

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-22-001-14 (2023. 1.)



의료기술재평가보고서 2023

자율신경계이상검사 (발살바법)

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장
신상진 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

전미혜 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

김진희 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

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	l
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1. 평가대상 의료기술 개요	1
1.2. 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황	4
1.3. 질병 특성 및 현존하는 의료기술	6
1.4. 교과서 및 가이드라인 검토	9
2. 평가목적	9
II. 평가방법	10
1. 체계적 문헌고찰	10
1.1 개요	10
1.2 핵심질문	10
1.3 문헌검색	11
1.4 문헌선정	12
1.5 비뚤림위험 평가	13
1.6 자료추출	14
1.7 자료합성	15
2. 권고등급 결정	15
III. 평가결과	17
1. 문헌선정 결과	17
1.1 문헌선정 개요	17
1.2 선택문헌 특성	18
2. 분석결과	22
2.1 안전성	22
2.2 효과성	22
IV. 결과요약 및 결론	34
1. 평가결과 요약	34
1.1 안전성	34
1.2 효과성	34
2. 결론	35

V. 참고문헌	37
---------------	----

VI. 부록	39
--------------	----

1. 의료기술재평가위원회	39
2. 소위원회	40
3. 문헌 검색 전략	41
4. 비특정위험 평가 및 자료추출 양식	43
5. 최종 선택문헌	46

표 차례

표 1.1	발sal바법 적용분야	1
표 1.2	발sal바 수기동안 혈압의 변화	2
표 1.3	발sal바법 방법 및 판독	3
표 1.4	소요장비 관련 식품의약품안전처 허가사항	3
표 1.5	건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	4
표 1.6	건강보험심사평가원 고시항목 상세	4
표 1.7	국외 보험 및 행위 등재 현황	5
표 1.8	자율신경계와 연관된 임상증상	6
표 1.9	연도별 대상 환자 수 및 요양급여비용총액	6
표 1.10	급여 대상 자율신경계이상검사의 이용 현황	7
표 1.11	급여 대상 자율신경계이상검사의 비용	7
표 1.12	자율신경계기능검사 통합지표	8
표 2.1	PICROST-SD 세부내용	11
표 2.2	국외 전자 데이터베이스	11
표 2.3	국내 전자 데이터베이스	12
표 2.4	선택/배제기준	13
표 2.5	QUADAS-2 평가항목	14
표 2.6	권고등급	15
표 3.1	선택문헌 특성 표	19
표 3.2	진단정확성	23
표 3.3	자율신경계 기능장애 여부별 발sal바법 비정상 비율 비교	24
표 3.4	환자대조군 간 발sal바법 비정상 비율 비교	25
표 3.5	질환대조군 간 발sal바법 비정상 비율 비교(2군 비교)	26
표 3.6	여러 질환군별(3군) 발sal바법 비정상 비율 비교	27
표 3.7	질환 세부 유형별 발sal바법 비정상 비율 비교	29
표 3.8	질환 증상 유무별 발sal바법 비정상 비율 비교(2군 비교)	30
표 3.9	질환 특성별 발sal바법 비정상 비율 비교결과(3군 이상 비교)	31
표 3.10	질환 중등도별 발sal바법 비정상 비율 비교	33

그림 차례

그림 1.1 자율신경병증 진단적 접근	8
그림 3.1 문헌선정흐름도	17
그림 3.2 비뚤림위험 그래프	21
그림 3.3 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약표	21
그림 3.4 자율신경계 기능장애 유무에 따른 발살바법 비정상 비율에 대한 오즈비 숲그림	25
그림 3.5 환자대조군 간 발살바법 비정상 비율에 대한 오즈비 숲그림	26
그림 3.6 질환대조군(2군) 간 발살바법 비정상 비율 비교에 대한 오즈비 숲그림	27
그림 3.7 여러 질환군별 발살바법 비정상 비율 (3군) 숲그림	28
그림 3.8 질환 세부 유형별 발살바법 비정상비율에 대한 오즈비 숲그림	29
그림 3.9 질환 증상 유무별 발살바법 비정상 비율에 대한 오즈비 숲그림	31
그림 3.10 당뇨병 환자 합병증 유무별 발살바법 비정상 비율에 대한 오즈비 숲그림	32
그림 3.11 당뇨병 환자 합병증 내용별 발살바법 비정상 비율에 대한 오즈비 숲그림	32
그림 3.12 질환중증도별 발살바법 비정상 비율 비교 숲그림	33

요약문 (국문)

평가배경

발살바법(Valsalva maneuver)은 자율신경계 기능정도를 평가하기 위해 40mmHg의 압력으로 15초동안 압력계를 불다가 이완시키면서 심박동 및 혈압의 변화를 측정하는 검사이다.

발살바법은 2006년에 등재 비급여로 고시되었으며, 이후 건강보험심사평가원 예비급여부에서 비급여의 급여화 추진을 위하여 본 검사를 포함한 자율신경계 이상검사 7개 항목(교감신경피부반응검사, 자율신경계 이상검사(기립성 혈압검사, 발살바법, 지속적 근긴장에 따른 혈압검사, 심박변이도검사, 피부전도반응검사), 정량적 발한 축삭 반사검사)에 대한 재평가를 한국보건 의료연구원에 의뢰하였다(2022.1.). 이에 따라 2022년 제2차 의료기술재평가위원회(2022.2.18.)에서는 해당 기술들의 평가 계획서 및 통합 소위원회 구성안을 심의한 후 임상적 안전성 및 효과성을 평가하였다.

평가방법

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

평가의 핵심질문은 ‘자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자에서 자율신경계 기능을 평가하기 위한 발살바법은 임상적으로 안전하고 안전하고 효과적인가?’이다. 안전성은 검사 관련 이상반응 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, 과학기술정보통합서비스)를 이용하여 문헌검색하였으며, 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 기술하였으며, 질환과의 관련성은 환자대조

군(환자군과 해당 질환이 없는 군으로 구분하여 분석한 경우), 질환대조군(각기 다른 질환군끼리 비교한 경우), 자율신경계병증 유무, 질환 세부 유형별, 질환 중증도별 오즈비를 이용한 숲그림으로 결과의 경향성을 확인하였다.

평가결과

체계적 문헌고찰 결과, 선택문헌은 총 46편(진단법평가연구 10편, 환자대조군 연구 36편)으로 이 중 국내 연구는 4편이었다.

비플립위험 평가결과 환자 선택영역은 비플립위험이 56.5%에서 '높음', 중재검사영역은 비플립위험이 50.0%에서 '불확실', 참고표준검사영역은 비플립위험이 13.0%에서 '불확실', 연구진행과 시점영역은 비플립위험이 13%에서 '높음'으로 평가하였다.

안전성

발살바법의 안전성은 검사 관련 이상반응 및 합병증으로 평가하고자 하였으나, 이를 보고한 문헌은 없었다.

발살바법의 안전성을 확인하기 위해 참고문헌을 확인한 결과 발살바법은 비교적 안전한 기술로 모든 환자에서 시행할 수 있으나 망막병증 및 안구 내 수정체 이식을 수행한 환자는 발살법으로 인해 안압 및 복강내압이 상승할 수 있으므로 검사를 피해야 한다고 보고하였다. 또한 발살법으로 인한 실신, 흉통, 부정맥이 나타날 수 있어 관상동맥질환, 심장판막질환 및 선천성 심장질환이 있는 환자에서 이 검사를 할 때 주의가 필요하다고 하였다.

효과성

발살바법의 효과성은 진단정확성과 질환과의 관련성으로 구분하여 제시하였으며, 의료결과에의 영향을 보고한 연구는 없었다.

발살바법의 진단정확성은 10편에서 민감도 0.54 ~ 1.00, 특이도 0.36 ~ 0.98이었다. 자율신경기능 장애 진단 연구는 총 6편으로 당뇨 환자나 병원에 입원 중이 노인 환자 대상으로 민감도 0.3 ~ 0.76, 특이도 0.35 ~ 0.98이었다. 질환 구분을 위한 연구는 총 4편으로 민감도 0.64 ~ 1.00, 특이도 0.54 ~ 0.92였으며, 다계통 위축증(파킨슨 타입)과 파킨슨 병, 마카도 조셉병, 당뇨병 환자 등이 포함되었다. 이 중 다계통 위축증(파킨슨 타입)과 파킨슨 병 구분에 대한 진단정확도가 가장 높았다(민감도 0.91, 특이도 0.92).

질환과의 관련성은 자율신경계 기능장애 유무별, 환자 및 질환 대조군별, 질환 세부 유형별, 질환 증상 유무별, 질환중증도 간 발살바법의 비정상 비율을 비교하였을 때 특정 질환에서 유의하게 높거나 유의한 차이가 없었다. 연구대상자는 만성 일차성 자율신경계부전, 복막투석환자, 혈압패턴 비강하

군, 당뇨병 환자, 다계통 위축증, 파킨슨 병등 다양하였다. 자율신경계 기능장애 유무별로는 자율 신경계 기능장애가 있는 그룹에서 발살바법의 비정상 비율이 유의하게 높았으며, 환자 및 질환 대조군 별로 환자나 특정 질환에서 발살바법의 비정상 비율이 높거나 군간 유사하였다. 질환 세부 유형별은 특정 유형에서 발살바법의 비정상 비율이 더 높은 경향을 보이거나 세부 유형별 차이가 없었다. 질환 증상 유무별로는 말초신경병증이나 저혈당 증상, ST 분절 하강이 있는 군이 없는 군에 비해 발살바법의 비정상 비율이 더 높았고 질환 중증도가 심할수록 발살바법의 비정상 비율이 높은 경향을 보였다.

이에 소위원회에서는 일부 연구에서 발살바법의 낮은 민감도는 임상에서 여러 자율신경계 검사를 종합해서 판단하는 점을 고려했을 때 현재 문헌에서 제시된 진단정확성 수준은 수용가능하고, 발살바법과 자율신경계 기능장애 유무나 질환 중증도 간의 관련성이 확인되어 발살바법이 임상진단에 도움이 되는 기술이라는 의견, 임상진단에 도움이 되나 효과성에 대한 결론을 내리기에 근거가 제한적이라는 의견 및 단독검사로는 근거가 부족한 상태로 통합지표를 포함한 더 많은 연구결과가 필요하다는 의견 등 이견이 있었다.

추가적으로 임상에서는 박동간 혈압감시기(beat to beat blood pressure monitoring)를 이용할 때 검사의 정확도가 더 높아질 수 있으며, 가이드라인 및 합의문에 자율신경계 기능 평가방법으로 발살바법이 포함되어있다는 의견이 있었다.

결론

통합 자율신경계 이상검사 소위원회는 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다.

발살바법은 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능 평가목적으로 사용시 비교적 안전한 기술로 모든 환자에서 시행할 수 있으나 망막병증 및 안구 내 수정체 이식 환자에서는 발살바법으로 인해 안압 및 복강내압이 상승할 수 있으므로 이 검사를 피해야 하며, 관상동맥질환, 심장판막질환 및 선천성 심장질환이 있는 환자는 발살바법으로 인한 실신, 흉통, 부정맥이 보고되고 있어 이 검사를 할 때 주의가 필요하다고 판단하였다.

발살바법의 효과성은 i) 자율신경계 기능장애 질환은 여러 검사들을 종합해서 판단하는 점을 고려했을 때 임상진단에 도움이 되는 기술, ii) 임상진단에 도움이 되나 효과성에 대한 결론을 내리기에 근거가 제한적인 기술, iii) 유용한 검사이나 단독검사로는 근거가 부족한 상태로 통합 지표를 포함한 더 많은 연구결과가 필요한 기술, iv) 발살바법의 표준화가 필요하며, 특히 발살바가 환자의 협조에 의해 진행되는 검사라 충분한 노력이 반영된 것인지 검증할 수 있는 기준이 필요한 기술이라는 의견 등 이견이 있었다.

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

발살바법은 비교적 안전한 기술로 모든 환자에서 시행할 수 있으나 망막병증 및 안구 내 수정체 이식

환자에서는 발살바법으로 인해 안압 및 복강내압이 상승할 수 있으므로 이 검사를 피해야 하며, 관상동맥질환, 심장판막질환 및 선천성 심장질환이 있는 환자는 발살바법으로 인한 실신, 흉통 및 부정맥이 보고되고 있어 이 검사를 할 때 주의가 필요하다고 판단하였다. 효과성은 임상에서 자율신경계 기능장애 평가시 여러 자율신경계 검사들을 종합해서 판단하는 점을 고려했을 때 임상진단에 도움이 되는 기술로 판단하였다.

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

주요어

자율신경계 질환 환자, 발살바법, 안전성, 효과성

Autonomic neuropathy, Valsalva maneuver, Safety, Effectiveness

알기 쉬운 의료기술재평가

발살바법은 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 환자의 10명 중 9명이 자율신경계 이상을 동반하는 것으로 알려져 있다. 진단은 전문가의 진찰 소견과 함께 여러 가지 자율신경계 기능검사를 통해 내려진다.

발살바법은 자율신경계 기능검사 중 하나로 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계기능을 평가하기 위해 40mmHg의 압력으로 15초동안 압력계를 불다가 이완시키면서 심박동의 변화와 혈압을 측정하는 검사이다. 본 검사는 현재 건강보험에서 비급여로 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자에서 발살바법이 안전하고 효과적이지를 평가하기 위해 46편의 문헌을 검토하였다. 발살바법은 비교적 안전한 기술이나 눈과 관련하여 망막에 문제가 있거나 수정체 이식을 한 환자의 경우 이 검사로 인해 안압이 상승해서 문제가 생길 수 있으므로 이 검사를 피해야 하며, 심장질환이 있는 환자에서는 검사로 인해 실신, 흉통, 부정맥 등이 발생할 수 있어 검사할 때 주의가 필요하다. 자율신경계 기능장애와 관련된 다양한 질환을 진단하는 데 정확도는 일관되게 높지는 않으나 자율신경계 질환이 여러 검사결과들을 종합해서 판단하는 점을 고려할 때, 임상 진단에 도움이 되는 기술로 확인하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 발살바법이 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능 평가목적으로 사용할 때 “조건부 권고함”으로 결정하였다.

1. 평가배경

발살바법(Valsalva maneuver)은 자율신경계 기능정도를 평가하기 위해 40mmHg의 압력으로 15초동안 압력계를 불다가 이완시키면서 심박동 및 혈압의 변화를 측정하는 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 자율신경계 이상검사에 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 자율신경계 이상검사(발살바법)(이하 '발살바법')에 대한 체계적 문헌고찰을 통해 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고 근거를 제공하여 정책적 의사결정을 지원하고자 수행하였다.

1.1. 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 발살바법

발살바법은 이탈리아 의사인 Antonio Maria Valsalva가 1704년에 소개한 기술로 성문을 폐쇄시킨 상태에서 강제로 호기(forced expiration against a closed glottis)하는 것을 말한다(Srivastav et al., 2022; Junqueira 2008). 발살바법은 배변 중 힘을 주거나 풍선 불기, 색소폰 연주와 같이 일상활동 안에서도 사용되며, 흉부내압을 증가시켜 심장에 대한 전부하를 감소시킨다(Srivastav et al., 2022). 이 기술은 자율기능 상태를 평가하거나 심부전에 대한 표지자로도 사용되며, 부정맥, 심잡음 및 다양한 기타 증상을 치료하는데 사용된다(Srivastav et al., 2022)(표 1.1).

표 1.1 발살바법 적용분야

구분	내용
자율신경계 평가	<ul style="list-style-type: none"> 발살바법은 심인성 자율신경병증 평가를 위해 사용되는 Ewing battery 검사 중 하나로 사용됨 발살바비(Valsalva ratio)는 긴장 상태에서의 호기동안 가장 긴 박동 간격(inter-beat(RR)) 간격과 긴장 상태에서 가장 짧은 박동 간격(inter-beat interval)의 비를 말하며, 부교감신경기능 지표임 압반사 민감도(baroreflex sensitivity, BRS)는 발살바법을 하는 동안 II단계와 IV단계동안 RR 간격과 수축기혈압간의 회귀선의 기울기(slope of a regression plot)을 측정함으로 압반사의 통합성을 평가
심부전 평가	<ul style="list-style-type: none"> 발살바법은 심부전을 평가하는데 이용 심부전을 가진 환자는 손상된 심실기능으로 인해 발살바 반응으로 비정상적인 혈압상승을 나타냄
부정맥 치료	<ul style="list-style-type: none"> 발작성 상심실성 빈맥(paroxymal supraventricular tachycardia, PSVT)의 치료로 이용 증가된 미주신경활동, leading to increased refractoriness of atrioventricular nodal tissue interrupting re-entry는 PSVT의 치료에 대한 메커니즘으로 제안되고 있음
심잡음(murmurs) 진단	<ul style="list-style-type: none"> 발살바법은 다양한 심잡음을 구별하는데 사용될 수 있음 발살바법은 전부하를 감소시키고 이에 따라 이완기말 볼륨을 감소시켜 몇몇의 심잡음 소리를 두드러지게 하여 구별할 수 있게 함
기타	<ul style="list-style-type: none"> 갑상선 수술 종료점에서 출혈지점을 찾거나 정맥류 진단에 사용 간혈관종, 정맥질환, 난원공(foramen ovale)의 방사선학적 진단 도움 신경외과 시술 후 지혈 확인 및 뇌척수액 누출이 없는지 확인하는데 도움 임산부의 정맥 천자 통증을 줄이는데 도움

출처: Srivastav et al., 2022

1.1.2 자율신경계 기능 평가를 위한 발살바법

발살바법을 수행한 상태에서 혈류역동학적 변화를 이용하면 심혈관계의 아드레날린계(교감신경)와 심장의 미주신경계(부교감신경) 기능을 동시에 평가할 수 있다(박기종 등, 2013, 광혜원, 김나현, 2009). 자율신경계 기능평가를 위한 발살바법은 피검자가 누운 자세를 취하거나 고개를 약 30도 들고 압력계가 부착된 마우스피스를 40mmHg의 압력으로 15초 동안 압력계를 불다가 이완시킨 후 심박동의 변화 및 혈압 측정을 통해 이루어지며, 이때 나타나는 혈압 변화를 4단계로 나누어 각 단계의 특징들을 확인한다(대한신경과학회, 2017)(표 1.2, 표 1.3). 발살바비(Valsalva ratio)는 이 중 2단계의 가장 빠른 심박수와 4단계의 가장 느린 심박수의 비, 또는 4단계의 최대 R-R 간격과 2단계의 최소 R-R 간격의 비를 의미한다(대한신경과학회, 2017).

표 1.2 발살바 수기동안 혈압의 변화

구분	내용
I 상	대동맥의 압착으로 I 상에서는 일시적으로 혈압이 상승
II 상	전기 II상 심장전부하(cardiac preload)와 일회박출량(stroke volume)의 감소로 혈압이 낮아짐 후기 II상 심박수와 말초혈관수축을 증가시켜 혈압을 발살바 수기 전 수준으로 올림
III 상	발살바수기를 멈추면서 증가된 흉곽내 압력 때문에 폐혈관계로 혈액이 이동하면서 일시적으로 혈압이 감소
IV 상	III 상 이후에 심장으로의 정맥혈 유입이 증가하고 말초혈관이 수축되어 있는 상태에서 심박출량이 증가하여 혈압이 과도하게 상승

출처: Ziemssen, Siepmann. 2019

표 1.3 발살바법 방법 및 판독

구분	내용
검사방법	1) 1분 동안 기준값을 기록 2) 마우스피스 끝을 손이 닿지 않게 벗기기 3) 마우스피스를 발살바기구의 줄에 부착하기 4) 40mmHg(50을 넘지 않고 최소 30mmHg 이상)로 15초동안 유지할 수 있게 마우스피스를 붙음(검사자는 시작과 끝을 기록) 5) 부는 것을 멈추고 1분동안 기록함 6) 3분간 휴식을 취함 7) 두 번 비슷한 심박동과 혈압 변화가 나올 때까지 반복함 8) 발살바수기 직후 최대 심박수와 최소 심박수의 비율을 구함
판독	1) 부교감신경계 평가: 발살바비(후기 2상에서의 최대 심박수/4상에서의 최소 심박수) 2) 교감신경계 평가(심혈관계 아드레날린성 평가) ① 후기 2상과 4상 있는지 확인 ② 3상 이후에 혈압이 기준선까지 회복되는데 걸리는 시간을 비교(혈압회복시간)

출처: 박기종 2013

1.1.3 소요장비의 식품의약품 안전처 허가사항

식품의약품안전처(이하 '식약처') 의료기기전자민원창구의 제품정보에서 혈압감시기(품목코드 A23035.01)로 검색했을 때, 13건이 있었으며 심전도감시기(품목코드 A26020.01로 검색)로 검색했을 때 13건이 있었다(2022.3.12 검색). 이 중 최근에 허가받은 제품의 식약처 허가사항은 <표 1.4>와 같다.

표 1.4 소요장비 관련 식품의약품안전처 허가사항

식약처 허가사항	
품목명	혈압감시기
품목기준코드(등급)	A23035.01(2)
품목허가번호(허가/신고일)	수인 20-4102 호(2020-02-19)
모델명/명칭	TM-2440외 1건/보령에이엔디메디칼(주)-혈압감시기, TM-2440 외 1건
사용목적	혈압 변환 증폭기에서 받아들인 신호로 수축, 이완, 평균 혈압 등을 표시해주는 기구
품목명	혈압감시기
품목기준코드(등급)	A23035.01(2)
품목허가번호(허가/신고일)	수허 15-1733 호(2015-11-30)
모델명/명칭	TONOPORT V/지이헬스케어코리아(주)-혈압감시기, TONOPORT V
효능효과	1. 혈압감시기 : 응급상황에서 환자매개 혈압을 모니터하고 비침습적 방식으로 최대 30시간 동안 선택 가능한 간격에서 환자 혈압을 기록하고, 결과를 저장하는데 사용(신생아 및 중환자 사용에는 적합하지 않음) 2. 혈압감사용커프 : 환자의 혈압을 검사하는 기기에 연결하여 측정하는 커프로서, 커프 내의 공기주머니를 가압하거나 감압하는데 사용
품목명	심전도감시기
품목기준코드(등급)	A26020.01(2)
품목허가번호(허가/신고일)	수인 16-4545 호(2016-09-30)
모델명/명칭	Cardiac Trigger Monitor Model 7600/(주)파브메드·Ivy Biomed Model 7600, 심전도감시기, Cardiac Trigger Monitor Model 7600
사용목적	심장활동전위를 감시하여 유해한 경우에는 시각 또는 청각 등에 의한 경보를 발생하는 기구

출처: 식품의약품안전처 의료기기전자민원창구. 2002.

1.2. 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 건강보험 등재 현황

발살바법은 현재 건강보험심사평가원의 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표」에서 너-689나에 비급여로 등재되어 있다(표 1.5, 표 1.6).

표 1.5 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류	
		제1편 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수	
		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침	
		제2장 검사료	
나-728		자율신경계 이상검사 Autonomic Nervous System Function Test	
	E7281	가. 기립경사테이블검사 Tilt Table Test	536.47
		나. 심호흡시의 심박동검사 Heart Rate Response to Deep Breathing	259.68
		제3부 행위 비급여 목록	
		제3절 기능 검사료	
		[신경계기능검사]	
노-681	FZ681	교감신경피부반응검사	
너-689		자율신경계 이상검사 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	
노-709	FZ709	정량적 발한 축삭 반사검사 Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test	
노-713	FZ713	열 조절에 의한 발한반응검사 Thermoregulatory Sweat Test	

출처: 건강보험요양급여비용, 2022년 2월판

표 1.6 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	너689나	보험EDI코드	FY892	급여여부	비급여
행위명(한글)	자율신경계 이상검사-나.발살바법			적용일자	2006.1.1.
행위명(영문)	Autonomic Nervous System Function Test (Valsalva maneuver)			관련근거	보건복지부고시 제 2 0 0 5 - 8 9 호 (2005.12.22.)
정의 및 적응증	발살바검사는 압수용체반사의 구심성 신경신호전달경로, 중추계, 원심성 신경신호전달경로를 평가하는데 사용되어 왔음. 검사방법은 앉은 상태에서 환자로 하여금 압력계에 연결된 튜브를 통하여 숨을 크게 마신 상태에서 15				

	<p>초~30초에 걸쳐 압력계의 수치가 40mmHg이상 되도록 숨을 강하게 내쉬도록 하는 것으로 발살바 검사 동안 4단계에 걸쳐 혈압과 심박동수가 변하게 됨.</p> <p>발살바검사에서 심박동수의 변화는 주로 부교감신경계의 활성도를 반영하는데 검사동안 심전도를 기록 하면서 RR 간격을 측정하여 가장 긴 RR 간격을 가장 짧은 RR간격으로 나눈 비를 발살바비율이라고 하는데 정상인에서는 비율이 1.4이상임.</p> <p>동 검사를 시행하기 위하여는 짧은 시간 동안의 혈압과 맥박의 변화를 정확하게 측정하는 것이 필요하며 이를 위하여는 연속 혈압계측기를 사용하는 것이 일반적임.</p> <p>혈압변화의 측정없이 심박동수의 변화만을 측정할 수도 있는데 심전도나 근전도 기계를 사용함. 짧은 시간의 변화를 정확하게 보기 위하여 3~4회 반복검사 하는 것이 필요함.</p> <p>자율신경기능의 평가는 일반적으로 한가지 검사만을 실시하지 않고 위 가~라 항목의 검사와 기타 환자의 증상에 따른 추가 검사를 바탕으로 종합적인 결과 해석이 필요하며 이를 위하여는 경험있는 의사의 판단이 중요함.</p>
세부사항	100분의100본인부담(보건복지부고시제2000-74호(2000.12.28))에서 비급여로 전환

출처: 요양기관업무포털_건강보험심사평가원 홈페이지<의료기준관리<고시항목조회

1.2.2 국내 이용 현황

발살바법은 등재 비급여 항목으로 연간 행위건수는 파악할 수 없었고, 비용은 병원별로 최저 5천원부터 최고 12만원이었다(출처: 건강보험심사평가원 홈페이지, 2022) .

1.2.3 국외 보험 등재 현황

미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT코드)에서는 발살바법과 관련하여 95921, 95922, 95943 코드가 있었고, 일본보수 점수표에서는 관련 항목이 없었다(표 1.7).

표 1.7 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	95921 Testing of autonomic nervous system function; cardiovagal innervation (parasympathetic function). including 2 or more of the following: heart rate response to deep breathing with recorded R-R interval, Valsalva ratio, and 30:15 ratio
		95922 vasomotor adrenergic innervation (sympathetic adrenergic function). including beat-to-beat blood pressure and R-R interval changes during Valsalva maneuver and at least 5 minutes of passive tilt
		95943 Simultaneous, independent, quantitative measures of both parasympathetic function and sympathetic function. based on time-frequency analysis of heart rate variability concurrent with time-frequency analysis of continuous respiratory activity, with mean heart rate and blood pressure measures. during rest. paced (deep) breathing. Valsalva maneuvers, and head-up postural change (Do not report 95943 in conjunction with 93040. 95921. 95922. 95924)

CPT, current procedural terminology
출처: American medical association 2021.

1.3. 질병 특성 및 현존하는 의료기술

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, 2019). 자율신경계 기능장애에 의한 임상증상은 자율신경 회로의 기능 상실, 과다활동, 또는 조절장애로 발생할 수 있으며, 설명되지 않는 기립저혈압, 실신, 수면장애, 변화된 땀남(땀과다증, 땀저하증), 발기부전, 변비, 다른 위장관 증상(위장 팽만감, 구역질, 섭취한 음식의 구토, 설사) 또는 방광장애(빈뇨, 배뇨지연, 요실금)가 나타날 수 있다(대한내과학회편, 2017)(표 1.8). 자율신경조절장애는 말초신경병증 및 다계통위축증과 같은 퇴행성 뇌질환을 포함한 다양한 질환에서 나타날 수 있다(Low, 2002; Kaufmann et al., 2004).

표 1.8 자율신경계와 연관된 임상증상

자율신경계	임상증상
심혈관계	기립저혈압, 누운자세 고혈압, 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 기능장애는 중추신경계 또는 말초신경계의 병리로 인해 발생하며 임상적으로는 크게 뇌침범이 동반된 자율신경 질환, 척수침범이 동반된 자율신경질환 및 자율신경병으로 나눌 수 있다(대한내과학회편, 2017). 임상적 평가를 할 때에는 중추신경계 징후의 유무, 감각 또는 운동다발신경병과의 연관성, 내과적 질환, 약물 복용 및 가족력을 중요하게 고려하면서 자율신경계 기능 이상을 일차로 확인한 후 혈액검사나 장비를 이용한 자율신경기능검사를 시행한다(대한신경과학회, 2017; 대한내과학회편, 2017).

보건의료빅데이터개방시스템에서 검사의 대상질환인 내분비 및 대사성 질환에서의 자율신경병증, 특발성 말초성 자율신경병증, 자율신경계통의 기타장애 및 자율신경계통의 상세불명 장애 질병코드로 검색한 결과, 2017년부터 2021년까지 환자수 및 요양급여비용 총액은 꾸준히 증가하였다(표 1.9).

표 1.9 연도별 대상 환자 수 및 요양급여비용총액

질병명 (질병코드)	구분	2017	2018	2019	2020	2021
내분비 및 대사성 질환에서의 자율신경병증 (G990)	환자수, 명	454	466	449	430	455
	요양급여비용총액, 천원	75,638	80,451	86,354	75,487	111,096
특발성 말초성 자율신경병증 (G900)	환자수, 명	1,626	2,100	2,374	1,813	1,758
	요양급여비용총액, 천원	325,025	575,724	657,762	393,819	379,729
자율신경계통의 기타장애 (G908)	환자수, 명	1,304	1,460	1,856	2,780	3,242
	요양급여비용총액, 천원	252,752	374,645	532,828	684,676	858,410

질병명 (질병코드)	구분	2017	2018	2019	2020	2021
자율신경계통의 상세불명 장애 (G909)	환자수, 명	9,199	9,827	10,981	12,365	15,871
	요양급여비용총액, 천원	757,175	897,499	1,180,134	1,595,220	2,343,345

출처: 보건 의료 빅 데이터 개방 시스템, 2023.

자율신경계 이상검사 중 급여항목으로 등재되어있는 기립경사테이블검사 및 심호흡시의 심박동검사는 2018년부터 2021년까지 환자수, 총사용량 및 진료금액은 매해 증가하는 추세로 확인된다(표 1.10). 병원 기준 단가는 기립경사테이블검사의 경우 42,760원, 심호흡시의 심박동검사의 경우 20,700원으로 확인된다(표 1.11).

표 1.10 급여 대상 자율신경계이상검사의 이용 현황

코드	기술명	구분	2018년	2019년	2020년	2021년
E7222	기립경사테이블검사	환자수 (명)	36,282	41,823	49,142	61,112
		총사용량 (회)	37,488	43,491	51,852	64,410
		요양급여비용(천원)	2,024,907	2,298,331	2,652,969	3,346,379
E7282	심호흡시의 심박동검사	환자수 (명)	37,494	52,114	67,053	91,486
		총사용량 (회)	39,074	55,214	71,522	97,479
		요양급여비용(천원)	798,939	1,236,049	1,772,337	2,502,357

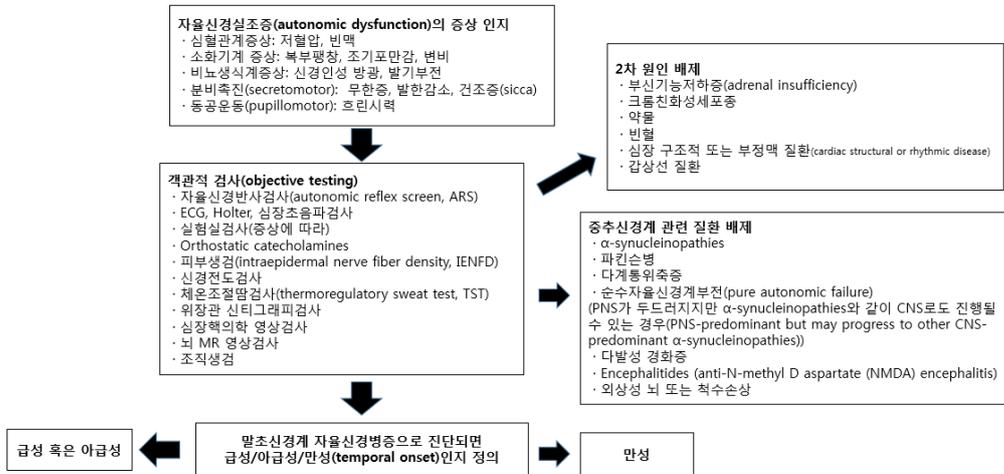
출처: 보건 의료 빅 데이터 개방 시스템, 진료행위(검사/수술등) 통계, 심사년도 기준, 2023.4.24. 검색

표 1.11 급여 대상 자율신경계이상검사의 비용

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

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

자율신경기능검사를 수행하기 전에 먼저 자율신경계 이상증상을 선별하여 검토하는 과정에서 병력(자가면역 질환, 암 또는 유전 질환)이나 가족력과 함께 자율신경계 증상에 기여할 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, CBC, ECG, 심장초음파, 홀터 모니터 평가가 포함되어 검사가 이루어질 수 있다(Kaur et al., 2021)(그림 1.1).



출처: Kaur et al., 2021, 그림 재인용

그림 1.1 자율신경병증 진단적 접근

여러 가지 자율신경계 검사를 조합해서 결과에 따라 자율신경기능 이상의 중증도를 종합적으로 판단하는 척도로는 Ewing 분류(Ewing's classification), 복합자율신경중증도점수(Composite autonomic severity score, CASS) 및 심혈관계 자율신경계 반사 검사(Cardiovascular autonomic reflex tests, CART) 등이 있으며, 이 중 CASS가 가장 많이 쓰이고 있다(조은빈, 박기중, 2021; Omar et al., 2021)(표 1.12).

표 1.12 자율신경계기능검사 통합지표

구분	내용	
땀분비기능	단일 부위에서 정량적 발한 축삭 반사검사서 비정상 또는 길이 의존형 패턴(원위부 땀 양이 근위부 결과값에 비해 1/3 미만인 경우)이 나타난 경우 또는 발 부위에 지속적 발한 활동이 나타난 경우	1
	정량적 발한 축삭 반사결과 단일 부위에 하안값 경계값이 50%미만인 경우	2
	정량적 발한 축삭 반사 결과 2개 이상의 부위에서 하안값 경계값이 50%미만인 경우	3
CASS	혈압 변화 4단계 중 전기 II상에서 평균 혈압이 20mmHg 감소 또는 후기 II상에서 초기로 회복되지 않음 또는 맥박이 초기의 50%이하로 감소하는 경우	1
	아드레날린성 교감 신경기능	2
	혈압 변화 4단계 중 전기 II 상에서 평균 혈압 20mmHg 감소 그리고 후기 II 상 또는 IV상이 존재하지 않음	3
부교감신경계기능	상기 제시된 3가지 기준과 기립성 저혈압(수축기 혈압 30mmHg 이상 감소, 평균 혈압 20mmHg 이상 감소)이 같이 있는 경우	4
	심호흡시 심박수 또는 발살바비가 경미하게 감소(최소 50% 이상)	1
	심호흡시 심박수 또는 발살바비가 감소(최소 50%미만)	2
	심호흡시 심박수와 발살바비 모두 최소 50% 미만으로 감소	3

구분	내용		
해석	경미한 자율신경계 기능장애	1-3	
	중등도 자율신경계 기능장애	4-6	
	중증 자율신경계 기능장애	7-10	
Ewing's classification	부교감신경계기능	심호흡시 심박수 변이(E:I ratio), 발살바법 중 심박수 반응(발살바비), 기립시 심박수 반응(30:15 ratio)	정상 또는 경계선 또는 비정상
	교감신경계기능	기립시 수축기 혈압 저하 정도 지속적 근긴장에 따른 이완기혈압 상승	
	해석	정상 : 모두 정상 또는 1개에서 경계선 결과 초기 : 1개 심혈관계 기능검사에서 비정상 또는 2개 경계선 결과	Definite: ≥2개 심혈관계 검사에서 비정상 Severe: ≥2개 심혈관계 검사에서 비정상 그리고 ≥1개 비정상 또는 2개 교감신경계검사에서 경계선 결과
CART	기립시 심박수 반응	5분안 누워있다가 도움없이 일어난 상태에서 심전도 기록을 측정하여 심박변 이상태를 측정함	
	심호흡시 심박수 변이(E:I ratio)	5분 휴식후 분당 6회 심호흡한 다음에 운동을 시작할 때 심전도 기록을 시작함. 6회 사이클의 평균값을 E:I ratio 값으로 계산함	
	발살바비	5분 휴식후 40mmHg 압력으로 15초동안 압력계를 불다가 이완시키면서 심박동의 변이를 위한 심전도 기록을 시작함. 3번의 발살바비의 평균값을 최종값으로 사용함	
	해석	early CAN : 1개 비정상 결과가 나왔을 때 초기 CAN 출현으로 정의 manifest CAN : 비정상 결과가 2개 혹은 3개 나왔을 경우로 정의	

CAN, cardiovascular neuropathy; CART, Cardiovascular autonomic reflex tests; CASS, Composite Autonomic Scoring Scale; E:I ratio, expiration inspiration ratio
출처: 조은빈, 박기종 2021; Omar et al., 2021; Low 1993

1.4. 교과서 및 가이드라인 검토

국내 신경학 교과서(대한신경과학회, 2017)에서는 자율신경검사 항목 중에 발살바수기 및 발살바비를 제시하였다.

2018년 대한부정맥학회 실신 평가 및 치료지침에는 실신의 진단검사기법 중 자율신경계 기능평가 방법 중 하나로 발살바법에 대해 신경 기인성 기립성 저혈압이 의심되는 환자에서 자율신경계의 기능을 평가하기 위하여 고려해야 한다고 하였다(박준범 등, 2018).

자율신경계 검사 관련하여 미국 자율신경학회(American autonomic society, 이하 'AAS'), 미국 신경학회(American academy of neurology, 이하 'AAN'), 국제임상신경생리학회(the International federation of clinical neurophysiology, 이하 'IFCN')의 국제적 합의문에 따르면 이상적인 자율신경계 기능 평가에는 심혈관 아드레날린성 신경기능 평가, 심장미주신경 및 땀 분비 기능검사(sudomotor function)가 포함되어야 하며 이 중 교감 심혈관 아드레날린성 신경기능평가방법 내에 발살바법이, 부교감신경 심혈관계 기능평가에 발살바비를 포함하였다(Cheshire et al., 2021).

2. 평가목적

본 평가는 자율신경계 기능장애 의심 환자 및 질환자를 대상으로 발살바법의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거를 제공하고 의료기술의 적정사용 등 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

발살바법의 평가는 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 질환자에서 자율신경계 기능을 평가하기 위한 발살바법은 임상적으로 안전하고 효과적인가?

핵심질문의 각 구성요소를 정하는데 있어 고려한 사항은 다음과 같다.

첫째, 발살바법이 자율신경계 기능장애 및 자율신경계 질환의 경과관찰을 확인하는데 사용할 수 있는 점을 고려하여 대상질환은 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자로, 평가목적은 자율신경계 기능을 평가하는 것으로 하였다.

둘째, 자율신경계 검사들은 각각의 결과가 의미하는 부분이 달라 환자의 상태 및 질병 정도에 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, 발살바법은 파킨슨병이나 당뇨병과 같은 질환 경과과정에서 자율신경계 기능장애 동반여부를 확인하기 위해서도 사용할 수 있으나, 자율신경계 기능장애가 더 동반되는 특정 질환을 감별하기 위한 목적으로도 사용되는 점을 고려하여 진단정확성은 자율신경계병증 진단 및 특정 질환 진단을 목적으로 한 연구 결과를 모두 포함하였다. 아울러 환자대조군 연구 설계(2상 연구)에서 발살바법의 비정상비율 비교 결과를 통해 특정 질환에서 자율신경계 기능장애가 더 동반되는지를 확인하고자 질환과의 관련성을 결과지표에 포함하였다.

넷째, 증례연구(4명 이상) 중 발살바법의 검사결과로 인해 치료방향이 달라지는 등의 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)	발살바법	
Comparator (비교검사)	설정안함	
Reference standard (참고표준검사)	임상진단	
Outcomes (결과변수)	< 안전성 >	검사관련 이상반응 또는 부작용
	< 효과성 >	진단정확성 질환과의 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

국외 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌 고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2).

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	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

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하였다(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 검색 전략

사전검색을 통해 주요 개념어와 관련 용어를 파악하였다. 국외 검색원은 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 4월 25일이었으며, 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

1.3.4 검색기간 및 출판언어

문헌검색은 연도 제한하지 않고 검색을 수행하였으며, 한국어 및 영어로 출판된 문헌으로 제한하였다.

1.3.5 시기 검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 주요 의료기술평가기관의 웹사이트 및 선형 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인된 본 평가 주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

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 고려했을 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. 이에 따라 쇼그렌증후군(Andonopoulos et al., 1998), 섬유근육통(Kulshreshtha et al., 2022), 간경변(Gentile et al., 1994; Rangari et al., 2002), 시신경척수염(Kwon et al., 2020), 갑상선기능저하증(Vijaykumar et al., 2020), 알츠하이머 질환 및 전두측두엽치매 환자(Struhal et al., 2015), 중증근무력증(Nikolic et al., 2014), 편두통 환자(Kim et al., 2011; Boiardi et al., 1988), 전신홍반루푸스(Milovanovic et al., 2010), Fowler's syndrome(Amarengo et al., 2006), 비만(Surrenti et al., 2002)의 경우 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자로 분류하기 어렵다고 논의되어 자율신경계 기능장애 의심 환자 및 질환자를 대상으로 수행하지 않은 연구로 배제하였다.

넷째, 발살바법은 수행했으나 자율신경계이상검사 목적으로 수행하지 않은 경우 발살바법을 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 질환 환자 및 의심환자를 대상으로 한 연구 · 발살바법을 수행한 연구 · 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구 	<ul style="list-style-type: none"> · 동물연구 또는 전임상연구 · 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등) · 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 · 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 동료 심사를 거치지 않은 경우) · 원문 확보 불가 · 증례보고 · 환자대조군 연구 중 건강대조군과 비교한 연구

1.5 비뿔림위험 평가

비뿔림위험 평가는 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 비뿔림위험을 평가하였다. 그 외에 환자대조군 연구의 경우 각 군별로 발살바법의 비정상 비율을 비교하여 발살바법의 진단적 가치를 평가한 연구로 판단하고 QUADAS-2를 사용하여 비뿔림위험 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 비뚤림위험이 적은 것으로 판단하였다. 문항은 환자 선택, 중재검사, 참고표준검사, 연구진행과 시점 영역에서 나타날 수 있는 비뚤림위험을 고려하여 평가하였다(박동아 등 2014).

비뚤림위험 평가시 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 진단법평가연구에서 연구대상에 건강대조군이 포함된 경우 환자 선택영역에서의 비뚤림위험을 ‘높음’으로 평가하였다. 다만 연구대상에 질환대조군이 포함된 경우나 특성별로 구별하여 분석한 경우 대상질환이 자율신경계 평가가 필요한 경우가 있을 가능성을 고려하여 적용성에 대한 우려에 대해서는 ‘불확실’로 평가하였다.

둘째, 중재검사 영역에서 임계값에 대해 구체적 수치를 제시하지 않은 경우 비뚤림위험을 ‘불확실’로 평가하였다. 그 외에 사전에 임계값을 제시하지 않고 대조군과의 차이 결과를 확인한 후 임계값을 설정해서 분석한 경우는 비뚤림위험을 ‘높음’으로 평가하였다.

셋째, 참고표준검사 영역에서 특정 질환에서의 비정상 비율을 단순 비교한 경우 결과해석에 대해 제한이 있음을 고려하여 적용성에 대한 우려에 대해서는 비뚤림위험을 ‘불확실’로 평가하였다.

넷째, 연구진행과 시점 영역에서 처음에 등록된 환자수와 실제 검사를 수행한 대상자수가 다른 경우(검사미수행 환자수가 20% 이상인 경우) 비뚤림위험을 ‘높음’으로 평가하였다.

각 영역에 따른 세부 질문항목은 <표 2.5>와 같으며, 평가도구는 [부록 4]에 제시하였다.

표 2.5 QUADAS-2 평가항목

비뚤림위험 유형	QUADAS 2 평가항목	평가결과
환자선택	대상군은 연속적/무작위 표본 있었는가?	낮음/불확실/ 높음
	환자-대조군 설계를 피하였는가?	
	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	
중재검사	중재검사는 참고표준검사결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
	임계치 사용시, 사전 명시하고 있는가?	
참고표준검사	참고표준검사는 대상 질병상태를 정확히 구분하고 있는가?	
	참고표준검사결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
연구진행과 시점	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 연구자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 오류가 있는지 확인하는 방식으로 진행하였다. 주요 자료추출 내용으로 연구설계, 연구대상, 중재검사 및 임계값, 안전성 결과, 효과성 결과 등을 포함하였으며 자료추출 양식은 [부록4]에 제시하였다.

자료추출시 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 연구별로 발살바법에서 사용되고 있는 지표(Valsalva ratio, 혈압 phase II-L 등)의 종류 및 임계값들을 같이 추출하였다. 일부 연구의 경우 발살바법에서 사용되고 있는 지표를 구체적으로 제시하지 않고 있어서(예, Valsalva maneuver), 문헌에서 제시한 그대로 추출하였다.

둘째, 연구별로 자율신경계 장애를 진단한 경우 진단에 사용된 통합지표의 종류 및 비정상을 판단기준을 같이 추출하였다.

1.7 자료합성

자료합성은 각 그룹별 비정상 비율에 대한 이분형 변수에 대해 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하였으며, 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 질환 감별목적으로 구분하여 질적 기술하였다.

둘째, 질환과의 관련성은 환자대조군(환자군과 해당 질환이 없는 군으로 구분하여 분석한 연구), 질환대조군(각각 다른 질환군끼리 비교한 경우), 자율신경계병증 유무, 질환 세부 유형별, 질환중증도별 발살바법의 비정상 비율을 비교한 결과로 구분하였고 통합 오즈비와 95% 신뢰구간(confidence interval, 이하 'CI') 혹은 통합 비율(proportion)을 이용한 숲그림을 통해 결과의 경향성을 확인하였다.

셋째, 본 검사를 포함하여 여러 검사를 병용한 후 여러 검사의 통합 결과와 발살바법의 단독 결과를 보고한 경우 통합결과의 결과를 분석에 활용하고, 발살바법의 단독 결과 없이 통합 결과만을 보고한 경우 분석에서 제외하였다.

넷째, 숲그림은 2군 비교는 Review Manager 5.4.1, 3군 이상 비교는 R 4.2.1을 이용하였으며 비풀림 위험 그래프 및 결과 요약표는 엑셀을 이용하였다.

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 <표 2.6>과 같이 최종 권고 등급을 결정하였다.

표 2.6 권고등급

권고등급	설명
권고함 (recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함 (conditional recommendation)	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 조건부 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때

권고등급	설명
(not recommended)	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 전자데이터베이스 및 수기검색을 사용하여 검색된 문헌은 총 2,992편이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 958편을 제외한 2,034편을 선택/배제하였다.

중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 평가주제 관련 문헌 715편을 1차적으로 선별하였으며, 이후 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따라 총 46편의 문헌을 선택하였다. 최종 선택문헌 목록은 [부록 5]에 제1저자 한글명 또는 알파벳순 오름차순으로 제시하였다.

최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 자세히 기술하였으며 최종 배제문헌 목록은 [별첨 2]에 제시하였다.

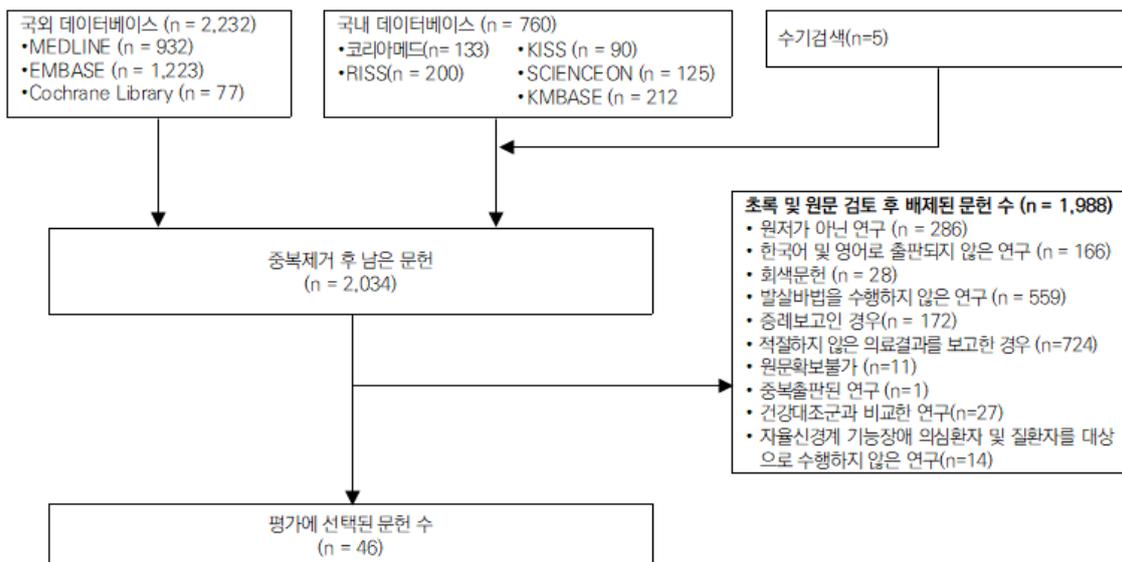


그림 3.1 문헌선정흐름도

1.2 선택문헌 특성

최종 선택문헌은 총 46편으로 연구유형별로 진단법평가연구 10편, 환자대조군 연구 36편이었다(표 3.1). 연구국가는 미국이 12편(26.1%)로 가장 많았으며 그 다음은 이탈리아 5편(10.9%), 한국 4편(8.7%), 인도 및 프랑스는 각각 3편(6.5%)이었다. 그 외 나이지리아, 네덜란드, 대만, 독일, 스웨덴, 터키는 각 2편(4.3%), 덴마크, 멕시코, 영국, 일본, 중국, 콜롬비아, 이집트가 각 1편(2.2%)이었다.

출판연도는 1976년부터 2022년까지 매해 1~3편씩 연구가 출판되었다. 2000년대 이전(1976~1998)은 16편, 10년 단위로 2000~2010년까지는 11편, 2011~2020년(2012~2019년)까지 17편, 2021년~최근(2021~2022년)까지 2편이었다.

진단법평가연구에서 심혈관계 자율신경병증(cardiac autonomic neuropathy, 이하 'CAN'), 당뇨병성 신경병증을 포함한 자율신경기능장애 진단 관련 문헌은 6편으로 대상자는 당뇨병 4편, 만성 신부전(chronic renal failure, 이하 'CRF') 1편, 노인 환자 1편으로 확인되었다. 질환 구분 목적의 문헌은 4편으로 당뇨병 1편, 다계통 위축증(multiple system atrophy, 이하 'MSA'), 파킨슨 병(Parkinson's disease, 이하 'PD')를 포함한 신경계통 질환 2편, 마카도 조셉병(Machado-Joseph) 1편으로 확인되었다.

발살바법의 비정상 비율을 비교한 연구결과는 다음과 같다.

자율신경계병증 유무에 따라 발살바법의 비정상 비율을 비교한 연구는 6편으로, 이 중 당뇨병 환자 대상이 3편으로 가장 많았으며, 그 외에 겸상적혈구 빈혈, 만성 신부전, PD를 대상으로 수행된 연구가 각 1편씩 확인되었다.

환자대조군 연구에서 발살바법의 비정상 비율을 비교한 연구는 4편으로 기립성 저혈압을 동반한 각각 만성 일차성 자율신경부전(chronic primary autonomic failure, 이하 'CPAF') 환자, 복막투석 환자, 야간 혈압 비강하자(non-dipper), 당뇨병 환자를 대상으로 해당 질환이 없는 군과 비교하여 비정상 비율을 비교하여 제시하였다.

질환대조군으로 발살바법의 비정상 비율을 비교한 연구는 12편으로 MSA와 PD를 비교한 연구가 7편으로 가장 많았으며, 그 외에 체위기립성 빈맥증후군(postural orthostatic tachycardia syndrome, 이하 'POTS')과 코로나바이러스 질환의 급성 후유증(post acute sequelae of coronavirus disease, 이하 'PASC'), 기립성 저혈압(orthostatic hypotension, 이하 'OH')와 심장신경성 실신(neurocardiogenic syncope, 이하 'NCS') 및 POTS, 원위부 소섬유 신경병증(distal small fiber neuropathy, 이하 'DSFN')과 단세포군감마글로불린병증(Monoclonal gammopathy) 및 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, 이하 'CIDP'), 진행성 자율신경부전(progressive autonomic failure, 이하 'PAF')와 MSA 그리고 당뇨병 환자와 기타 신경병증 환자를 비교한 연구가 각각 1편씩 확인되었다.

질환 세부 유형별로 발살바법의 비정상 비율을 비교한 연구는 5편으로 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병, 엘러스-단로스 증후군(Ehler-Danlos syndrome, 이하 'Ehler++hEDS')와 POTS, 소섬유신경병증 (small fiber neuropathy, 이하 'SFN')과 혼합형 신경병증(mixed fiber neuropathy, 이하 'MFN'), 다계통

위축증 소뇌형 타입(multiple system atrophy-cerebellar type, 이하 'MSA-C')와 다계통 위축증 파킨슨 타입(multiple system atrophy-parkinsonian type, 이하 'MSA-P'), 당뇨병 환자 중 말초신경병증과 자율신경병증을 구분해서 분석한 연구가 각 1편씩 확인되었다.

당뇨병 환자 중 합병증 증상유무에 따라 발살바법의 비정상 비율을 비교한 연구는 5편으로 ST 분절 하강(depression), 성기능장애 혹은 하부요로증상 유무, 심한 저혈당증 유무, 임상적 자율신경병증 유무에 따라 비교분석하였다.

질환 중증도에 따라 발살바법의 비정상 비율을 비교한 연구는 4편으로 당뇨병 환자 대상으로 자율신경계부전 정도에 따른 구분, 당뇨병 대사정도에 따른 구분 그리고 가족성 아밀로이드 다발신경병증(familial amyloid polyneuropathy) 질병중증도 구분에 따라 비교 분석하였다.

표 3.1 선택문헌 특성 표

연번	제1저자(연도)	연구국가	연구대상(N)	중재검사
진단법평가연구				
1	Sushma(2021)	인도	노인 환자*(141)	발살바법
2	Lai(2019)	대만	제2형 당뇨병(238)	발살바법
3	Mendivil(2016)	콜롬비아	제2형 당뇨병(154)	발살바법
4	Baschieri(2015)	이탈리아	MSA-P(34), PD(65)	발살바법
5	Sahin(2006)	터키	혈액투석중인 CRF (40)	발살바법
6	Yeh(2005)	대만	마카도 조셉병(15), HC(34)	발살바법
7	Straub(1997)	독일	당뇨병(165)	발살바법, 통합지표
8	Ravits(1996)	미국	MSA(10), PAF(7)	발살바법
9	Raul(1995)	멕시코	CAN을 동반한 당뇨병(15), HC(15)	발살바법
10	Burgos(1989)	미국	Diabetics(17), control①(21)	발살바법
환자대조군연구				
1	Novak(2022)	미국	POTS(10), PASC(9)	발살바법
2	Metwalley (2018)	이집트	제1형 당뇨병 아동(60)(대사조절정도에 따라 구분)	발살바법
3	Pavy(2018)	프랑스	MSA-P(62), PD(96)	발살바법, 통합지표
4	Yuan(2018)	중국	당뇨병 환자(103) 중 자율신경계병증 동반(42), 미동반(61)	발살바법
5	Bosone(2017)	이탈리아	노인 중 당뇨병, 고혈압 같이 있는 환자 중 ST depression 동반(51), 미동반(192)	발살바법, 통합지표
6	Hansen(2017)	덴마크	제1형 당뇨병(79), 제2형 당뇨병(34)	발살바법, 통합지표
7	Miglis(2017)	미국	POTS+hEDS(20), POTS(20)	발살바법
8	Sohn(2017)	한국	SFN(42), MFN(40)	발살바법
9	Hotaling(2016)	미국	제1형 당뇨병 여성환자 중 FSD(153), no FSD(218), UI(172), no UI(399)	발살바법, 통합지표
10	Pop(2015)	미국	제1형 당뇨병 환자로 LUTS, ED 여부에 따라 환자구분, no LUTS 또는 ED(284), ED only(193), LUTS only (61), ED&LUTS(97)	발살바법, 통합지표
11	Tandon(2015)	인도	MSA-C(37), MSA-P(16)	발살바법
12	Fanciulli(2014)	이탈리아	MSA(16), PD(16)	발살바법
13	Kim(2014)	한국	OH (159), NCS(54), POTS(62)	발살바법
14	Yun(2014)	한국	제2형 당뇨병 중 중증 저혈당 동반 환자 (62) 미동반 환자(562)	발살바법
15	Oguanobi(2012)	나이지리아	경상적혈구 빈혈(62) 중 CAN 동반(44) 미동반 (18)	발살바법

연번	제1저자(연도)	연구국가	연구대상(N)	중재검사
16	Pavy(2010)	프랑스	제1형 당뇨병 (231) 중 자율신경계기능부전 경미(147), 확진(84)	발살바법
17	Schmidt(2009)	독일	MSA(38), PSP(32), PD(26)	발살바법
18	Balcioglu(2007)	터키	제2형 당뇨병 CAN 동반 (35) 미동반 (55)	발살바법
19	Ogawa(2006)	일본	당뇨병(40)(합병증 동반여부에 따라 구분)	발살바법
20	Sanya(2004)	나이지리아	CRF (60) 중 CAN 동반 (39) 미동반 (21)	발살바법
21	Riley(2003)	미국	MSA(14), PD(19)	발살바법
22	Carvalho(2000)	네덜란드	가족성 아밀로이드 다발 신경병증 (212) (중증도에 따라 구분)	발살바법
23	Goldstein (2000a)	미국	PD(29), MSA(24)	발살바법
24	Goldstein (2000b)	미국	OH를 동반한 CPAF(20), 대조군(50)	발살바법
25	Jassal(1998a)	영국	CAPD(23), 대조군(23)	발살바법
26	Kim(1998)	한국	PD 26명, MSA 11명	발살바법
27	Abate(1997)	이탈리아	Non-dippers(12), dippers(12)	발살바법
28	Bordet(1996)	프랑스	MSA(9), IPD(11)	발살바법
29	Netten(1995)	네덜란드	PD(22) 중 자율신경계기능부전 동반 환자(5), 미동반 환자(17)	발살바법
30	Stewart(1992)	미국	DSFN(40), 단세포군감마글로불린병증(19), CIDP(9)	발살바법
31	Cardone(1990)	이탈리아	당뇨병(235), 대조군(224)	발살바법
32	Moy(1989)	미국	당뇨병(49), 기타 신경병증(27)	발살바법
33	Cohen(1987)	미국	PAF(26), MSA(36)	발살바법
34	Sundkvist (1982)	스웨덴	당뇨병 환자 중 말초신경병증 (24), 자율신경병증(17)	발살바법
35	Sundkvist (1981)	스웨덴	당뇨병 환자 중 말초신경병증 동반 환자(26), 미동반 환자(26)	발살바법, 통합지표
36	Bhatia(1976)	인도	당뇨병 환자 중 임상적 자율신경병증 동반 환자(26), 증상이 없는자 (74)	발살바법

CAPD, chronic ambulatory peritoneal dialysis; CAS, composite autonomic score; CPAF, chronic primary autonomic failure; dippers, 야간혈압강하자; EHPVO, extrahepatic portal venous obstruction; ED, erectile dysfunction; ED only, ED 증상만 있는 그룹; ED & LUTS, ED, LUTS 증상 모두 있는 그룹; FSD, female sexual dysfunction; no FSD, FSD 증상이 없는 그룹; LUTS, lower urinary tract symptoms; LUTS only, LUTS 증상만 있는 그룹; MS, multiple sclerosis; MSA, multiple system atrophy; NCPF, noncirrhotic portal fibrosis; no LUTS, LUTS 증상이 없는 그룹; no UI, UI 증상이 없는 그룹; non-dippers, 야간혈압비강하자; PASC, post acute sequelae of coronavirus disease; PD, Parkinson's disease; POTS, postural tachycardia syndrome; PSP, progressive supranuclear palsy; UI, urinary incontinence

*60세 이상의 입원, 외래환자로 자율신경계기능장애 관련 질병이나 증상을 동반하거나 동반하지 않은 자

1.3 비뿔림위험 평가결과

비뿔림위험은 46편(진단법평가연구 10편, 환자대조군 연구 36편)에 대해 QUADAS-2를 이용하여 평가하였다.

비뿔림위험 평가결과는 환자 선택영역은 건강대조군이 포함되어 비뿔림위험 ‘높음’이 56.5%였고, 중재검사 영역은 임계값에 대한 구체적 수치를 제시하지 않아 비뿔림위험 ‘불확실’이 50.0%였다. 참고표준검사 영역은 특정 질환에서의 비정상 비율을 단순한 비교한 경우 결과 해석에 대해 제한이 있어 비뿔림위험 ‘불확실’이 13.0%였고, 연구진행과 시점 영역은 처음 등록된 환자수와 실제 검사를 수행한 대상자 수가 다른 경우(검사 미수행 환자수가 20% 이상인 경우) 비뿔림위험 ‘높음’이 13.0%였다.

비뿔림위험 그래프는 <그림 3.2>, 비뿔림위험에 대한 평가결과 요약표는 <그림 3.3>에 제시하였다.

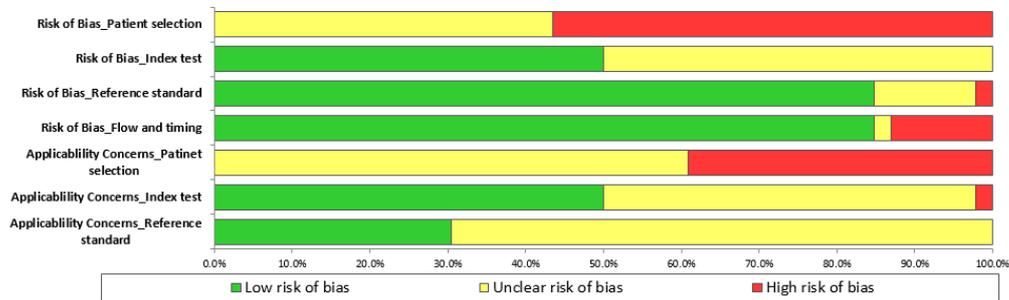


그림 3.2 비뚤림위험 그래프

Author (year)	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patient selection	Index test	Reference standard
Abate (1997)	⚠	⚠	✅	✅	⚠	⚠	⚠
Balcioğlu (2007)	⚠	⚠	⚠	✅	⚠	⚠	✅
Baschieri (2015)	❌	⚠	✅	✅	❌	⚠	✅
Bhatia (1976)	❌	✅	✅	✅	⚠	✅	✅
Bordet (1996)	❌	⚠	✅	✅	⚠	⚠	⚠
Bosone (2017)	⚠	✅	✅	✅	⚠	✅	⚠
Burgos (1989)	❌	✅	✅	✅	❌	✅	⚠
Cardone (1990)	❌	✅	✅	✅	❌	✅	⚠
Carvalho (2000)	⚠	✅	✅	✅	⚠	✅	✅
Cohen (1987)	❌	✅	✅	❌	❌	✅	⚠
Fanciulli (2014)	❌	⚠	✅	✅	❌	⚠	⚠
Goldstein (2000a)	❌	⚠	✅	✅	❌	⚠	⚠
Goldstein (2000b)	❌	✅	⚠	⚠	❌	✅	⚠
Hansen (2017)	❌	⚠	✅	✅	⚠	⚠	⚠
Hotelling (2016)	❌	✅	✅	❌	⚠	✅	⚠
Jassal (1998a)	❌	✅	✅	✅	❌	✅	⚠
Kim (1998)	❌	⚠	✅	✅	❌	⚠	⚠
Kim (2014)	⚠	⚠	✅	✅	⚠	⚠	⚠
Lai (2019)	⚠	✅	✅	✅	⚠	✅	✅
Mendivil (2016)	⚠	✅	⚠	✅	⚠	✅	✅
Metwalley (2018)	❌	✅	✅	✅	⚠	✅	⚠
Miglis (2017)	⚠	⚠	✅	✅	⚠	⚠	⚠
Moy (1989)	⚠	✅	✅	✅	⚠	✅	⚠

✅ 낮음 ⚠ 불확실 ❌ 높음

Author (year)	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patient selection	Index test	Reference standard
Netten (1995)	❌	⚠	❌	✅	❌	⚠	✅
Novak (2022)	❌	⚠	✅	✅	❌	⚠	⚠
Ogawa (2006)	❌	✅	✅	✅	❌	✅	⚠
Ogunobi (2012)	⚠	✅	✅	✅	⚠	✅	✅
Pavy (2010)	⚠	⚠	✅	✅	⚠	⚠	✅
Pavy (2018)	❌	⚠	✅	✅	⚠	⚠	✅
Pop (2015)	⚠	✅	✅	❌	⚠	✅	⚠
Raul (1995)	❌	✅	✅	✅	❌	✅	✅
Ravits (1996)	❌	⚠	⚠	✅	❌	⚠	⚠
Riley (2003)	❌	⚠	✅	❌	⚠	⚠	⚠
Sahin (2006)	⚠	✅	✅	✅	⚠	✅	✅
Sanya (2004)	❌	⚠	⚠	✅	⚠	⚠	⚠
Schmidt (2009)	❌	⚠	✅	❌	❌	⚠	⚠
Sohn (2017)	❌	⚠	✅	❌	❌	⚠	⚠
Stewart (1992)	⚠	✅	✅	✅	⚠	✅	⚠
Straub (1997)	⚠	⚠	✅	✅	⚠	⚠	✅
Sundkvist (1981)	⚠	✅	✅	✅	⚠	✅	⚠
Sundkvist (1982)	⚠	⚠	✅	✅	⚠	❌	⚠
Sushma (2021)	⚠	⚠	⚠	✅	⚠	⚠	✅
Tandon (2015)	⚠	✅	✅	✅	⚠	✅	⚠
Yeh (2005)	❌	⚠	✅	✅	❌	⚠	⚠
Yuan (2018)	⚠	✅	✅	✅	⚠	✅	⚠
Yun (2014)	❌	✅	✅	✅	❌	✅	⚠

그림 3.3 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약표

2. 분석결과

2.1 안전성

발살바법에 대한 안전성을 보고한 문헌은 확인되지 않았다.

발살바법의 안전성을 확인하기 위해 리뷰문헌을 살펴본 결과 발살바법은 비교적 안전한 기술로 모든 환자에서 시행할 수 있으나 안압 및 복강내압을 상승시킬 수 있으므로 망막병증 및 안구 내 수정체 이식을 받은 환자는 이 검사를 피해야 한다고 하였다(Srivastav et al., 2022; Nagar, Dhingra, 2017). 또한 발살바법으로 인한 실신, 흉통, 부정맥이 보고되고 있어 관상동맥질환, 심장판막질환 및 선천성 심장질환이 있는 환자에서 이 검사를 할 때 주의가 필요하다고 보고하였다(Srivastav et al., 2022; Junqueira 2008; Pstras et al., 2016).

2.2 효과성

발살바법의 효과성은 진단정확성과 질환과의 관련성, 의료결과의 영향으로 평가하고자 하였으나 의료결과의 영향을 보고한 문헌은 없었다.

진단정확성은 CAN 진단 또는 자율신경기능장애 진단과 질환 감별로 구분하여 제시하였으며, 질환과의 관련성은 자율신경계장애 유무별, 환자대조군 간, 질환대조군 간, 질환 세부 유형별, 중증도별 발살바법의 비정상 비율을 비교하여 제시하였다.

2.2.1. 진단정확성

발살바법의 진단정확성은 전체 민감도 0.54 ~ 1.00, 특이도 0.36 ~ 0.98이었다. 진단목적별로 살펴보면 다음과 같다.

CAN 진단 또는 자율신경기능 장애 진단은 6편에서 민감도 0.3 ~ 0.76%, 특이도 0.35 ~ 0.98이었다(표 3.2).

당뇨병 환자에서는 Ewing 기준에 따른 5% 미만의 환자 진단 또는 CAN 진단하는데 있어 발살바법의 진단정확성(4편)은 민감도 0.3 ~ 0.76, 특이도 0.35 ~ 0.98이었다. 노인 환자에서 자율신경기능장애 진단(1편)에 대한 발살바법의 민감도 0.69, 특이도 0.82이었다.

질환 감별 목적의 진단정확성은 4편에서 보고하였다. MSA-P와 PD 감별 관련 민감도는 0.91, 특이도는 0.92 (Baschieri et al., 2015), MSA와 PAF 감별 관련 민감도 1.00, 특이도 0.71 (Ravits et al., 1996)였다. 그 외 당뇨병 환자와 대조군 간 감별에 대한 민감도 0.83, 특이도 0.54 (Burgos et al., 1989), 마카도 조셉 질환과 건강대조군 감별 관련 민감도는 0.64, 특이도는 0.67이었다(Yeh et al., 2005).

표 3.2 진단정확성

제1저자 (연도)	연구대상(N)	진단	지표	임계값	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
CAN 또는 자율신경계 기능장애 진단									
Sushma (2021)	노인환자 (141)	자율신경기능 장애 진단*	발살바비	NR	68.6	82.1	90.9	50	NR
Lai(2019)	제2형 당뇨병 환자 (238)	CAN 진단†	발살바비	1.23	72.3	64.5	NR	NR	0.76
Mendivil (2016)	제2형 당뇨병 환자 (154)	CAN 진단†	발살바비	1.10	75.7	34.5	26.9	81.6	NR
Sahin (2006)	혈액투석중인 CRF (40)	자율신경기능 장애 진단§	발살바비	1.21	54	80	95	20	NR
Straub (1997)	당뇨병 환자 (146)	자율신경기능 장애 진단	발살바비	NR	30.4	98.0	100	84.5	NR
			CAN¶	NR	44.8	92.8	96.3	69.6	NR
Raul (1995)	CAN 동반한 당뇨병 환자(15), HC(15)	당뇨병성 신경병증#	발살바비	1.1	60.0	80.0	75	66	NR
질환 감별									
Baschieri (2015)	MSA-P(34), PD(65)	질환 감별	발살바법	NR	91	92	NR	NR	NR
Yeh (2005)	마카도 조셉병(15), HC(34)	질환 감별	발살바비	NR	64.3	66.7	64.3	NR	NR
Ravits (1996)	MSA(10), PAF(7)	질환 감별	발살바비	1.755	100	71	NR	NR	NR
Burgos (1989)	당뇨병 환자 (17), 대조군** (21)	질환 감별	발살바비	≤1.2	83	54	NR	NR	NR
			발살바 인덱스	<123ms	83	72	NR	NR	NR

AUC, area under the curve; CAN, cardiac autonomic neuropathy; CRF, chronic renal failure; DM, diabetic mellitus; HC, healthy control; MSA, multiple system atrophy; MSA-P, multiple system atrophy-parkinsonian type; NPV, negative predictive value; NR, not reported; PAF, progressive autonomic failure; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity

* 심호흡시 심박동수검사, 발살바비, 기립성 검사(심박수 반응 검사), 지속적 근긴장에 따른 혈압검사, 기립성 혈압검사, Ewing classification의 해석에 따라 자율신경기능장애 진단

† modified CASS 이용, 심호흡시 심박동수 반응, 발살바비, baroreflex sensitivity, 2점 이상을 CAN으로 진단(Huang et al., 2016)

‡ 6회 사이클의 심호흡기간 동안 R-R 간격 변이 검사, 발살바법 동안 R-R 변이 검사, 기립시 R-R 간격 변이검사, CAN은 이 중 최소 1개 경계선결과 또는 비정상 결과로 정의

§ 발살바비, 심호흡시 심박변이, 기립시 심박동수 반응, 기립성 혈압검사, 지속적 근긴장에 따른 혈압검사, 전체 점수가 5점이상이면 자율신경병증으로 고려

|| Ewing 기준에서 5%미만을 임계값으로 적용

¶ 심호흡시 심박변이도 검사, 발살바법, 기립시 심박동수 반응, 기립성 혈압검사

심호흡시 심박동수의 R-R 변이, 발살바법, 기립시 심박동수 반응, 기립성혈압검사, 아트로핀 정맥주사, face immersion reflex 검사 중 2개 비정상인 경우 진단

** 안과수술예정인 당뇨병 환자가 아닌 자

※ Sn, Sp, PPV, NPV 단위: %

2.2.2. 질환과의 관련성

2.2.2.1. 자율신경계 기능장애 유무별 발살바법 비정상 비율 비교

자율신경계 기능장애 유무에 따른 발살바법의 비정상 비율을 비교한 연구는 7편으로 모두 자율신경계 기능장애가 있는 그룹에서 발살바법의 비정상 비율이 높았다(표 3.3).

대상 환자에는 당뇨병 환자(3편), PD, MSA를 포함한 신경계통 환자(2편), 만성 신부전 환자(1편), 겸상

적혈구빈혈환자(1편)가 포함되었으며, 통합오즈비는 19.70 (95%CI 11.50, 33.75, I²=43%)로 자율신경계 기능장애가 있는 군에서 유의하게 발살바법의 비정상 비율이 높았다(그림 3.4).

표 3.3 자율신경계 기능장애 여부별 발살바법 비정상 비율 비교

제1저자 (연도)	연구대상(N)	지표	임계값	환자군			대조군			p
				n	N	%	n	N	%	
Yuan (2018)	당뇨병(103) 중 자율신경계병증* 동반(42), 미동반 (61)	발살바법	1.21	27	41	65.9	2	61	3.3	NR
Oguanobi (2012)	겸상적혈구 빈혈(62) 중 CAN 동반(44) 미동반 (18) [†]	발살바법	1.1	40	44	90.9	11	18	61.1	0.01
Balcioglu (2007)	제2형 당뇨병 환자 중 CAN 동반 (35) 미동반 (55) [‡]	발살바법에 대한 심박동수 반응	NR	28	35	80.0	12	55	21.8	NR
Sanya (2004)	CRF (60) 중 CAN 동반 (39) 미동반 (21) [§]	발살바법	NR	29	39	74.4	5	21	23.8	NR
Goldstein (2000a)	PD SNF 동반(9), 미동반(19)	혈압 후기 이상, IV 상	1개 이상 비정상	9	9	100.0	14	19	73.7	NR
	MSA SNF 동반(17), 미동반(3)			17	17	100.0	0	3	0.0	NR
Netten (1995)	PD(22) 중 자율신경계 기능부전 동반 환자(5), 미동반 환자(17) [¶]	발살바법	NR	4	5	80.0	3	17	17.6	NR
Bhatia (1976)	당뇨병 환자 중 임상적 자율신경병증 동반 환자(26), 증상이 없는자(74) [#]	발살바법	1.2	21	26	80.8	3	74	4.1	<0.05

CAN, cardiac autonomic neuropathy; CART, cardiovascular autonomic reflex tests; CRF, chronic renal failure; MSA, multiple system atrophy; NR, not reported; PD, Parkinson's disease; SNF, sympathetic neurocirculatory failure.

*CARTs로 진단, 발살바법, 심호흡시 심박동수검사, 기립성 혈압반응으로 검사, 2개 또는 3개 검사에서 비정상적으로 나올 경우 양성그룹으로 간주, 2개 미만 비정상 결과가 나올 경우 음성 그룹으로 간주

[†]발살바법, 심호흡시 R-R interval 심박변이도검사, 기립시 심박동수 반응, 지속적 근긴장에 따른 혈압검사, 5가지 중 최소 2개 이상 비정상적으로 나왔을 때 CAN으로 진단

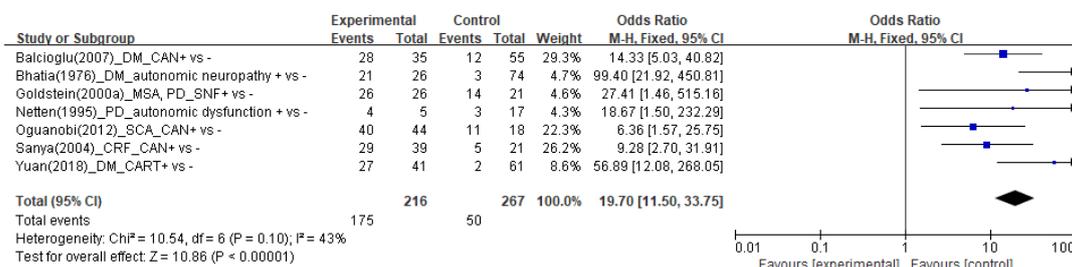
[‡]심호흡시 심박동수 검사, 발살바법, 기립시 30:15 ratio, 기립성 혈압검사, 지속적 근긴장에 따른 혈압검사, 1개 이상 비정상 결과가 나오거나 2개 이상 경계선 결과가 나올 경우 CAN + 그룹으로 간주, 모두 정상이거나 1개에서 경계선 결과가 나올 경우 CAN-그룹으로 간주

[§]심호흡시 심박동수반응, 발살바법, 지속적 근긴장에 따른 혈압변화, 기립성 혈압검사. 이 중 비정상결과 갯수가 3개 이상일 경우 CAN positive

^{||}SNF는 만성 기립성 저혈압(기립시 3~5분 후에 이완기 혈압 최소 10mmHg, 수축기 혈압 최소 20mmHg 감소)과 발살바법 관련하여 beat to beat 혈압에서 비정상 변화를 보일 경우로 정의

[¶]5개 검사(심호흡, 기립, 발살바법 수행시 심박동수 변화, 기립시, 지속적 근긴장시 혈압변화)

[#]진단기준을 명확히 제시하고 있지 않음



DM, diabetic mellitus; CAN, cardiovascular autonomic neuropathy; CART, cardiovascular autonomic reflex tests; CRF, chronic renal failure; MSA, multiple system atrophy; PD, Parkinson's disease; SCA, sickle cell anaemia; SNF, sympathetic neurocirculatory failure

그림 3.4 자율신경계 기능장애 유무에 따른 발살바법 비정상 비율에 대한 오즈비 숲그림

2.2.2.2. 환자대조군 간 발살바법 비정상비율 비교

질환이 있는 군과 해당 질환이 없는 군간 발살바법의 비정상 비율을 비교한 연구는 4편으로 모두 환자군에서 발살바법 비정상 비율이 유의하게 더 높았다(표 3.4, 그림 3.5).

발살바법의 비정상 비율에 대한 오즈비는 야간혈압강하군(Abate et al., 1997)에서 4.2 (95%CI 0.74, 23.91), 만성 복막투석 환자(Jassal et al., 1998a)에서 3.30 (95%CI 0.32, 34.35)로 유의한 차이가 없었다. 반면 당뇨병 환자(Cardone et al., 1990)에서는 오즈비가 13.02 (95%CI 5.50, 30.81), 만성 일차성 자율신경부전 환자(Goldstein et al., 2000b)에서는 456.0 (95%CI 39.02, 5,329.59)로 환자군에서 유의하게 발살바법의 비정상 비율이 유의하게 높았다(그림 3.5).

표 3.4 환자대조군 간 발살바법 비정상 비율 비교

제1저자 (연도)	연구대상(N)	지표	임계 값	환자군			대조군			p
				n	N	%	n	N	%	
Goldstein (2000b)	OH를 동반한 CPAF(20), 대조군(50)*	혈압 후기 이상, IV상 확인	NA	17	20	85.0	0	50	0.0	NR
		혈압 IV상 동안에 혈압의 오버슈트(overshoot) 부재	NA	19	20	95.0	2	50	4.0	NR
Jassal (1998a)	CAPD(23), 대조군†(23)	발살바법	1.1	3	23	13.0	1	23	4.3	NR
Abate (1997)	야간 혈압패턴 비강하군‡(12), 대조군§(12)	발살바법	NR	9	12	75.0	5	12	41.7	0.002
Cardone (1990)	당뇨병(235), 대조군 (224)	발살바법	<5th	62	235	26.4	6	224	2.7	NR
			≤1st	42	235	17.9	0	224	0.0	

CPAF, chronic primary autonomic failure; CAPD, chronic ambulatory peritoneal dialysis; NA, not applicable; NR, not reported; OH, orthostatic hypotension; OI, orthostatic intolerance

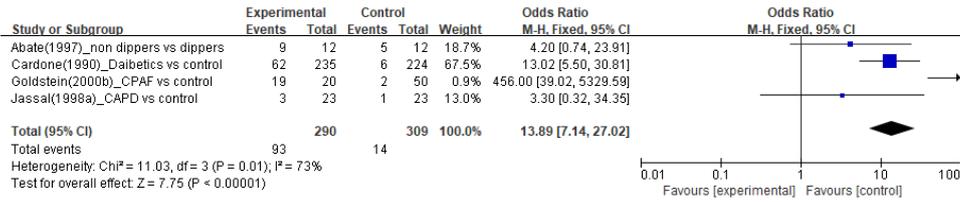
*이가 없는 신경계질환

†개별적으로 환자군과 매칭된 자

‡Non-dippers

§야간 혈압패턴강하군(dippers)

|| 대조군 특징 구체적으로 제시하고 있지 않음



CPAF, chronic primary autonomic failure; CAPD, chronic ambulatory peritoneal dialysis

그림 3.5 환자대조군 간 발살바법 비정상 비율에 대한 오즈비 숲그림

2.2.2.3. 질환대조군 간 발살바법 비정상 비율 비교

질환대조군간 발살바법의 비정상 비율을 비교한 연구는 13편으로 전체적으로 군간 유의한 차이를 보이지 않았으며, 연구별로는 대부분 질환군에서 비정상 비율이 높거나 유사하였다.

발살바법의 비정상 비율을 두 그룹으로 비교한 연구는 10편이었다(표 3.5). 이 중 MSA와 PD간 발살바법의 비정상 비율을 나타낸 연구는 7편으로 통합 오즈비는 1.58 (95% CI 0.99, 2.53, I²=0%)로 MSA가 높은 경향성을 나타내었으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다(그림 3.6). 그 외에 3편은 각각 POTS와 PASC (Novak et al., 2022), 당뇨병 환자와 기타 신경병증(Moy et al., 1989) 및 MSA와 PAF (Cohen et al., 1987) 군 간 발살바법의 비정상 비율을 비교하였으며, 이 중 당뇨병 환자와 기타 신경병증을 비교한 연구(Moy et al., 1989)만 당뇨병 환자에서 발살바법의 비정상 비율이 유의하게 높았고, 나머지 2편은 유의한 차이가 없었다(그림 3.6).

발살바법의 비정상 비율을 세그룹으로 비교한 연구는 3편이었다. 1편(Kim et al., 2014)은 OH, NCS, POTS에 대한 발살바법의 비정상 비율을 비교하였으며 이 중 OH 그룹이 가장 비정상 비율이 높았고 세 그룹간 유의한 차이가 있었다. 1편(Schmidt et al., 2009)은 MSA, PD, 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy, 이하 'PSP')간 발살바법의 비정상 비율을 비교하였으며, 이 중 PSP 그룹이 가장 낮은 비정상 비율이었으나 세 그룹간 유의한 차이가 없었다. 1편(Stewart et al., 1992)은 DSFN, 단세포군 감마글로불린병증, CIDP간 발살바법의 비정상 비율을 비교하였으며, 이 중 단세포군감마글로불린병증이 가장 낮은 비정상 비율이었으나 3군간 유의한 차이가 없었다(표 3.6, 그림 3.7).

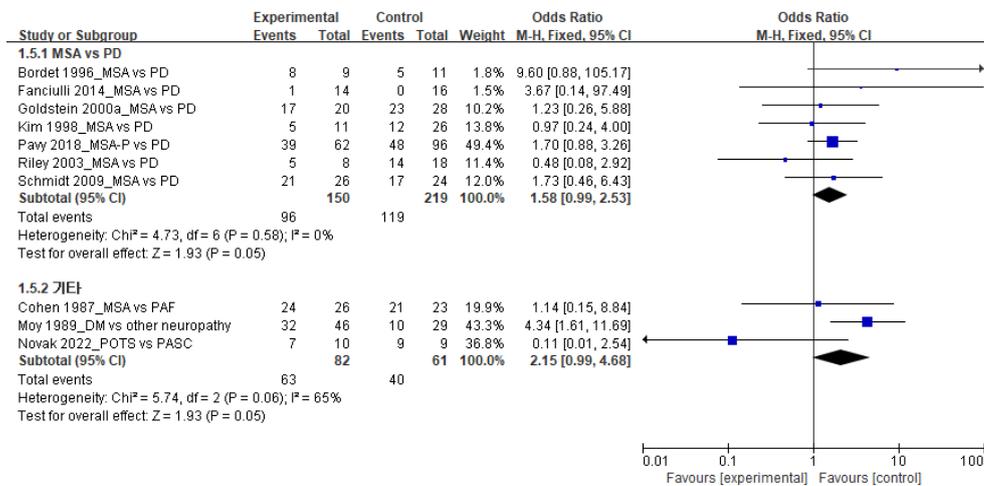
표 3.5 질환대조군 간 발살바법 비정상 비율 비교(2군 비교)

제1저자 (연도)	연구대상(N)	지표	임계값	환자군			대조군			p
				n	N	%	n	N	%	
PD와 MSA 비교										
Pavy (2018)	MSA-P(62), PD(96)	발살바비	*	39	62	78	48	96	53	0.0032
		Ewing criteria	≥2	52	62	84	56	96	58	0.0008
Fanciulli (2014)	MSA(16), PD(16)	발살바비	NR	1	14	7	0	16	0.0	0.484
Schmidt (2009)	MSA(38), PD(26)	발살바비	+	21	26	81	17	24	71	NR
		혈압 전기 이상 부재		13	26	50	8	24	33	NR
		혈압 IV상 비정상 (혈압 증가 부재)		21	26	81	19	24	80	NR

제1저자 (연도)	연구대상(N)	지표	임계값	환자군			대조군			p
				n	N	%	n	N	%	
Riley (2003)	MSA(14), PD(19)	발살바비	NR	5	8	62.5	14	18	77.8	NS
Goldstein (2000a)	MSA(20), PD(28)	혈압 후기 이상, IV상 비정상	1개 이상 비정상	17	20	85.0	23	28	82.1	NR
Kim (1998)	MSA 11명, PD 26명	발살바비	NR	5	11	45.5	12	26	46.2	1
Bordet (1996)	MSA(9), PD(11)	발살바비	NR	8	9	88.9	5	11	45.5	0.12
기타										
Novak (2022)	POTS(10), PASC(9)	발살바법	NR	7	10	70	9	9	100	NR
Moy (1989)	당뇨병(46), 기타 신경병증(29)	발살바비	NR	32	46	70	10	29	34	NR
Cohen (1987)	MSA(26) PAF(23)	발살바비	≤1st	24	26	92.3	21	23	91.3	NR

MSA, multiple system atrophy; NR, not reported; PAF, progressive autonomic failure; PASC, POTS, postural orthostatic tachycardia syndrome; PD, Parkinson's disease

*각 연령대에서 5% 미만인 경우 비정상으로 간주
† 기준에 출판된 정상기준값과 비교



MSA, multiple system atrophy; PAF, progressive autonomic failure; PASC, PD, Parkinson's disease; post acute sequelae of coronavirus disease

그림 3.6 질환대조군(2군) 간 발살바법 비정상 비율 비교에 대한 오즈비 숲그림

표 3.6 여러 질환군별(3군) 발살바법 비정상 비율 비교

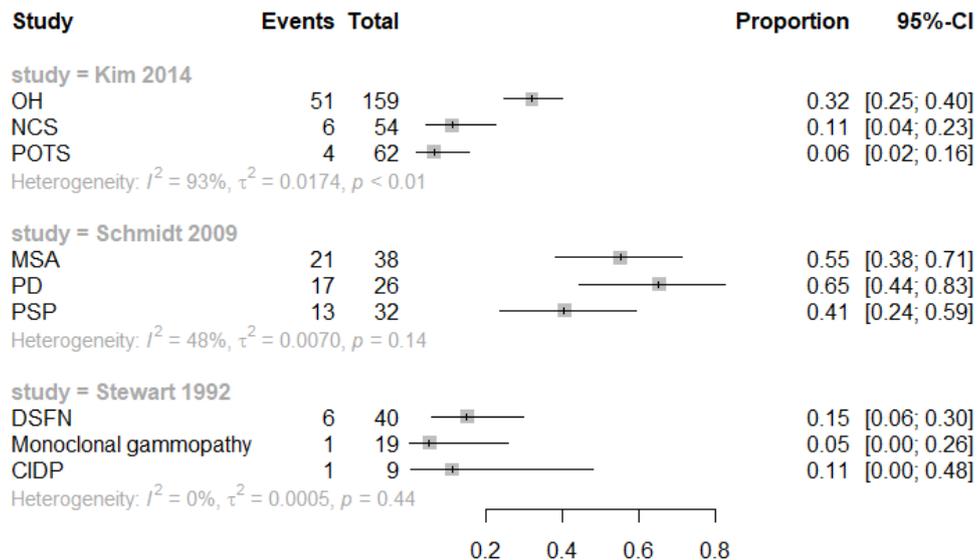
제1저자 (연도)	연구대상(N)	지표	임계값	질환군	환자군			p
					n	N	%	
Kim (2014)	OH(159), NCS(54), POTS(62)	발살바비	NR	OH	51	159	32.1	<0.001
				NCS	6	54	11.1	
				POTS	4	62	6.4	
Schmidt (2009)	MSA(38), PSP(32), PD(26)	발살바비	*	MSA	21	38	55.3	NR
				PSP	13	32	40.6	
				PD	17	26	65.4	

제1저자 (연도)	연구대상(N)	지표	임계값	질환군	환자군			p	
					n	N	%		
Stewart (1992)	DSFN(40), 단세포군감마글로불린 병증(19), CIDP(9)	발살바법	†	MSA	13	38	34.2	NR	
				혈압 후기 이상 부재	PSP	5	32		15.6
				PD	8	26	30.8		
				혈압 IV상 비정상 (혈압 증가 부재)	MSA	21	38		55.3
					PSP	8	32		25.0
					PD	19	26		73.1
				DSFN	6	40	15		
				단세포군감마글로불린 로블린병증	1	19	5.3		
				CIDP	1	9	11.1		

CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; DSFN, disital small fiber neuropathy; MSA, multiple system atrophy; NCS, neurocardiogenic syncope; NR, not reported; OH, orthostatic hypotension; POTS, postural orthostatic tachycardia syndrome; PD, Parkinson's disease; PSP, progressive supranuclear palsy

*기준에 출판된 문헌의 정상기준값과 비교

†10-40세 >1.5, 41-60세 >1.45, 60세 초과)1.35(1%-99% 신뢰구간에 근거)



CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; DSFN, disital small fiber neuropathy; MSA, multiple system atrophy; NCS, neurocardiogenic syncope; OH, orthostatic hypotension; POTS, postural orthostatic tachycardia syndrome; PSP, progressive supranuclear palsy

그림 3.7 여러 질환군별 발살바법 비정상 비율 (3군) 숲그림

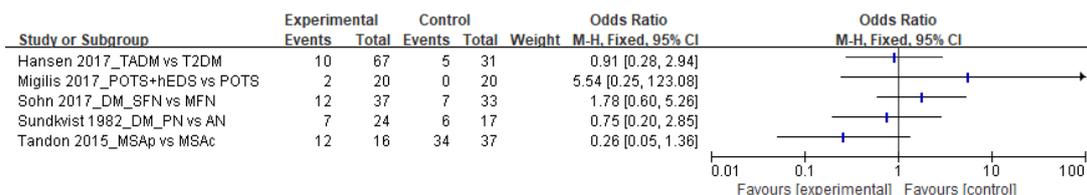
2.2.2.4. 질환 세부 유형별 발살바법 비정상 비율 비교

질환 세부 유형별로 발살바법의 비정상 비율을 비교한 연구는 5편으로 전체적으로 군간 유의한 차이는 없었다. 이 중 당뇨병 환자를 대상으로 수행된 연구는 3편으로 1편은 당뇨병 유형(제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병), 2편은 신경병증 유형(1편은 SFN, MFN, 1편은 말초신경병증, 자율신경병증)으로 구분하였다. 1편은 POTS와 hEDS가 같이 있는 그룹과 POTS를 비교하였고 나머지 1편은 MSA 환자를 대상으로 파킨슨 형과 소뇌형을 비교하였다. 각 유형별 발살바법의 비정상 비율은 유사하거나 특정 유형에서 더 높은 경향이 있었고, 각 연구별 군간 유의한 차이는 없었다(표 3.7, 그림 3.8).

표 3.7 질환 세부 유형별 발살바법 비정상 비율 비교

제1저자 (연도)	연구대상(N)	지표	임계값	환자군			대조군			p
				n	N	%	n	N	%	
Hansen (2017)	제1형 당뇨병(79), 제2형 당뇨병(34)	발살바법	NR	10	67	14.9	5	31	16.1	NR
Migliis (2017)	POTS+hEDS(20), POTS(20)	발살바비	NR	2	20	10	0	20	0	NR
Sohn (2017)	제2형 당뇨병 환자 중 SFN(42)/MFN(40)	발살바비	NR	12	37	32.4	7	33	21.2	0.295
Tandon (2015)	MSA-P(16), MSA-C(37)	발살바비	1.5	12	16	75	34	37	91.9	0.095
Sundkvist (1982)	당뇨병 환자 중 말초신경병증 (24), 자율신경병증(17)	발살바비	1.18	7	24	29.2	6	17	35.3	NS

DM, diabetic mellitus; hEDS, Ehler-Danlos syndrome; MFN, mixed fiber neuropathy; MSA-C, multiple system atrophy-cerebellar type; MSA-P, multiple system atrophy-parkinsonian type; NR, not reported; NS, not significant; POTS, postural orthostatic tachycardia syndrome; SFN, small fiber neuropathy



AN, autonomic neuropathy; hEDS, Ehler-Danlos syndrome; MFN, mixed fiber neuropathy; MSAc, multiple system atrophy-cerebellar type; MSAp, multiple system atrophy-parkinsonian type; PN, peripheral neuropathy; POTS, postural orthostatic tachycardia syndrome; SFN, small fiber neuropathy; T1DM, type 1 diabetic mellitus; T2DM, type 2 diabetic mellitus

그림 3.8 질환 세부 유형별 발살바법 비정상비율에 대한 오즈비 숲그림

2.2.2.5. 질환 증상유무별 발살바법 비정상 비율 비교

질환 증상(합병증) 유무별 발살바법의 비정상 비율을 비교한 연구는 5편으로 합병증이 있는 그룹에서 발살바법의 비정상 비율이 높은 경향을 나타냈다.

ST 분절 하강(depression) 유무별(Bosone et al., 2017), 저혈당 증상 유무별(Yun et al., 2014), 말초신경병증 유무별(Sundkvist et al., 1981), 당뇨병 환자 중 자율신경병증 동반 환자에서 증상 유무별(Bhatia et al., 1976)로 발살바법의 비정상 비율을 비교하였을 때 증상이 있는 군에서 발살바비의 비정상 비율이 높았고, 오즈비가 모두 유의하였다. 통합검사의 경우 ST 분절 하강 유무에 따라 통합검사를 수행시(Bosone et al., 2017) 교감신경계검사와 부교감신경계검사 모두 수행했을 때, 환자군에서 비정상 비율이 더 높았으며, 말초신경병증 유무에 따라 통합검사를 한 경우(Sundkvist et al., 1981) 4개 중 3개 이상 비정상을 기준으로 평가했을 때 환자군에서 비정상 비율이 더 높았다(표 3.8, 그림 3.9).

Hotaling 등(2016)과 Pop 등(2015)은 당뇨병 환자를 대상으로 추적관찰을 하면서 여성에서는 성기능장애와 요실금, 남성에서는 발기부전 및 하부요로증상 여부에 따라 발살바법의 비정상 비율을 비교분석하였다. Hotaling 등(2016) 연구는 증상이 있는 군에서 비정상 비율이 점점 높아지면서 오즈비가 점점 증가하였다. 해당 연구에서는 통합지표(3가지 검사)에 대한 비정상 비율도 같이 비교하였으며 발살바법의 결과와

유의한 차이가 없었고 동일한 경향성이 있었다(표 3.8, 그림 3.10).

Pop 등(2015)은 발기부전이나 하부요로증상이 있는 군에서 발살바법 및 통합지표의 비정상 비율이 점점 증가하였고, 통합지표와 발살바법 간 결과의 유의한 차이는 없었다(표 3.9, 그림 3.11).

표 3.8 질환 증상 유무별 발살바비 비정상 비율 비교(2군 비교)

제1저자 (연도)	연구대상(N)	지표	임계 값	환자군			대조군			p	
				n	N	%	n	N	%		
Bosone (2017)	노인 중 당뇨병, 고혈압 같이 있는 환자 중 ST depression 동반(51), 미동반(192)	발살바비	1.1	40	51	78.4	39	192	20.3	NR	
		부교감신경계검사*	NR	2	51	3.9	105	192	54.7	NR	
		교감신경계검사†	NR	1	51	2.0	15	192	7.8	NR	
		교감, 부교감신경계검사	NR	48	51	94.1	50	192	26.0	NR	
Yun (2014)	제2형 당뇨병 환자 중 중증 저혈당 동반 환자 (62), 미동반 환자(562)	발살바비	1.2	30	62	48.4	98	562	17.4	<0.00 1	
Sundkvist (1981)	당뇨병 환자 중 말초신경병증 동반 환자(26), 미동반 환자(26)	발살바비	1.14, 1.18	6	26	23.1	3	26	11.5	NR	
		통합 검사 중 1개만 비정상**		7	21	33.3	7	25	28	NR	
		통합 검사 중 2개만 비정상**		1	21	4.8	1	25	4	NR	
		통합 검사 중 3개만 비정상**		4	21	19.0	0	25	0	NR	
Bhatia (1976)	당뇨병 환자 중 임상적 자율신경병증 동반 환자(26), 증상이 없는자 (74)	발살바비	1.2	21	26	80.7	3	74	4.1	NR	
		제1형 당뇨병 환자 여성 중 FSD (153), no FSD(218)‡	발살바비	1.5	6	120	5.0	11	218	5.0	0.5
		UI(172), no UI(399)‡	통합검사§		12	150	8.0	12	200	6.0	0.4
		FSD(153), no FSD(218)¶	발살바비	1.5	6	150	4.0	26	325	8.0	0.1
Hotaling (2016)	UI(172), no UI(399)¶	통합검사§		15	167	9.0	36	360	10.0	0.9	
		FSD(153), no FSD(218)¶	발살바비	1.5	33	122	27.0	43	187	23.0	0.5
		통합검사§		45	145	31.0	46	200	23.0	0.07	
		UI(172), no UI(399)¶	발살바비	1.5	57	143	39.9	76	317	24.0	0.001
		통합검사§		68	162	42.0	106	366	29.0	0.004	
		FSD(153), no FSD(218)#	발살바비	1.5	53	136	39.0	55	190	28.9	0.05
		통합검사§		60	146	41.1	61	203	30.0	0.02	
		UI(172), no UI(399)#	발살바비	1.5	71	154	46.1	116	352	33.0	0.005
통합검사§		72	164	43.9	142	374	38.0	0.2			

FSD, female sexual dysfunction; LUTS, lower urinary tract symptoms; no UI, UI 증상이 없는 그룹; no FSD, FSD 증상이 없는 그룹; UI, urinary incontinence

*발살바비, 한냉압박검사, 기립성 혈압검사

†심박변이도검사, 심호흡시 심박동수검사, 발살바비

‡DCCT closeout 코호트

§심호흡시 R-R 반응검사, 발살바법, 기립성 혈압검사

|| CAN 정의: R-R 변이 15 또는 15-19.9 그리고 발살바비 1.5이하, 또는 기립성 혈압검사에서 이완기혈압이 10mmHg 하강

¶EDIC 13/14코호트

#EDIC 16/17

**E/I ratio, Valsalva ratio, Acceleration index, Brake index

표 3.9 질환 특성별 발살바비 비정상 비율 비교결과(3군 이상 비교)

제1저자 (연도)	연구대상	지표	임계값	그룹	환자군			p
					n	N	%	
Pop (2015)	제1형 당뇨병 환자	발살바비	1.5	No LUTS 또는 ED*	20	250	8.0	0.4
				ED only*	22	169	13.0	
				LUTS only*	5	56	8.9	
				ED & LUTS*	8	80	10.0	
		통합검사†	No LUTS 또는 ED*	14	280	5.0	0.06	
			ED only*	15	188	8.0		
			LUTS only*	4	57	7.0		
			ED & LUTS*	12	86	14.0		
	발살바비	1.5	No LUTS 또는 ED†	62	258	24.0	0.0005	
			ED only†	63	170	37.1		
			LUTS only†	19	54	35.2		
			ED & LUTS†	37	77	48.1		
		통합검사†	No LUTS 또는 ED†	70	280	25.0		<0.0001
			ED only†	85	189	45.0		
			LUTS only†	19	58	32.8		
			ED & LUTS†	56	90	62.2		

CAN, cardiovascular autonomic neuropathy; ED, erectile dysfunction; FSD, female sexual dysfunction; LUTS, lower urinary tract symptoms

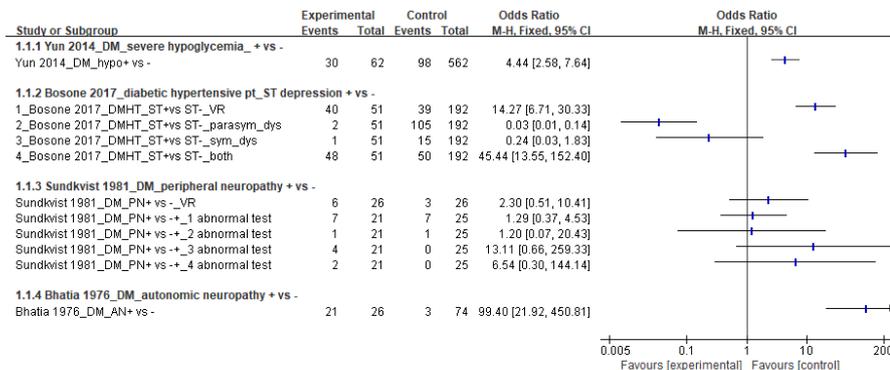
No LUTS, LUTS 증상이 없는 군; ED only, ED 증상만 있는 군; LUTS only, LUTS 증상만 있는 군; ED & LUTS, ED와 LUTS 증상 모두 있는 군

*DCCT Closeout 코호트

†심호흡시 R-R 반응, 발살바법, 자세변화에 따른 혈압변화, CAN 정의: R-R 변이<15 또는 R-R 변이가 15-19.9 그리고 발살바비 1.5 이하 또는 누운 자세에서 기립 후 이완기 혈압이 10mmHg 하강한 경우

‡EDIC Year 16/17

※ DCCT closeout, 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 평균 6.5년간 보존적 치료와 집중치료 무작위 배정할당에서 추적관찰한 그룹의 종료시점의 코호트; EDIC 16/17, DCCT closeout 코호트를 약 15-16년 추적관찰한 시점의 코호트



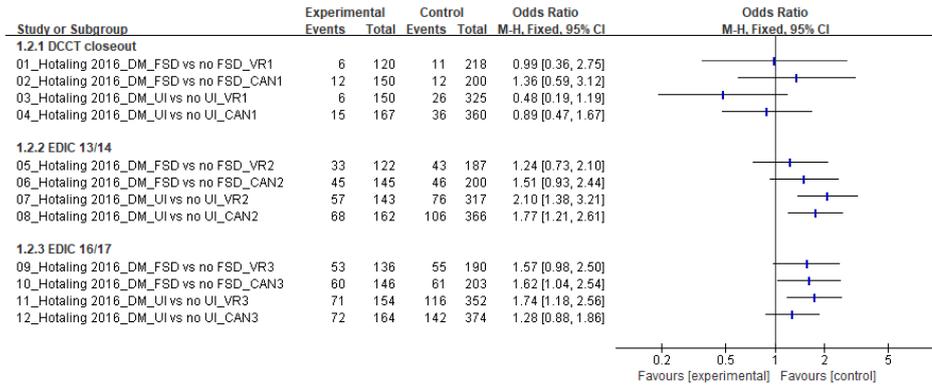
VR, Valsalva ratio

※ 연구별 비교내용

- Yun et al., 2014, 당뇨병 환자 대상으로 저혈당 증상이 있는 군과 없는 군 비교
- Bosone et al., 2017, 노인 환자 중 당뇨병, 고혈압 있는 환자 대상으로 ST depression이 있는 군과 없는 군 비교, parasym_dys, 부교감신경계기능검사서 비정상 나온 그룹으로 검사종류는 발살바비, 한냉압박검사, 기립성 혈압검사 sym_dys, 교감신경계기능검사서 비정상 나온 그룹으로 검사종류는 심박변이도검사, 심호흡시 심박동수검사, 발살바비 both, 교감신경계, 부교감신경계 모두에서 비정상 나온 그룹
- Sundkvist et al., 1981, 당뇨병 환자 대상으로 말초신경병증이 있는 군과 없는 군 비교
1 abnormal test, 통합지표(E/I ratio, Valsalva ratio, Acceleration index, Brake index) 중 1개만 비정상
2 abnormal test, 통합지표(E/I ratio, Valsalva ratio, Acceleration index, Brake index) 중 2개만 비정상
3 abnormal test, 통합지표(E/I ratio, Valsalva ratio, Acceleration index, Brake index) 중 3개만 비정상
4 abnormal test, 통합지표(E/I ratio, Valsalva ratio, Acceleration index, Brake index) 모두 비정상
- Bhatia et al., 1976, 당뇨병 환자 대상으로 자율신경병증이 있는 군과 없는 군 비교

그림 3.9 질환 증상 유무별 발살바비 비정상 비율에 대한 오즈비 숲그림

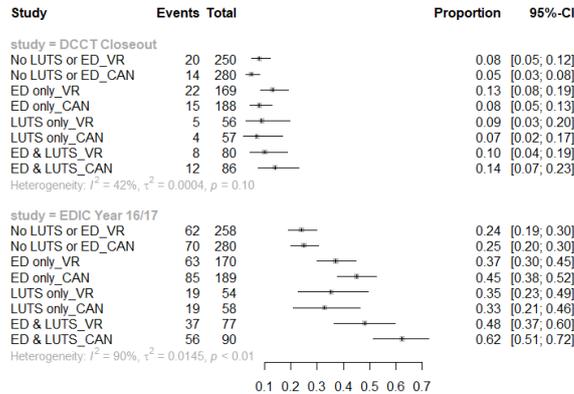
Hotaling et al., 2016 연구결과



DCCT closeout, 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 평균 6.5년간 보존적 치료와 집중치료 무작위 배정할당당에서 추적관찰한 그룹의 종료시점의 코호트
 EDIC 13/14, DCCT closeout 코호트를 약 12-13년 추적관찰한 시점의 코호트
 EDIC 16/17, DCCT closeout 코호트를 약 15-16년 추적관찰한 시점의 코호트
 FSD, female sexual dysfunction 증상이 있는 그룹; no FSD, FSD 증상이 없는 그룹
 UI, urinary incontinence 증상이 있는 그룹; no UI, UI 증상이 없는 그룹
 CAN, 통합지표로 CAN 진단; 심호흡시 R-R 반응검사, 발살바법, 기립성 혈압검사

그림 3.10 당뇨병 환자 합병증 유무별 발살바법 비정상 비율에 대한 오즈비 숲그림

Pop et al., 2015 연구결과



CAN, cardiovascular neuropathy; DM, diabetic mellitus; FSD, female sexual dysfunction; LUTS, low urinary tract syndrome; VR, Valsalva ratio; UI, urinary incontinence
 DCCT closeout, 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 평균 6.5년간 보존적 치료와 집중치료 무작위 배정할당당에서 추적관찰한 그룹의 종료시점의 코호트; EDIC 16/17, DCCT closeout 코호트를 약 15-16년 추적관찰한 시점의 코호트

그림 3.11 당뇨병 환자 합병증 내용별 발살바법 비정상 비율에 대한 오즈비 숲그림

2.2.2.6. 질환 중증도별 발살바법 비정상 비율 비교

질환 중증도에 따라 비정상 비율을 비교한 연구는 4편으로 질환이 중증일수록 발살바법 비정상 비율이 높은 경향을 나타냈다.

당뇨병 환자를 대상으로 수행된 3편 중 2편(Metwalley et al., 2018; Ogawa et al., 2006)은 대사조절정도 또는 합병증 유무에 따라 질환의 중증도를 구분하였으며 1편(Pavy et al., 2010)은 자율신경계병증의

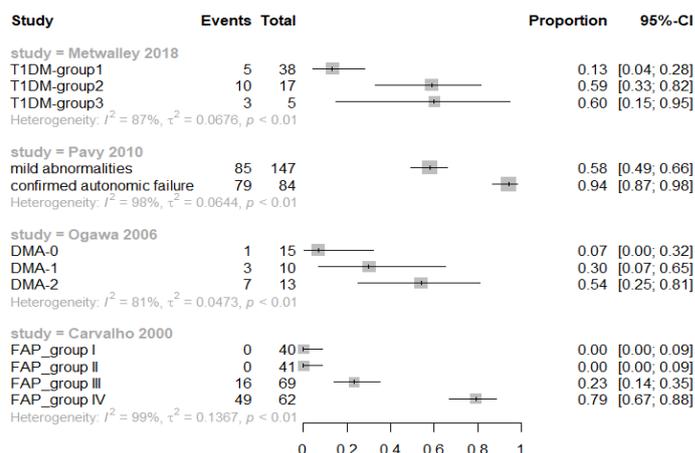
중증도에 따라 환자를 구분하였다. 가족성 아밀로이드 다발 신경병증을 대상으로 수행된 연구 1편 (Carvalho et al., 2000)은 자율신경계 손상 정도에 따라 환자를 구분하였다.

4편 모두 질환 혹은 자율신경계병증이 중증일수록 발살바법의 비정상 비율이 높은 경향성이 있었고 4편 모두 균간 유의한 차이가 있었다(표 3.10, 그림 3.12).

표 3.10 질환 중증도별 발살바법 비정상 비율 비교

제1저자 (연도)	연구대상(N)	지표	임계값	질환군	환자군			P
					n	N	%	
Metwalley (2018)	제1형 당뇨병 아동(60)	발살바법	1.11	T1DM-group 1*	5	38	13.2	NR
				T1DM-group 2*	10	17	58.8	
				T1DM-group 3*	3	5	60.0	
Pavy (2010)	제1형 당뇨병 환자 (231) 중 자율신경계 기능부전 경미(147), 확진(84)	발살바법	-	자율신경계 기능부전 [†] 경미(147)	85	147	58.0	NR
				자율신경계 기능부전 [†] 확진(84)	79	84	94.0	
Ogawa (2006)	당뇨병 환자 (40)	발살바법	1.2	DMA-0 [‡]	1	15	6.7	NR
				DMA-1 [‡]	3	10	30.0	
				DMA-2 [‡]	7	13	53.8	
Carvalho (2000)	FAD (212)	혈압 IV상 오버슈트 부재		group I [§]	0	40	0.0	NR
				group II [§]	0	41	0.0	
				group III [§]	16	69	23.2	
				group IV [§]	49	62	79.0	

FAP, familial amyloid polyneuropathy; NR, not reported
^{*}Group 1: 대사조절이 잘 되는 아동; Group 2: 중등도로 대사조절이 되는 아동; Group 3: 대사조절이 잘 안되는 아동
[†]Ewing score 기준으로 1-2: 자율신경계 기능부전 경미, >2: 자율신경계 기능부전 확진
[‡]DMA-0: 1단계, 망막병증과 신병증 모두 부재, DMA-1, 2단계, 망막병증과 신병증 둘 중 하나 있음, DMA-2, 3단계, 망막병증과 신병증 둘 다 있음
[§]Group I: 자율신경계 손상이 없음 score 0, Group II: 0(score≤3, 경미한 자율신경계 손상을 보이는 아동; Group III: 3(score≤6, 중등도로 자율신경계 손상을 보이는 아동; Group IV: 6(score, 중증의 자율신경계 손상을 보이는 아동



T1DM, type1 Diabetic mellitus; FAP, familial amyloid polyneuropathy

- Metwalley et al., 2018: Group 1: 대사조절이 잘 되는 아동; Group 2: 중등도로 대사조절이 되는 아동; Group 3: 대사조절이 잘 안되는 아동
- Pavy et al., 2010: Ewing score 기준으로 1-2: mild abnormalities, >2: confirmed autonomic failure
- Ogawa et al., 2006: DMA-0: 1단계, 망막병증과 신병증 모두 부재, DMA-1, 2단계, 망막병증과 신병증 둘 중에 하나 있음, DMA-2, 3단계, 망막병증과 신병증 둘다 있음
- Carvalho et al., 2000: Group I: 자율신경계 손상이 없음 score 0, Group II: 0(score≤3, 경미한 자율신경계 손상을 보이는 아동; Group III: 3(score≤6, 중등도로 자율신경계 손상을 보이는 아동; Group IV: 6(score, 중증의 자율신경계 손상을 보이는 아동

그림 3.12 질환중증도별 발살바법 비정상 비율 비교 숲그림

IV

결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

발살바법은 자율신경계 기능정도를 평가하기 위해 40mmHg의 압력으로 15초동안 압력계를 불다가 이완시키면서 심박동 및 혈압의 변화를 측정하는 검사이다.

발살바법은 2006년에 비급여로 등재된 기술로 건강보험심사평가원 예비급여부에서 비급여의 급여화 추진을 위하여 의료기술재평가를 한국보건의료연구원에 의뢰하였다(2022.1.5.). 2022년 제2차 의료기술재평가위원회(2022.2.18.)는 동 기술의 안전성 및 효과성에 대해 총 11인(신경과 3인, 내분비대사내과 2인, 순환기내과 2인, 정신건강의학과 2인, 근거기반의학 2인)으로 구성된 소위원회에서 체계적 문헌고찰을 통해 평가하도록 심의하였고, 2023년 제1차 의료기술재평가위원회(2023.1.13.)에서 최종심의하였다.

체계적 문헌고찰에서 선택된 문헌은 총 46편(진단법평가연구 10편, 환자대조군 연구 36편)으로 이 중 국내 연구는 4편으로 확인되었다.

비뿔림위험 평가결과 환자 선택영역에서 비뿔림위험은 56.5%에서 '높음', 중재검사영역에서 비뿔림위험은 50.0%에서 '불확실', 참고표준검사 영역에서 비뿔림위험은 13.0%에서 '불확실', 연구진행과 시점 영역에서 비뿔림 위험은 13%에서 '높음'으로 평가하였다.

1.1 안전성

발살바법의 안전성은 검사 관련 이상반응 및 합병증으로 평가하고자 하였으나, 이를 보고한 문헌은 없었다.

발살바법의 안전성을 확인하기 위해 참고문헌을 확인한 결과 발살바법은 비교적 안전한 기술로 모든 환자에서 시행할 수 있으나 망막병증 및 안구 내 수정체 이식을 수행한 환자는 발살법으로 인해 안압 및 복강내압이 상승할 수 있으므로 검사를 피해야 한다고 보고하였다. 또한 발살바법으로 인한 실신, 흉통, 부정맥이 나타날 수 있어 관상동맥질환, 심장판막질환 및 선천성 심장질환이 있는 환자에서 이 검사를 할 때 주의가 필요하다고 하였다.

1.2 효과성

발살바법의 효과성은 진단정확성과 질환과의 관련성으로 구분하여 제시하였으며, 의료결과의 영향을 보고한 연구는 없었다.

발살바법의 진단정확성은 10편에서 민감도 0.54 ~ 1.00, 특이도 0.36 ~ 0.98이었다. 자율신경기능장애

진단 연구는 총 6편으로 당뇨 환자나 병원에 입원 중이 노인 환자 대상으로 민감도 0.3 ~ 0.76, 특이도 0.35 ~ 0.98이었다. 질환 구분을 위한 연구는 총 4편으로 민감도 0.64 ~ 1.00, 특이도 0.54 ~ 0.92였으며, 다계통 위축증(파킨슨 타입)과 파킨슨 병, 마카도 조셉병, 당뇨병 환자 등이 포함되었다. 이 중 다계통 위축증(파킨슨 타입)과 파킨슨 병 구분에 대한 진단정확도가 가장 높았다(민감도 0.91, 특이도 0.92).

질환과의 관련성은 자율신경계 기능장애 유무별, 환자 및 질환 대조군별, 질환 세부 유형별, 질환 증상 유무별, 질환증증도 간 발살바법의 비정상 비율을 비교하였을 때 특정 질환에서 유의하게 높거나 유의한 차이가 없었다. 연구대상자는 만성 일차성 자율신경계부전, 복막투석환자, 혈압패턴 비강하군, 당뇨병 환자, 다계통 위축증, 파킨슨 병 등 다양하였다. 자율신경계 기능장애 유무별로는 자율 신경계 기능장애가 있는 그룹에서 발살바법의 비정상 비율이 유의하게 높았으며, 환자 및 질환 대조군별로 환자나 특정 질환에서 발살바법의 비정상 비율이 높거나 군간 유사하였다. 질환 세부 유형별은 특정 유형에서 발살바법의 비정상 비율이 더 높은 경향을 보이거나 세부 유형별 차이가 없었다. 질환 증상 유무별로는 말초신경병증이나 저혈당 증상, ST 분절 하강이 있는 군이 없는 군에 비해 발살바법의 비정상 비율이 더 높았고 질환 증증도가 심할수록 발살바법의 비정상 비율이 높은 경향을 보였다.

이에 소위원회에서는 일부 연구에서 발살바법의 낮은 민감도는 임상에서 여러 자율신경계 검사를 종합해서 판단하는 점을 고려했을 때 현재 문헌에서 제시된 진단정확성 수준은 수용가능하고, 발살바법과 자율신경계 기능장애 유무나 질환 증증도 간의 관련성이 확인되어 발살바법이 임상진단에 도움이 되는 기술이라는 의견, 임상진단에 도움이 되나 효과성에 대한 결론을 내리기에 근거가 제한적이라는 의견 및 단독검사로 근거가 부족한 상태로 통합지표를 포함한 더 많은 연구결과가 필요하다는 의견 등 이견이 있었다.

추가적으로 임상에서는 박동간 혈압감시기(beat to beat blood pressure monitoring)를 이용할 때 검사의 정확도가 더 높아질 수 있으며, 가이드라인 및 합의문에 자율신경계 기능 평가방법으로 발살바법이 포함되어있다는 의견이 있었다.

2. 결론

통합 자율신경계 이상검사 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

발살바법은 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능 평가목적으로 사용시 비교적 안전한 기술로 모든 환자에서 시행할 수 있으나 망막병증 및 안구내 수정체 이식 환자에서는 발살바법으로 인해 안압 및 복강내압이 상승할 수 있으므로 이 검사를 피해야 하며, 관상동맥질환, 심장판막질환 및 선천성 심장질환이 있는 환자는 발살바법으로 인한 실신, 흉통, 부정맥이 보고되고 있어 이 검사를 할 때 주의가 필요하다고 판단하였다.

발살바법의 효과성은 i) 자율신경계 기능장애 질환은 여러 검사들을 종합해서 판단하는 점을 고려했을 때 임상진단에 도움이 되는 기술, ii) 임상진단에 도움이 되나 효과성에 대한 결론을 내리기에 근거가 제한적인 기술, iii) 유용한 검사이나 단독검사로 근거가 부족한 상태로 통합 지표를 포함한 더 많은 연구결과가 필요한 기술, iv) 발살바법의 표준화가 필요하며, 특히 발살바가 환자의 협조에 의해 진행되는 검사라 충분한 노력이 반영된 것인지 검증할 수 있는 기준이 필요한 기술로 전문가간 이견이 있었다.

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

발살바법은 비교적 안전한 기술로 모든 환자에서 시행할 수 있으나 망막병증 및 안구내 수정체 이식환자에서는 발살바법으로 인해 안압 및 복강내압이 상승할 수 있으므로 이 검사를 피해야 하며, 관상동맥질환, 심장판막질환 및 선천성 심장질환이 있는 환자는 발살바법으로 인한 실신, 흉통 및 부정맥이 보고되고 있어 이 검사를 할 때 주의가 필요하다고 판단하였다. 효과성은 임상에서 자율신경계 기능장애 평가시 여러 자율신경계 검사들을 종합해서 판단하는 점을 고려했을 때 임상진단에 도움이 되는 기술로 판단하였다.

이에 의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능 평가목적으로 사용시 발살바법을 '조건부 권고함'으로 심의하였다.



1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2022년 2월판.
2. 건강보험심사평가원[인터넷].C2017. 진료비, 비급여진료비정보, 병원규모별정보; [2022년 3월 12일 인용]. URL: <https://www.hira.or.kr/re/diag/hospital.do?pgmid=HIRAA030009020100>
3. 건강보험심사평가원. 보건의료빅데이터개방시스템[인터넷].C2015.의료통계정보, 질병 세분류(4단 상병) 통계; [2022년 3월 12일 인용].URL:<https://opendata.hira.or.kr /op/opc /olap4thD -sInfo.do#none>.
4. 건강보험심사평가원 요양기관업무포털[인터넷]. 의료기준관리, 행위평가신청, 고시항목조회; [2022년 2월 8일 인용]. URL: <https:// biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>.
5. 광혜원, 김나현. Valsalva Maneuver에 따른 정상 성인의 지속적 혈류역동 변화. J Korean Biol Nurs Sci. 2009;11(1):68-76.
6. 김성혁, 신동진, 정옥진, 설승원. 편두통 발작기에 관찰되는 심혈관 자율신경장애. 대한신경과학회지. 2011;29(2):101-5.
7. 대한신경과학회. 신경학 3판, 2017년. 범문 에듀케이션. 431-5p.
8. 박기종, 이형, 김현아, 강사윤, 김병조, 남태승 등. 자율신경검사를 위한 지침. Journal of Pain and Autonomic Disorders.2013;2(2):55-65.
9. 박동아, 황진섭, 이선희, 최원정, 설아람, 오성희 등. 진단 검사 체계적 문헌고찰. 한국보건의료연구원. 2014.88p.
10. 박준범, 차명진, 김대혁, 김유리, 문희선, 배은정 등. 2018년 대한부정맥학회 실신 평가 및 치료 지침-총론.International Journal of Arrhythmia.2018;19(2):126-44.
11. 식품의약품안전처 의료기기전자민원창구[인터넷]. 업체/제품정보;[2022년 3월 12일 인용]. URL: <https://emed.mfds.go.kr/>
12. 조은빈, 박기종. 자율신경질환의 척도. J Korean Neurol Assoc. 2021;39(2suppl):60-72.
13. Amarenco G, Raibaut P, Ismael SS, Rene-Corail P, Haab F. Evidence of occult dysautonomia in Fowler's syndrome: Alteration of cardiovascular autonomic function tests in female patients presenting with urinary retention. BJU International.2006;97(2):288-91.
14. American medical association. Current procedural terminology.2021.Professional edition.
15. Andonopoulos AP, Christodoulou J, Ballas C, Bounas A, Alexopoulos D. Autonomic cardiovascular neuropathy in Sjogren's syndrome. A controlled study. Journal of Rheumatology. 1998;25 (12):2385-8.
16. Boiardi A, Munari L, Milanese I, Paggetta C, Lamperti E, Bussone G. Impaired cardiovascular reflexes in cluster headache and migraine patients: Evidence for an autonomic dysfunction. Headache. 1988;28(6):417-22.
17. Cheshire WP, Reeman R, Gibbons CH et al., 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. Clinical Neurophysiology.2021;132:666-82.

18. Gentile S, Marmo R, Peduto A, Montella F, Coltorti M. Autonomic neuropathy in liver cirrhosis: relationship with alcoholic aetiology and severity of the disease. *Italian Journal of Gastroenterology*.1994;26(2):53-8.
19. Huang CC, Lee JJ, Lin TK, Tsai NW, Huang CR, Chen SF et al., Diabetic Retinopathy Is Strongly Predictive of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;6090749. doi: 10.1155/2016/6090749.
20. Junqueira LF. Teaching cardiac autonomic function dynamics employing the Valsalva (Valsalva-Weber) maneuver. *Adv Physiol Educ*.2008;32(1):100-6.
21. Kwon S, Kim YS, Kim J, Kim BJ, Min JH. Clinical and MRI correlates of autonomic dysfunction in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;43:102215.
22. Kulshreshtha P, Deepak KK, Yadav RK, Mukherjee D. Cardiac autonomic neuropathy in fibromyalgia: Revisited. *Journal of Back & Musculoskeletal Rehabilitation*.2022;35(1):111-7.
23. Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc*.1993;68:748-52.
24. Milovanovic B, Stojanovic L, Milicevik N, Vasic K, Bjelakovic B, Krotin M. Cardiac autonomic dysfunction in patients with systemic lupus, rheumatoid arthritis and sudden death risk. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*.2010;138(1-2):26-32.
25. Nagar A, Dhingra N. Valsalva retinopathy. *Postgrad Med J*.2017;93(1097):174.
26. Nikolic A, Peric S, Nisic T, Popovic S, Ilic M, Stojanovic VR, et al. The presence of dysautonomia in different subgroups of myasthenia gravis patients. *Journal of Neurology*. 2014;261(11):2119-27.
27. Omar M, Wieben ES, Polcwiartek C, Fleischer J, Valentin JB, Aagaard J, Jensen SE, Nielsen RE. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with schizophrenia. *Nord J Psychiatry*.2021 ;75(7):547-52.
28. Pstras L, Thomaseth K, Waniewski J, Balzani I, Bellavere F. The Valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016;217(2):103-19.
29. Rangari M, Sinha S, Kapoor D, Mohan JC, Sarin SK. Prevalence of autonomic dysfunction in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *American Journal of Gastroenterology*. 2002;97(3):707-13.
30. Struhal W, Mahringer C, Lahrmann H, Mortl C, Buhl P, Huemer M, et al. Heart Rate Spectra Confirm the Presence of Autonomic Dysfunction in Dementia Patients. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;54(2):657-67.
31. Surrenti E, Ciancio G, Carloppi S, Lucchese M, Coppola A, Caramelli R, et al. Autonomic nerve dysfunction in pathologically obese patients. *Digestive and Liver Disease*.2002;34(11):768-74.
32. Srivastav S, Jamil RT, Zeltser R. Valsalva Maneuver. [Updated 2022 Feb 19]. In: StatPearls [인터넷]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537248/>
33. Vijaykumar N, Khode V, Badiger S, Bennur N, Jadhav S, Gururaj H. Correlation of body fat percentage with the occurrence of subclinical cardiac autonomic neuropathy in hypothyroidism. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2020;10(7):568-73.
34. Ziemssen T, Siepmann T. The Investigation of the Cardiovascular and Sudomotor Autonomic Nervous System-A Review. *Front Neurol*.2019;12:10:53.

1. 의료기술재평가위원회

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

1.1 2022년 제2차 의료기술재평가위원회

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

1.2 2022년 제00차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

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

1.2.2 의료기술재평가위원회

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

2. 소위원회

통합 자율신경계 이상검사 소위원회는 신경과 3인, 내분비대사내과 2인, 순환기내과 2인, 정신건강의학과 2인, 근거기반의학 2인 총 11인의 전문의로 구성하였다. 소위원회의 활동 현황은 다음과 같다.

1.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2022년 4월 25일
- 회의내용: 평가계획서 논의

1.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2022년 6월 27일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료분석 계획논의

1.3 제3차 소위원회

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

1.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2022년 11월 1일
- 회의내용: 결론 내용 확인 및 결론방향 재논의

1.5 제5차 소위원회

- 회의일시: 2022년 11월 21일
- 회의내용: 최종결론 논의

3. 문헌 검색 전략

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) ALL (1946~ 현재까지)

(검색일: 2022.04.25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
patients	1	exp Autonomic Nervous System Diseases/ or autonomic neuropathy.mp.	35,241
	2	exp Syncope/ or syncope.mp.	22,857
	3	orthostatic hypotension.mp. or exp Hypotension, Orthostatic/	8,862
	4	exp Vertigo/or vertigo.mp	19,610
	5	exp Dizziness/ OR dizziness.mp	23,317
	6	1-5/OR	93,358
Index test	7	Valsalva maneuver.mp or exp Valsalva Maneuver/	5,709
P&I	8	6 AND 7	932
최종			932

3.1.2 Ovid Embase (1974 to 2022 April 08)

(검색일: 2022.04.25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
patients	1	autonomic neuropathy.mp. or exp autonomic neuropathy/	31,294
	2	syncope.mp. or exp faintness/	55,895
	3	exp orthostatic hypotension/ or orthostatic hypotention.mp.	23,742
	4	exp Vertigo/or vertigo.mp	56,183
	5	exp Dizziness/ OR dizziness.mp	100,235
P 종합	6	1-5/OR	232,867
Index test	7	Valsalva maneuver.mp or exp Valsalva Maneuver/	10,097
P&I	8	6 AND 7	1,646
회색문헌 제외	7	conference.pt	5,141,665
	9	8 not 7	1,223
최종			1,223

3.1.3 Cochrane Library Trials (CENTRAL)

(검색일: 2022.04.25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
patients	1	MeSH[Autonomic Nervous System Diseases] OR (autonomic neuropathy):ti,ab,kw	2,186
	2	MeSH [Syncope] OR (syncope):ti,ab,kw	1,662
	3	MeSH [Hypotension, Orthostatic] OR (orthostatic hypotension):ti,ab,kw	1,940
	4	MeSH [Vertigo] OR (vertigo):ti,ab,kw	4,754
	5	MeSH [Dizziness] OR (dizziness):ti,ab,kw	14,497

구분	연번	검색어	검색결과(건)
P 종합	6	1-5/OR	22,056
Index test	7	MeSH [Valsalva Maneuver] OR (Valsalva maneuver):ti,ab,kw	585
P&I	8	6 AND 7	77
최종			77

3.2 국내데이터 베이스

3.2.1 KoreaMed, 최종 검색일

(검색일: 2022.04.25.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	"valsalva maneuver" [ALL]	133

3.2.2 KMbase : 국내발표논문

(검색일: 2022.04.25.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	valsalva maneuver	143
2	발살바	68

3.2.3 RISS : 국내학술논문

(검색일: 2022.04.25.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	valsalva maneuver	171
2	발살바	29

3.2.4 KISS : 전체 통합 검색(학술지로 제한)

(검색일: 2022.04.25.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	valsalva maneuver	69
2	발살바	21

3.2.5 SCIENCE ON : 국내논문

(검색일: 2022.04.25.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	valsalva maneuver	112
2	“발살바”	13

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

자료추출 양식(안)

연번	
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"> - 지표 - 임계값 • 참고표준검사(있으면 제시)
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 안전성 결과
연구결과-효과성	<ul style="list-style-type: none"> • 효과성

* 제 1저자 기준

5. 최종 선택문헌

연번	서지정보
국내	
1	김원찬, 이현정, 양진우, 이명식. 치료 받은 적이 없는 특발성 파킨슨병(idiopathic Parkinson's disease)과 다계통 위축증(multiple system atrophy) 환자의 자율 신경 기능 부전. 대한신경과학회지. 1998;16(6): 851-8.
2	Sohn EH, Song KS, Lee JY, Lee AY. Comparison of Somatic and Sudomotor Nerve Fibers in Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Neurol. 2017;13(4):366-70.
국외	
1	Abate G, D'Andrea L, Battestini M, Zito M, Di Iorio A. Autonomic nervous activity in elderly dipper and non-dipper patients with essential hypertension. Aging Clinical and Experimental Research. 1997;9(6):408-14.
2	Balcioglu S, Arslan U, Turkoglu S, Ozdemir M, Cengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. American Journal of Cardiology. 2007;100(5):890-3.
3	Baschieri F, Calandra-Buonaura G, Doria A, Mastrolilli F, Palareti A, Barletta G, et al. Cardiovascular autonomic testing performed with a new integrated instrumental approach is useful in differentiating MSA-P from PD at an early stage. Parkinsonism & Related Disorders. 2015;21(5):477-82.
4	Bhatia SG, Sainani GS, Nayak NJ, Diwate PG. Valsalva manoeuvre as a test of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. Journal of the Association of Physicians of India. 1976;24(2):89-93.
5	Bordet R, Benhadjali J, Destee A, Hurtevent JF, Bourriez JL, Guieu JD. Sympathetic skin response and R-R interval variability in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. Movement Disorders. 1996;11(3):268-72.
6	Bosone D, Fogari R, Ramusino MC, Ghiotto N, Guaschino E, Zoppi A, et al. Ambulatory 24-h ECG monitoring and cardiovascular autonomic assessment for the screening of silent myocardial ischemia in elderly type 2 diabetic hypertensive patients. Heart and Vessels. 2017;32(5):507-13.
7	Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. Anesthesiology. 1989;70(4):591-7.
8	Cardone C, Paiusco P, Marchetti G, Burelli F, Feruglio M, Fedele D. Cough test to assess cardiovascular autonomic reflexes in diabetes. Diabetes Care. 1990;13(7):719-24.
9	Carvalho MJ, van Den Meiracker AH, Boomsma F, Lima M, Freitas J, Veld AJ, et al. Diurnal blood pressure variation in progressive autonomic failure. Hypertension. 2000;35(4):892-7.
10	Cohen J, Low P, Fealey R, Sheps S, Jiang NS. Somatic and autonomic function in progressive autonomic failure and multiple system atrophy. Annals of Neurology. 1987;22(6):692-9.
11	Fanciulli A, Strano S, Ndayisaba JP, Goebel G, Gioffre L, Rizzo M, et al. Detecting nocturnal hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy: proposal of a decision-support algorithm. Journal of Neurology. 2014;261(7):1291-9.
12	Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Metman LV, Cannon RO, 3rd. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. Annals of Internal Medicine. 2000;133(5):338-47.
13	Goldstein DS, Tack C. Noninvasive detection of sympathetic neurocirculatory failure. Clinical Autonomic Research. 2000;10(5):285-91.
14	Hansen CS, Fleischer J, Vistisen D, Ridderstrale M, Jensen JS, Jorgensen ME. High and low vitamin D level is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in people with Type 1 and Type 2 diabetes. Diabetic Medicine. 2017;34(3):364-71.
15	Hotaling JM, Sarma AV, Patel DP, Braffett BH, Cleary PA, Feldman E, et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy, Sexual Dysfunction, and Urinary Incontinence in Women With Type 1

연번	서지정보
	Diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2016;39(9):1587-93.
16	Jassal SV, Allen JA, Douglas JF, Stout RW. Autonomic function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. <i>Peritoneal Dialysis International</i> . 1998;18(1):46-51.
17	Kim JB, Hong S, Park JW, Cho DH, Park KJ, Kim BJ. Utility of corrected QT interval in orthostatic intolerance. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2014;9(9):e106417.
18	Lai YR, Huang CC, Chiu WC, Liu RT, Tsai NW, Wang HC, et al. Close relationship between cardiovagal function and sural sensory nerve action potential in type 2 diabetes. <i>Clinical Neurophysiology</i> . 2019;130(7):1160-5.
19	Mendivil CO, Kattah W, Orduz A, Tique C, Cardenas JL, Patino JE. Neuropad for the detection of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. <i>Journal of Diabetes and its Complications</i> . 2016;30(1):93-8.
20	Metwalley KA, Hamed SA, Farghaly HS. Cardiac autonomic function in children with type 1 diabetes. <i>European Journal of Pediatrics</i> . 2018;177(6):805-13.
21	Miglis MG, Schultz B, Muppidi S. Postural tachycardia in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A distinct subtype? <i>Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical</i> . 2017;208:146-9.
22	Moy S, Opfer-Gehrking TL, Proper CJ, Low PA. The venoarteriolar reflex in diabetic and other neuropathies. <i>Neurology</i> . 1989;39(11):1490-2.
23	Netten PM, de Vos K, Horstink MW, Hoefnagels WH. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease, tested with a computerized method using a Finapres device. <i>Clinical Autonomic Research</i> . 1995;5(2):85-9.
24	Novak P, Mukerji SS, Alabsi HS, Systrom D, Marciano SP, Felsenstein D, et al. Multisystem Involvement in Post-Acute Sequelae of Coronavirus Disease 19. <i>Annals of Neurology</i> . 2022;91(3):367-79.
25	Ogawa K, Sasaki H, Yamasaki H, Okamoto K, Matsuno S, Shono T, et al. Peripheral nerve functions may deteriorate parallel to the progression of microangiopathy in diabetic patients. <i>Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases</i> . 2006;16(5):313-21.
26	Oguanobi NI, Ejim EC, Anisiuba BC, Onwubere BJC, Ike SO, Ibegbulam OG. Electrocardiographic findings in sickle cell cardiovascular autonomic neuropathy. <i>Clinical Autonomic Research</i> . 2012;22(3):137-45.
27	Pavy-Le Traon A, Fontaine S, Tap G, Guidolin B, Senard JM, Hanaire H. Cardiovascular autonomic neuropathy and other complications in type 1 diabetes. <i>Clinical Autonomic Research</i> . 2010;20(3):153-60.
28	Pavy-LeTraon A, Brefel-Courbon C, Dupouy J, Ory-Magne F, Rascol O, Senard JM. Combined cardiovascular and sweating autonomic testing to differentiate multiple system atrophy from Parkinson's disease. <i>Neurophysiologie Clinique</i> . 2018;48(2):103-10.
29	Pop-Busui R, Hotaling J, Braffett BH, Cleary PA, Dunn RL, Martin CL, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy, erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in men with type 1 diabetes: findings from the DCCT/EDIC. <i>Journal of Urology</i> . 2015;193(6):2045-51.
30	Raul Ariza C, Burgos G, Frati AC. Face immersion reflex for diagnosis of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. <i>Archives of Medical Research</i> . 1995;26(3):227-31.
31	Ravits J, Hallett M, Nilsson J, Polinsky R, Dambrosia J. Electrophysiological tests of autonomic function in patients with idiopathic autonomic failure syndromes. <i>Muscle & Nerve</i> . 1996;19(6):758-63.
32	Riley DE, Chelimsky TC. Autonomic nervous system testing may not distinguish multiple system atrophy from Parkinson's disease. <i>Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry</i> . 2003;74(1):56-60.
33	Sahin M, Kayatas M, Urun Y, Sennaroglu E, Akdur S. Performing only one cardiovascular reflex test has a high positive predictive value for diagnosing autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. <i>Renal Failure</i> . 2006;28(5):383-7.
34	Sanya EO, Ogunniyi A. Cardiovascular autonomic neuropathy in non-diabetic Nigerian patients with chronic renal failure. <i>West African Journal of Medicine</i> . 2004;23(1):15-20.
35	Schmidt C, Herting B, Prieur S, Junghanns S, Schweitzer K, Globas C, et al. Valsalva manoeuvre

연번	서지정보
	in patients with different Parkinsonian disorders. <i>Journal of Neural Transmission</i> . 2009;116(7):875-80.
36	Stewart JD, Low PA, Fealey RD. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. <i>Muscle & Nerve</i> . 1992;15(6):661-5.
37	Straub RH, Lang B, Palitzsch KD, Scholmerich J. Estimation of the cut-off value in cardiovascular autonomic nervous function tests: Not-age-related criteria or the age-related 5th percentile. <i>Journal of Diabetes and its Complications</i> . 1997;11(3):145-50.
38	Sundkvist G, Lilja B, Almer LO. Deep breathing, Valsalva, and tilt table tests in diabetics with and without symptoms of autonomic neuropathy. <i>Acta Medica Scandinavica</i> . 1982;211(5):369-73.
39	Sundkvist G. Autonomic nervous function in asymptomatic diabetic patients with signs of peripheral neuropathy. <i>Diabetes Care</i> . 1981;4(5):529-34.
40	Sushma S, Rao MY, Aslam SM. Assessment of Functions of the Autonomic Nervous System in the Elderly with Different Comorbid Factors. <i>Journal of Neurosciences in Rural Practice</i> . 2021;12(1):80-7.
41	Yeh TH, Lu CS, Chou YH, Chong CC, Wu T, Han NH, et al. Autonomic dysfunction in Machado-Joseph disease. <i>Archives of Neurology</i> . 2005;62(4):630-6.
42	Yuan T, Li J, Fu Y, Xu T, Li J, Wang X, et al. A cardiac risk score based on sudomotor function to evaluate cardiovascular autonomic neuropathy in asymptomatic Chinese patients with diabetes mellitus. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2018;13(10):e0204804.
43	Yun JS, Kim JH, Song KH, Ahn YB, Yoon KH, Yoo KD, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study. <i>Diabetes Care</i> . 2014;37(1):235-41.
44	Tandon R, Pradhan S. Autonomic predominant multiple system atrophy in the context of Parkinsonian and cerebellar variants. <i>Clin Neurol Neurosurg</i> . 2015 Mar;130:110-3.

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 : 979-11-92691-87-9