

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-22-001-18 (2023. 1.)



의료기술재평가보고서 2023

정량적 발한 축삭 반사검사

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건 의료연구원 보건 의료평가 연구본부 본부장
신상진 한국보건 의료연구원 보건 의료평가 연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

전미혜 한국보건 의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

김진희 한국보건 의료연구원 재평가사업단 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 의료기술재평가 사업(NECA-R-22-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 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	2
1.3. 질병 특성 및 현존하는 의료기술	3
1.4. 교과서 및 가이드라인 검토	7
2. 평가목적	7
II. 평가방법	8
1. 체계적 문헌고찰	8
1.1 개요	8
1.2 핵심질문	8
1.3 문헌검색	9
1.4 문헌선정	10
1.5 비뚤림위험 평가	11
1.6 자료추출	12
1.7 자료합성	13
2. 권고등급제시	13
III. 평가결과	14
1. 문헌선정 결과	14
1.1. 문헌선정 개요	14
1.2. 선택문헌 특성	14
1.3. 비뚤림위험 평가결과	16
2. 분석결과	17
2.1. 안전성	17
2.2. 효과성	17
IV. 결과요약 및 결론	26
1. 평가결과 요약	26
1.1 안전성	26
1.2 효과성	26
2. 결론	27

V. 참고문헌	28
---------------	----

VI. 부록	30
--------------	----

1. 의료기술재평가위원회	30
2. 소위원회	31
3. 문헌검색전략	32
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	35
5. 최종 선택문헌	38

표 차례

표 1.1	소요되는 장비의 식품의약품안전처 허가사항	2
표 1.2	건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	2
표 1.3	건강보험심사평가원 고시항목 상세	3
표 1.4	미국 행위등재(CPT) 여부 및 일본 급여 현황	3
표 1.5	자율신경계와 연관된 임상증상	4
표 1.6	연도별 대상 환자 수 및 요양급여비용총액	4
표 1.7	급여 대상 자율신경계이상검사의 이용 현황	5
표 1.8	급여 대상 자율신경계이상검사의 비용	5
표 1.9	자율신경계기능검사 통합지표	6
표 2.1	PICROST-SD 세부내용	9
표 2.2	국외 전자 데이터베이스	9
표 2.3	국내 전자 데이터베이스	10
표 2.4	선택/배제기준	11
표 2.5	QUADAS-2 평가항목	12
표 2.6	권고등급	13
표 3.1	선택문헌 특징	15
표 3.2	진단정확성(QSART)	17
표 3.3	진단기준별 SFN 진단율 결과	19
표 3.4	질환대조군 간 QSART 비정상 비율 비교	19
표 3.5	질환 세부 유형별(2군) QSART 비정상 비율 비교	21
표 3.6	여러 질환군별(3군 이상) QSART 비정상 비율 비교	23
표 3.7	질환 세부 특징별(3군) QSART 비정상 비율 비교	24
표 3.8	질환 중증도별 QSART 비정상 비율 비교	25

그림 차례

그림 1.1 자율신경병증 진단적 접근	5
그림 3.1 문헌선정흐름도	14
그림 3.2 비뿔림위험 그래프	16
그림 3.3 비뿔림위험 평가결과 요약표	16
그림 3.4 질환대조군 간 QSART 비정상 비율 비교에 대한 오즈비 숲그림	20
그림 3.5 질환 세부 유형별(2군) QSART 비정상 비율 비교 오즈비 숲그림	20
그림 3.6 여러 질환군별(3군 이상) QSART 비정상 비율 숲그림	22
그림 3.7 질환 세부 특징별(3군) QSART 비정상 비율 숲그림	24
그림 3.8 질환중증도별 QSART 비정상 비율 비교 숲그림	25

요약문 (국문)

평가배경

정량적 발한 축삭 반사검사는 10% 아세틸콜린 용액을 이온이동법을 이용하여 피부 내로 침투시켜 분비되는 땀 분비량 측정을 통해 발한샘의 이상유무를 확인하여 자율신경계 기능을 평가하는 기술이다.

정량적 발한 축삭 반사검사는 2007년에 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 평가계획서 및 통합 소위원회 구성안을 심의한 후 임상적 안전성 및 효과성을 평가하였다.

평가방법

자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 정량적 발한 축삭 반사검사가 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 정량적 발한 축삭 반사검사는 임상적으로 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, 사이언스온)를 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 2×2 표 값이 추출되지 않아 질적으로 기술하였으며, 질환과의 관련성은 환자대조군(환자군과 해당 질환이 없는 군으로

구분하여 분석한 경우), 질환대조군(각기 다른 질환군끼리 비교한 경우), 자율신경계병증 유무, 질환 세부 유형별, 질환중증도별 오즈비를 이용한 숲그림으로 결과의 경향성을 확인하였다.

평가결과

체계적 문헌고찰 결과, 선택문헌은 총 21편(진단법평가연구 6편, 환자대조군 연구 15편)이었다.

비틀림위험 평가결과 환자선택 영역에서 비틀림위험은 ‘높음’이 38.1%, ‘불확실’이 61.9%였으며, 중재검사 영역에서 비틀림위험은 ‘불확실’이 85.7%였다. 참고표준검사 영역에서 비틀림위험은 ‘불확실’이 14.3%, 연구진행과 시점 영역에서 ‘높음’은 19%로 평가하였다.

안전성

정량적 발한 축삭 반사검사의 안전성은 검사 관련 이상반응 및 합병증으로 평가하고자 하였으나, 이를 보고한 문헌은 없었다.

정량적 발한 축삭 반사검사의 안전성을 확인하기 위해 검토한 참고문헌에서는 본 검사와 관련해서 0.03% (13/40,000건)의 경미한 피부 손상을 보고하였고, 이는 사전 관리를 통해 예방가능하다고 기술하였다. 아울러 전기를 이용한 다른 검사와 마찬가지로 본 검사를 수행할 때 전기적 안전문제와 관련해서 주의가 필요하다고 제시하였다.

효과성

효과성 결과는 진단정확성, 질환과의 관련성으로 구분하였고, 의료결과의 영향을 보고한 연구는 없었다.

정량적 발한 축삭 반사검사의 진단정확성은 단독 검사시 5편에서 0.53 ~ 0.87, 특이도 0.38 ~ 0.83, 곡선하면적 0.46 ~ 0.57이었으며 연구대상은 소섬유 신경병증, 복합부위 통증증후군, 당뇨병성 다발성 신경병증 등이 포함되었다. 이 중 심혈관계 자율신경병증 진단시 민감도 0.7, 특이도 0.83으로 가장 높았다. 추가검사시 진단정확성은 1편에서 소섬유 신경병증 진단율이 기존 검사(핀감각검사, 정량적 감각기능검사)를 했을 때 38%에서 정량적 발한 축삭 반사검사를 병용했을 때 66%로 증가하였다.

질환과의 관련성은 질환대조군 간, 질환 세부 유형별, 중증도별 정량적 발한 축삭 반사검사의 비정상 비율을 비교하였다. 질환 대조군 간(3편), 질환 세부유형별(6편) 정량적 발한 축삭 반사검사의 비정상 비율을 비교한 연구에서는 다계통위축증, 파킨슨병, 당뇨병환자, 기타 신경병증, 체위기립성 빈맥증후군 등 다양한 질환이 포함되었으며 모두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 질환 중증도별 정량적 발한 축삭 반사검사의 비정상 비율을 비교한 연구(1편)에서는 질환 중증도가 심할수록(당뇨 환자에서 당뇨 합병증이 동반된 경우) 비정상 비율이 더 높았다.

이에 소위원회에서는 일부 연구에서 정량적 발한 축삭 반사검사의 민감도, 특이도가 낮고 질환과 대

조금 간 검사결과와의 유의한 차이가 없었으나, 임상에서 여러 자율신경계 검사를 종합해서 판단하는 점을 고려했을 때 현재 근거의 진단정확성 수준은 수용가능하며, 일부 문헌에서 당뇨병 증증도와 의 관련성이 확인되어 임상진단에 도움을 줄 수 있는 검사라는 의견과 임상진단에 도움이 되나 효과성에 대한 결론을 내리기에는 근거가 제한적이라는 의견 및 유용한 검사이나 단독검사에 대한 근거가 부족하여 통합지표를 포함한 더 많은 연구결과가 필요하다는 의견 등 이견이 있었다.

추가적으로 국제적 합의문에서 제시한 이상적인 자율신경계 기능 평가에 필요한 검사항목으로 교감 신경 땀분비 기능 검사에 정량적 발한 축삭 반사검사가 포함되어 있다는 의견이 있었다.

결론

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

정량적 발한 축삭반사 검사는 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능 평가목적으로 사용시 보고된 부작용은 경미한 수준으로 안전한 기술로 판단하였다.

정량적 발한 축삭 반사검사의 효과성은 i) 자율신경계 기능장애 질환은 여러 검사들을 종합해서 판단하는 점을 고려했을 때 임상진단에 도움이 되는 기술, ii) 임상진단에는 도움이 되나 효과성에 대한 결론을 내리기에는 근거가 제한적인 기술, iii) 임상진단에 유용한 검사이나 단독검사로는 근거가 부족한 상태로 통합지표를 포함한 더 많은 연구결과가 필요한 기술로 전문가 간 이견이 있었다.

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

정량적 발한 축삭 반사검사는 보고된 부작용은 경미한 수준으로 안전한 기술로 판단하였다. 효과성은 임상에서 자율신경계 기능장애 평가시 여러 자율신경계 검사들을 종합해서 판단한다는 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 정량적 발한 축삭 반사검사를 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

주요어

자율신경계 질환 환자, 정량적 발한 축삭 반사검사, 안전성, 효과성

Autonomic neuropathy, Quantitative sudomotor axon reflex test, Safety, Effectiveness

알기 쉬운 의료기술재평가

정량적 발한 축삭 반사검사는 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.

정량적 발한 축삭 반사검사는 자율신경계 기능검사 중 하나로 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능을 평가하는 목적으로 10% 아세틸콜린 용액을 이온이동법을 이용하여 피부 내로 침투시켜 분비되는 땀 분비량을 측정하는 검사로 현재 건강보험에서 비급여로 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자에서 정량적 발한 축삭 반사검사가 안전하고 효과적인지를 평가하기 위해 21편의 문헌을 검토하였다. 정량적 발한 축삭 반사검사는 보고된 부작용이 경미한 수준으로 안전한 기술로 평가하였다. 자율신경계와 관련된 다양한 질환을 진단하는데 정확도는 높지 않으나 자율신경계 기능장애가 여러 검사결과들을 종합해서 판단하고 있는 점을 고려할 때, 임상진단에 도움이 되는 기술로 확인하였다.

결론 및 권고문

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

1. 평가배경

정량적 발한 축삭 반사검사(quantitative sudomotor axon reflex test, 이하 ‘QSART’)는 10% 아세틸콜린 용액을 이온이동법을 이용하여 피부 내로 침투시켜 분비되는 땀 분비량 측정을 통해 발한샘의 이상유무를 확인하여 자율신경계 기능을 평가하는 기술이다.

5개의 자율신경계 이상검사(기립성 혈압검사, 발살바법, 지속적 근긴장에 따른 혈압검사, 심박변이도 검사, 피부전도반응검사)는 2006년도에 비급여로 고시되었다. 이후 2007년에 QSART, 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 QSART에 대한 체계적 문헌고찰을 통해 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고 근거를 제공하여 정책적 의사결정을 지원하고자 수행하였다.

1.1. 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 정량적 발한 축삭 반사검사

QSART는 교감신경의 신경절후(postganglionic) 땀분비 기능을 정량적으로 평가하는 검사로, 교감신경 병변의 위치와 분포를 평가하고 자율신경기능이상에서 교감신경 축삭의 동적인 특성을 파악하여 자율신경계 질환, 말초신경병, 소섬유신경병, 통증질환 등의 진단에 사용될 수 있다(대한신경과학회, 2017; 박기종 등, 2013).

검사방법은 10% 아세틸콜린 용액을 이온이동법(iontophoresis)을 이용하여 피부 내로 침투시켜 분비되는 땀에 의한 습도 변화를 이용하여 아래팔, 근위부다리, 원위부 다리, 발 총 4군데의 땀 분비량 측정을 통해 이루어진다. 신경절후 땀분비 신경기능이상인 경우 일반적으로 땀분비량이 감소하는 양상으로 나타나며, 감소된 비율과 감소된 부위의 개수에 따라 이상 등급을 매긴다(박기홍, 손은희, 2021).

1.1.2 소요장비의 식품의약품 안전처 허가사항

소요되는 장비에 대한 식품의약품안전처(이하 '식약처') 허가사항은 <표 1.1>과 같다.

표 1.1 소요되는 장비의 식품의약품안전처 허가사항

구분	내용
허가일	2006.1.9.
모델명	Q-Sweat Quantitative Sweat Measurement
명칭	하이메드(주) 기타임상화학검사기 I, Q-Sweat Quantitative Sweat Measurement Device
품목명	기타 임상화학검사기 I
품목코드(등급)	J20010.01(1등급)
품목허가번호	서울 체외 수신 06-36호
사용목적	체액을 검사하는 기구

출처 : 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구<정보마당>업체/제품정보

1.2. 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 건강보험 등재 현황

QSART는 현재 건강보험심사평가원의 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표」에서 노 709 비급여로 등재되었다(표 1.2, 표 1.3).

표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류	점수
		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 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	노 709	보험EDI코드	FZ709	급여여부	비급여
행위명(한글)	정량적 발한 축삭 반사검사			적용일자	2007.2.1.
행위명(영문)	Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test			관련근거	보건복지부 고시 제2007-9호 (2007.1.30.)
정의 및 적응증	발한섬의 이상유무를 교감신경계를 통한 축삭반사로서 정량적으로 검사하여 교감신경병증의 정도를 평가함.				
실시방법	<실시방법> ① 검사시작 전 1.5시간 전에 기기를 켜놓음 ② 사지에서 검사하고자 하는 부위를 깨끗하게 닦아 놓고, 피부 손상이 있는지 확인함 ③ 4개의 skin capsule을 사지의 서로 다른 부위에 부착 ④ Skin capsule에 물을 채우고 1mA의 전기적 자극을 가하고 15분정도 기다림 ⑤ Skin capsule에 10% acetylcholine을 채우고 1mA의 전기적 자극을 가하고 20-30분정도 기다림 ⑥ 이때 관찰되는 파형으로 분비되는 땀의 양과 잠복기를 측정함				

출처: 요양기관업무포털 홈페이지>의료기준관리>행위평가신청>고시항목조회

1.2.2 국내 이용 현황

QSART는 등재 비급여 항목으로 연간 행위건수는 확인되지 않으나, 비용은 병원별로 4만원부터 최고 23만원이었다(건강보험심사평가원 홈페이지, 2022.).

1.2.3 국외 보험 등재 현황

미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT코드)에서는 QSART와 관련 코드 95923를 확인하였고(표 1.4), 일본 진료보수 산정방법 고시에서는 관련 항목이 없었다.

표 1.4 미국 행위등재(CPT) 여부 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

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, 박기종, 2021; Gibbons, 2019). 자율신경계 기능장애의 임상증상은 자율신경 회로의 기능 상실, 과다활동, 또는 조절장애로 발생할 수 있으며, 설명되지 않는 기립저혈압, 실신, 수면장애, 변화된 땀배출(땀과다증, 땀저하증), 발기부전, 변비, 다른 위장관 증상(위장 팽만감, 구역질, 섭취한 음식의 구토, 설사) 또는 방광장애(빈뇨, 배뇨지연, 요실금)등이 나타날 수 있다(대한내과학회편. 2017)(표 1.5). 자율신경계 장애는 말초신경병증 및 다계통위축증과 같은 퇴행성 뇌질환을 포함한 다양한 질환에서 발생할 수 있다(Low, 2002; Kaufmann et al., 2004).

표 1.5 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 장애는 중추신경계 또는 말초신경계의 장애로 발생하며 임상적으로는 다계통위축증, 파킨슨 병 등과 같이 크게 뇌침범이 동반된 자율신경 질환, 다발성 경화증 및 시신경척수염 등과 같이 척수침범이 동반된 자율신경질환 및 말초 자율신경병과 같은 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 기능이상을 일차로 확인한 후 혈액검사나 장비를 이용한 자율신경기능검사를 한다(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 1.6).

표 1.6 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
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: 보건의료빅데이터개방시스템, 2023.

자율신경계 이상검사 중 급여항목으로 등재되어있는 기립경사테이블검사 및 심호흡시의 심박동검사는 2018년부터 2021년까지 환자수, 총사용량 및 진료금액은 매해 증가하는 추세였다(표 1.7). 병원기준 단가는 기립경사테이블검사의 경우 42,760원, 심호흡시의 심박동검사의 경우 20,700원이었다(표 1.8).

표 1.7 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

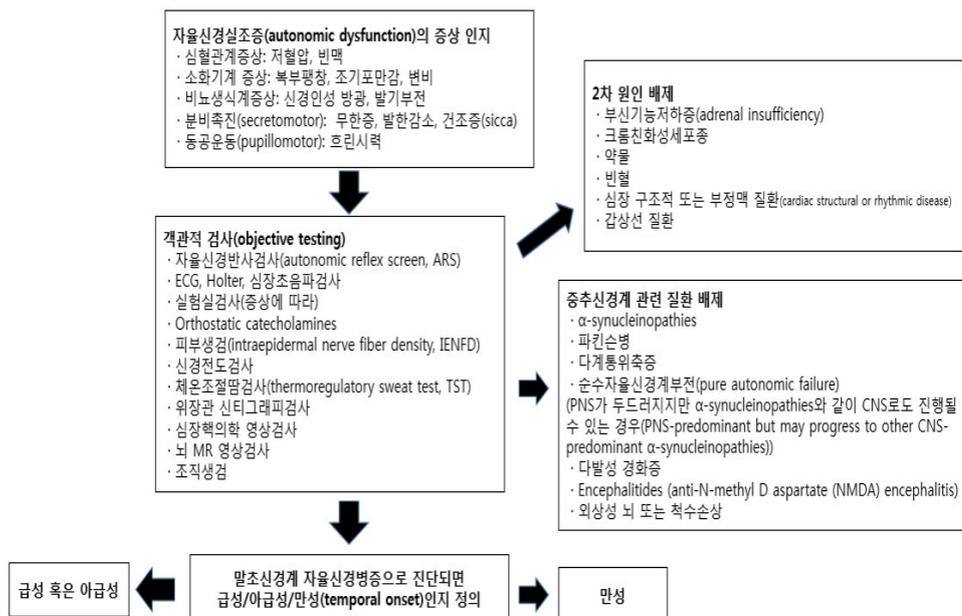
출처: 보건 의료빅데이터 개방시스템, 진료행위(검사/수술등) 통계, 심사년도 기준, 2023.4.24. 검색

표 1.8 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 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, 심전도, 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 자율신경계검사를 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, 박기종, 2021; Omar et al., 2021)(표 1.9).

표 1.9 자율신경계기능검사 통합지표

구분	내용		
CASS	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
	아드레날린성 교감 신경기능	혈압 변화 4단계 중 전기 II상에서 평균 혈압이 20mmHg 감소 또는 후기 II상에서 초기로 회복되지 않음 또는 맥박이 초기의 50%이하로 감소하는 경우	1
		혈압 변화 4단계 중 전기 II상에서 평균 혈압 20mmHg 감소 그리고 후기 II상 또는 IV상이 존재하지 않음	2
		혈압 변화 4단계 중 전기 II 상에서 40mmHg 초과 감소 그리고 후기 II 상과 IV상이 존재하지 않음	3
		상기 제시된 3가지 기준과 기립성 저혈압(수축기 혈압 30mmHg 이상 감소, 평균 혈압 20mmHg 이상 감소)이 같이 있는 경우	4
	부교감신경계기능	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
경미한 자율신경계 기능장애		1-3	
해석	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 기능검사서 비정상 또는 2개 경계선 결과 Definite: ≥2개 심혈관계 검사서 비정상 Severe: ≥2개 심혈관계 검사서 비정상 그리고 ≥1개 비정상 또는 2개 교감신경계검사서 경계선 결과	
	CART	기립시 심박수 반응	5분안 누워있다가 도움없이 일어난 상태에서 심전도 기록을 측정하여 심박변 이상태를 측정함
CART	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	

구분	내용
	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 QSART가 포함되어있으며, 혈관운동검사 중 하나인 땀분비 기능 검사로 널리 사용된다고 기술하였다.

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 땀분비 기능 검사(sudomotor function)가 포함되어야 한다고 제시하면서 이 중 교감신경 땀분비 기능 검사에 QSART를 포함하고 있었다 (Cheshire et al., 2021).

2. 평가목적

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

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

QSART의 평가는 체계적 문헌고찰을 통해 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거를 평가하였으며, 모든 평가방법은 소위원회 논의의 논의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

핵심질문은 다음과 같다.

- 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능을 평가하기 위한 정량적 발한 촉각 반사검사는 임상적으로 안전하고 효과적인가?

핵심질문의 각 구성요소를 정하는데 있어 고려한 사항은 다음과 같다.

첫째, QSART가 자율신경계 기능장애 및 자율신경계 질환의 경과관찰을 확인하는데 사용할 수 있는 점을 고려하여 대상질환은 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자로, 평가목적은 자율신경계 기능 평가로 하였다.

둘째, 자율신경계 검사들은 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, QSART는 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 QSART의 비정상비율 비교 결과를 통해 특정 질환에서 자율신경계 기능장애가 더 동반되는지를 확인하고자 질환과의 관련성을 결과지표에 포함하였다.

넷째, 증례연구(4명 이상) 중 QSART의 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)	정량적 발한 촉각 반사검사	
Comparator (비교검사)	설정안함	
Reference standard (참고표준검사)	임상진단	
Outcomes (결과변수)	<안전성>	검사 관련 이상반응 또는 부작용
	<효과성>	진단정확성 질환과의 관련성(비정상 비율 비교) 의료결과의 영향
Setting (연구환경)	- 제한하지 않음	
Time (추적기간)	- 제한하지 않음	
Study design (연구유형)	- 증례연구(4명 이상)*, 진단법평가연구, 환자대조군 연구(2상연구 이상)	

*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 검색전략

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, 연구 대상 및 의료결과가 동일하고 출판된 학회지만 다를 경우 중복출판된 연구로 분류하고 배제하였다.

셋째, 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 보여주기엔 부적절하다는 소위원회의 논의에 따라 해당 연구는 건강대조군과 비교한 연구로 배제하였다.

넷째, 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 시신경척수염(Kwon et al., 2020), 알츠하이머 질환 및 전두측두엽치매 환자(Struhal et al., 2015), 비만환자(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. 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 의심 환자 및 질환자를 대상으로 한 연구 · 정량적 발한 축삭 반사검사를 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 동료 심사를 거치지 않은 경우) · 원문 확보 불가 · 증례보고 · 중복출판된 연구 · 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 외 환자대조군 연구는 각 군별로 QSART의 비정상 비율을 비교하여 QSART의 진단적 가치를 평가한 연구로 판단하고 QUADAS-2를 사용하여 비뿔림위험을 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 비뿔림위험이 적은 것으로 판단하였다. 문항은 환자 선택, 중재검사, 참고표준검사, 연구진행과 시점 영역에서 나타날 수 있는 비뿔림위험을 고려하여 평가하였다(박동아 등 2014).

비플립위험 평가시 고려된 사항은 다음과 같다.

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

둘째, 중재검사 영역에서 임계값에 대해 구체적 수치를 제시하지 않은 경우는 비플립위험을 ‘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 비정상 비율을 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.

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

표 2.5 QUADAS-2 평가항목

비플립위험 유형	QUADAS 2 평가항목	평가결과
환자선택	대상군은 연속적/무작위 표본 있었는가?	낮음/불확실/ 높음
	환자-대조군 설계를 피하였는가?	
중재검사	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	
	중재검사는 참고표준검사결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
참고표준검사	임계치 사용시, 사전 명시하고 있는가?	
	참고표준검사는 대상 질병상태를 정확히 구분하고 있는가?	
연구진행과 시점	참고표준검사결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
	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 포함하였으며 자료추출 양식은 [부록4]에 제시하였다.

자료추출시 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 연구별로 QSART에서 사용되고 있는 지표(sweat volume, response latency 등, 부위)의 종류 및 임계값들을 같이 추출하였다.

둘째, 연구별로 자율신경계 장애를 진단한 경우 진단에 사용된 통합지표의 종류 및 비정상을 판단 기준을 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 고려한 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 QSART의 비정상 비율을 비교한 결과로 구분하였고 통합 오즈비(odds ratio, 이하 'OR')와 95% 신뢰구간(confidence interval, 이하 'CI') 혹은 통합 비율(proportion)을 이용한 숲그림을 통해 결과의 경향성을 확인하였다.

셋째, QSART를 포함하여 여러 검사를 병용한 후 여러 검사의 통합결과와 QSART의 단독 결과를 보고한 경우 통합결과의 결과를 분석에 활용하고, QSART의 단독결과 없이 통합결과만을 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 Review Manager 5.4.1을 이용하였다.

2. 권고등급제시

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 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 전자데이터베이스 및 수기검색을 통해 검색된 문헌은 총 765편이었으며 각 데이터베이스에서 중복문헌 275편을 제외한 490편을 대상으로 문헌 선택/배제를 하였다.

중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 관련있는 115편의 문헌을 1차 선별하였다. 이에 대해 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 21편의 문헌을 선택하였으며 최종 선택문헌 목록은 [부록 5]에 제1저자 알파벳순 오름차순으로 제시하였다.

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

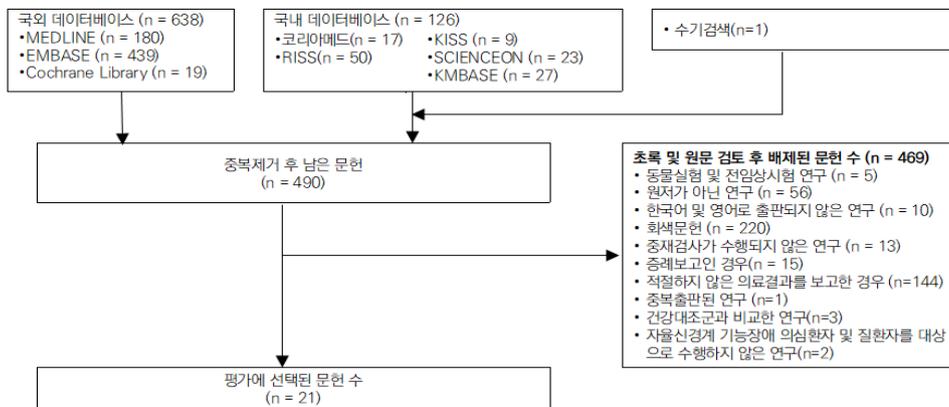


그림 3.1 문헌선정흐름도

1.2. 선택문헌 특성

최종 선택 문헌은 총 21편이었다. 연구유형별로는 진단법평가연구 6편, 환자대조군 연구 15편이었다. 진단법평가연구에서 질환 진단에 대한 진단정확성을 보고한 연구는 5편으로 소섬유 신경병증(small fiber neuropathy, 이하 'SFN') 진단 2편, 복합부위 통증증후군(complex regional pain syndrome, 이하 'CRPS') 구분 문헌 1편, 당뇨병성 다발성 신경병증(diabetic polyneuropathy, 이하 'DPN') 진단 1편,

심혈관계 자율신경병증(cardiac autonomic neuropathy, 이하 ‘CAN’) 진단 1편이 있었다. 그 외 QSART를 추가검사으로써 진단율을 보고한 연구는 1편이었다.

환자대조군 연구결과는 각 그룹간 QSART의 비정상 비율을 비교한 연구결과로 환자대조군 또는 질환대조군 간(3편), 질환 세부 유형별(8편), 세그룹 이상 질환군 간(3편), 질환 중증도별(1편) 비교 문헌이었다. 선택문헌 특징은 <표 3.1>과 같다.

표 3.1 선택문헌 특징

연번	제1저자(연도)	연구국가	연구대상자 (N)	증재검사
진단법평가연구				
1	Fabry(2020)	프랑스	SFN 의심환자 (245)	QSART
2	Lee(2019)	한국	CRPS (142), non-CRPS (32)	QSART
3	Krieger(2018)	독일	DM (20), DPN(27), HC(16)	QSART
4	Novak(2016)	미국	SFN 의심환자 (81)	QSART
5	Thaisetthawatkul (2013)	미국	SFN 의심환자 (101)	QSART
6	Spitzer(1997)	독일	PSN (43)(CAN + (20), CAN - (23))	QSART
환자대조군연구				
1	Kim(2021)	한국	MSA-P(36), MSA-C(38)	QSART
2	Levine(2021)	미국	POTS(22) 중 P-SYN positive(7), P-SYN negative(15)	QSART
3	Zitser(2020)	미국	iRBD (20), PDwRBD (27), PDwoRBD (23)	QSART
4	Abuzinadah (2017)	사우디아라비아	DSPN-L(21*), DSPN-S(15*)	QSART
5	Miglis(2017)	미국	POTS +hEDS (20), POTS (20)	QSART
6	Sohn(2017)	한국	DM(42) 중 SFN (21), MFN (21)	QSART
7	Kamel(2015)	오스트레일리아	T1DM(9), T2DM(9), IGT(8)	QSART
8	Kim(2014)	한국	OH(159), NCS(54), POTS(62)	QSART
9	Killian(2011)	미국	통증이 있는 감각 신경병증 중 SFN(29), LFN(27)	QSART
10	Ogawa(2006)	일본	DM(40)(DMA-0 17명, DMA-1 10명, DMA-2 13명)	QSART
11	Riley(2003)	미국	MSA(14), PD(19)	QSART
12	Stewart(1992)	미국	DSFN(40), 단세포군감마글로불린병증(19), CIDP(9)	QSART
13	Sandroni(1991)	미국	PD (35), 비전형 파킨슨증후군(54), MSA(75) 유전성 다계통 변성(11), 비가족성 소뇌변성(11), PSP (32), 비특이적 산발성 다계통 변성(73)	QSART
14	Moy(1989)	미국	DM(49), 기타 신경병증 (27)	QSART
15	Cohen(1987)	미국	PAF(26), MSA(36)	QSART

bvFTD, behavior alvariant of frontotemporal dementia; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CRPS, complex regional pain syndrome; DM, diabetic mellitus; DPN, diabetic polyneuropathy; DSFN, digital small fiber neuropathy; DSPN, distal symmetric polyneuropathy; DSPN-L, large fiber DSPN; DSPN-S, small fiber DSPN; HC, healthy control; hEDS, Ehler-Danlos syndrome; IGT, impaired glucose tolerance; iRBD, idiopathic REM sleep behavior disorder; MFN, mixed fiber neuropathy; MSA, multiple system atrophy; LFN, large fiber neuropathy; NCS, neurocardiogenic syncope; npSN, non-paraneoplastic sensory neuronopathies; OH, orthostatic hypotension; P-SYN, phosphorylated alpha-synuclein; SFN, small fiber neuropathy; PDwRBD, Parkinson’s disease with RBD; PDwoRBD, Parkinson’s disease without RBD; POTS, postural tachycardia syndrome; PAF, progressive autonomic failure; PSN peripheral somatic neuropathy; PSP, progressive supranuclear palsy; QSART, quantitative sudomotor axon reflex test

*사람 수가 아닌 data collection point 수임, 그 외 괄호내의 숫자는 사람 수

1.3. 비뚤림위험 평가결과

비뚤림위험 평가는 진단법평가연구 및 환자대조군 연구 21편에 대해 QUADAS-2를 이용하여 수행하였다. 환자 선택영역에서 건강대조군이 포함되어 비뚤림위험은 ‘높음’이 38.1%였고, 중재검사 영역에서 임계값에 대해 언급이 없는 부분을 고려하여 비뚤림위험은 ‘불확실’이 85.7%로 평가하였다. 참고표준검사 영역에서 비뚤림위험은 ‘불확실’이 14.3%, 연구진행과 시점 영역에서 ‘높음’은 19%로 평가하였다. 적용성의 우려에 대해서는 환자 선택영역에서 ‘높음’이 33.3%, ‘불확실’이 66.7%, 중재검사 영역 및 참고표준검사 영역 각각 ‘불확실’이 85.7%로 평가하였다.

비뚤림위험 그래프 및 평가결과 요약표는 <그림 3.2>, <그림 3.3>과 같다.

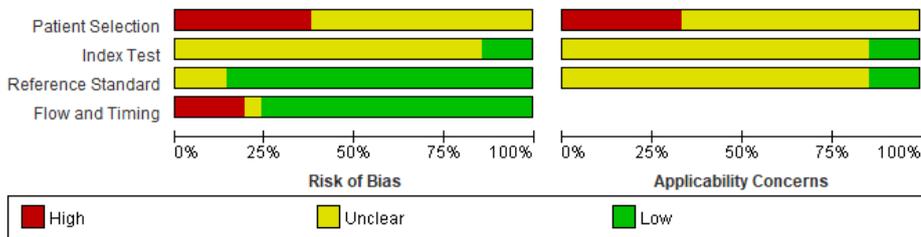


그림 3.2 비뚤림위험 그래프

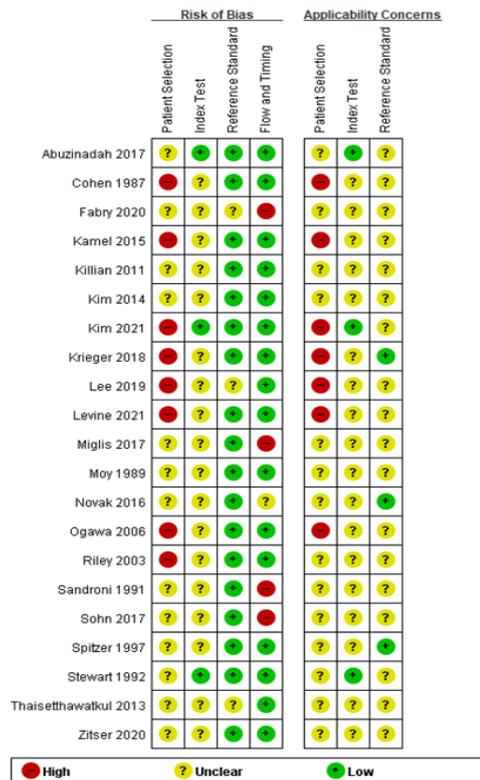


그림 3.3 비뚤림위험 평가결과 요약표

2. 분석결과

2.1. 안전성

QSART에 대해 안전성을 보고한 문헌은 확인되지 않았다. 다만, 1편의 리뷰문헌(Ferguson et al., 1996)에서는 QSART와 관련하여 0.03%(13/40,000건)의 경미한 피부손상을 보고하였으며, 이는 사전에 관리를 통해 예방가능하다고 하였다. 아울러, 전기를 이용한 다른 검사와 마찬가지로 본 검사를 수행할 때 전기적 안전문제와 관련해서 주의가 필요하다고 보고하였다.

2.2. 효과성

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

진단정확성은 질환진단 및 추가진단시 진단정확성을 구분하였고, 질환과의 관련성은 질환대조군 간, 질환 세부 유형별, 증증도별 QSART의 비정상 비율을 비교하였다.

2.2.1. 진단정확성

2.2.1.1. 단독검사시 질환 진단정확도

진단정확성은 5편에서 민감도 0.53 ~ 0.87, 특이도 0.38 ~ 0.83으로 보고하였다(표 3.2). 질환별 결과는 다음과 같다.

SFN 진단정확도 보고 문헌은 2편(Fabry et al., 2020; Novak et al., 2016)으로 민감도 0.53, 특이도 0.69이었고(1편), 검사 정확도 AUC(1편)는 참고표준검사에 따라 0.56, 0.7이었다(참고표준검사 표피신경섬유밀도 검사 0.57, 땀샘 신경섬유밀도를 이용한 땀분비 신경섬유 검사 0.56).

CRPS 진단정확도 보고 문헌은 1편(Lee et al., 2019)으로 민감도 0.68, 특이도 0.41이었으며, CRPS I과 II 구분은 민감도 0.87, 특이도 0.38이었다.

DPN 진단정확도 보고 문헌은 1편(Krieger et al., 2018)으로 결과지표(땀 양, 반응 잠복기) 및 측정 부위(손, 발)에 따라 검사정확도 AUC는 0.46 ~ 0.53으로 발 부위에 땀 양으로 측정했을 때 가장 높았다.

CAN 진단정확도 보고 문헌은 1편(Spitzer et al., 1997)으로 민감도 0.7, 특이도 0.8이었다.

표 3.2 진단정확성(QSART)

연번	제1저자 (연도)	연구대상(N)	진단	QSART 지표내용	임계값	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
SFN 진단*										
1	Fabry (2020)	SFN 의심환자 (245)	SFN 진단	땀 양	†	0.53	0.69	0.65	0.58	NR
2	Novak	SFN 의심환자	SFN 진단	NR	-	NR	NR	NR	NR	0.57 [¶]

연번	제1저자 (연도)	연구대상(N)	진단	QSART 지표내용	임계값	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
	(2016)	(81)		NR		NR	NR	NR	NR	0.56 [#]
CRPS 진단										
3	Lee (2019)	non-CRPS(32), CRPS(142)	CRPS vs non-CRPS	땀 양	†	0.68	0.41	NR	NR	NR
		CRPSI(111), CRPSII(31)	CRPS I vs CRPS II	땀 양		0.87	0.38	NR	NR	NR
DPN 진단[§]										
4	Krieger (2018)	DM (20), DPN(27), HC(16)	DPN 진단	땀 양		NR	NR	NR	NR	0.53
				발 손		NR	NR	NR	NR	0.46
				반응		NR	NR	NR	NR	0.47
				발 손 잠복기		NR	NR	NR	NR	0.46
CAN 진단^{**}										
5	Spitzer (1997)	PSN이 있는 DM 환자(43) (CAN + (20), CAN - (23))	CAN 진단	NR	††	0.7	0.83	NR	NR	NR

AUC, area under the curve; CAN, cardiac autonomic neuropathy; CI, confidence interval; CRPS, complex regional pain syndrome; DM, diabetic mellitus; DPN, digital polyneuropathy; ENFD, epidermal nerve fiber density; HC, healthy control; NLR, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; NR, not reported; OR, odds ratio; PLR, positive likelihood ratio; PPV, positive predictive value; PSN, peripheral somatic neuropathy; SFN, small fiber neuropathy; SGNFD, sudomotor fibers using sweat gland nerve fiber density; Sn, sensitivity; Sp, specificity
*6개 검사(피부생검, 정량적 감각검사, 전기화학 피부전도검사, 레이저유발전위검사, 심혈관검사(cardio-vascular testing)) 중 최소 2개이상에서 비정상 나올 경우

†Novak에 의해 출판된 정상 범주와 비교해서 결과 해석

‡총 땀 양은 연령, 성별로 층화되어 정상, 비정상 구분된 참고기준과 비교

§신경병증 증상점수(neuropathy symptoms score, NSS), 신경병증 장애점수(neuropathy disability score, NDS) 또는 신경 전도검사(nerve conduction studies) 이용

||매칭된 대조군의 결과값을 참고기준으로 간주

¶ENFD를 참고표준기준으로 한 결과

#SGNFD를 참고표준기준으로 한 결과

**휴식시 지표(CV, RMSSD), 심호흡시 지표(CV, RMSSD, E-I difference, E/I ratio), 발살바비 중에서 최소 3개 이상 비정상 인 경우 CAN +로 정의

††대조군(20명)의 결과값에 따라 정상 또는 비정상(2.5%)의 결과값을 기준으로 연령 보정해서 사용

2.2.1.2. 추가검사시 진단정확도

1편(Thaisetthawatkul et al., 2013)에서는 임상적으로 SFN이 의심되는 환자 101명을 대상으로 기존 SFN 진단기준에 QSART를 추가하였을 때 증가한 SFN 진단율을 보고하였다. 기존 SFN 진단기준인 핀감각 검사의 비정상결과(abnormal pin sense testing), 정량적 감각기능검사(quantitative sensory testing, 이하 ‘QST’)에서 비정상 기준을 이용하였을 때 101명 중 38명 (38%)이 SFN으로 진단받았으며, 진단기준에 QSART를 추가하였을 때 66% (67명)로 진단율(diagnostic yield)이 증가하였다. 새로운 진단 기준으로 운동약화 없이 감각 증상 혹은 상부운동신경증상이 있고, 근전도 검사(electromyography, 이하 ‘EMG’), 신경전도검사(nerve conduction study, 이하 ‘NCS’)에서 정상소견이 있으면서 QST, QSART 또는 피부생검 중 최소 2개 이상 비정상 소견을 보이는 경우로 하였을 때는 56%(57명)에서 SFN을 진단받았다. 완화된(relaxed) modified SFN 진단기준으로 운동약화 없이 감각증상을 가지고 환자가 EMG, NCS에서 정상소견을 보이고, “소섬유성” 감각검사에서 비정상소견을 보일 때(pin sense) 그리고 QSART 또는 IENFD 둘 중 하나에서 비정상 소견을 보이는 경우로 하였을 때 58명(57%)에서 SFN으로

진단받았다(표 3.3).

표 3.3 진단기준별 SFN 진단율 결과

진단기준	내용	diagnostic yield	비고
기존 SFN 진단기준	abnormal pin sense testing, QST abnormality	38%	-
기존 SFN 진단기준 +QSART	abnormal pin sense testing, QST abnormality +QSART	66%	-
새로운 SFN 진단기준	운동약화없이 감각증상 혹은 상부운동신경증상이 있고, EMG/NCS에서 정상소견이 있으면서 QST, QSART 또는 피부생검 중 최소 2개 이상 비정상소견을 보이는 경우	56%	Sn: 82, Sp:89 PPV:90, NPV: 80
완화된 (relaxed) modified SFN 진단 기준	운동약화없이 감각증상을 가지고 있는 환자가 정상적인 EMG, NCS를 보이고 "소섬유성" 감각검사서 비정상소견을 보일 때(pin sense) 그리고 QSART 또는 IENFD 둘 중 하나에서 비정상 소견을 보일 때	57%	-

EMG, electromyography; NCS, nerve conduction study; NPV, negative predictive value; SFN, small fiber neuropathy; Sn, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; QSART, quantitative sudomotor axon reflex test; QST, quantitative sensory testing; -, 내용없음
출처: Thaisetthawatkul et al., 2013

2.2.2. 질환과의 관련성

2.2.2.1. 질환대조군 간 QSART 비정상 비율 비교

질환대조군 간 QSART 비정상 비율을 비교한 연구는 3편으로 군간 유사한 수준이었다.

연구대상은 다계통위축증 환자(multiple system atrophy, 이하 'MSA')와 파킨슨 병(Parkinson's disease, 이하 'PD')(1편), MSA와 진행성 자율신경기능부전(progressive autonomic failure, 이하 'PAF')(1편) 및 당뇨병 환자와 기타 신경병증 대상(1편)으로 확인되었다. QSART 비정상 비율은 환자군과 대조군이 유사하였으며, 오즈비는 모두 통계적으로 유의하지 않았다(표 3.4, 그림 3.4).

표 3.4 질환대조군 간 QSART 비정상 비율 비교

연번	제1저자 (연도)	연구대상	임계값	환자군			대조군			p
				n	Total	%	n	Total	%	
1	Riley (2003)	MSA(14), PD(19)	*	10	14	71.4	15	19	78.9	NS
2	Moy (1989)	DM (49명), 기타 신경병증 (29)	-	23	49	46.9	15	27	55.6	-
3	Cohen (1987)	MSA (36), PAF (26)	+	18 [†]	35 [†]	51.4 [†]	13 [†]	26 [†]	50.0 [†]	-
				23 [§]	35 [§]	65.7 [§]	18 [§]	26 [§]	69.2 [§]	-

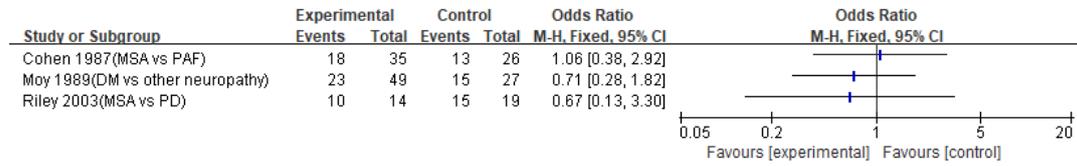
bvFTD, behavioral variant of frontotemporal dementia; MSA, multiple system atrophy; npSN, non-paraneoplastic sensory neuronopathies; NS, not significant; PAF, progressive autonomic failure; PD, Parkinson's disease; -, not reported

*인구학적으로 유사한 대조군의 결과를 기준으로 정상, 비정상을 판단

[†] 100명의 대조군 결과에 근거하여 5% 미만의 결과일 경우 감소된 것으로 정의

[‡] 팔에서 측정

[§] 발에서 측정



MSA, multiple system atrophy; PAF, progressive autonomic failure; DM, diabetic mellitus; PD, Parkinson's disease

그림 3.4 질환대조군 간 QSART 비정상 비율 비교에 대한 오즈비 숲그림

2.2.2.2. 질환 세부 유형별(2군) QSART 비정상 비율 비교

질환 세부 유형별로 구분하여 QSART의 비정상 비율을 비교한 연구는 총 6편으로 특정 질환 유형에서 높거나 군간 유의한 차이가 없었다. 연구별 결과는 다음과 같다.

Kim 등(2021) 연구는 다계통위축증 파킨슨 타입(multiple system atrophy-parkinsonian type, 이하 'MSA-P') 36명, 다계통위축증 소뇌형 타입(multiple system atrophy-cerebellar type, 이하 'MSA-C') 38명을 대상으로 QSART 비정상 비율을 비교하였을 때 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다.

Levine 등(2021) 연구는 체위기립성 빈맥증후군(postural orthostatic tachycardia syndrome, 이하 'POTS') 환자 중 phosphorylated alpha-synuclein (이하 'P-SYN') 양성군 7명, P-SYN 음성군 15명을 대상으로 QSART 비정상 비율을 비교하였을 때 각각 85.7%, 13.3%로 P-SYN 양성군에서 유의하게 높았다.

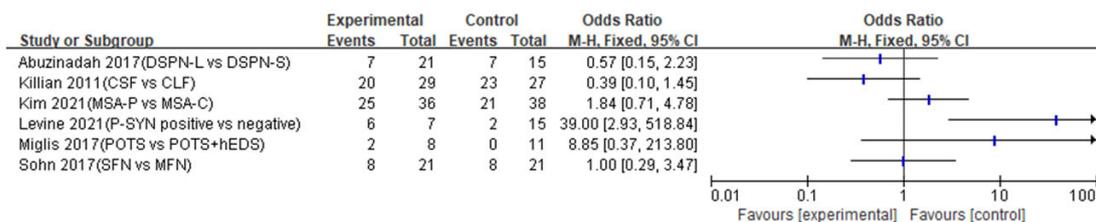
Abuzinadah 등(2017) 연구는 당뇨병성 원위부 대칭성 다발신경병증(distal symmetric polyneuropathy, 이하 'DSPN') 환자 중 대섬유 DSPN(이하 'DSPN-L') 21명, 소섬유 DSPN(이하 'DSPN-S') 15명을 대상으로 QSART 비정상 비율을 비교하였을 때 군 간 유의한 차이가 없었다.

Miglis 등(2017) 연구는 체위기립성 빈맥증후군(postural orthostatic tachycardia syndrome, 이하 'POTS') 환자 20명, POTS와 과운동형 엘러스-단로스 증후군(hypermobility Ehler-Danlos syndrome, 이하 'hEDS')이 같이 있는 환자 20명을 대상으로 QSART 비정상 비율을 비교하였을 때 군 간 유의한 차이가 없었다.

Sohn 등(2017) 연구는 제2형 당뇨병 환자 중 SFN 21명, 혼합형 섬유 신경병증(mixed fiber neuropathy, 이하 'MFN') 21명을 대상으로 QSART 비정상 비율을 비교하였을 때 군 간 유의한 차이가 없었다.

Killian 등(2011) 연구는 통증이 있는 감각 신경병증(painful sensory neuropathy) 환자 중 소섬유 신경병증 환자 29명, 대섬유 신경병증 환자 27명을 대상으로 QSART 비정상 비율을 비교하였을 때 군 간 유의한 차이가 없었다.

오즈비에 대한 숲그림 및 연구별 결과는 <그림 3.5>, <표 3.5>로 각각 제시하였다.



CSF, clinical small fiber neuropathy; CLF, clinical large fiber neuropathy; DSPN-L, distal symmetric polyneuropathy-large fiber; DSPN-S, distal symmetric polyneuropathy-small fiber; hEDS, Ehler-Danlos syndrome; MFN, mixed fiber neuropathy; MSA-P, multiple system atrophy-parkinsonian type; MSA-C, multiple system atrophy-cerebellar type; POTS, postural tachycardia syndrome; P-SYN, phosphorylated alpha-synuclein; SFN, small fiber neuropathy

그림 3.5 질환 세부 유형별(2군) QSART 비정상 비율 비교 오즈비 숲그림

표 3.5 질환 세부 유형별(2군) QSART 비정상 비율 비교

제1저자 (연도)	연구대상(N)	지표	임계 값	환자군			대조군			p
				n	Total	%	n	Total	%	
Kim (2021)	MSA-P(36) MSA-C(38)	NR	*	25	36	69.4	21	38	55.3	0.238
Levine (2021)	POTS 환자 중 P-SYN positive(7), negative(15)	NR	†	6	7	85.7	2	15	13.3	<0.05
Abuzinadah (2017)	당뇨병성 DSPN DSPN-L(21), DSPN-S(15)	총 땀 양	†	7	21	33.3	7	15	46.7	NR
Miglis (2017)	POTS+hEDS(20) POTS(20)	전완부 땀 양	§	2	8	25.0	0	11	0.0	0.62
		근위부 다리 땀 양		1	8	12.5	0	11	0.0	0.215
		원위부 땀 양		2	8	25.0	1	11	9.1	0.741
		발 땀 양		2	8	25.0	4	11	36.4	0.415
		모든 부위 비정상		3	8	37.5	4	11	36.4	NR
Sohn (2017)	제2형 DM 환자 중 SFN (21), MFN (21)	4부위 땀 양		8	21	38.1	8	21	38.1	1
Killian (2011)	통증이 있는 감각 신경병증 SFN(29), LFN(27)	땀 양	NR	20	29	69.0	23	27	85.2	NR

DSPN, distal symmetric polyneuropathy; DSPN-L, large fiber DSPN; DSPN-S, small fiber DSPN; hEDS, Ehler-Danlos syndrome; LFN, large fiber neuropathy; MFN, mixed fiber neuropathy; MSA-P, multiple system atrophy-parkinsonian subtype; MSA-C, multiple system atrophy, cerebellar subtype; NR, not reported; POTS, postural orthostatic tachycardia syndrome; P-SYN, phosphorylated alpha-synuclein; SFN, small fiber neuropathy; QSART, quantitative sudomotor axon reflex test

*CASS sudomotor sub-score of 0

†최소 1개이상 비정상 반응을 보인 경우로 비정상 기준을 제시하지 않음

‡정상 전완부 기준값: 남성 1.04-3.99 mL/cm2 여성 0.14-2.10 mL/cm2 , 정상 발 기준 남성: 1.01-5.73 mL/cm2 여성: 0.11-3.11 mL/cm2 , 1부위 이상에서 비정상일 경우 비정상으로 간주

§전완부, 근위부 다리, 원위부 다리, 발 총 4부위에서 검사를 수행했으며 최소 1개 이상 비정상 결과가 나올 경우 비정상으로 정의, 비정상에 대한 기준은 제시하지 않음

||정상 기준은 기존에 출판된 정상 자료에 근거하였으며, 어느 1부위 이상에서라도 총 땀 양이 정상기준보다 낮을 경우 비정상으로 정의

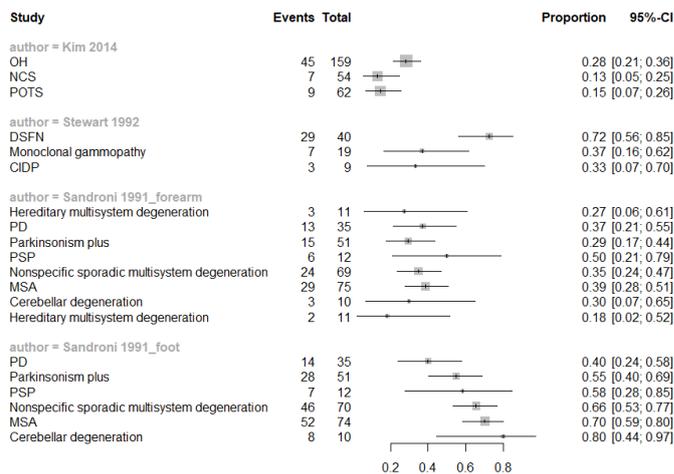
2.2.2.3. 여러 질환군별(3군 이상) QSART 비정상 비율 비교

세그룹 이상의 질환군의 QSART 비정상 비율을 보고한 연구는 3편으로 유사 질환 중에 QSART 비정상 비율이 높은 질환을 확인하였다.

Kim 등(2014) 연구는 기립성 저혈압(orthostatic hypotension, 이하 'OH') 159명, 심장신경성 실신(neurocardiogenic syncope, 이하 'NCS') 54명, POTS 62명을 대상으로 QSART 비정상 비율을 확인한 결과 각각 28.3%, 13.0%, 14.5%로 OH 그룹에서 비정상 비율이 높았다.

Stewart 등(1992) 연구는 원위부 소섬유 신경병증(distal small fiber neuropathy, 이하 'DSFN') 40명, 단세포군감마글로불린병증(monoclonal gammopathy) 19명, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, 이하 'CIDP') 9명을 대상으로 QSART 비정상 비율을 비교한 결과 각각 72.5%, 36.8%, 33.3%로 DSFN 그룹에서 비정상 비율이 가장 높았다. .

Sandroni 등(1991) 연구는 7개의 질환(PD 35명, 비전형적 파킨슨증후군(parkinsonism-plus) 54명, MSA 75명, 유전성 다계통 변성(Hereditary multisystem degeneration) 11명, PSP 32명, 비가족성 소뇌변성(non-familial cerebellar degeneration) 11명, non-specific sporadic multisystem degeneration 73명)에 대해 QSART 비정상 비율을 비교한 결과, 상완부위는 PSP에서 비정상 비율이 가장 높았으며(50%), 발은 소뇌변성(Cerebellar degeneration)에서 비정상 비율이 가장 높았다(80%). QSART 비정상 비율에 대한 숲그림 및 연구별 결과는 <그림 3.6>, <표 3.6>에 각각 제시하였다.



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

그림 3.6 여러 질환군별(3군 이상) QSART 비정상 비율 숲그림

표 3.6 여러 질환군별(3군 이상) QSART 비정상 비율 비교

제1저자 (연도)	연구대상(N)	지표	임계 값	환자군	연구대상			p
					n	Total	%	
Kim (2014)	OH (159), NCS (54) POTS (62)	땀 양	*	OH	45	159	28.3	NR
				NCS	7	54	13.0	
				POTS	9	62	14.5	
Stewart (1992)	DSFN(40), 단세포군감마글로불 린병증(19), CIDP(9)	땀 양 및 지속적 발한 활동 둘다 비정상	†	DSFN	29	40	72.5	NR
				단세포군감마글로 불린병증	7	19	36.8	
				CIDP	3	9	33.3	
				유전성 다계통 변성	3	11	27.3	
				PD	13	35	37.1	
Sandroni (1991)	PD (35) 비전형적 파킨슨 증후군 (54) MSA (75) 유전성 다계통 변성(11) PSP 32명 비가족성 소뇌 변성(11) 비특이적 산발성 다계통 변성(73)	전완부	NR	비전형적 파킨슨 증후군	15	51	29.4	NR
				PSP	6	12	50.0	
				비특이적 산발성 다계통 변성	24	69	34.8	
				MSA	29	75	38.7	
				소뇌 변성	3	10	30.0	
		발	NR	유전성 다계통 변성	2	11	18.2	NR
				PD	14	35	40.0	
				비전형적 파킨슨 증후군	28	51	54.9	
				PSP	7	12	58.3	
				비특이적 산발성 다계통 변성	46	70	65.7	
MSA	52	74	70.3					
소뇌 변성	8	10	80.0					

CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; DSFN, distal small fiber neuropathy; MSA, multiple system atrophy; NCS, neurocardiogenic syncope; OH, orthostatic hypotension; POTS, postural orthostatic tachycardia syndrome; PD, Parkinson's disease; PSP, progressive supranuclear palsy; NR, not reported
 *연령별, 성별 특이 참고기준과 비교시 땀 양이 감소했을 경우 비정상으로 간주
 †정상기준은 성별로는 구분하였으나 연령보정은 하지 않음. 전완부 여성 0.97 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ (5th to 95th percentiles = 0.14~2.1); 남성 2.6 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ (1.04~3.99). 발 여성 1.18 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ (0.11 ~ 3.11); 남성 3.6 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ (1.01~ 5.73).

2.2.2.4. 질환 세부 특징별(3군) QSART 비정상 비율 비교

환자 세부 특징별 세그룹으로 비교한 연구는 2편으로 QSART 비정상 비율이 가장 높은 그룹을 확인하였다. Zitzer 등(2020) 연구는 특발성 렘수면 행동장애(idiopathic rapid eye movement behavior disorder, 이하 'iRBD') 20명, 렘수면 행동장애를 동반한 파킨슨병(Parkinson's disease with RBD, 이하 'PDwRBD') 27명, 렘수면 행동장애를 동반하지 않은 파킨슨 병(Parkinson's disease without RBD, 이하 'PDwoRBD') 23명을 대상으로 QSART 비정상 비율을 비교한 결과 각각 25.0%, 66.7%, 34.8%로 PD wRBD 그룹이 가장 높은 비율로 나타났으며, 세 군 간 유의한 차이가 있었다.

Kamel 등(2015) 연구는 제1형 당뇨병 환자(type 1 diabetic mellitus, 이하 'T1DM') 9명, 제2형 당뇨병 환자(type 2 diabetic mellitus, 이하 'T2DM') 9명, 내당능 장애(impaired glucose tolerance, 이하 'IGT') 8명을 대상으로 QSART 비정상 비율을 비교한 결과 각각 55.6%, 44.4%, 75.0%로 내당능 장애가

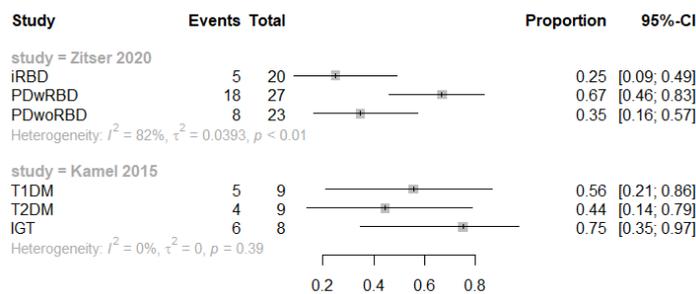
가장 비정상 비율이 높았으며, 세 군 간 유의한 차이가 없었다.

연구별 결과 및 QSART 비정상 비율에 대한 숲그림은 <표 3.7>, <그림 3.7>과 같다.

표 3.7 질환 세부 특징별(3군) QSART 비정상 비율 비교

연번	제1저자(연도)	연구대상(N)	지표/임계값	환자군	연구대상		
					n	Total	%
1	Zitser (2020)	iRBD (20)	sudomotor domain 0 vs 1-3	iRBD	5	20	25.0
		PDwRBD (27)		PDwRBD	18	27	66.7
		PDwoRBD (23)		PDwoRBD	8	23	34.8
2	Kamel (2015)	T1DM(9),	비정상 땀 반응*	T1DM	5	9	55.6
		T2DM(9), IGT(8)		T2DM	4	9	44.4
				IGT	6	8	75.0

IGT, impaired glucose tolerance; iRBD, idiopathic REM sleep behavior disorder; PD, Parkinson's disease; REM, rapid eye movement; T1DM, type 1 diabetic mellitus; T2DM, type 2 diabetic mellitus; w, with; wo, without
 *비정상 한계값을 결정하기 위해 원자료를 이용함(예, 각 부위별로 얻은 가장 낮은 결과값 활용). QSART의 비정상 결과는 최소 1 부위에서 비정상 발한반응을 나타낼 때로 정의



IGT, impaired glucose tolerance; iRBD, idiopathic REM sleep behavior disorder; PDwRBD, Parkinson's disease with RBD, PDwoRBD, Parkinson's disease without RBD; REM, rapid eye movement; T1DM, type 1 diabetic mellitus; T2DM, type 2 diabetic mellitus

그림 3.7 질환 세부 특징별(3군) QSART 비정상 비율 숲그림

2.2.2.5. 질환 중증도별 QSART 비정상 비율 비교

질환 중증도별로 QSART 비정상 비율을 비교한 문헌은 1편(Ogawa et al., 2006)이었다.

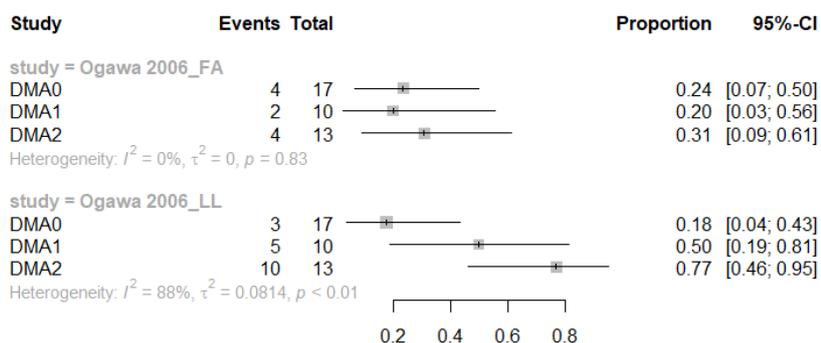
Ogawa 등(2006) 연구는 당뇨병 환자 40명, 건강대조군 20명을 대상으로 QSART 검사결과 비정상 비율을 분석하였다. 당뇨병 환자는 망막병증과 신장병증을 동반여부에 따라 3단계로 구분하였다. 분석결과 팔부위는 유의한 차이를 보이지 않았으며, 발 부분은 유의한 차이를 보였고, 중간단계에서 비정상 비율이 가장 높았다. 연구결과 및 중증도별 QSART 비정상 비율에 대한 숲그림은 <표 3.8>, <그림 3.8>과 같다.

표 3.8 질환 중증도별 QSART 비정상 비율 비교

제1저자 (연도)	연구대상 (N)	지표	임계값	환자군	연구대상			p
					n	Total	%	
Ogawa (2006)	당뇨병 환자 (40)	QSART-FA	*	DMA0 [†]	4	17	23.5	NR
				DMA1 [†]	2	10	20.0	
				DMA2 [†]	4	13	30.8	
		QSART-LL		DMA0 [†]	3	17	17.6	
				DMA1 [†]	5	10	50.0	
				DMA2 [†]	10	13	76.9	

FA, forearm; LL, lower leg; NR, not reported; QSART, quantitative sudomotor axon reflex test
 *건강대조군 결과값의 최소값보다 작은 값이 나올 경우 손상된 상태로 간주. 그 외에 아세틸콜린의 이온영동반응에서 지연된 발한반응(hung-up pattern이 나타날 경우)이 나타날 경우도 비정상적으로 간주. 이온영동법 종료 후 15분 이내에 정상으로 되 돌아오지 않을 경우도 QSART가 지연된 것으로 간주함.

[†]DMA-0, 망막병증, 신병증 둘다 없는 상태
 DMA-1, 망막병증, 신병증 둘 중 하나만 있는 상태
 DMA-2, 망막병증, 신병증 둘 다 있는 상태



FA, forearm; LL, lower leg
 DMA-0, 망막병증, 신병증 둘다 없는 상태; DMA-1, 망막병증, 신병증 둘 중 하나만 있는 상태; DMA-2, 망막병증, 신병증 둘 다 있는 상태

그림 3.8 질환중증도별 QSART 비정상 비율 비교 숲그림

IV

결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

QSART는 10% 아세틸콜린 용액을 이온이동법을 이용하여 피부 내로 침투시켜 분비되는 땀 분비량 측정을 통해 발한샘의 이상유무를 확인하여 자율신경계 기능을 평가하는 기술이다.

QSART는 2007년에 비급여로 등재된 기술로 건강보험심사평가원 예비급여부에서 비급여의 급여화 추진을 위하여 의료기술재평가를 한국보건 의료 연구원에 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 문헌고찰 결과 선택된 문헌은 총 21편(진단법평가연구 6편, 환자대조군 연구 15편)이었다.

비뚤림위험 평가결과 환자 선택 영역에서 비뚤림위험이 '높음'은 38.1%, '불확실'은 61.9%였으며, 중재검사 영역에서 비뚤림위험이 '불확실'이 85.7%였다. 참고표준검사 영역에서 비뚤림위험이 '불확실'은 14.3%, 연구진행과 시점 영역에서 '높음'은 19%로 평가하였다.

1.1 안전성

QSART의 안전성은 검사 관련 이상반응 및 합병증으로 평가하고자 하였으나, 이를 보고한 문헌은 없었다. 참고로 1편의 리뷰문헌에서는 본 검사와 관련해서 0.03% (13/40,000건)의 경미한 피부손상을 보고하면서 이는 사전에 관리를 통해 예방가능하다고 보고하였다. 아울러 전기를 이용한 다른 검사와 마찬가지로 본 검사를 수행할 때 전기적 안전문제와 관련해서 주의가 필요하다고 하였다.

1.2 효과성

효과성 결과는 진단정확성, 질환과의 관련성으로 구분하였고, 의료결과의 영향을 보고한 연구는 없었다. 정량적 발한 측삭 반사검사의 진단정확성은 단독 검사시 5편에서 0.53 ~ 0.87, 특이도 0.38 ~ 0.83, 곡선하 면적 0.46 ~ 0.57이었으며 연구대상은 소섬유 신경병증, 복합부위 통증증후군, 당뇨병성 다발성 신경병증 등이 포함되었다. 이 중 심혈관계 자율신경병증 진단시 민감도 0.7, 특이도 0.83으로 가장 높았다. 추가검사시 진단정확성은 1편에서 소섬유 신경병증 진단율이 기존 검사(핀감각검사, 정량적 감각기능검사)를 했을 때 38%에서 정량적 발한 측삭 반사검사를 병용했을 때 66%로 증가하였다.

질환과의 관련성은 질환대조군 간, 질환 세부 유형별, 중증도별 정량적 발한 축삭 반사검사의 비정상 비율을 비교하였다. 질환 대조군 간(3편), 질환 세부유형별(6편) 정량적 발한 축삭 반사검사의 비정상 비율을 비교한 연구에서는 다계통위축증, 파킨슨병, 당뇨병환자, 기타 신경병증, 체위기립성 빈맥증후군 등 다양한 질환이 포함되었으며 모두 군간 유의한 차이가 없었다. 질환 중증도별 정량적 발한 축삭 반사검사의 비정상 비율을 비교한 연구(1편)에서는 질환 중증도가 심할수록(당뇨 환자에서 당뇨 합병증이 동반된 경우) 비정상 비율이 더 높았다.

이에 소위원회에서는 일부 연구에서 정량적 발한 축삭 반사검사의 민감도, 특이도가 낮고 질환과 대조군 간 검사결과의 유의한 차이가 없었으나, 임상에서 여러 자율신경계 검사를 종합해서 판단하는 점을 고려했을 때 현재 근거의 진단정확성 수준은 수용가능하며, 일부 문헌에서 당뇨병 중증도와와의 관련성이 확인되어 임상진단에 도움을 줄 수 있는 검사라는 의견과 임상진단에 도움이 되나 효과성에 대한 결론을 내리기에는 근거가 제한적이라는 의견 및 유용한 검사이나 단독검사에 대한 근거가 부족하여 통합지표를 포함한 더 많은 연구결과가 필요하다는 의견 등 이견이 있었다.

추가적으로 국제적 합의문에서 제시한 이상적인 자율신경계 기능 평가에 필요한 검사항목으로 교감신경 탐분비 기능 검사에 정량적 발한 축삭 반사검사가 포함되어 있다는 의견이 있었다.

2. 결론

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

정량적 발한 축삭반사 검사는 자율신경계 기능장애 의심환자 및 질환자를 대상으로 자율신경계 기능 평가목적으로 사용시 보고된 부작용은 경미한 수준으로 안전한 기술로 판단하였다.

정량적 발한 축삭 반사검사의 효과성은 i) 자율신경계 기능장애 질환은 여러 검사들을 종합해서 판단하는 부분을 고려했을 때 임상진단에 도움이 되는 기술, ii) 임상진단에는 도움이 되나 효과성에 대한 결론을 내리기에는 근거가 제한적인 기술, iii) 임상진단에 유용한 검사이나 단독검사로는 근거가 부족한 상태로 통합지표를 포함한 더 많은 연구결과가 필요한 기술로 전문가 간 이견이 있었다.

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

정량적 발한 축삭 반사검사는 보고된 부작용은 경미한 수준으로 안전한 기술로 판단하였다. 효과성은 임상에서 자율신경계 기능장애 평가시 여러 자율신경계 검사들을 종합해서 판단한다는 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 정량적 발한 축삭 반사검사를 ‘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. 대한내과학회편. HARRISON'S 내과학(volume 3). 도서출판 MID. 2017. p3,799.
4. 대한신경과학회. 신경학 3판, 범문 에듀케이션. 2017년. 435p
5. 박기홍, 손은희. 자율신경검사의 해석. J Korean Neurol Assoc. 2021; 39(2): 61-7.
6. 박기중, 이형, 김현아, 강사윤, 김병조, 남태승 등. 자율신경검사를 위한 지침. Journal of Pain and Autonomic Disorders. 2013; 2(2):55-65.
7. 박동아, 황진섭, 이선희, 최원정, 설아람, 오성희 등. 진단 검사 체계적 문헌고찰. 한국보건의료연구원. 2014. 88p.
8. 보건의료빅데이터개방시스템[인터넷]. C2015. 진료 세분류(4단 상병) 통계; [2022년 3월 12일, 2023년 4월 24일 인용]. URL: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap4thDsInfo.do>.
9. 식품의약품안전처 의료기기전자민원창구 [인터넷]. 업체/제품정보; [2022년 3월 12일 인용]. URL: <https://emed.mfds.go.kr/>
10. 요양기관업무포털[인터넷]. 의료기준관리, 행위평가신청, 고시항목조회; [2022년 3월 12일 인용]. URL: <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>.
11. 조은빈, 박기중. 자율신경질환의 척도. J Korean Neurol Assoc. 2021;39(2suppl):60-72.
12. American medical association. Current procedural terminology.2021.Professional edition.
13. 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.
14. Ferguson JH, Altrocchi PH, Brin M, Goldstein ML, Gorelick PB, Hanley DF et al., Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology.1996;46(3):873-80.
15. Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. In: Levin KH, Chauvel P. Handbook of clinical neurology. Amsterdam: Elsevier.2019;407-18.
16. Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. Neurology 2004;63:1093-5.
17. Kaur D, Tiwana H, Stino A, Sandroni P. Autonomic neuropathies. Muscle & Nerve. 2021;63:10-21.
18. 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.
19. Low PA. The autonomic neuropathies. In: Reisin RC, Nuwer MR, Hallett M, Medina C. Supplements to clinical Neurophysiology: Amsterdam: Elsevier.2002.
20. Struhal W, Javor A, Benesch T, Vosko MR, Ransmayr G. The Peripheral Sympathetic Neuron is

- Intact in Alzheimer's Disease and Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias. 2015;30(4):400-4.
21. 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):768-4.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 정량적 발한 축삭반사검사의 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 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
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

통합 자율신경계 이상검사 소위원회는 신경과 3인, 내분비대사내과 2인, 순환기내과 2인, 정신건강의학과 2인, 근거기반의학 2인 총 11인 의 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, 근거수준 확인 및 결론방향 논의

1.4 제4차 소위원회

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

1.5 제5차 소위원회

- 회의일시: 2022년 11월 21일
- 회의내용: 최종결론 논의

3. 문헌검색전략

3.1 국외 데이터베이스

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

(검색일: 2022. 04. 25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Index test	1	quantitative sudomotor axon reflex test.mp	123
	2	QSART.mp	116
	3	Q-sweat.mp	6
	4	Qsweat.mp	5
	5	OR/1-4	180
최종			180

3.1.2 Ovid Embase (1974 to 2022 April 08)

(검색일: 2022. 04. 25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Index test	1	quantitative sudomotor axon reflex test.mp	245
	2	QSART.mp	305
	3	Q-sweat.mp	39
	4	Qsweat.mp	20
	5	OR/1-4	439
최종			439

3.1.3 Cochrane Library Trials (CENTRAL)

(검색일: 2022. 04. 25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Index test	1	(quantitative sudomotor axon reflex test):ti,ab,kw	15
	2	(QSART):ti,ab,kw	11
	3	(Q-sweat):ti,ab,kw	1
	4	(Qsweat):ti,ab,kw	4
	5	OR/1-4	19
최종			19

3.2 국내 데이터 베이스

3.2.1 KoreaMed

(검색일: 2022. 04. 25.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	sudomotor[ALL] AND axon [ALL] AND reflex[ALL] AND test[ALL]	11
2	QSART[ALL]	6
3	Q-sweat[ALL]	0
4	Qsweat[ALL]	0

3.2.2 Kibase : 국내발표논문

(검색일: 2022. 04. 25.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	(sudomotor axon reflex test) OR QSART	23
2	Q-sweat	1
3	Qsweat	1
4	발한 AND 축삭	2

3.2.3 RISS : 국내학술논문

(검색일: 2022. 04. 25.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	(sudomotor axon reflex test) OR QSART	44
2	Q-sweat	0
3	Qsweat	0
4	발한 AND 축삭	6

3.2.4 KISS : 전체 통합 검색(학술지로 제한)

(검색일: 2022. 04. 25.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	(sudomotor axon reflex test) OR QSART	6
2	Q-sweat	0
3	Qsweat	0
4	발한 AND 축삭	3

3.2.5 SCIENCE ON : 국내논문, 최종검색일: 4월 25일

(검색일: 2022. 04. 25.)

연번	검색어	검색결과(건)
1	sudomotor axon reflex test	13
2	QSART	9
3	Q-sweat	1
4	Qsweat	0
5	발한 AND 축삭	0

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

QUADAS-2

연번(Ref ID):	
1저자(출판연도):	
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비뚤림위험	
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.	
비뚤림위험	
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	
비뚤림위험	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	

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

4.2 자료추출 양식

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

* 제 1저자 기준

5. 최종 선택문헌

연번	서지정보
1	Abuzinadah AR, Kluding P, Wright D, D'Silva L, Ryals J, Hendry B, et al. Less is More in Diabetic Neuropathy Diagnosis: Comparison of Quantitative Sudomotor Axon Reflex and Skin Biopsy. <i>Journal of Clinical Neuromuscular Disease</i> . 2017;19(1):5-11.
2	Cohen J, Low P, Fealey R, Sheps S, Jiang NS. Somatic and autonomic function in progressive autonomic failure and multiple system atrophy. <i>Annals of Neurology</i> . 1987;22(6):692-9.
3	Fabry V, Gerdelat A, Acket B, Cintas P, Rousseau V, Uro-Coste E, et al. Which Method for Diagnosing Small Fiber Neuropathy? <i>Frontiers in neurology [electronic resource]</i> . 2020;11:342.
4	Kamel JT, Vogrin SJ, Knight-Sadler RJ, Willems NK, Seiderer L, Cook MJ, et al. Combining cutaneous silent periods with quantitative sudomotor axon reflex testing in the assessment of diabetic small fiber neuropathy. <i>Clinical Neurophysiology</i> . 2015;126(5):1047-53.
5	Killian JM, Smyth S, Guerra R, Adhikari I, Harati Y. Comparison of sudomotor and sensory nerve testing in painful sensory neuropathies. <i>Journal of Clinical Neuromuscular Disease</i> . 2011;12(3):138-42.
6	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.
7	Kim SW, Chung SJ, Lee S, Oh K, Yoo SK, Lee PH, et al. Postganglionic Sudomotor Dysfunction and Brain Glucose Hypometabolism in Patients with Multiple System Atrophy. <i>Journal of Parkinsons Disease Print</i> . 2021;11(3):1247-56.
8	Krieger SM, Reimann M, Haase R, Henkel E, Hanefeld M, Ziemssen T. Sudomotor Testing of Diabetes Polyneuropathy. <i>Frontiers in neurology [electronic resource]</i> . 2018;9:803.
9	Lee HJ, Kim SE, Moon JY, Shin JY, Kim YC. Analysis of quantitative sudomotor axon reflex test patterns in patients with complex regional pain syndrome diagnosed using the Budapest criteria. <i>Regional Anesthesia & Pain Medicine</i> . 2019;08:08.
10	Levine TD, Bellaire B, Gibbons C, Freeman R. Cutaneous alpha-synuclein deposition in postural tachycardia patients. <i>Annals of Clinical & Translational Neurology</i> . 2021;8(4):908-17.
11	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.
12	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.
13	Novak P. Electrochemical Skin Conductance Correlates with Skin Nerve Fiber Density. <i>Frontiers in aging neuroscience</i> . 2016;8:199.
14	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.
15	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.
16	Sandroni P, Ahlskog JE, Fealey RD, Low PA. Autonomic involvement in extrapyramidal and cerebellar disorders. <i>Clinical Autonomic Research</i> . 1991;1(2):147-55.
17	Sohn EH, Song KS, Lee JY, Lee AY. Comparison of Somatic and Sudomotor Nerve Fibers in Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Journal of Clinical Neurology</i> . 2017;13(4):366-70.
18	Spitzer A, Lang E, Birklein F, Claus D, Neundorfer B. Cardiac autonomic involvement and peripheral nerve function in patients with diabetic neuropathy. <i>Functional Neurology</i> . 1997;12(3-4):115-22.
19	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.
20	Thaisetthawatkul P, Fernandes Filho JAM, Herrmann DN. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. <i>Muscle and Nerve</i> . 2013.
21	Zitser J, Muppidi S, Sinn DI, Jaradeh S, Miglis MG. Quantitative sudomotor abnormalities in clinically isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. <i>Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical</i> . 2020;224:102645.

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 : 979-11-92691-91-6