 3인, 내분비대사내과 2인, 순환기내과 2인, 정신건강의학과 2인, 근거기반의학 2인 총 11인)으로 구성된 통합 소위원회에서 체계적 문헌고찰을 통해 평가하도록 심의하였다.

본 평가는 교감신경피부반응검사의 안전성 및 효과성에 대한 체계적 문헌고찰을 통하여 급여적용 타당성 판단 등 의사결정에 필요한 근거자료를 제시하고자 수행하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 교감신경피부반응검사

교감신경피부반응검사는 비침습적인 표면전극을 이용하여 예상하지 못한 전기자극 또는 청각, 촉각자극을 주어 미세한 땀 분비를 유발하고 이에 따른 피부 전위 변화를 손발에서 기록하여 자율신경계 기능 평가 및 말초 교감신경 활성도를 측정하는 것이 목적인 검사로, 간편하면서 비침습적인 검사라는 장점이 있다(대한신경과학회, 2017; 박기종 등, 2013; 김동수 등, 2008).

당뇨병성 다발성신경병증 및 팔목터널증후군 등의 말초신경병증 뿐만 아니라 척수손상, 뇌경색, 파킨슨병, 다발성경화증 및 근위축성축삭경화증 등의 여러 신경학적 질환에서 관련 연구가 보고되었다(김정일 등, 2003).

교감신경피부반응검사는 척수손상 환자를 대상으로 한 여러 연구에서 척추 교감신경기능과 말초교감신경 기능을 결정하는데 유용한 진단검사라고 하였다. 교감신경피부반응검사는 거짓말탐지기와 같이 감정반응

으로 발생하는 땀 반응을 기록하는데 사용되기도 한다. 하지만 교감신경피부반응검사는 개인간 변동성이 크므로 다른 검사와 함께 수행되어야 한다. 또한 다양한 연구에서 교감신경피부반응검사의 진단정확도를 보고하고 있지만, 체내 교감반사의 근본적인 중심 메커니즘은 아직 명확하게 알려지지 않아 검사를 완전히 이해하기 위한 추가적인 신경생리학적 및 신경해부학적 기초 연구가 필요하다는 연구결과가 있었다 (Buchmann et al., 2019).

1.1.2 적응증 및 검사방법

1.1.2.1 적응증

관련 참고문헌별로 제시한 자율신경검사와 교감신경피부반응검사의 적응증은 다음 <표 1.1>과 같다.

표 1.1 참고문헌별 자율신경검사의 적응증

출처	적응증														
박기종 (2013) (자율신경검사)	1) 진행성 자율신경병증 2) 기립불내성(orthostatic intolerance): 실신, 기립빈맥증후군, 기립저혈압 3) 원위부 소섬유신경병증 4) 교감신경매개성 동통 5) 자율신경부전의 경과 관찰 6) 치료에 대한 반응 평가 7) 말초신경병증자율신경과 연관된 증상이 있는 경우 8) 다한증, 무한증, 소한증														
신경학 (2017) (자율신경계와 연관된 임상증상)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>자율신경계</th> <th>임상증상</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>심혈관계</td> <td>기립저혈압, 누운자세고혈압, 불안정한 혈압, 돌발고혈압, 빈맥, 서맥</td> </tr> <tr> <td>발한운동계</td> <td>발한감소 혹은 무한증, 다한증, 미각발한(gustatory sweating), 고열, 열못견딤</td> </tr> <tr> <td>소화기계</td> <td>구강건조증, 소화불량, 위정체, 빠른비움증후군(dumping syndrome), 변비, 설사</td> </tr> <tr> <td>비뇨기계</td> <td>야뇨증, 빈뇨, 급박뇨, 잔뇨, 요실금</td> </tr> <tr> <td>생식기계</td> <td>발기부전, 사정부전, 역행사정, 지속발기증</td> </tr> <tr> <td>눈</td> <td>동공이상, 눈꺼풀처짐, 음식섭취와 연관된 비정상적 눈물분비</td> </tr> </tbody> </table>	자율신경계	임상증상	심혈관계	기립저혈압, 누운자세고혈압, 불안정한 혈압, 돌발고혈압, 빈맥, 서맥	발한운동계	발한감소 혹은 무한증, 다한증, 미각발한(gustatory sweating), 고열, 열못견딤	소화기계	구강건조증, 소화불량, 위정체, 빠른비움증후군(dumping syndrome), 변비, 설사	비뇨기계	야뇨증, 빈뇨, 급박뇨, 잔뇨, 요실금	생식기계	발기부전, 사정부전, 역행사정, 지속발기증	눈	동공이상, 눈꺼풀처짐, 음식섭취와 연관된 비정상적 눈물분비
	자율신경계	임상증상													
	심혈관계	기립저혈압, 누운자세고혈압, 불안정한 혈압, 돌발고혈압, 빈맥, 서맥													
	발한운동계	발한감소 혹은 무한증, 다한증, 미각발한(gustatory sweating), 고열, 열못견딤													
	소화기계	구강건조증, 소화불량, 위정체, 빠른비움증후군(dumping syndrome), 변비, 설사													
	비뇨기계	야뇨증, 빈뇨, 급박뇨, 잔뇨, 요실금													
	생식기계	발기부전, 사정부전, 역행사정, 지속발기증													
눈	동공이상, 눈꺼풀처짐, 음식섭취와 연관된 비정상적 눈물분비														

1.1.2.2 검사방법

자율신경피부반응검사의 검사방법은 박기종 등(2013)의 문헌에서 제시하고 있는 내용을 기술하였다.

① 검사 전 준비단계

- 검사 준비물: 전극(electrode, 신경전도검사에 사용하는 전극), 근전도 기계
- 검사 사전준비: 상지와 하지에 활동전극(active electrode)과 참고전극(reference electrode)을 각각 부착한다.
- 근전도 기계설정: ⊕ Gain: 100-500 uV, ⊖ Sweep speed: 0.5-1초, ⊕ Filter: 저 진동수(low frequency) 0.1-0.5 Hz, 고 진동수(high frequency) 500-1,000 Hz, ⊕ 자극 간격: 0.1-0.2 ms

② 검사 순서

피부 표면을 깨끗이 닦고 전극용 젤을 바른 뒤 기록 전극을 손바닥 혹은 발바닥에 부착하고 기준 전극은 각각 손등과 발등에 부착하고, 피부 온도는 32~36 °C 정도로 유지한다. 자극은 4가지로 구분할 수 있으며 상세한 내용은 아래와 같다.

- 전기자극(electronic stimulation): 상지는 팔꿈치 혹은 손목에서 피검자가 눈을 깜빡거리거나 움츠림이 있을 정도의 충분한 강도(10-30 mA)로 정중신경을 자극하고, 하지는 발목에서 후경골 신경을 상지와 비슷한 강도로 자극한다.
- 자기자극(magnetic stimulation): 두부나 경부에 자기장 자극을 가한다.
- 기타자극: 갑작스런 소리, 숨참기 등의 자극을 위의 자극과 동시에 시행하면 반응이 훨씬 커진다.
- 규칙적으로 자극을 주게 되면 환자가 습관화되어 자극에 대한 각성효과가 떨어지므로 환자가 깨어 있는 상태에서 불규칙하게 약 1분 간격(최소 30초 이상)으로 불규칙적인 자극을 4회 반복한다.

③ 측정방법 및 결과판독

잠복기(latency)는 처음 상승하는 시점, 진폭(amplitude)은 최고점과 최저점의 차이로 4회 평균값을 구하여 측정하게 되며, 결과판독에 있어서는 잠복기와 진폭의 정상범위를 적용하는 것은 논란이 있으며 주로 반응이 전혀 없을 때만 이상이 있는 것으로 판단한다.

표 1.2 교감신경피부반응검사 전극 부착방법

구분	전극위치	전극	상세위치
전극	상지	활동전극	두 번째 지간에서 2-3 cm 윗쪽의 손바닥
		참고전극	세 번째 손가락 끝마디 뼈 혹은 활동 전극과 비슷한 위치의 손
	하지	활동전극	첫 번째 지간에서 3-4 cm 윗쪽의 발바닥
		참고전극	두 번째 발가락 끝마디 뼈 혹은 활동 전극과 비슷한 위치의 발등
접지전극	-	-	자극기보다 근위부의 상지에 위치

출처: 박기중 등(2013)



출처: (왼) Emed(2016), (오) 박기중(2013)

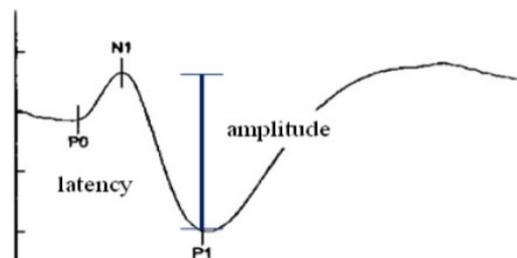


Figure 5. Sympathetic skin response. Latency: initial time to P0, Amplitude: N1-P1.

그림 1.1 교감신경피부반응검사 방법 및 결과 예시

측정 시 주의사항으로는 기침을 시키거나 커다란 소리를 갑자기 들려주는 것도 자극이 되나 피부에 전기자극을 주는 것이 가장 큰 반응을 얻을 수 있으며, 비교적 잠복기는 일정하게 측정되지만, 진폭은 검사 때마다 변화하므로 이를 비정상의 지표로 삼기 곤란한 점이 있다. 반복 자극에도 검사결과가 전혀 유발되지 않으면 비정상으로 진단할 수 있으며, 교감신경피부반응검사는 검사방법이 간단하지만, 국소 피부 상태에 따라 결과가 달라지므로 티눈이나 굳은살이 있는 부위는 피해야 한다. 또한 연령이 증가하면서 정상인에게서도 자극에 대한 검사결과가 유발되지 않을 수 있으므로 해석에 주의가 필요하다.

1.1.3 소요장비의 식품의약품안전처 허가사항

현재 식품의약품안전처에 ‘근전도계(electromyograph, 분류번호 A30010(2))’로 등록된 의료기기는 총 24건이 확인되었다(표 1.3).

표 1.3 식품의약품안전처에 등록된 소요장비 현황

연번	모델명	품목허가번호	허가일자
1	Sierra summit	수인20-4680호	2020-10-21
2	MK105	제인20-4018호	2020-01-08
3	MK102	제인19-4659호	2019-08-05
4	SEN 2001	수인19-4396호	2019-06-19
5	TVSYS-01	수인19-4025호	2019-01-10
6	Neuro-MEP-Micro	수인18-4042호	2018-01-25
7	UltraPro S100	수인17-4631호	2017-10-17
8	BioEMG III	수인16-4300호	2016-05-30
9	NeMus2	수인15-4145호	2015-11-02
10	NeMus	수인15-1400호	2015-08-03
11	Sierra summit	수인15-523호	2015-03-03
12	QEMG-4 XL	제허13-462호	2013-02-27
13	FREEEMG	수인12-1636호	2012-11-23
14	Keypoint Focus PC System	수인12-944호	2012-06-25
15	Keypoint G4 Workstation	수인12-472호	2012-03-28
16	Nicolet EDX	수인11-1072호	2011-09-15
17	Insight Discovery	수인10-398호	2010-04-28
18	8252052	수인06-1144호	2006-11-07
19	LXM3208-RF	제허06-291호	2006-04-25
20	Keypoint Workstation	수인05-896호	2005-09-23
21	Keypoint Portable	수인05-897호	2005-09-23
22	Viking select EP/EMG	수인05-505호	2005-06-04
23	Leadpoint 4	수인03-1291호	2003-11-04
24	MYTO	수허02-1189호	2002-10-30

분류번호: A30010, A30010.01(2)
 품목분류명: 근전도계(electromyograph)
 검색일: 2022.1.7.
 출처: 식품의약품안전처 의료기기통합정보시스템

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

교감신경피부반응검사는 현재 건강보험심사평가원의 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표」에서 노-681에 비급여로 등재되어 있다(표 1.4). 건강보험심사평가원에서 조회할 수 있는 고시항목 상세는 확인 할 수 없었다.

표 1.4 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류
		제3부 행위 비급여 목록 제2장 검사료 제3절 기능 검사료 【신경계기능검사】
노-681	FZ681	교감신경피부반응검사

출처: 건강보험요양급여비용, 2022년 2월판

1.2.2 국내 이용 현황

교감신경피부반응검사는 등재 비급여 항목으로 연간 행위건수는 확인되지 않으나, 비용은 평균 45,972원이었고, 최소 7천원에서 최고 25만원으로 확인되었다. 평균금액 기준으로 상급종합병원이 가장 높은 것으로 확인되었다(표 1.5).

표 1.5 교감신경피부반응검사 비급여 비용 현황

의료기관	(단위:원)			
	최저금액	평균금액	중간금액	최고금액
전체	7,000	45,972	30,300	250,000
상급종합	8,000	62,149	48,500	250,000
종합병원	7,000	37,156	30,600	176,000
병원	10,000	41,786	30,000	100,000
의원	10,000	26,213	20,000	50,000

출처: 건강보험심사평가원 비급여 정보안내

1.2.3 국외 이용 현황

미국 행위분류 코드(Current procedural terminology, CPT)에서는 교감신경피부반응검사와 관련코드 95923을 확인하였고, 일본 진료보수 산정방법 고시에서는 관련 항목이 없었다(표1.6).

표 1.6 미국 행위등재(CPT) 및 일본 급여 현황

국가	분류	내용
미국	CPT 95923	sudomotor, including 1 or more of the following: quantitative sudomotor axon reflex test (QSART). silastic sweat imprint. thermoregulatory sweat test. and changes in sympathetic skin potential
일본	진료보수 접수표	확인불가

CPT, current procedural terminology
출처: American medical association 2021

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 자율신경계 장애

자율신경계는 교감, 부교감, 장신경계로 나뉘어 신체 전반에 분포하며, 자율신경반사를 통해 혈압, 심박수, 체온, 호흡, 위장관, 방광, 성기능을 조절하여 신체 항상성을 유지하고 제어하는 역할을 한다(조은빈, 박기중, 2021; Gibbons et al., 2019). 자율신경장애의 증상은 자율신경 회로의 기능 상실, 과다활동, 또는 조절장애로 발생할 수 있으며, 설명되지 않는 기립저혈압, 실신, 수면장애, 변화된 땀 배출(땀과다증, 땀저하증), 발기부전, 변비, 다른 위장관 증상(위장 팽만감, 구역질, 섭취한 음식의 구토, 설사) 또는 방광장애(빈뇨, 배뇨지연, 요실금) 등이 나타날 수 있다(대한내과학회, 2017)(표 1.7).

표 1.7 자율신경계와 연관된 임상증상

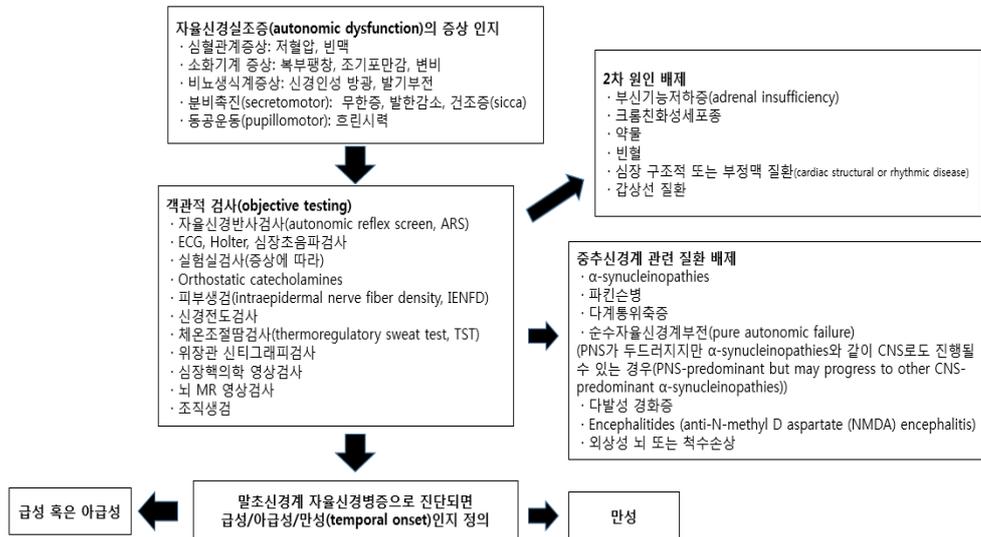
자율신경계	임상증상
심혈관계	기립저혈압, 누운자세고혈압, 불안정한 혈압, 돌발고혈압, 빈맥, 서맥
발한운동계	발한감소 혹은 무한증, 다한증, 미각발한(gustatory sweating), 골열, 열못견딤
소화기계	구강건조증, 소화불량, 위정체, 빠른비움증후군(dumping syndrome), 변비, 설사
비뇨기계	야뇨증, 빈뇨, 급박뇨, 잔뇨, 요실금
생식기계	발기부전, 사정부전, 역행사정, 지속발기증
눈	동공이상, 눈꺼풀처짐, 음식섭취와 연관된 비정상적 눈물분비

출처: 대한신경과학회. 2017.

자율신경계 장애는 중추신경계 또는 말초신경계의 문제로 발생하며 임상적으로는 크게 뇌침범이 동반된 자율신경 질환, 척수 침범이 동반된 자율신경질환 및 자율신경병으로 나눌 수 있다(대한내과학회, 2017). 임상적 평가를 할 때 중추신경계 징후의 유무, 감각 또는 운동다발신경병과의 연관성, 내과적 질환, 약물 복용 및 가족력을 중요하게 고려하면서 자율신경계 기능이상을 일차로 확인하고 혈액검사나 장비를 이용한 자율신경기능검사를 한다(대한신경과학회, 2017; 대한내과학회, 2017).

자율신경기능검사를 하기 전에 자율신경계 이상증상을 선별할 때 병력(자가면역 질환, 암 또는 유전 질환)이나 가족력과 함께 자율신경계 증상을 유발할 수 있는 약물 및 보조제를 검토해야 한다. 또한 갈색 세포종, 부신 기능 부전, 갑상선 장애, 빈혈 또는 구조적 심장 질환과 같이 2차적 원인이 될 수 있는 질환을

배제하는 것이 필요하며, 증상에 따라 혈청 및 소변 카테콜아민, 혈청 코르티솔, 일반혈액검사, 심전도검사, 심장초음파, 홀터 모니터 평가가 포함되어 검사가 이루어질 수 있다(Kaur et al., 2021)(그림 1.2).



출처: Kaur et al., 2021, 그림 재인용

그림 1.2 자율신경병증 진단적 접근

보건의료빅데이터개방시스템에서 검사의 대상질환인 자율신경계통의 기타장애, 자율신경계통의 상세불명 장애, 신경학적 합병증을 동반한 1형 및 2형 당뇨병에 대한 질병코드로 검색한 결과, 2017년부터 2021년까지 환자수 및 요양급여비용 총액은 꾸준히 증가하였다(표 1.8).

표 1.8 연도별 자율신경병증 환자 수 및 요양급여비용 총액

질병코드	구분	2017	2018	2019	2020	2021
G908	환자수(명)	1,304	1,460	1,856	2,780	3,242
	요양급여비용 총액(천원)	252,752	374,645	532,828	684,676	858,410
G909	환자수(명)	9,199	9,827	10,981	12,365	15,871
	요양급여비용 총액(천원)	757,175	897,499	1,180,134	1,595,220	2,343,345
E104	환자수(명)	11,179	6,988	5,415	4,954	4,811
	요양급여비용 총액(천원)	4,350,191	3,000,694	2,401,815	1,911,829	2,102,458
E114	환자수(명)	274,733	293,617	301,748	305,537	307,893
	요양급여비용 총액(천원)	63,316,452	69,963,458	72,661,248	72,768,621	75,129,087

G908: 자율신경계통의 기타장애

G909: 자율신경계통의 상세불명 장애

E104: 신경학적 합병증을 동반한 1형 당뇨병

E114: 신경학적 합병증을 동반한 2형 당뇨병

출처: 보건의료빅데이터개방시스템(진료 세분류(4단 상병) 통계, 심사년도 기준, 22.3.12. 접속

1.3.2 자율신경 기능검사

현재 건강보험요양급여목록에 등재되어 있는 자율신경계 이상을 확인하고 진단하는 신경계 기능 검사는 '정량적 발한 축삭 반사검사'와 자율신경계이상검사 항목으로 '기립성 혈압검사', '발살바법', '지속적 근긴장에 따른 혈압검사', 심박변이도검사', '피부전도반응검사'가 비급여로 등재되어 있다(표1.9).

표 1.9 현존하는 의료기술

분류번호	코드	분류	점수
		제1편 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수 제2부 행위 급여·상대가치점수 및 산정지침 제2장 검사료 [순환기 기능 검사]	
나-728		자율신경계이상검사 Autonomic Nervous System Function Test	
	E7281	가. 기립경사테이블검사 Tilt Table Test	536.47
	E7282	나. 심호흡시의 심박동검사 Heart Rate Response to Deep Breathing	259.68
		제3부 행위 비급여 목록 제3절 기능 검사료 【신경계기능검사】	
노-681	FZ681	교감신경피부반응검사	
노-709	FZ709	정량적 발한 축삭 반사검사 Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test	
너-689		자율신경계이상검사 Autonomic Nervous System Function Test	
	FY891	가. 기립성혈압검사 Orthostatic Blood Pressure Test	
	FY892	나. 발살바법 Valsalva Maneuver	
	FY893	다. 지속적 근긴장에 따른 혈압검사	
	FY894	라. 심박변이도검사 Heart Rate Variability Test	
	FY895	마. 피부전도반응검사 Skin Conduction Test	

출처: 건강보험요양급여비용(2022.2.)

자율신경계이상검사 중 자율신경계이상검사 중 급여항목으로 등재되어있는 기립경사테이블검사 및 심호흡시의 심박동검사의 병원기준 단가는 기립경사테이블검사 42,760원, 심호흡시 심박동검사 20,700원이었고(표 1.10), 2018년부터 2021년까지 환자수, 총사용량 및 진료금액은 매해 증가하는 추세였다(표 1.11).

표 1.10 급여 대상 자율신경계이상검사의 고시 및 비용

기술명	기립경사테이블검사	심호흡시의 심박동검사
보험분류번호	나728가	나728나
보험EDI코드	E7281	E7282
급여여부	급여	급여
상대가치점수	536.47점	259.68점
진료비용원가	49,410원(의원) 42,760원(병원)	23,920원(의원) 20,700원(병원)

출처: 요양기관업무포털, 심사기준 종합서비스, 행위, 수가정보, 2023.4.24.검색

표 1.11 급여 대상 자율신경계 이상검사의 이용현황

코드	기술명	구분	2018년	2019년	2020년	2021년
E7281	기립경사테이블검사	환자수, 명	36,282	41,823	49,142	61,112
		총사용량, 회	37,488	43,491	51,852	64,410
		진료금액, 천원	2,024,907	2,298,331	2,652,969	3,346,379
E7282	심호흡시의 심박동 검사	환자수, 명	37,494	52,114	67,053	91,486
		총사용량, 회	39,074	55,214	71,522	97,479
		진료금액, 천원	798,939	1,236,049	1,772,337	2,502,357

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템, 진료행위(검사/수술등) 통계, 심사년도 기준, 2023.4.24.검색

1.4 국내외 임상진료지침

국내 신경학 교과서 제3판(2017)에서는 교감신경피부반응검사는 자율신경계 기능검사 중 하나로 기술되어 있다. 심리적 각성 자극에 의한 교감신경활성을 통해 땀 분비를 유도하는 검사로, 예상치 못한 강한 전기 자극 또는 청각, 촉각 자극을 주어 땀 분비에 의한 피부의 전류활동을 손발에서 기록하는 것으로, 쉽게 검사할 수 있지만 재현가능성이 낮아 자극할 때 마다 반응이 다르게 나타나기 때문에 임상적으로 사용하기에는 제한점이 있다고 기술되어 있다(대한신경과학회, 2017).

표 1.12 자율신경기능검사

검사	자극	구심성경로	원심성경로	정상반응	비정상반응
교감신경피부반응검사(SSR)	대개 전기자극	몸 감각계 및 기타경로	교감(콜린성)	피부전위	무전위
체온조절땀분비검사(TST)	중심체온상승	다양	교감(콜린성)	광범위 발한	무반응
정량적 발한 축삭 반사검사(QSART)	축삭 (아세틸콜린 이온 삼투요법에 의해)	땀분비 축삭 (역방향)	교감(콜린성)	국소발한	무반응
땀각인검사 또는 실리콘각인검사(SIT)	땀샘 (아세틸콜린 이온 삼투요법에 의해)	없음	교감(콜린성)	땀방울	무반응

SSR, sympathetic skin response,; TST, thermoregulatory sweat test; QSART, quantitative sudomotor axon reflex test; SIT, sweat imprint test or the silastic imprint test.

출처: 대한신경과학회(2017)

미국 자율신경학회(American Autonomic Society, AAS), 미국 신경학회(American Academy of Neurology, AAN), 국제임상신경생리학회(International federation of Clinical Neurophysiology, IFCN)에서 공동 발표한 자율신경계 전기진단평가(Cheshire et al., 2021)에 따르면 땀샘운동성(Sudomotor) 기능을 검사하는 검사로 정량적발한축삭검사, 체온조절 땀 검사(Thermoregulatory

sweat test)와 함께 교감신경피부반응검사가 제시되어 있다. 교감신경피부반응검사는 손바닥과 발바닥에서 유도된 땀과 관련된 전기적 전위의 순간적인 변화를 평가하는 것이다. 이때 검사반응은 심리적 혹은 국소적인 자극에 의해 유발될 수 있으며, 이때 반응은 체온조절이 아닌 정서적으로 활성화되기 때문에 매우 가변적이며, 땀샘운동성 신경장애 진단에서 민감도와 특이도가 매우 제한적이라고 보고하였다.

1.5 선행 연구

1.5.1 체계적 문헌고찰

Margaritella 등(2018)은 다발성경화증 환자와 건강대조군을 대상으로 교감신경피부반응검사의 효과성을 평가하기 위해 대해 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하였다. 총 13편의 문헌이 포함되었고, 건강군 (331명)에서는 검사결과 사지에서 모두 반응이 있었고, 환자군 (415명)의 34%에서는 적어도 하나의 하지에서 반응이 없었으며, 연구 전반에 걸쳐 이질성이 높았다고 보고하였다(95% CI 0.22, 0.47, $I^2=90.3\%$). 또한 교감신경피부반응검사의 잠복기(Latency) 결과를 메타분석 한 결과 환자군과 건강군의 상지 및 하지에서 유의한 감소를 확인하였다고 보고하였다(통합 평균 차이, 상지: 0.19 ms (95% CI 0.12, 0.27), 하지: 0.35 ms (95% CI 0.19, 0.51)). 건강대조군의 95% CI 상한 값을 교감신경피부 반응검사의 잠복기(latency) 임계치로 설정한 뒤 새롭게 데이터를 검증한 결과, 하지 잠복기 임계값 1.964초를 기준으로 민감도 0.86, 특이도 0.67으로, 본 문헌에서 다발성경화증에서 교감신경피부 반응검사는 유용한 검사라고 보고하였다.

표 1.13 체계적 문헌고찰 요약

제목		Sympathetic skin response in multiple sclerosis: a meta-analysis of case-control studies
제1저자(연도)	Margaritella(2018)	
국가	이탈리아	
평가목적	다발성경화증(MS)환자에서 교감신경피부반응검사(SSR)이 유용한지 확인하고자 함. 지난 20년간 사용되어왔으나, 연구결과의 이질성이 크다는 의견이 있었음. 환자대조군 연구를 대상으로 메타분석을 통해 연구의 일관성을 파악하고, 이질성의 원인을 조사하기 위함	
연구방법	체계적문헌고찰, 메타분석	
선택문헌	13편 문헌(환자군 415명, 대조군 331명)	

- 환자군 34%에서는 SSR 결과가 적어도 하지 하나에서는 나타나지 않음
- 연구의 이질성은 높게 나타남($I^2=90.3\%$)
- 결론: 다발성경화증에서 교감신경피부반응검사는 유용한 검사임

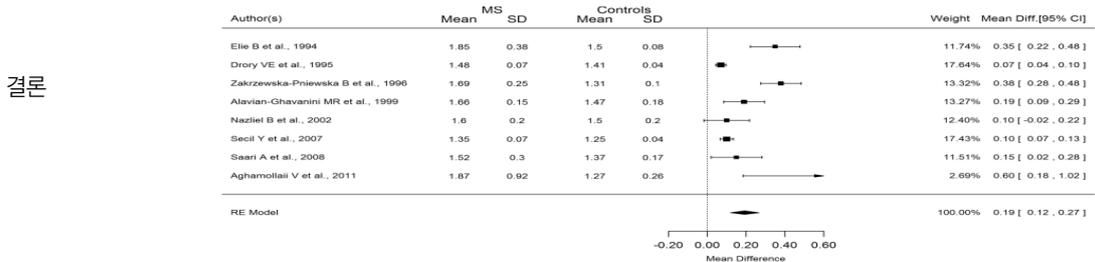


Fig. 3 Forest plot describing the mean difference between MS patients and controls' SSR upper limb latency

1.5.2 일차 문헌

Badry 등(2018)은 전신경화증과 류마티스 관절염환자를 대상으로 교감신경피부반응검사를 통해 자율신경기능장애를 평가한 결과를 보고하였다. 전신경화증 환자 21명, 류마티스 관절염 환자 39명, 건강대조군 60명을 대상으로 교감신경피부반응검사를 하였고, 그 결과 두 환자군 모두 대조군에 비해 현저하게 지연된 잠복기(Latency) 시간과 감소된 진폭(Amplitude)을 보였으며, 류마티스 관절염 환자 보다 전신경화증 환자에서 유의하게 지연되는 결과를 나타냈다. 본 연구의 결과에서는 류마티스 관절염 환자 보다 전신경화증 환자에서 자율신경장애 특징을 가지고 있다고 보고했다.

Kim 등(2015)은 복합부위통증증후군 환자를 대상으로 교감신경피부반응검사의 진단정확도를 확인했다. 13명의 심각한 사지 통증환자를 모집하였고, 이 중 6명이 복합부위통증증후군이였다. 교감신경피부반응검사는 손과 발에서 지연이 발생했을 때 비정상적으로 간주하였으며, 6명의 복합부위통증증후군 환자중에 5명에서 교감신경피부반응검사를 통한 진단결과는 민감도가 83%, 특이도 57%로 나타났다. 본 연구결과 교감신경피부반응검사는 복합부위통증증후군을 진단하는데 도움이 될 수 있다고 보고하였다.

표 1.14 일차문헌 요약

제목	Sympathetic skin response in patients with systemic sclerosis and rheumatoid arthritis				
제1저자(연도)	Badry (2018)				
국가	이집트				
평가목적	전신경화증(systemic sclerosis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)환자를 대상으로 SSR검사를 통한 자율신경기능장애 평가				
연구방법	환자대조군 연구(전신경화증 환자 21명, 류마티스 관절염 환자 39명, 건강대조군 60명)				
결론	Table 3 Average values of SSR in the three groups (control group, SSc group, and RA group)				
		Control group (I) (N=60)	SSc group (II) (N=21)	RA group (III) (N=39)	Overall P value
	Average latency of SSR (ms)	1545 ± 132	1890 ± 153	1722 ± 121	0.03*
	Average amplitude of SSR (mv)	2.77 ± 1.4	1.21 ± 0.7	1.71 ± 0.11	0.04*
Post hoc test	(I) vs (II) 0.04*	(II) vs (III) 0.02*	(III) vs (I) 0.05*		
SSR sympathetic skin response, SSc systemic sclerosis, RA rheumatoid arthritis *Statistically significant					
- 전신경화증 환자에서 유의하게 잠복기 시간과 진폭이 지연되는 결과를 보고하여, 더 영향을 미칠 수 있다고 결론 지음					
제목	Predictive Value of Sympathetic Skin Response in Diagnosing Complex Regional Pain Syndrome: A Case-Control Study				
제1저자(연도)	Kim (2015)				
국가	한국				
평가목적	복합부위통증증후군의 진단을 위해 SSR 검사로 예측값을 알아봄				
연구방법	환자대조군 연구(상하지 심각한 통증이 있는 환자 13명)				
결론	- 민감도: 83%, 특이도 58%				
	- 결론: 전신경화증 환자에서 유의하게 잠복기 시간과 진폭이 지연되는 결과를 보고하여, 더 영향을 미칠 수 있음				

2. 평가목적

본 평가는 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계기능 평가목적으로 교감신경피부반응검사의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거를 제공하고 의료기술의 적정사용 등 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

교감신경피부반응검사의 재평가는 체계적 문헌고찰을 통해 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거를 평가하였으며, 모든 평가방법은 소위원회의 논의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

핵심질문은 다음과 같다.

- 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능을 평가하기 위한 교감신경피부반응검사는 임상적으로 안전하고 효과적인가?

핵심질문의 각 구성요소를 정하는데 있어 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 본 검사가 자율신경계병증이 동반되는지 여부를 확인하거나 질환의 경과관찰을 확인하는데 사용될 수 있는 점을 고려하여 대상질환은 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자로, 평가목적은 자율신경계 기능을 평가하는 것으로 하였다.

둘째, 자율신경계검사들은 각각의 결과가 의미하는 부분이 달라 환자의 상태 및 질병정도에 따라 결과가 상이할 수 있으므로 검사들간의 상관관계 또는 검사들간 관련성은 결론 도출에 영향을 미치지 못할 것으로 판단하였다. 이에 따라 비교검사를 별도로 설정하지 않았고, 결과변수에서도 비교검사와의 상관성 또는 관련성은 제외하였다.

셋째, 환자대조군 연구 설계(2상 이상)에서 교감신경피부반응검사의 비정상 비율 결과를 통해 특정 질환에서 자율신경계 기능장애가 더 동반되는지를 확인하고자 질환과의 관련성을 결과지표에 포함하였다.

넷째, 증례연구(4명 이상) 중 교감신경피부반응검사의 결과로 인해 치료방향이 달라지는 등 의료결과가 있는지 확인하기 위해 의료결과의 영향을 결과지표에 포함하였다.

상기 핵심질문의 각 구성 요소에 대한 PICROST-SD의 세부사항은 <표 2.1>과 같다.

표 2.1 PICROST-SD 세부내용

구분	세부내용	
Patients (대상 환자)	자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자	
Index test (중재검사)	교감신경피부반응검사	
Reference standard (참고표준검사)	임상진단	
Outcomes(결과변수)	〈 안전성 〉 검사 관련 이상반응 또는 부작용	〈 효과성 〉 진단정확성 질환상과의 관련성 의료결과에의 영향
Setting (연구환경)	제한하지 않음	
Time (추적기간)	제한하지 않음	
Study design (연구유형)	- 증례연구(4명이상)*, 진단법평가연구, 환자대조군 연구(2상연구이상)	

*증례연구 중 의료결과에의 영향(검사결과로 인해 치료방향이 달라지는 등의 의료결과가 포함)을 제시한 연구만 포함

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국내 문헌검색은 5개 검색엔진을 이용하였다(표 2.2).

표 2.2 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	http://www.thecochranelibrary.com

1.3.2 국내

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.3).

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
사이언스온(SCIENCE ON)	https://scienceon.kisti.re.kr/

1.3.3 검색전략

사전검색을 통해 주요 개념어와 관련 용어를 파악하였다. 국외 검색원 Ovid- MEDLINE에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다.

국내 검색원의 경우 국외 검색 시 사용한 검색 전략을 기본으로 하되 논리연산자나 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정하고 간소화하여 사용하였다. 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다.

최종 검색일은 2022년 5월 3일이었으며, 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

1.3.4 검색기간 및 출판언어

문헌검색은 연도를 제한하지 않고 수행하였으며, 한국어 및 영어로 출판된 문헌으로 제한하여 확인하였다.

1.4 문헌선정

문헌의 선택배제는 선택/배제 기준에 의거하여 진행하였다. 검색된 문헌에 대하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행 후, 의견 합의를 통하여 문헌을 최종 선택하였으며, 이러한 과정에서 평가자 간 의견의 불일치가 있을 경우 소위원회 논의를 통하여 최종 선택배제여부를 결정하였다. 문헌선정 과정은 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) 흐름도로 제시하였다.

선택배제 과정 진행과 관련하여 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 검사결과로 인해 치료방향이 달라지는 등 의료결과의 영향으로 분류될 수 있는 내용을 포함한 증례연구(4명 이상)는 포함하되, 증례연구 유형이면서 의료결과의 영향과 관련된 내용을 보고하지 않은 연구는 적절한 의료결과를 하나 이상 보고하지 않은 연구로 분류하고 배제하였다.

둘째, 질환과의 관련성을 확인하기 위해 환자대조군 연구를 포함하되, 각 군의 비정상 비율을 비교한 2상 연구결과만 포함하였다. 다만 환자대조군의 연구 중 건강대조군과의 2군 비교결과(각 군별 비정상 비율 비교)만 제시한 연구의 경우 본 검사 적응증이 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자임을 고려

했을 때 질환과의 관련성을 보여주기에 부적절하다는 소위원회 논의에 따라 해당 연구는 건강대조군과 비교한 연구로 배제하였다.

셋째, 연구대상은 자율신경병증이 동반된다고 잘 알려진 질환을 중심으로 선택하였으며, 해당 질환에 포함되지 않을 경우 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 수행하지 않은 연구로 배제하였다.

자세한 문헌 선택/배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 선택/배제기준

선택기준(Inclusion criteria)	배제기준(Exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> - 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 한 연구 - 교감신경피부반응검사를 수행한 연구 - 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구 	<ul style="list-style-type: none"> - 동물연구 또는 전임상연구 - 원저가 아닌 연구(종설, letter, comment 등) - 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 - 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우) - 원문 확보 불가 - 증례보고(4인 이하) - 중복출반된 연구 - 환자대조군 연구 중 건강대조군과 비교한 연구(2상 이하 연구)

1.5 비뚤림위험 평가

비뚤림 위험평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하고, 의견불일치 시 논의를 통해 조정하였다. 진단정확성(민감도, 특이도 등)을 보고한 연구는 진단법평가 문헌으로 분류하고 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)로 비뚤림위험을 평가하였다. 그 외 환자대조군 연구는 각 군별로 교감신경피부반응검사의 비정상 비율을 비교하여 교감신경피부반응검사의 진단적 가치를 평가한 연구로 판단하고 QUADAS-2를 사용하여 비뚤림위험을 평가하였다.

비뚤림 위험 평가시 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 진단법평가연구에서 연구대상에 건강대조군이 포함된 경우는 환자선택 영역에서의 비뚤림위험을 ‘높음’으로 평가하였으며, 그 외에 질환 대조군이 포함된 경우는 대상 질환이 자율신경계평가가 필요한 경우로 판단되지만 후향적으로 평가한 것으로 고려해서 ‘불확실’로 평가하였다.

둘째, 중재검사 영역에서 임계값에 대해 구체적 수치를 제시하지 않은 경우는 비뚤림위험을 ‘높음’으로 평가하였다.

셋째, 참고표준검사 영역에서 환자대조군 연구의 경우 특정 질환에서 자율신경계병증 비율이 더 높을 것이라는 가정에 연구설계를 한 것이라면 환자대조군 간 비정상 비율을 비교하는 것이 의미가 있을 수 있겠으나, 별도의 자율신경계병증에 대한 참고표준기준 설정 없이 특정질환에서의 비정상비율을 단순 비교한 결과의 해석에 제한이 있으므로 ‘불확실’로 평가하였다.

넷째, 연구진행과 시점 영역에서 등록시점의 환자수와 검사수행한 환자수가 맞지 않을 경우(20% 이상 차이가 날 경우) ‘높음’으로 평가하였다.

QUADAS-2 도구는 총 4개의 영역 총 11개의 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 ‘낮음/높음/불확실’ 3가지 형태로 평가한다. QUADAS-2 평가결과 ‘낮음’이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단하였다. 문항은 환자 선택, 중재검사, 참고표준검사, 연구진행과 시점 영역에서 나타날 수 있는 비뚤림 위험을 고려하여 평가를 진행하였다. 각 영역에 따른 세부 질문항목은 <표 2.5>와 같으며, 평가도구는 [부록 4]에 제시하였다.

표 2.5 QUADAS-2 평가항목

비뚤림 유형	QUADAS-2 평가항목	평가 결과
환자선택 (Patient Selection)	대상군은 연속적/무작위 표본 있었는가?	낮음 / 불확실 / 높음
	환자-대조군 설계를 피하였는가?	
	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	
중재검사 (Index Test)	중재검사는 참고표준검사결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
	임계치 사용시, 사전 명시하고 있는가?	
참고표준검사 (Reference Standard)	참고표준검사는 대상 질병상태를 정확히 구분하고 있는가?	
	참고표준검사결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
연구진행과 시점 (Flow and Timing)	중재검사와 참고표준검사 사이 적절한 시간 간격이 있었는가?	
	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	
	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	
	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	

출처 : 박동아 등 2014

1.6 자료추출

자료추출은 사전에 정해진 서식을 활용하여 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 오류가 있는지 확인하는 방식으로 진행하였다. 주요 자료추출 내용으로 연구설계, 연구대상, 중재검사 및 임계값, 안전성 결과, 효과성 결과 등을 포함하였다. 자료추출 양식은 <부록 4>에 제시하였다.

1.7 자료합성

자료합성은 각 그룹별 비정상 비율에 대한 이분형 변수에 대해 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석 하였으며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다. 자료합성시 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 진단정확성은 연구별로 대상환자 및 진단기준이 다양하고 문헌별로 2×2 표 값이 추출되지 않아, 자율신경계 질환 진단 및 질환감별목적으로 구분하여 질적 기술하였다.

둘째, 질환과의 관련성은 환자대조군(환자군과 해당 질환이 없는 그룹군으로 구분하여 분석한 연구), 질환대조군(각각 다른 질환군끼리 비교한 경우), 자율신경계병증 유무, 질환 세부유형별, 질환중증도별 교감신경피부반응검사의 비정상 비율을 비교한 결과로 구분하였고, 통합 오즈비(odds

ratio, OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, 이하 CI) 혹은 통합 비율을 이용한 숲그림을 통해 결과의 경향성을 확인하였다.

셋째, 숲그림은 2군 비교는 Review Manager 5.4.1, 3군 이상 비교는 R 4.2.1을 이용하였다.

2. 권고등급제시

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 <표 2.6>과 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.6 권고등급

권고등급	설명
권고함 (Recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려 하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료 기술의 사용을 권고함
조건부 권고함 (Conditionally Recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건하 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음 (Not recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분 (Insufficient)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의하여 결정문에 기술할 수 있음

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 2,390편이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 979편을 제외한 1,411편을 대상으로 문헌 선택/배제를 하였다.

중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 관련 있는 599편의 문헌을 1차 선별하였다. 이에 대해 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 46편의 문헌을 선택하였다(국외 43편, 국내 3편). 본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 출판연도 순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 [별첨 2]에 기술하였다.

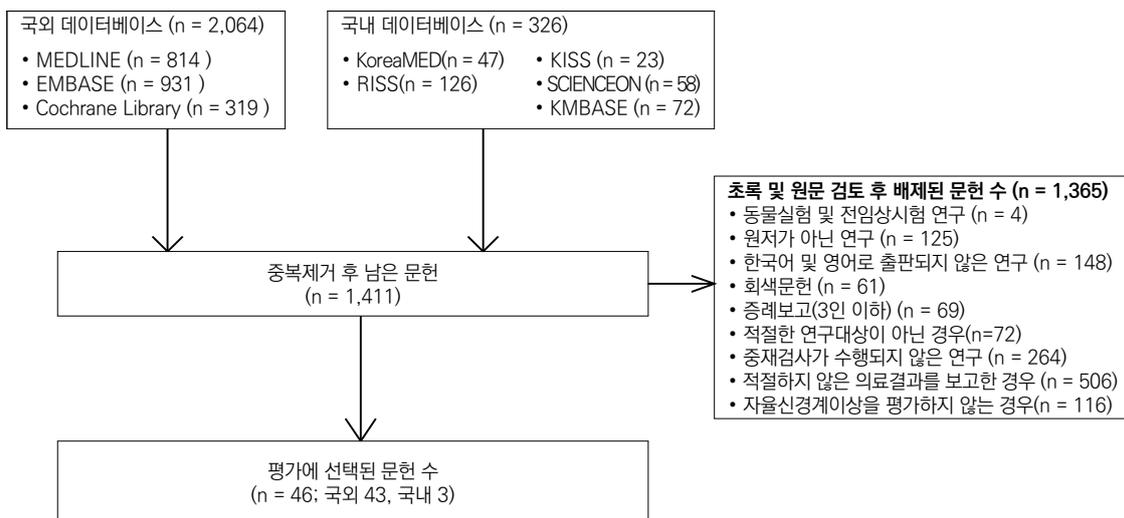


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌

1.2 선택문헌 특성

최종 선택 문헌은 총 46편으로 연구유형별로는 진단법평가연구 12편, 환자대조군 연구 34편이었다.

연구국가별로는 터키가 5편으로 가장 많았고, 한국, 프랑스 일본, 미국, 포르투갈은 각 4편씩이었다. 독일에서는 3편, 인도, 이탈리아, 캐나다, 스위스, 대만은 각 2편, 싱가포르, 중국, 그리스, 폴란드, 이집트, 스페인, 사우디아라비아, 리투아니아에서는 각 1편씩 확인되었다.

출판연도별로는 1990년부터 1999년까지는 16편, 2000년부터 2010년까지는 12편, 2011년부터 2021년까지는 18편이 보고되었다.

연구대상자 수는 최소 3명부터 최대 857명으로 총 연구대상자는 4,207명이었다.

진단법평가연구 12편에서는 당뇨병 관련 자율신경병증(Diabetic cardiac autonomic neuropathy, DCAN)을 진단하거나, 복합부위통증증후군(Complex regional pain syndrome, CRPS), 소섬유 신경병증(Small fiber neuropathy, SFN), 가족성 아밀로이드 다발신경병증(Familial amyloid polyneuropathy, FAP) 을 감별하는 것을 목적으로 하는 문헌이 있었다.

환자대조군 연구에서는 각 그룹간 교감신경피부반응검사의 비정상 비율을 비교한 연구결과로 환자대조군 또는 질환 대조군간, 자율신경병증 유무별 혹은 질환 및 증상의 유무간, 질환의 중증도별 혹은 질환 세부군 별로 비교한 문헌이었다.

선택문헌 특성은 <표 3.1>과 같다.

표 3.1 선택문헌 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	연구 국가	대상자 질환	연구대상자 수(n)			평균연령 (세)	성별(남/여) (n)	연구결과
					Total	I	C			
1	Lin (2021)	진단법평가연구	중국	I: 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증 있음(DCAN+) C: 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증 없음(DCAN-)	134	42	92	I: 63.8 C: 55.3	I: 30/12 C: 48/44	진단정확도
2	Lee (2021)	진단법평가연구	한국	I: 복합부위통증증후군(CRPS)환자(type I/II) C: 비-CRPS환자(의심환자)	247	199 (146/53)	48	I: 43(42/46) C: 43	I: 62.8% C: 45.8%	진단정확도, 질환과의 관련성
3	Lefaucheur (2015)	진단법평가연구	프랑스	I: 소섬유 신경병증(SFN) 확진군 C: 소섬유 신경병증(SFN) 의심군	87	33	54	55.3	32/55	진단정확도, 질환과의 관련성
4	Conceicao (2014)	진단법평가연구	포르투갈	I: 증상없는 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신 경병증(TTR-FAP)변이/초기증상 TTR-FAP 변이 C: 건강대조군	96	32/31	33	I: 43.1/37.1 C: 35.1	(여성비중) 71.9%/67.7%/72.7%	진단정확도, 안전성
5	Al-Moallem (2008)	진단법평가연구	사우디 아라비아	I: 당뇨병 + 말초신경병증(PN)/ 말초신경병증+ 자율 신경병증(PNAN) C: 건강대조군	68	50 (PNAN: 16)	18	I: 46.9 C: 41.4	I: 30/20 C: 10/8	진단정확도, 질환과의 관련성
6	Teoh (2008)	진단법평가연구	싱가포르	소섬유 신경병증(SFN)	21	21		55	(여성) 14	진단정확도
7	Spitzer (1997)	진단법평가연구	독일	I: 심혈관자율신경병증(CAN)(있음/없음) C: 대조군	63	20/23	20	I: 57.5/56 C: 52.5	-	진단정확도
8	Kim (2015)	진단법평가연구	한국	복합부위통증증후군(CRPS) type I, II/타박상/ 관절염/섬유근육통	13	13	-	51.2	8/5	진단정확도
9	Conceicao (2008)	진단법평가연구	포르투갈	I: 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 제1형환자(Group 1,2) C: 건강대조군(Group 3)	157	81 (58/23)	76	I: 37(35.4/39.4) C: 39.7	Group1: 20/38 Group2: 16/7 Group3: 21/55	진단정확도
10	Yeh (2005)	진단법평가연구	대만	I: 마카도-조셉병(MJD) C: 건강대조군	49	15	34	I: 40.2 C: 39.7	I: 4/7 C: 15/19	진단정확도
11	Ravits (1996)	진단법평가연구	미국	I: 다계통위축증(MSA)/일차성자율신경계부전(PAF) C: 건강대조군	34	17 (10/7)	17	I: 61/60 C: 57	I: (7/3), (1/6) C: 6/11	진단정확도
12	Verghese (2000)	진단법평가연구	미국	I: 손목터널증후군 + 자율신경병증 있음 C: 손목터널증후군 + 자율신경병증 없음	139	76	63	I: 49 C: 50.8	I: 7/69 C: 18/45	진단정확도, 질환과의 관련성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	연구 국가	대상자 질환	연구대상자 수(n)			평균연령 (세)	성별(남/여) (n)	연구결과
					Total	I	C			
13	Negami (2013)	환자대조군(질환)	일본	I: 루이소체치매(DLB) C: 알츠하이머병(AD)	40	20	20	I: 78.7 C: 78.5	I: 10/10 C: 10/10	안전성
14	Ashraf (2005)	환자대조군(질환)	인도	I: 척수손상환자 + 발기부전 있음 C: 척수손상환자 + 발기부전 없음	40	26	14	32.8	(남자) 40	질환과의 관련성
15	Wilder-Smith (1996)	환자대조군(질환)	스위스	I: 나병환자 C: 나병환자 접촉자	125	89	36	I: 35 C: 29.4	(남자비중) I: 74% C: 64%	질환과의 관련성
16	Braune (1996)	환자대조군(질환)	독일	당뇨병 환자의 임상적 단계(stage 1~5)	100	8/15/24/28/25		52	54/46	질환과의 관련성
17	Bordet (1996)	환자대조군(질환)	프랑스	I: 다계통위축증(MSA) C: 특발성파킨슨병(IPD)	26	13	13	I: 68 C: 67	I: 5/8 C: 9/4	질환과의 관련성
18	Jha (1995)	환자대조군(질환)	인도	I: 당뇨병성 신경병증 + 증상 있음 C: 당뇨병성 신경병증 + 증상 없음	34	15	19	43	19/15	질환과의 관련성
19	Matsunaga (1995)	환자대조군(질환)	일본	자율신경병증/다발성경화증(MS)/다계통위축증(MSA)	54	38/10/6		53	36/18	질환과의 관련성
20	Wang (1993)	환자대조군(질환)	대만	파킨슨병 환자 H&Y 기준으로 4단계(I~IV)	62	62		65.6	55/7	질환과의 관련성
21	Shahani (1990)	환자대조군(질환)	미국	I: 당뇨, 길랑바레증후군 등 + 말초신경병증 있음 C: 당뇨, 길랑바레증후군 등 + 말초신경병증 없음	53	53		-	-	질환과의 관련성
22	Robles (1999)	환자대조군(질환)	스페인	I: 요독증으로 인한 투석 + 당뇨 있음 C: 요독증으로 인한 투석 + 당뇨 없음	27	7	20	I: 54 C: 50.3	I: 6/1 C: 11/9	질환과의 관련성
23	Park (1998)	환자대조군(질환)	한국	당뇨병+ I: 신경병증(-), 자율신경실조증(-) C: 신경병증(+), 자율신경실조증(+)	47	20	27	I: 49.8 C: 52.9	I: 7/13 C: 12/15	질환과의 관련성
24	Kim (1990)	환자대조군(질환)	한국	I: 당뇨병 + 자율신경병증 있음 C: 당뇨병 + 자율신경병증 없음	64	32	32	-	41/23	질환과의 관련성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	연구 국가	대상자 질환	연구대상자 수(n)			평균연령 (세)	성별(남/여) (n)	연구결과
					Total	I	C			
25	Sousa (2019)	환자대조군(질환)	포르투갈	트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증 (TTR-FAP) 환자 중 무증상군/의심군/증상1기군	110	45/37/28	35/44/40	(여성)28/27/15	질환과의 관련성	
26	Nojszewska (2019)	환자대조군(질환)	폴란드	I: 다계통위축증-소뇌위축형(MSA-C), 파킨슨형(MSA-P) C: 진행성 핵상 마비(PSP)	96	59	37	I: 60.3 C: 67.5	I: 22/37 C: -	질환과의 관련성
27	Augustis (2017)	환자대조군(질환)	리투아니아	I: 다계통위축증(MSA)/파킨슨병(PD) C: α -시누클레인병증(synucleinopathy)에 대한 임상적 근거가 불충분한 환자	857	130/577	150	I: 67/70 C: 74	(남성) I: 67, 296 C: 88	질환과의 관련성
28	Castro (2016)	환자대조군(질환)	포르투갈	I: 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증(TTR-FAP) (무증상군/증상군) C: 건강대조군	170	69/64	37	I: 40.6/44 C: 39.6	I: (22/47), (26/38) C: 11/26	질환과의 관련성
29	Tiftikcioglu (2016)	환자대조군(질환)	터키	I: 내당능장애(IGT) C: 2형당뇨(T2DM)	50	25	25	I: 56 C: 54	I: 7/18 C: 11/14	질환과의 관련성
30	Ince (2014)	환자대조군(질환)	터키	포도당내성장애(IGT)/인슐린저항(IR)/정상인슐린저항(NGT)	69	15/31/23	14.5/14/13.9	(7/8), (14/17), (9/14)	질환과의 관련성	
31	Sariahmetoglu (2019)	환자대조군(질환)	터키	I: 초기 파킨슨병(PD) C: 진행성 파킨슨병(PD)	40	20	20	61.87	26/14	질환과의 관련성
32	Reimann (2010)	환자대조군(질환)	독일	다계통위축증(MSA)/진행성핵상마비(PSP)/특발성 파킨슨병(IPD)	96	38/32/26	62.5/65.8/64.5	(남성비중) 34%/69%/73%	질환과의 관련성	
33	Schmid (2004)	환자대조군(질환)	스위스	I: 척수손상+완전 체성감각손상 C: 척수손상+불완전 체성감각손상	28	15	13	35	20/8	질환과의 관련성
34	Oishi (2002)	환자대조군(질환)	일본	I: 당뇨병성 신경병증 C: 알콜중독성 다발성신경병증	24	10	14	I: 51 C: 53	I: 8/2 C: 6/8	질환과의 관련성
35	Hirashima (1996)	환자대조군(질환)	일본	파킨슨병(PD) 환자 4개 군으로 구분(I~IV)	83	3/39/20/21	65	38/45	질환과의 관련성	
36	Bril (2000)	환자대조군(질환)	캐나다	I: 당뇨병성 비-신경병증환자 C: 신경병증환자	375	337	38	I: 55.1 C: -	I: 248/89 C: -	질환과의 관련성
37	De Marinis (2000)	환자대조군(질환)	이탈리아	I: 파킨슨병(PD) C: 다계통위축증(MSA)	30	15	15	I: 63 C: 61	I: 6/6 C: 10/5	질환과의 관련성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	연구 국가	대상자 질환	연구대상자 수(n)			평균연령 (세)	성별(남/여) (n)	연구결과
					Total	I	C			
38	Hilz (1999)	환자대조군(질환)	미국	I: 유전성 감각자율신경병증(III) C: 유전성 감각자율신경병증(IV)	24	17	7	I: 20.65 C: 10	I: 9/8 C: 2/5	질환과의 관련성
39	Shivji (1999)	환자대조군(질환)	캐나다	I: 가족성 아밀로이드 신경병증(FAP) C: 유전적 감각 자율신경장애(HSAN)	13	7	6	I: 28 C: 26.3	-	질환과의 관련성
40	Parisi (1999)	환자대조군(질환)	이탈리아	I: 말초신경병증+자율신경실조증 있음 C: 말초신경병증+자율신경실조증 없음	77	37	40	I: 53.2 C: 52.9	I: 22/15 C: 25/15	질환과의 관련성
41	Prevaire (2012)	환자대조군(질환)	프랑스	I: 척수손상환자+사지마비 C: 척수손상환자+하반신마비	26	14	12	35.9	22/4	질환과의 관련성
42	Sawy (2011)	환자대조군(질환)	이집트	I: 복합부위통증후군(CRPS) type I C: 복합부위통증후군(CRPS) type II	21	14	7	43	5/6	질환과의 관련성
43	Lefaucheur (2013)	환자대조군(질환)	프랑스	I: 무증상 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경 병증(TTR-FAP) C: 비전형적 증상 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증(TTR-FAP)	20	8	12	I: 43.6 C: 47.5	I: 5/3 C: 6/6	질환과의 관련성
44	Tentolouris (2009)	환자대조군(질환)	그리스	당뇨병 + 말초신경병증 (유/무)/ 당뇨병 말초신경병증 + 발괴양 있음	90	30/30/30		60.3/58.9/59.3	14/16, 14/16, 18/12	질환과의 관련성
45	Ulvi (2003)	환자대조군(질환)	터키	I: 나병 + 자율신경실조증 있음 C: 나병 + 자율신경실조증 없음	72	37	35	I: 38 C: 34	I: 17/20 C: 15/20	질환과의 관련성
46	Soylemez (2020)	환자대조군(질환)	터키	I: 투석 전 환자(I/II) C: 대조군	90	60 (30/30)	30	I: 50.1 C: 59.6	I: 16/44 C: 11/19	질환과의 관련성

DCAN, Diabetic cardiac autonomic neuropathy; CRPS, Complex regional pain syndrome; SFN, Small fiber neuropathy; TTR-FAP, Transthyretin-Familial amyloid polyneuropathy; PN, Polyneuropathy; PNAN, Polyneuropathy Autonomic neuropathy; CAN, Cardiac autonomic neuropathy; MJD, Machado-Joseph disease; PAF, Pure(Progressive or Primary) autonomic failure; DLB, Dementia with Lewy bodies; AD, Alzheimer's disease; IPD, Idiopathic Parkinson's disease; MS, Multiple sclerosis; MSA, Multiple system atrophy; MSA-C, Olivopontocerebellar atrophy; MSA-P, Striatonigral degeneration; PSP, Progressive supranuclear palsy; H&Y, Hoehn and Yahr; IGT, Impaired glucose tolerance; IR, Insulin resistance; T2DM, Type 2 Diabetes mellitus; IR, Insulin resistance; NGT, Normal glucose tolerance. HSAN, Hereditary sensory and autonomic neuropathy; I, Intervention; C, Control.

1.3 비뚤림위험 평가 결과

비뚤림위험 평가는 46편(진단법평가연구 12편, 환자대조군연구 34편)에 대해 QUADAS-2를 이용하여 평가하였다.

비뚤림위험 평가 결과 환자선택 영역에서 비뚤림위험은 ‘높음’이 93.5%, 중재검사 영역에서 비뚤림위험은 ‘불확실’이 28.3%였다. 참고표준검사 영역에서 비뚤림위험은 ‘불확실’이 56.5%, 연구진행과 시점 영역에서 ‘높음’은 2.2%로 평가하였다. 적용성에 우려에 대해서는 환자선택 영역에서 ‘불확실’이 80.4%, 중재검사 영역에서 ‘불확실’은 39.1%, 참고표준검사 영역에서 ‘높음’이 2.2%였다.

비뚤림위험 그래프는 <그림 3.2>, 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약표는 <그림 3.3>에 제시하였다.

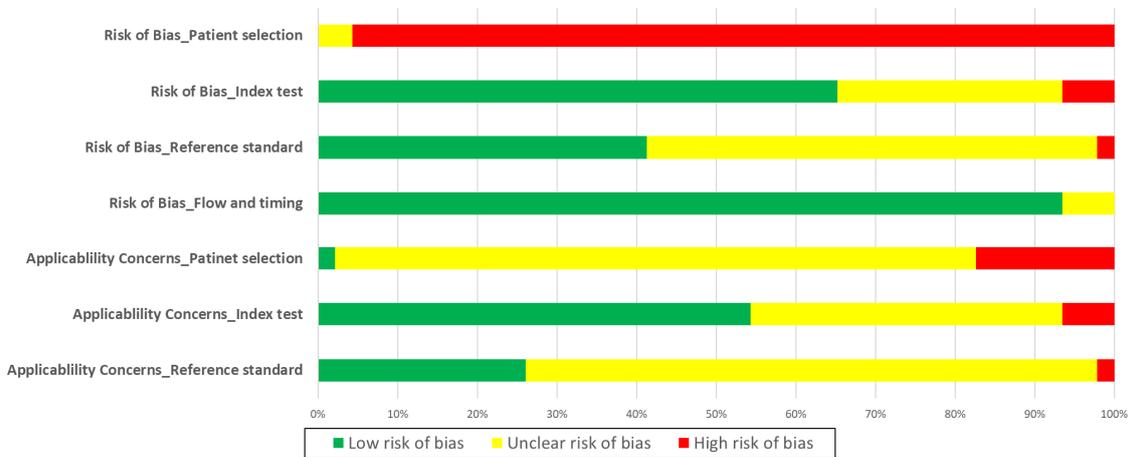


그림 3.2 비뚤림위험 평가결과

Author (year)	Risk of Bias				Applicability Concerns			Author (year)	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patient selection	Index test	Reference standard		Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patient selection	Index test	Reference standard
Al-Moallem(2008)	⊗	⊙	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	Tijero(2013)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Ashraf(2005)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Vergheze(2000)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Castro(2016)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Soylmez(2020)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Conceicao(2008)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Hiroshima(1996)	⊗	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙
Conceicao(2014)	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊗	⊙	Nojzewska(2019)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Kim(2015)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Tiftikcioglu(2016)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Lee(2021)	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Ince(2014)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Lefaucheur(2015)	⊙	⊗	⊙	⊙	⊗	⊗	⊙	Saitahmetoglu(2014)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Lin(2021)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Sawry(2011)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Negam(2013)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Reimann(2010)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Ravits(1996)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Schmid(2004)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Sousa(2019)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Ulvi(2003)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Spitzer(1997)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Oishi(2002)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Teoh(2008)	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	De Marinis(2000)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Yeh(2005)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Wilder-Smith(1996)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Augustis(2017)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Braune(1996)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Bordet(1996)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Jha(1995)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Brii(2000)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Matsunaga(1995)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Hilz(1999)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Wang(1993)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Paris(1999)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Shahani(1990)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Previnaire(2012)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Robles(1999)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Shivji(1999)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Park(1998)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
Tentolouris(2009)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	Kim(1990)	⊗	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙

그림 3.3 비뚤림위험 평가결과 요약표

2. 분석결과

2.1 안전성

교감신경피부반응검사의 안전성을 보고한 문헌은 2편이었고, 모든 문헌에서 검사와 관련된 이상반응은 발생하지 않았다고 보고하였다(표 3.2).

표 3.2 안전성 결과

제1저자 (연도)	연구대상자 질환	대상자 수(명)	비고
Negami (2013)	루이소체 치매, 알츠하이머	60	검사와 관련한 이상반응 발생하지 않음
Conceicao (2013)	TTR-FAP	96	신경생리학적 검사와 관련된 가벼운 불편감을 제외하고, 이상반응은 발생하지 않음

2.2 효과성

교감신경피부반응검사의 효과성은 진단정확성과 질환과의 관련성, 의료결과의 영향으로 제시하고자 하였으나 의료결과의 영향을 보고한 문헌은 없었다.

진단정확성은 질환 진단 혹은 감별을 목적으로 한 문헌들을 포함하였고, 질환과의 관련성은 자율신경병증 유무별, 질환대조군 간, 질환 증상의 유무별, 질환의 중증도별, 질환 세부유형별 교감신경피부반응검사의 비정상 비율을 비교하였다.

2.2.1 진단정확성

진단정확성 결과를 보고한 문헌은 총 12편이었다. 신경병증과 관련된 질환을 진단하는 목적인 문헌이 8편으로 가장 많았으며, 관련 질환으로 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증, 당뇨병 환자의 자율신경병증, 심혈관계 자율신경병증(Cardiac autonomic neuropath, CAN), 소섬유 신경병증(SFN), 가족성 아밀로이드 다발신경병증(FAP) 등이 있었다. 그밖에 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증(Transthyretin-Familial amyloid polyneuropathy, TTR-FAP) 진단과 관련된 문헌 2편, 마카도-조셉병(Machado-Joseph disease, MJD)을 진단하는 문헌이 1편씩 보고되었고, 복합부위 통증후군을 진단하는 문헌이 2편 보고되었다.

자율신경계 기능이상 관련 진단정확성(12편)은 민감도 0.13~0.94, 특이도 0.22~1.00, 양성예측도 0.67~0.97, 음성예측도 0.94, AUC는 0.51~0.75이었다. 세부질환별로는 당뇨병 환자의 자율신경병증 혹은 심혈관계 자율신경병증을 진단에 대한 교감신경피부반응검사의 진단정확성은 2편의 문헌에서 민감도 0.62~0.87, 특이도 0.66~0.88이었다. 심혈관자율신경병증의 진단정확성은 손을 기준으로 진단한 경우 민감도 0.40, 특이도 1.00였고, 발을 기준으로 진단한 경우 민감도 0.75, 특이도 0.96이었다.

소섬유신경병증의 진단정확성(2편)은 민감도 0.33~0.43, 특이도 0.77이었고, 다계통위축증, 진행성/일차성 자율신경장애와 건강대조군간 감별에서 교감신경피부반응검사의 진단정확성은 민감도 0.88, 특이도 1.00이었다. 그밖에 손목터널증후군 환자에서 자율신경병증을 진단은 민감도 0.34, 특이도 0.89이었다. 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증과 관련된 진단정확성은 2편의 문헌에서, 민감도 0.53~0.94, 특이도 0.57~0.96이었고, 복합부위통증증후군의 진단을 보고한 2편의 문헌에서 민감도 0.13~0.83, 특이도 0.57~0.96, 마카도-조셉병의 진단결과를 보고한 1편의 문헌에서는 민감도 0.73, 특이도 0.97이었다.

표 3.3 진단정확성 결과 요약

	질환	편수	결과
	당뇨병성 심혈관계 자율신경병증(DCAN)	1편	민감도 0.62, 특이도 0.66, AUC 0.7
	당뇨 + 자율신경병증	1편	민감도 0.87, 특이도 0.88
신경병증	심혈관자율신경병증(CAN)	1편	(손)민감도 0.40, 특이도 1.00 (발)민감도 0.75, 특이도 0.96
	소섬유 신경병증(SFN) 의심환자/확진환자	2편	(Total)민감도 0.33~0.43, 특이도 0.77 (확진환자) 민감도 0.70, (의심환자) 민감도 0.11
	손목터널증후군 + 자율신경병증 있음	1편	민감도 0.34, 특이도 0.89
	다계통위축증 (MSA), 진행성 혹은 일차성 자율신경장애 (PAF)와 건강인 간의 감별	1편	민감도 0.88, 특이도 1.00
	트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증(TTR-FAP), 가족성 아밀로이드 다발신경병증(FAP-I)	2편	민감도 0.53~0.94, 특이도 0.22~0.95
	복합부위 통증 증후군(CRPS)	2편	민감도 0.13~ 0.83, 특이도 0.57~0.96
	마카도-조셉병(MJD)	1편	민감도 0.73, 특이도 0.97

TTR-FAP, Transthyretin familial amyloid polyneuropathy; FAP-I, Familial amyloid polyneuropathy type I; MSA, Multiple system atrophy; PAF, Pure(Progressive or Primary) autonomic failure; CAN, Cardiac autonomic neuropathy; DCAN, diabetic cardiac autonomic neuropathy; SFN, Small fiber neuropathy; CRPS, Complex regional pain syndrome, MJD, Machado-Joseph disease; AUC, Area under the curve.

표 3.4 진단정확성

연번	제1저자 (연도)	연구대상	연구 대상자 (n)	대상자 상세	측정부위	측정 방법	임계값	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
1	Lee (2021)	복합부위통증증후군(CRPS) 진단	247	-	손바닥, 발바닥	-	-	13.6	95.8	-	-	-
2	Lin (2021)	2형 당뇨 환자에서 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증(DCAN) 진단	134	-	왼쪽 상지	진폭	1.40mV	61.9	66.3	-	-	0.7
				-	왼쪽 하지	진폭	0.85mV	66.7	68.5	-	-	0.7
				-	왼쪽 상지	잠복기	1.40s	61.9	62	-	-	0.67
				-	왼쪽 하지	잠복기	1.81s	69	52.2	-	-	0.66
3	Kim (2015)	복합부위통증증후군(CRPS) 진단	13	-	손바닥 발바닥	잠복기 잠복기	>1.65s >2.23s	83	57	-	-	-
4	Lefaucheur (2015)	소섬유신경병증 확진군과 의심군에서 질환 진단	87	Total	-	-	-	33.3	77.6	-	-	-
			33	확진군	-	-	-	69.7	-	-	-	-
			54	의심군	-	-	-	11.1	-	-	-	-
			87	Total	왼쪽 상지	진폭	-	-	-	-	0.618	
				Total	왼쪽 하지	진폭	-	-	-	-	0.662	
				Total	왼쪽 상지	잠복기	-	-	-	-	0.578	
Total	왼쪽 하지	잠복기		-	-	-	-	0.513				
5	Conceicao (2014)	트렌스리테탄 가족성 아밀로이드 다발신경병 증(TTR-FAP) 유전자 변이환자, 초기증상 환 자 진단	32	TTR-FAP 유전자 변이환자	발바닥	진폭	-	94	22	-	-	0.65
			31	TTR-FAP 초기증상 환자	발바닥	진폭	-	94	32	-	-	0.75
6	Al-Moallem (2008)	당뇨병 환자의 자율신경병증 진단	86	-	손바닥, 발바닥	-	-	87.5	88.2	77.8	93.7	-
7	Conceicao (2008)	가족성 아밀로이드성 다발신경병증 (FAP-I) 진단	157	-	오른쪽 손, 발바닥	진폭	0.2mV	53	95	82	-	-
8	Teoh (2008)	소섬유신경병증(SFN) 진단	21	-	사지	-	-	43	-	-	-	-

연번	제1저자 (연도)	연구대상	연구 대상자 (n)	대상자 상세	측정부위	측정 방법	임계값	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
9	Yeh (2005)	마카도 조셉병(MJD) 진단	49	-	-	전저극	-	73.3	97.1	97.1	-	-
				-	-	자저극	-	53.3	86.7	66.7	-	-
10	Vergheze (2000)	손목터널증후군 + 자율신경병증 진단	139	-	-	-	-	34	89	79	-	-
11	Spitzer (1997)	심혈관자율신경병증(CAN) 진단	63	-	오른쪽 손	-	-	40	100	-	-	-
				-	오른쪽 발	-	-	75	96	-	-	-
12	Ravits (1996)	다계통위축증 (MSA), 일차성 자율신경장애(PAF)와 건강인 간의 감별	34	-	손바닥	진폭	<450uV	88	100	-	-	-

TTR-FAP, Transthyretin-familial amyloid polyneuropathy; FAP-I, Familial amyloid polyneuropathy type I; MSA, Multiple system atrophy; PAF, Pure(Progressive or Primary) autonomic failure; SFN, Small fiber neuropathy; MJD, Machado-Joseph disease; CAN, Cardiac autonomic neuropathy; DCAN, diabetic cardiac autonomic neuropathy; CRPS, Complex regional pain syndrome; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity; PPV, Positive Predictive value; NPV, Negative Predictive value; AUC, Area under the curve.

2.2.2 질환과의 관련성

환자대조군별 교감신경피부반응검사의 비정상 비율 비교한 연구는 36편이었다. 자율신경병증 유무로 구분하여 교감신경피부반응검사의 정상, 비정상 비율을 보고한 문헌이 11편으로 가장 많았고, 질환대조군간 비교 9편, 질환 증상의 유무별 비교 6편, 질환의 중증도별 비교 5편, 질환 세부군별로 비교한 문헌은 5편이었다.

표 3.5 환자대조군 연구대상 특성

연구대상 내용	연구 수	연구대상 질환
자율신경병증 유/무로 구분	11편	<ul style="list-style-type: none"> • 당뇨병성 신경병증 유무 1편 • 당뇨병성 신경병증 + 증상의 유무 1편 • 당뇨+말초신경병증 유무, 발괘양 1편 • 당뇨+ 말초신경병증 vs 말초+자율신경병증 1편 • 자율신경병증 증상 유무 2편 • 말초신경병증 + 자율신경실조증 유무 1편 • 나병 + 자율신경실조증 유무 2편 • 손목터널증후군+ 자율신경병증 유무 1편 • 트렌스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증 증상 유무 1편
질환대조군간 비교	9편	<ul style="list-style-type: none"> • 내당능장애 vs 2형 당뇨 1편 • 당뇨병성 신경병증 vs 알콜중독성 다발성 신경병증 1편 • 가족성아밀로이드성 신경병증 vs 유전적 감각신경장애 1편 • 파킨슨병 vs 다계통위축증 2편 • 파킨슨병, 다계통위축증 vs α-시누클레인병증(synucleinopathy)에 대한 임상적 근거가 불충분한 환자 1편 • 다계통위축증 vs 진행성핵상마비 1편 • 다계통위축증 vs 진행성핵상마비 vs 특발성파킨슨병 1편 • 신경병증 vs 다발성경화증 vs 다계통위축증 1편
질환 증상 유/무별	6편	<ul style="list-style-type: none"> • 나병환자 vs 나병환자 접촉자 1편 • 소섬유신경병증 확진/의심 1편 • 트렌스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증 증상/증상의심/증상1기 1편 • 복합부위통증후군 확진/의심 1편 • 요독증으로 인한 투석 + 당뇨 유무 1편 • 척수손상 + 발기부전 유무 1편
질환 중증도별(group I/II)	5편	<ul style="list-style-type: none"> • 유전성 감각자율신경병증 III기 vs 유전성 감각자율신경병증 IV기 1편 • 만성신부전 투석 전 환자 eGFR I~IIIa기 vs IIIb~V기 1편 • 파킨슨병 1-5기 2편 • 당뇨병 1-5기 1편
질환 세부특성별	5편	<ul style="list-style-type: none"> • 초기 파킨슨병 vs 진행중 파킨슨병 1편 • 복합부위통증후군 I형/II형 1편 • 척수손상+ 완전/불완전 체성감각손상 1편 • 척수손상 + 사지마비/하반신마비 1편 • 포도당내성장애/인슐린저항장애/정상인슐린내성 1편

eGFR, estimate of Glomerular Filtration Rate

2.2.2.1 자율신경병증 유무별 비교

자율신경병증 유무에 따른 교감신경피부반응검사의 비정상 비율을 비교한 연구는 11편이었다.

대상환자는 당뇨병성 신경병증 유무 4편, 자율신경병증 증상 유무 2편, 말초신경병증 환자 중 자율신경실조증 유무 1편, 나머지 4편에서는 나병 환자나 손목터널증후군 혹은 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증과 함께 동반되는 자율신경병증 혹은 자율신경실조증의 유무에 따라 교감신경피부반응검사의 비정상 비율을 비교한 연구였다.

교감신경피부반응검사의 신경병증 유무에 따른 비정상 비율 결과를 통합 오즈비로 확인한 결과 자율신경병증이 있는 군에서 비정상 비율이 유의하게 높았다(OR 2.46, 95% CI 1.24, 4.90, $p=0.01$).

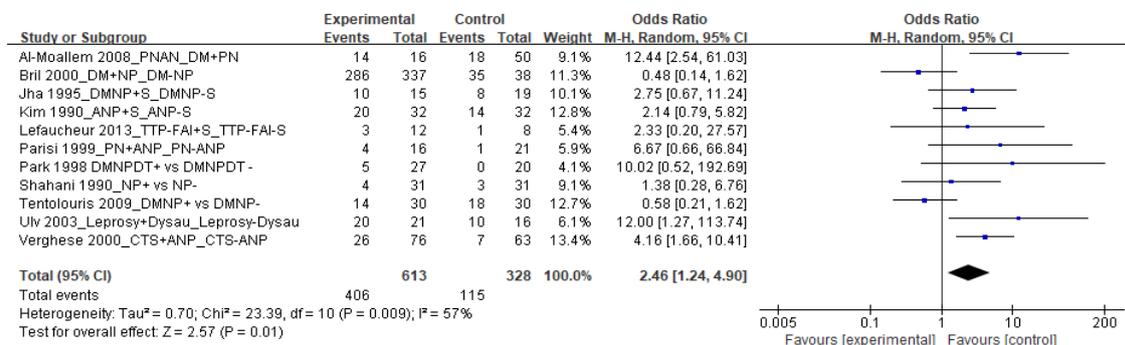


그림 3.4 자율신경병증 유무 군간 비정상 비율 차이

Castro 등(2016)에서는 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증(Transthyretin-familial amyloid polyneuropathy, TTR-FAP) 환자를 대상으로 자율신경장애 발생에 미치는 영향을 알아보기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 하였다. 이때 발 전기화학 피부 전도도(Electrochemical skin conductance, ESC), 나이, 성별, 체질량지수(Body mass index, BMI), 감각신경 활동전위(Sensory nerve action potentials, SNAP)를 보정변수로 했을 때 교감신경피부반응검사의 진폭(amplitude)과 자율신경장애 발생 확률은 통계적으로 유의하지 않았다($p=1$).

표 3.6 자율신경병증 유무별 연구결과

제1저자 (연도)	연구대상자	분석 결과				
Castro (2016)	트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증(TTR-FAP) 증상군/무증상군/건강대조군	- 자율신경 장애 유무에 대한 다중 로지스틱 회귀분석				
			β (SE)	OR(95% CI)	t	p
		교감신경피부 반응검사(SSR) 진폭	-0.21(0.35)	0.81(0.40-1.63)	0.60	1

TTR-FAP, Transthyretin-familial amyloid polyneuropathy; SE, Standard error; OR, Odds ratio

2.2.2.2 질환대조군별 비교

질환군 간 교감신경피부반응검사의 비정상 비율을 비교한 문헌은 9편이었다. 파킨슨병과 다계통위축증 환자간 비교한 문헌은 3편, 파킨슨병, 다계통위축증, 진핵성핵상마비 환자 간 비교를 한 문헌은 3편 있었다. 그 외에는 가족성 아밀로이드 신경병증과 유전적 감각신경장애간 비교, 내당능장애환자와 2형 당뇨 환자 간 비교, 당뇨병성 신경병증과 알콜중독성 다발성 신경병증 간 비교한 문헌이 각 1편 이었다.

위 문헌 중 질환군 2개 군간 비교한 8편을 대상으로 교감신경피부반응검사의 비정상 비율 결과를 통합 오즈비를 확인한 결과 파킨슨병과 다계통위축증 환자 간을 비교한 3편의 문헌에서 교감신경피부반응검사의 비정상 비율은 유의한 차이가 없었고(OR 0.65, 95% CI 0.02, 18.92, $p=0.80$), 나머지 5편의 문헌에서 기타 질환들 간의 비정상 비율을 비교한 결과에서도 유의한 차이가 없었다(OR 1.29, 95% CI 0.58, 2.88, $p=0.53$).

Matsunaga 등(1995)에서는 신경병증 환자와 다발성경화증, 다계통위축증 환자 간 교감신경피부반응검사의 비정상 비율을 비교하였으며, 이 중 신경병증 환자에서 비정상 비율이 가장 높은 것을 확인할 수 있었다.

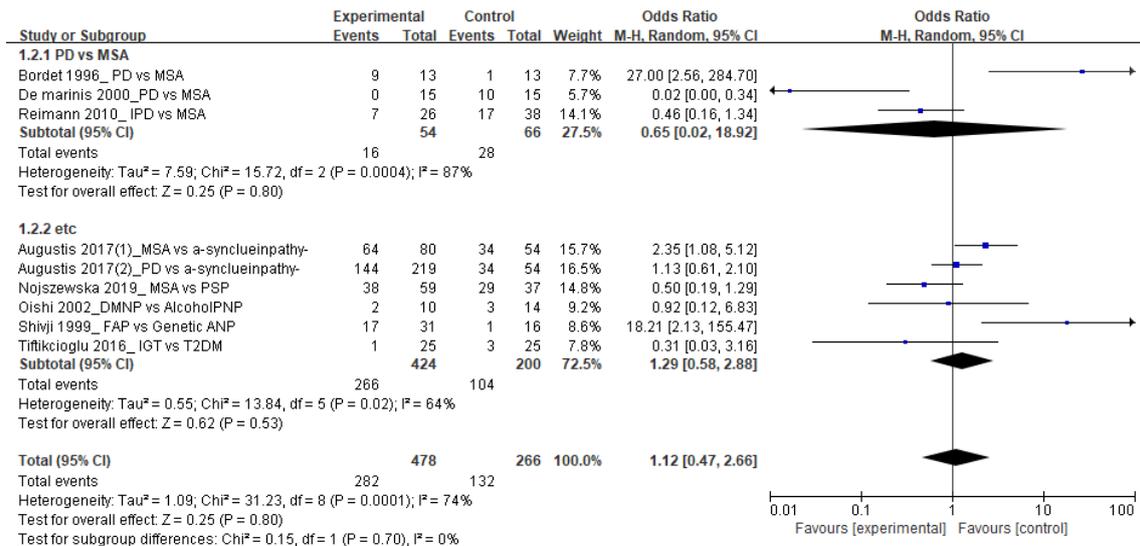


그림 3.5 질환대조군간 비정상 비율 차이

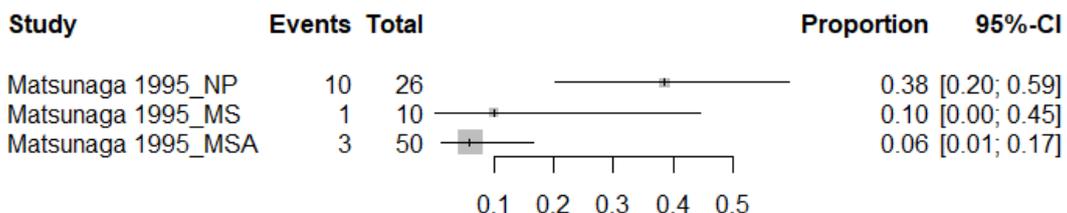


그림 3.6 Matsunaga 등(1995) 연구결과

2.2.2.3 질환 증상 유무별 비교

질환의 증상 유무별 교감신경피부반응검사의 비정상 비율을 비교한 문헌은 6편 이었다. 나병 환자와 나병 환자 접촉자간 비교, 소섬유 신경병증 확진환자와 의심환자간 비교, 복합부위통증증후군 확진환자와 의심환자간 비교, 요독증으로 인한 투석환자 중 당뇨 유무에 따른 비교, 척수손상 환자 중 발기부전 유무에 따른 비교, 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증 환자 중 증상이 있는 환자, 증상이 의심되는 환자, 증상이 나타나지 3년 이하인 환자간 비교한 문헌이 각 1편씩 있었다.

증상 유무별로 교감신경피부반응검사의 비정상비율을 비교하였을 때 증상이 있는 군의 비정상 비율이 대체로 높았고, 통합 오즈비를 확인한 결과 유의한 차이가 있었다(OR 4.83, 95% CI 1.11, 21.01, $p=0.04$).

Sousa 등(2019)은 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증 환자 중 증상이 있는 환자, 증상이 의심되는 환자, 증상이 나타나지 3년 이하인 환자 간 비정상 비율을 보고하였고, 증상이 나타나지 3년 이하인 군에서 비정상 비율이 가장 높았다.

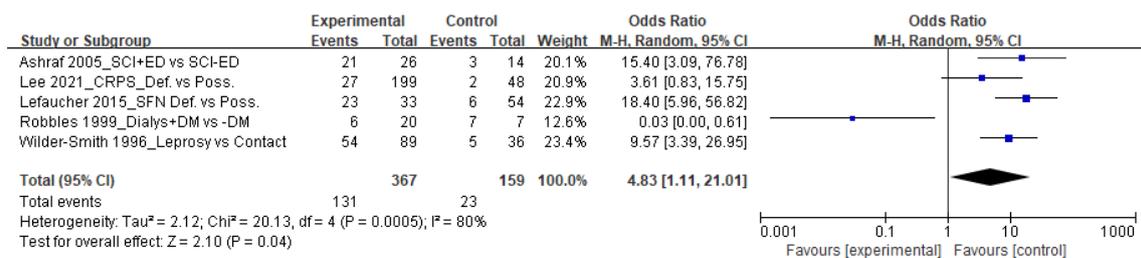


그림 3.7 질환 증상유무별 군간 비정상 비율 차이

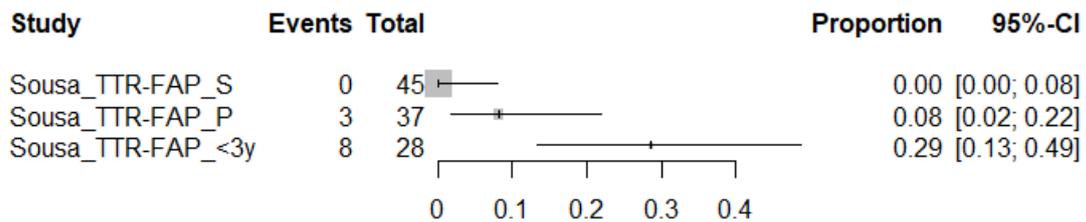


그림 3.8 Sousa 등(2019)의 연구결과

2.2.2.4 질환 중증도별 비교

질환의 중증도별로 교감신경피부반응검사의 비정상 비율을 비교한 문헌은 5편이었다. 유전성 감각신경병증 3기와 4기 간 비교, 만성신부전 환자 중 투석 전 환자군의 중증도별 비교, 파킨슨병, 당뇨병 환자의 중증도 별로 비정상 비율을 비교한 문헌이 각 1편씩이었다.

Hilz 등(1999)에서 보고한 유전성 감각신경병증 3기와 4기 환자간 교감신경피부반응검사의 비정상 비율은 두 군간 유의한 차이가 있었지만, Soylemez 등(2020)에서 보고한 유전성 감각신경병증과 만성신부전 환자에서 교감신경피부반응검사의 비정상 비율은 두 군간 유의한 차이가 확인되지 않았다.

파킨슨병과 당뇨병환자에서 3군 이상 교감신경피부반응검사의 비정상 비율을 보고한 2편의 문헌에서는 중증도가 높아질수록 비정상 비율이 높아지는 경향을 확인하였다. 또한 파킨슨병 환자의 중증도별 비정상비율을 보고한 문헌 중 1편(Hirashima et al., 1996)은 보고 결과가 불완전하여 제시하기 어려웠다.

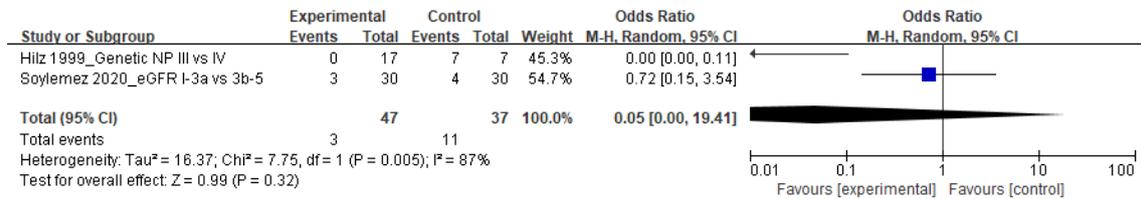


그림 3.9 질환의 중증도별 군간 비정상 비율 차이

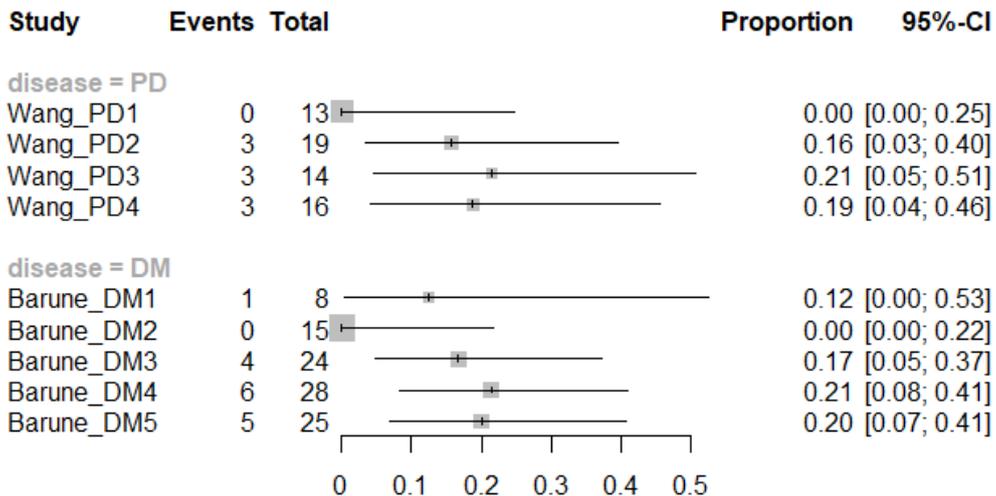


그림 3.10 질환의 중증도별 군간차이(3군 이상)

2.2.2.5 질환 세부특성별 비교

질환의 세부특성별로 교감신경피부반응검사의 비정상 비율을 비교한 문헌은 5편이었다.

파킨슨병의 발병 후 시기에 따라 초기(early), 진행된(advanced) 시기별로 구분한 문헌 1편, CRPS의 유형별로 구분한 문헌 1편, 척수손상 환자 중 체성감각손상의 정도에 따라 구분한 문헌 1편, 척수손상 환자 중 사지마비가 있는 환자와 하반신마비가 있는 환자간 비교한 경우 문헌 1편 및 포도당 내성장애(IGT), 인슐린저항장애(IR), 정상인슐린내성(NGT)을 가진 환자간 비교한 문헌 1편이 있었다.

척수손상 환자 중 사지마비군이 하반신마비 환자군에 비해 비정상 비율이 유의하게 높았고, 나머지 문헌의 연구결과에서는 질환의 세부특성별에 따른 유의한 차이가 없었다.

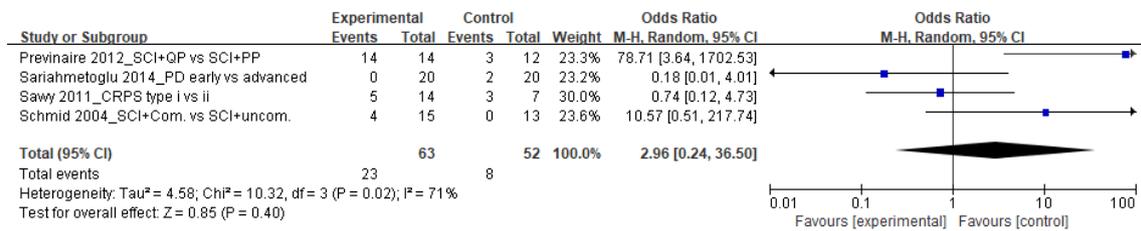


그림 3.11 질환 세부특성별 군간 비정상 비율 차이

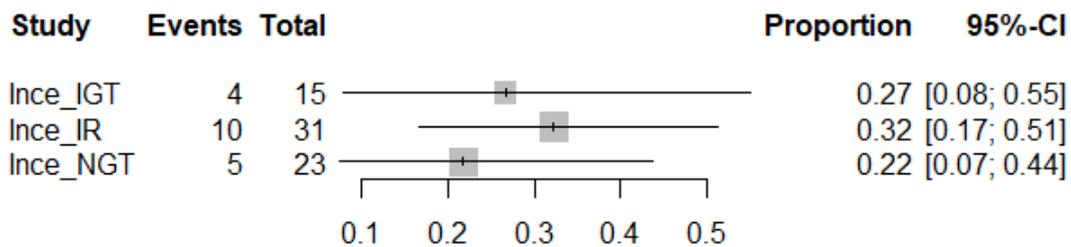


그림 3.12 Ince 등(2014)의 연구결과

표 3.7 질환과의 관련성 결과 요약

제1저자 (연도)	연구대상자	측정 부위	측정 방법	임계값	중재군					대조군					p
					N	정상 (n)	정상 (%)	비정상 (n)	비정상 (%)	N	정상 (n)	정상 (%)	비정상 (n)	비정상 (%)	
Lee (2021)	I: 복합부위통증증후군(CRPS) 확진환자 C: 복합부위통증증후군 의심환자	손바닥, 발바닥	-	-	199	172	86.4	27	13.6	48	46	95.8	2	4.2	0.004
Soylemez (2020)	I: 만성신부전 투석전 환자(eGFR I기 ~IIIa기) C: 만성신부전 투석전 환자(eGFR IIIb기~V기)	R	-	-	30	27	90	3	10	30	26	87	4	13	0.688
		L	-	-	30	28	93	2	7	30	25	83	5	17	0.228
Nojszewska (2019)	I: 다계통위축증(MSA) C: 진행성핵상마비(PSP)	total	잠복기	>2SD	59	21	35.6	38	64	37	8	21.6	29	78	-
		상지	잠복기	>2SD	59	48	81.4	11	18.6	37	24	64.9	13	35.1	
		하지	잠복기	>2SD	59	39	66.1	20	33.9	37	26	70.2	21	56.8	
Augustis (2017)	I: 다계통위축증(MSA) C: α-시누클레인병증(synuclein opathy)에 대한 임상적 근거가 불충분한 환자 I: 파킨슨병(PD) C: α-시누클레인병증(synuclein opathy)에 대한 임상적 근거가 불충분한 환자	손바닥	-	-	80	16	20	64	80	54	20	37	34	63	0.04
		손바닥	-	-	219	75	34.25	144	65.75						
Tiftkcioglu (2016)	I: 내당능장애(IGT) C: 2형당뇨(T2DM)	손바닥	-	-	25	24	96	1	4	25	22	88	3	12	-
		발바닥	-	-	25	22	88	3	12	25	19	76	6	24	
Lefaucheur (2015)	I: 소섬유 신경병증 확진 C: 소섬유 신경병증 의심	손바닥, 발바닥	-	-	33	10	30.3	23	69.7	54	48	88.9	6	11.1	-
Sariahmetoglu (2014)	I: 초기 파킨슨병(PD) C: 진행성 파킨슨병(PD)	R+L 손바닥	-	-	20	20	100	0	0	20	18	90	2	10	-
		R+L 발바닥	-	-	20	20	100	0	0	20	18	90	2	10	-
Lefaucheur (2013)	트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증(TTR-FAP) 환자 중 I: 비전형적 증상 C: 무증상	상지	-	-	12	1	8.3	11	91.7	8	8	100	0	0	-
		하지	-	-	12	9	75	3	15	8	7	87.5	1	12.5	-

제1저자 (연도)	연구대상자	측정 부위	측정 방법	임계값	중재군					대조군					p
					N	정상 (n)	정상 (%)	비정상 (n)	비정상 (%)	N	정상 (n)	정상 (%)	비정상 (n)	비정상 (%)	
Previnaire (2012)	척수손상 환자 중 I: 사지마비 C: 하반신마비	손	-	-	14	0	0	14	100	12	9	75	3	15	-
		발	-	-	14	0	0	14	100	12	0	0	12	100	-
Sawy(2011)	I: 복합부위통증증후군(CRPS) Type I C: 복합부위통증증후군(CRPS) Type II	-	-	mean ±2SD	14	9	64.3	5	35.7	7	4	57.1	3	42.9	-
Al-Moallem (2008)	I: 당뇨+말초신경병증(PN) C: 말초+자율신경병증(PNAN)	손바닥, 발바닥	-	-	50	32	64	18	36	16	2	12.5	14	87.5	-
Ashraf (2005)	척수손상환자 중 I: 발기부전 있음 C: 발기부전 없음	손바닥	-	-	26	5	19.2	21	80.8	14	11	78.6	3	21.4	<0.001
		발바닥	-	-	26	11	42.3	15	57.6	14	11	78.6	3	21.4	0.0279
Schmid (2004)	I: 척수손상+완전 체성감각손상 C: 척수손상+불완전 체성감각손상	손바닥, 발바닥	진폭	15mA	15	11	73.3	4	26.6	13	13	100	0	0	-
Ulv (2003)	나병 환자 중 I: 자율신경실조증 있음 C: 자율신경실조증 없음	-	잠복기	-	21	1	4.8	20	95.2	16	6	38	10	62	-
Oishi (2002)	I: 당뇨병성 신경병증 C: 알콜중독성 다발성신경병증	L, 손	-	-	10	8	79	2	20	14	11	80	3	20	-
		R, 손	-	-	10	9	90	1	10	14	11	90	3	20	-
		L, 발	-	-	10	7	71	3	30	14	10	70	4	30	-
		R, 발	-	-	10	8	79	2	20	14	11	80	3	20	-
De Marinis (2000)	I: 파킨슨병(PD) C: 다계통위축증(MSA)	-	-	-	15	15	100	0	0	15	5	33.3	10	66.7	-
Bril (2000)	I: 당뇨병성 신경병증 있음 C: 당뇨병성 신경병증 없음	상지	진폭	0.64± 0.49mV	337	104	31	233	69	38	34	89	4	11	-
		하지	잠복기	1.53± 0.20s	337	51	15	286	85	38	3	8	35	92	-
Vergheze (2000)	손목터널증후군 환자 중 I: 자율신경병증 있음 C: 자율신경병증 없음	-	-	-	76	50	65.8	26	34.2	63	56	88.9	7	11.1	-
Shivji (1999)	I: 가족성 아밀로이드성 신경병증 C: 유전적 감각 자율신경장애	발	-	-	17	4	23.5	13	76.5	16	15	93.8	1(NA)	6.2	-
Hilz (1999)	I: 유전성 감각자율신경병증 III C: 유전성 감각자율신경병증 IV	전기적	-	-	17	17	100	0	0	7	0	0	7	100	-
		Acoustic	-	-	17	17	100	0	0	7	0	0	7	100	-
		Inspiratory	-	-	17	17	100	0	0	7	0	0	7	100	-

제1저자 (연도)	연구대상자	측정 부위	측정 방법	임계값	중재군					대조군					p
					N	정상 (n)	정상 (%)	비정상 (n)	비정상 (%)	N	정상 (n)	정상 (%)	비정상 (n)	비정상 (%)	
gasp															
Parisi (1999)	말초신경병증 환자 중 I: 자율신경실조증 있음 C: 자율신경실조증 없음	-	-	-	16	12	75	4	25	21	20	95.2	1	4.8	-
Wilder-Smith (1996)	I: 나병환자 C: 나병환자 접촉자	사지	-	-	89	35	39.1	54	60.9	36	31	86.2	5	13.8	-
		손	-	-	89	50	56.7	39	43.3	36	34	94.5	2	5.5	-
		발	-	-	89	19	21.4	70	78.6	36	28	77.8	8	22.2	-
		R 손	-	-	88	48	54.5	40	45.5	36	34	94.4	2	5.6	-
		L 손	-	-	87	50	57.5	37	42.5	36	34	94.4	2	5.6	-
		R 발	-	-	89	20	22.5	69	77.5	36	29	80.6	7	19.4	-
Bordet (1996)	I: 다계통위축증(MSA) C: 파킨슨병(PD)	사지	-	-	13	4	31	9	69	13	12	92.3	1	7.7	<0.002
Jha (1995)	I: 당뇨병성 신경병증 + 증상 있음 C: 당뇨병성 신경병증 + 증상 없음	-	-	-	15	5	33	10	67	19	11	58	8	42	-
Robles (1999)	I: 요독증으로 인한 투석 + 당뇨 있음 C: 요독증으로 인한 투석 + 당뇨 없음	-	-	-	20	14	70	6	30	7	0	0	7	100	-
Kim (1990)	I: 자율신경병증 증상 있음 C: 자율신경병증 증상 없음	-	-	-	32	12	37.5	20	62.5	32	18	56.3	14	43.7	-
Park (1998)	당뇨병+신경병증 자율신경실조증 없음/ 당뇨병 + 신경병증 자율신경실조증 있음	손	-	-	20	20	100	0	0	27	22	81	5	19	-
		발	-	-	20	16	80	4	20	27	9	33	18	67	-
Sousa (2019)	트렌스타레틴 가족성 아밀 로이드 다발 신경병증 (TTR-FAP)	증상없음	-	-	45	45	100	0	0	-	-	-	-	-	-
	증상의심	-	-	-	37	34	91.9	3	8.1	-	-	-	-	-	<0.0001
	증상1기(< 3년)	-	-	-	28	20	54.1	8	28.6	-	-	-	-	-	-
Tentolouris (2009)	당뇨병성 말초 신경병증	말초신경병증 없음	-	-	30	12	67	18	33	-	-	-	-	-	-
	말초신경병증 있음	-	-	-	30	16	53	14	47	-	-	-	-	-	<0.001
	발계양 있음	-	-	-	30	3	10	27	90	-	-	-	-	-	-
Ince(2014)	내당능장애(IGT)	R,상지	잠복기	-	15	11	73.3	4	26.7	-	-	-	-	-	-
			진폭	-	15	5	33.3	10	66.7	-	-	-	-	-	-
		R,하지	잠복기	-	15	11	73.3	4	26.7	-	-	-	-	-	-

제1저자 (연도)	연구대상자	측정 부위	측정 방법	임계값	중재군				대조군				p			
					N	정상 (n)	정상 (%)	비정상 (n)	비정상 (%)	N	정상 (n)	정상 (%)		비정상 (n)	비정상 (%)	
인슐린저항(IR)		L,상지	진폭	-	15	10	66.6	5	33.3	-	-	-	-	-		
			잠복기	-	15	14	93.3	1	6.7	-	-	-	-	-		
		L,하지	진폭	-	15	4	26.7	11	73.3	-	-	-	-	-		
			잠복기	-	15	12	80	3	20	-	-	-	-	-		
		R,상지	진폭	-	15	8	53.3	7	46.7	-	-	-	-	-		
			잠복기	-	31	21	67.7	10	32.3	-	-	-	-	-		
		R,하지	진폭	-	31	18	58.1	13	41.9	-	-	-	-	-		
			잠복기	-	31	27	87.1	4	12.9	-	-	-	-	-		
		L,상지	진폭	-	31	23	74.2	8	25.8	-	-	-	-	-		
			잠복기	-	31	25	80.6	6	19.4	-	-	-	-	-		
		L,하지	진폭	-	31	14	45.2	17	54.8	-	-	-	-	-		
			잠복기	-	31	28	90.3	3	9.7	-	-	-	-	-		
		정상인슐린내성(NGT)		R,상지	진폭	-	31	22	71	9	29	-	-	-	-	-
					잠복기	-	23	18	78.3	5	21.7	-	-	-	-	-
R,하지	진폭			-	23	17	73.9	6	26.1	-	-	-	-	-		
	잠복기			-	23	18	78.3	5	21.7	-	-	-	-	-		
L,상지	진폭			-	23	20	87	3	13	-	-	-	-	-		
	잠복기			-	23	19	82.6	4	17.4	-	-	-	-	-		
L,하지	진폭			-	23	14	60.9	9	39.1	-	-	-	-	-		
	잠복기			-	23	19	82.6	4	17.4	-	-	-	-	-		
Hirashima (1996)	파킨슨병(PD) I			사지	-	-	3	3	100	0	0	-	-	-	-	-
				파킨슨병(PD) II	사지	-	-	39	28	71.9	11	20.5	-	-	-	-
		파킨슨병(PD) III	사지	-	-	20	-	45	-	40	-	-	-	-	-	
		파킨슨병(PD) IV/V	사지	-	-	21	-	14.3	-	66.6	-	-	-	-	-	
Reimann (2010)	다계통위축증(MSA)	사지	-	-	38	21	55.3	17	44.7	-	-	-	-	-		
	진행성핵상마비(PSP)	사지	-	-	32	18	56.2	14	43.8	-	-	-	-	-		
	파킨슨병(PD)	사지	-	-	26	19	73.1	7	26.9	-	-	-	-	-		
Barune (1996)	당뇨병 환자 1기	손	-	-	8	7	87.5	1	12.5	-	-	-	-	-		
	당뇨병 환자 2기	발	-	-	8	5	62.5	3	37.5	-	-	-	-	-		
	당뇨병 환자 2기	손	-	-	15	15	100	0	0	-	-	-	-	-		

제1저자 (연도)	연구대상자	측정 부위	측정 방법	임계값	중재군					대조군					p	
					N	정상 (n)	정상 (%)	비정상 (n)	비정상 (%)	N	정상 (n)	정상 (%)	비정상 (n)	비정상 (%)		
Matsunaga (1995)	당뇨병 환자 3기	발	-	-	15	12	80	3	20	-	-	-	-	-	-	
		손	-	-	24	20	83.4	4	16.6	-	-	-	-	-		
		발	-	-	24	16	66.7	8	33.3	-	-	-	-	-		
	당뇨병 환자 4기	손	-	-	28	22	78.6	6	21.4	-	-	-	-	-		
		발	-	-	28	14	50	14	50	-	-	-	-	-		
	당뇨병 환자 5기	손	-	-	25	20	80	5	20	-	-	-	-	-		
		발	-	-	25	16	64	9	36	-	-	-	-	-		
	신경병증(NP)	손	E+M+	-	-	38	28	74	10	26	-	-	-	-		-
			E-M+	-	-	38	8	21	30	79	-	-	-	-		-
			E+M-	-	-	38	16	42	12	58	-	-	-	-		-
			E-M-	-	-	38	0	0	38	100	-	-	-	-		-
		발	E+M+	-	-	38	16	42	12	58	-	-	-	-		-
			E-M+	-	-	38	7	18	31	82	-	-	-	-		-
			E+M-	-	-	38	0	0	38	100	-	-	-	-		-
			E-M-	-	-	38	15	39	23	61	-	-	-	-		-
다발성경화증(MS)	손	E+M+	-	-	10	9	90	1	10	-	-	-	-	-		
		E-M+	-	-	10	0	0	10	100	-	-	-	-	-		
		E+M-	-	-	10	0	0	10	100	-	-	-	-	-		
		E-M-	-	-	10	1	10	9	90	-	-	-	-	-		
	발	E+M+	-	-	10	8	89	2	11	-	-	-	-	-		
		E-M+	-	-	10	0	0	10	100	-	-	-	-	-		
		E+M-	-	-	10	0	0	10	100	-	-	-	-	-		
		E-M-	-	-	10	2	20	8	80	-	-	-	-	-		
다계통위축증(MSA)	손	E+M+	-	-	6	3	50	3	50	-	-	-	-	-		
		E-M+	-	-	6	0	0	6	100	-	-	-	-	-		
		E+M-	-	-	6	0	0	6	100	-	-	-	-	-		
		E-M-	-	-	6	3	50	3	50	-	-	-	-	-		
	발	E+M+	-	-	6	3	50	3	50	-	-	-	-	-		
		E-M+	-	-	6	0	0	6	100	-	-	-	-	-		
		E+M-	-	-	6	0	0	6	100	-	-	-	-	-		
		E-M-	-	-	6	3	50	3	50	-	-	-	-	-		

제1저자 (연도)	연구대상자	측정 부위	측정 방법	임계값	중재군					대조군					p
					N	정상 (n)	정상 (%)	비정상 (n)	비정상 (%)	N	정상 (n)	정상 (%)	비정상 (n)	비정상 (%)	
Wang (1993)	파킨슨병(PD) I	-	-	-	13	13	100	0	0	-	-	-	-	-	-
	파킨슨병(PD) II	-	-	-	19	16	84.2	3	15.8	-	-	-	-	-	
	파킨슨병(PD) III	-	-	-	14	11	78.6	3	21.4	-	-	-	-	-	
	파킨슨병(PD) IV	-	-	-	16	13	81.2	3	18.8	-	-	-	-	-	
Shahani (1990)	자율신경계이상	손, 발	-	-	22	3	14	19	86	-	-	-	-	-	-
	자율신경계이상있음	손, 발	-	-	31	27	87	4	13	-	-	-	-	-	
	자율신경계이상없음	발	-	-	31	28	90	3	10	-	-	-	-	-	
	당뇨병+자율신경병증	-	-	-	11	0	0	11	100	-	-	-	-	-	
	길랑바레증후군+자율신경병증	-	-	-	7	3	42.9	4	57.1	-	-	-	-	-	
	길랑바레증후군+정상자율신경	-	-	-	10	0	0	10	100	-	-	-	-	-	
당뇨병+정상자율신경	-	-	-	18	12	66.7	6	33.3	-	-	-	-	-		

R, Right; L, Left; CRPS, Complex regional pain syndrome; SD, Standard deviation; MS, Multiple Sclerosis; MSA, Multiple System Atrophy; PD, Parkinson's Disease; TTR-FAP, Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy; eGFR(CKD-EPI), estimated glomerular filtration rate(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); PSP, Progressive Supranuclear Palsy; T2DM, Type 2 Diabetes; IGT, Impaired glucose tolerance; IR, Insulin resistance; NGT, Normal glucose tolerance; PN, Peripheral neuropathy; PNAN, Peripheral neuropathy with autonomic neuropathy; NP, Nerveopathy; E, Electronic stimulation; M, Magnetic stimulation

IV

결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

교감신경피부반응검사는 자율신경계 이상 환자 혹은 자율신경계 질환이 의심되는 환자를 대상으로 자율신경계기능을 평가하는 목적으로 근전도기기를 사용하여 손과 발의 미세한 땀분비를 유발하고, 피부의 전류활동을 확인하여 자율신경계 기능을 평가하는 검사이다.

교감신경피부반응검사는 2010년 등재 비급여로 고시되었으며, 이후 건강보험심사평가원 예비급여부에서 비급여의 급여화 추진을 위하여 본 검사를 포함한 자율신경계이상검사 7개 항목(교감신경피부반응검사, 자율신경계이상검사(기립성 혈압검사, 발살바법, 지속적 근긴장에 따른 혈압검사, 심박변이도검사, 피부전도반응검사), 정량적 발한 축삭 반사검사)에 대한 재평가를 한국보건의료연구원에 의뢰하였다(2022.1.). 이에 따라 2022년 제2차 의료기술재평가위원회(2022.2.18.)에서는 해당 기술들의 평가계획서 및 통합 소위원회 구성안을 심의한 후 임상적 안전성 및 효과성을 평가하였다.

1.1 안전성

교감신경피부반응검사의 안전성은 2편에서 검사 관련 이상반응은 발생하지 않았다고 보고하였다. 이에 소위원회에서는 교감신경피부반응검사는 안전한 기술로 평가하였다.

1.2 효과성

교감신경피부반응검사의 효과성은 진단정확도와 질환과의 관련성으로 구분하였고, 의료결과의 영향을 보고한 연구는 확인되지 않았다.

교감신경피부반응검사의 진단정확성은 12편에서 민감도 0.13~0.94, 특이도 0.22~1.00이었다. 신경병증과 관련된 질환들의 진단정확성은 8편으로 민감도 0.34~0.88, 특이도 0.43, 1.00였으며, 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증, 당뇨병성 자율신경병증, 소섬유 신경병증 등이 포함되었다. 그밖에 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증, 마카도 조셉병 등의 진단정확성은 4편에서 민감도 0.13~0.94, 특이도 0.22~0.97이었다.

질환과의 관련성은 36편에서 질환대조군에서 자율신경병증 유무별, 질환 대조군별, 질환 증상 유무별, 질환 중증도별, 질환 세부특성별 교감신경피부반응검사의 비정상 비율을 보고하였다. 연구대상자는

당뇨병환자, 파킨슨병, 복합부위통증증후군, 소섬유 신경병증, 다계통 위축증 등 다양하였다. 자율신경병증 유무별(11편)로는 교감신경피부반응검사의 비정상 비율이 자율신경병증이 있는 군에서 유의하게 높았고, 질환대조군 간(9편)에도 교감신경피부반응검사의 군 간 비정상 비율이 유의한 차이가 없었다. 질환의 증상 유무별(6편)로는 증상이 있는 군에서 비정상 비율이 대체로 높았고, 교감신경피부반응검사의 비정상 비율은 군 간 유의한 차이가 있었다. 질환의 중증도별(5편)로는 비정상 비율의 군 간 유의한 차이가 없었고, 질환의 세부특성별(5편)로도 비정상 비율의 군 간 유의한 차이가 없었다. 이에 소위원회에서는 교감신경피부반응검사의 검사방법은 표준화되어 있으나, 임상에서 많이 사용하지 않는 검사로, 다른 자율신경계 검사들과 달리 가이드라인에 언급이 없고, 자율신경계 병증을 평가하는 통합지표에도 포함되지 않는 검사라고 하였다. 하지만 교감신경피부반응검사는 비교적 저렴한 기기로 땀을 이용해 간단히 검사가 가능해 의원급 의료기관에서도 접근성이 높은 장점이 있다는 의견이 있었다. 추가로 교감신경피부반응검사는 안전한 검사이지만, 민감도가 낮아 특정 질환을 진단하는 목적보다는 스크리닝 목적으로 사용 가능하다는 의견이 있었다.

2. 결론

통합 자율신경계이상검사 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

교감신경피부반응검사는 자율신경계장애 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계기능 평가목적으로 사용 시 체외에서 근전도 기기를 이용하여 수행하는 검사로 안전한 검사로 판단하였다.

교감신경피부반응검사의 효과성은 i) 교감신경피부반응검사가 임상에서 많이 활용되는 검사방법이 아니고 민감도가 낮은 부분을 고려했을 때 임상적 유용성 등의 효과성에 대한 결론을 내리기에 근거가 제한적인 기술, ii) 유용한 검사이나 단독검사로는 근거가 부족한 상태로 통합지표를 포함한 더 많은 연구가 필요한 기술, iii) 임상에서 여러 자율신경계검사를 조합하여 종합적으로 판단한다는 점을 고려했을 때 임상진단에 도움이 되는 기술 및 iv) 임상진단에 도움이 되는 기술로 판단되나 그 근거가 제한적인 기술로 전문가 간 이견이 있었다.

2023년 제1차 의료기술재평가위원회(2023.1.13.)에서는 교감신경피부반응검사에 대한 여러 전문가간 이견을 포함한 소위원회 결론을 검토하여 다음과 같이 심의 의결하고 권고등급을 결정하였다.

교감신경피부반응검사는 체외에서 근전도 기기를 이용하여 수행하는 검사로 안전한 검사로 판단하였다. 효과성은 자율신경계 기능장애 평가시 여러 자율신경계검사들을 조합하여 종합적으로 판단한다는 점을 고려했을 때 임상진단에 도움이 되는 기술로 판단하였다.

이에 의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황이나 가치에 따라 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능 평가목적으로 사용시 교감신경피부반응검사를 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.



1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용. 2022년 2월판.
2. 건강보험심사평가원. 보건의료빅데이터개방시스템[인터넷]. C2015. 의료통계정보, 질병 세분류(4단 상병) 통계;[2022년 3월 12일 인용]. URL: <https://opendata.hira.or.kr/home.do>
3. 건강보험심사평가원. 요양기관업무포털[인터넷]. 의료기준관리, 행위평가신청, 고시항목조회;[2022년 2월 8일 인용]. URL: <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>
4. 건강보험심사평가원[인터넷]. C2017. 진료비, 병원규모별정보; [2022년 3월 12일 인용]. URL: <https://www.hira.or.kr/re/diag/hospital.do?pgmid=HIRAA030009020100>
5. 김동수, 박윤길, 임상희, 김동현, 송명호, 김형균. 교감신경 피부반응에서 하루주기 리듬의 영향. 대한근전도·전기진단 의학회지. 2008;10(2):113-117.
6. 김정일, 박경진, 이지만, 김종열, 박성파, 서정규. 정상인에서 시각자극에 의한 교감신경피부반응검사. 대한신경과학회지. 2003;21(10):70-76.
7. 대한신경과학회. 신경학 3판. 2017년. 범문에듀케이션
8. 대한내과학회. 해리슨내과학 제19판. MIP. 2017.
9. 박기종, 이형, 김현아, 강사윤, 김병조, 남태승, 손은희 외. 자율신경검사를 위한 지침. Journal of Pain and Autonomic Disorders. 2013;2(2).
10. 박동아, 황진섭, 이선희, 최원정, 설아람, 오성희 등. NECA 진단 검사 체계적 문헌고찰. 한국보건의료연구원. 2014.
11. 식품의약품안전처 의료기기통합정보시스템 [인터넷]. 업체/제품정보;[2022년 3월 12일 인용]. URL: <https://udiportal.mfds.go.kr/msismext/emd/min/mainView.do>
12. 조은빈, 박기종. 자율신경질환의 척도. J Korean Neurol Assoc. 2021;39(2suppl):60-72.
13. Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. Handb Clin Neurol. 2019;160:407-418.
14. Badry, R., Gamal, R.M., Hassanien, M.M. et al. Sympathetic skin response in patients with systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg. 2018;54(1):38
15. Buchmann SJ, Penzlin AI, Kubasch ML, Illigens BM, Siepmann T. Assessment of sudomotor function. Clin Auton Res. 2019;29(1):41-53.
16. Cheshire WP, Freeman R, Gibbons CH. Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system: A consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, American Academy of Neurology, and the International Federation of Clinical Neurophysiology. Clin Neurophysiol. 2021;132(2):666-682.
17. Current procedural terminology 2021. Professional edition. American medical association; 2021
18. Kaur D, Tiwana H, Stino A, Sandroni P. Autonomic neuropathies. Muscle Nerve. 2021;63(1):10-21.
19. Kim HJ, Yang HE, Kim DH, Park YG. Predictive value of sympathetic skin response in diagnosing complex regional pain syndrome: a case-control study. Ann Rehabil Med. 2015;39(1):116-21.
20. Margaritella N, Mendozzi L, Garegnani M, Gilardi E, Nemni R, Pugnetti L. Sympathetic skin response in multiple sclerosis: a meta-analysis of case-control studies. Neurol Sci. 2018;39(1):45-52.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 교감신경피부반응검사의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2022년 제2차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 2월 18일 (금)
- 회의내용: 평가계획서 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2023년 제1차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2022년 12월 30일~2023년 1월 4일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 1월 13일 (금)
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

통합 자율신경계이상검사 소위원회는 신경과 3인, 내분비대사내과 2인, 순환기내과 2인, 정신건강의학과 2인, 근거기반의학 2인 총 11인의 전문의로 구성하였다. 소위원회 구성 및 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2022년 4월 25일
- 회의내용: 평가계획서 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2022년 6월 13일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료분석 계획논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2022년 9월 20일
- 회의내용: 결과합성, 근거수준 확인 및 결론방향 논의

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2022년 11월 1일
- 회의내용: 결과합성, 근거수준 확인 및 결론방향 논의

2.5 제5차 소위원회

- 회의일시: 2022년 11월 21일
- 회의내용: 최종결론 논의

3. 문헌 검색 전략

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE® (1946년~현재까지)

(검색일: 2022. 05. 03.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Index test	1	sympathetic skin response*.mp.	814
최종			814

3.1.2 Ovid Embase (1974년 ~ 2022 April 08)

(검색일: 2022. 05. 03.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Index test	1	sympathetic skin response*.mp.	1,264
Study design	2	conference.pt.	5,154,445
	3	conference abstract.pt.	4,379,722
	4	2 or 3	5,154,445
통합	5	1 not 4	931
최종			931

3.1.3 Cochrane Library Trials(CENTRAL)

(검색일: 2022. 05. 03.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Index test	1	sympathetic skin response.mp.	319
최종			319

3.2 국내 데이터 베이스

3.2.1 KoreaMed

(검색일: 2022. 05. 03.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	("교감신경피부반응검사"[ALL])	0
2	("sympathetic skin response"[ALL])	47

3.2.2 Kibase : 국내발표논문

(검색일: 2022. 05. 03.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	교감신경피부반응검사	2
2	sympathetic skin response	70

3.2.3 RISS : 국내학술논문 (검색일: 2022.05.03.)

(검색일: 2022. 05. 03.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	교감신경피부반응검사	20
2	sympathetic skin response	106

3.2.4 KISS : 전체 통합 검색

(검색일: 2022. 05. 03.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	교감신경피부반응검사	0
2	sympathetic skin response	23

3.2.5 SCIENCE ON : 국내논문

(검색일: 2022. 05. 03.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	교감신경피부반응검사	8
2	sympathetic skin response	50

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

QUADAS-2

연번(Ref ID):	
1저자(출판연도):	
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비뚤림 위험	
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 비뚤림이 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.	
비뚤림 위험	
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 비뚤림이 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	
비뚤림 위험	
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		
비뚤림 위험		
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

연번(Ref ID)																			
1저자(출판연도)																			
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구수행국가: 연구설계: 																		
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> 연구대상: <ul style="list-style-type: none"> - 질환명 중재검사 <ul style="list-style-type: none"> - 임계값(있으면 제시) 참고표준검사(있으면 제시) 																		
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> - 검사 관련 이상반응 및 합병증 - 진단정확도 <table border="1"> <thead> <tr> <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>Accuracy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Sn	Sp	ppv	npv	FP	FN	LR+	LR-	Accuracy									
Sn	Sp	ppv	npv	FP	FN	LR+	LR-	Accuracy											
연구결과-유효성	<ul style="list-style-type: none"> - 질환과의 관련성(비정상 결과 비율) - 의료결과에의 영향 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">중재군</th> <th colspan="2">대조군</th> <th rowspan="2">p-value</th> </tr> <tr> <th>%</th> <th>n/N</th> <th>%</th> <th>n/N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>비정상 결과</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		중재군		대조군		p-value	%	n/N	%	n/N	비정상 결과							
	중재군		대조군		p-value														
	%	n/N	%	n/N															
비정상 결과																			
결론																			
비고																			

* 제 1저자 기준

5. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Lin (2021)	Peripheral Nerve Conduction And Sympathetic Skin Response Are Reliable Methods to Detect Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy	Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Sep 21;12:709114.
2	Lee (2021)	Prevalence of autonomic nervous system dysfunction in complex regional pain syndrome	Reg Anesth Pain Med. 2021 Mar;46(3):196-202.
3	Lefaucheur (2015)	Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests	Neurophysiol Clin. 2015 Dec;45(6):445-55.
4	Conceicao (2014)	Neurophysiological techniques to detect early small-fiber dysfunction in transthyretin amyloid polyneuropathy	Muscle Nerve. 2014 Feb;49(2):181-6.
5	Al-Moallem (2008)	The sympathetic skin response in diabetic neuropathy and its relationship to autonomic symptoms	Saudi Med J. 2008 Apr;29(4):568-72.
6	Teoh (2008)	Skin wrinkling for diagnosing small fibre neuropathy: Comparison with epidermal nerve density and sympathetic skin response	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Jul;79(7):835-7.
7	Spitzer (1997)	Cardiac autonomic involvement and peripheral nerve function in patients with diabetic neuropathy	Funct Neurol. 1997 May-Aug;12(3-4):115-22
8	Kim (2015)	Predictive Value of Sympathetic Skin Response in Diagnosing Complex Regional Pain Syndrome: A Case-Control Study	Ann Rehabil Med 2015;39(1):116-121
9	Conceicao (2008)	Neurophysiological markers in familial amyloid polyneuropathy patients: Early changes	Clin Neurophysiol. 2008 May;119(5):1082-7.
10	Yeh (2005)	Autonomic dysfunction in Machado-Joseph disease	Arch Neurol. 2005 Apr;62(4):630-6.
11	Ravits (1996)	Electrophysiological tests of autonomic function in patients with idiopathic autonomic failure syndromes	Muscle Nerve. 1996 Jun;19(6):758-63.
12	Vergheze (2000)	Autonomic dysfunction in idiopathic carpal tunnel syndrome	Muscle Nerve. 2000 Aug;23(8):1209-13.
13	Negami (2013)	Sympathetic skin response and heart rate variability as diagnostic tools for the differential diagnosis of lewy body dementia and alzheimer's disease: A diagnostic test study	BMJ Open. 2013 Mar 1;3(3):e001796.
14	Ashraf (2005)	Role of clinical neurophysiological tests in evaluation of erectile dysfunction in people with spinal cord disorders	Neurol India. 2005 Mar;53(1):32-5; discussion 35-6.
15	Wilder-Smith (1996)	Electrophysiological evaluation of peripheral autonomic function in leprosy patients, leprosy contacts and controls	Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1996 Dec;64(4):433-40.

연번	1저자	제목	서지정보
16	Braune (1996)	Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: A prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients	J Neurol Sci. 1996 Jun;138(1-2):120-4.
17	Bordet (1996)	Sympathetic skin response and R-R interval variability in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease	Mov Disord. 1996 May;11(3):268-72.
18	Jha (1995)	Sympathetic skin response and autonomic dysfunction in diabetes	Indian J Physiol Pharmacol. 1995 Apr;39(2):149-53.
19	Matsunaga (1995)	Sympathetic skin responses evoked by magnetic stimulation of the neck	J Neurol Sci. 1995 Feb;128(2):188-94.
20	Wang (1993)	Sympathetic skin response and R-R interval variation in Parkinson's disease	Mov Disord. 1993 Apr;8(2):151-7.
21	Shahani (1990)	RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy	Arch Neurol. 1990 Jun;47(6):659-64.
22	Robles (1999)	Sympathetic skin response in hemodialysis patients: correlation with nerve conduction studies and adequacy of dialysis	Nephron. 1999;82(1):12-6.
23	Park (1998)	Assessment of Autonomic Function in Diabetic Patients	Ann Rehabil Med. 1998;22(1):106-112.
24	Kim (1990)	A Study of Sympathetic Skin Response in Non-Insulin Dependent Diabetic Patients	J Korean Neurol Assoc. 1990;8 (2): 289-298.
25	Sousa (2019)	A Study of Sympathetic Skin Response in Non-Insulin Dependent Diabetic Patients	Amyloid, 26:sup1, 70-70,
26	Nojszewska (2019)	Electrophysiological and clinical assessment of dysautonomia in multiple system atrophy (MSA) and progressive supranuclear palsy (PSP): A comparative study	Neurol Neurochir Pol. 2019;53(1):26-33.
27	Augustis (2017)	Autonomic disturbances including impaired hand thermoregulation in multiple system atrophy and Parkinson's disease	J Neural Transm (Vienna). 2017 Aug;124(8):965-972.
28	Castro (2016)	The diagnostic accuracy of sudoscan in transthyretin familial amyloid polyneuropathy	Clin Neurophysiol. 2016 May;127(5):2222-7.
29	Tiftikcioglu (2016)	Autonomic Neuropathy and Endothelial Dysfunction in Patients with Impaired Glucose Tolerance or Type 2 Diabetes Mellitus	Medicine (Baltimore). 2016 Apr;95(14):e3340.
30	Ince (2014)	Evaluation of Nerve Conduction Studies in Obese Children with Insulin Resistance or Impaired Glucose Tolerance	J Child Neurol. 2015 Jul;30(8):989-99.
31	Sariahmetoglu (2019)	Forehead sympathetic skin responses in determining autonomic involvement in Parkinson's disease	Clin Neurophysiol. 2014 Dec;125(12):2436-40.

연번	1저자	제목	서지정보
32	Reimann (2010)	Comprehensive autonomic assessment does not differentiate between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy	J Neural Transm (Vienna). 2010 Jan;117(1):69-76.
33	Schmid (2004)	Urethral evoked sympathetic skin responses and viscerosensory evoked potentials as diagnostic tools to evaluate urogenital autonomic afferent innervation in spinal cord injured patients	J Urol. 2004 Mar;171(3):1156-60.
34	Oishi (2002)	Current perception threshold and sympathetic skin response in diabetic and alcoholic polyneuropathies	Intern Med. 2002 Oct;41(10):819-22.
35	Hirashima (1996)	Sympathetic skin response in Parkinson's disease	Acta Neurol Scand 1996; 93: 127-132
36	Bril (2000)	Limits of the sympathetic skin response in patients with diabetic polyneuropathy	Muscle Nerve. 2000 Sep;23(9):1427-30.
37	De Marinis (2000)	Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy with autonomic failure	Mov Disord. 2000 Nov;15(6):1215-20.
38	Hilz (1999)	Sympathetic skin response differentiates hereditary sensory autonomic neuropathies III and IV	Neurology. 1999 May 12;52(8):1652-7.
39	Shivji (1999)	Sympathetic skin responses in hereditary sensory and autonomic neuropathy and familial amyloid neuropathy are different	Muscle Nerve. 1999 Sep;22(9):1283-6.
40	Parisi (1999)	RR interval variation, sympathetic skin reflex and QT dispersion in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy	Electromyogr Clin Neurophysiol. 1999 Dec;39(8):461-8.
41	Previnaire (2012)	Severity of autonomic dysfunction in patients with complete spinal cord injury	Clin Auton Res. 2012 Feb;22(1):9-15.
42	Sawy (2011)	Complex regional pain syndromes: Clinical characteristics and pathophysiological factors	The Egyptian Rheumatologist. 2011;33(3):121-129.
43	Lefaucheur (2013)	Neurophysiological markers of small fibre neuropathy in TTR-FAP mutation carriers	J Neurol. 2013 Jun;260(6):1497-503.
44	Tentolouris (2009)	Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes	Diabet Med. 2009 Mar;26(3):302-5.
45	Ulv (2003)	R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of the autonomic nervous system in leprosy patients	Acta Neurol Scand. 2003 Jan;107(1):42-9.
46	Soylemez (2020)	Evaluation of the presence of neuropathy and pruritus in predialysis patients	Neurol Sci Neurophysiol 2020;37:4-10.

발행일 2023. 5. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-92691-85-5