

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-14 (2024. 1.)



의료기술재평가보고서 2024

체외 간 지지요법[MARS 이용]

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

김윤정 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업팀 팀장

연구진

담당연구원

정지영 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

황성희 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-23-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문(국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황	3
1.3 질병특성 및 현존하는 의료기술	5
1.4 국내외 임상진료지침	8
1.5 체계적 문헌고찰 현황	9
1.6 기존 의료기술평가	10
2. 평가목적	11
II. 평가방법	12
1. 업데이트 체계적 문헌고찰	12
1.1 개요	12
1.2 핵심질문	12
1.3 문헌검색	13
1.4 문헌선정	14
1.5 비뚤림위험 평가	14
1.6 자료추출	14
1.7 자료합성	14
1.8 근거수준 평가	15
2. 권고등급 결정	15
III. 평가결과	16
1. 문헌선정 결과	16
1.1 문헌선정 개요	16
1.2 선택문헌 특성	17
1.3 비뚤림위험 평가결과	21
2. 평가결과	23
2.1 안전성	23
2.2 효과성	26
2.3 근거수준 평가	31
IV. 결과요약 및 결론	32
1. 평가결과 요약	32

1.1 안전성	32
1.2 효과성	33
2. 결론	33

V. 참고문헌35

VI. 부록37

1. 의료기술재평가위원회	37
2. 소위원회	38
3. 문헌검색현황	39
4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식	42
5. 최종선택문헌	44

표 차례

표 1.1 MARS의 시술방법	3
표 1.2 식품의약품안전처 허가사항 : 소요장비	3
표 1.3 식품의약품안전처 허가사항 : 소요재료	3
표 1.4 건강보험 행위 급여 · 비급여 목록표 및 급여 상대가치점수	3
표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세	4
표 1.6 국내 이용 현황	4
표 1.7 미국 FDA 허가사항	5
표 1.8 ACLF의 정의	6
표 1.9 체외 간 지지요법에 사용되는 기기 종류	7
표 1.10 유럽간학회 임상진료지침의 근거수준 및 권고등급	8
표 1.11 선행 체계적 문헌고찰 및 메타분석	9
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용	12
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	13
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	13
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	14
표 2.5 권고등급	15
표 3.1 선택문헌의 특성	18
표 3.2 대상자 특성	19
표 3.3 중재 특성	20
표 3.4 합병증 및 이상반응-1	23
표 3.5 합병증 및 이상반응-2	24
표 3.6 합병증 및 이상반응-3	25
표 3.7 합병증 및 이상반응-4	26
표 3.8 간성 뇌증 측정도구 및 향상에 대한 정의	29
표 3.9 근거요약표(evidence profile)	31

그림 차례

그림 1.1 MARS 작용기전	2
그림 3.1 문헌선정 흐름도	16
그림 3.2 비뿔림위험 그래프	21
그림 3.3 비뿔림위험에 대한 평가결과 요약	22
그림 3.4 Forest plot: 단기 사망률(MARS vs. SMT)	27
그림 3.5 Forest plot: 장기 사망률(MARS vs. SMT)	28
그림 3.6 Forest plot: 비이식 생존율(MARS vs. SMT)	29
그림 3.7 Forest plot : 간성 뇌증(MARS vs. SMT)	30

요약문(국문)

평가배경

체외 간 지지요법[MARS 이용]은 간부전 환자에서 특별히 고안된 막과 알부민 재생장치(Molecular Absorbents Recirculating System, MARS)를 이용하여 작은 크기와 중등도 크기의 지용성 독성 분자(빌리루빈, 담즙산 등) 및 수용성 독성물질(암모니아 등)을 제거하여 간 기능이 자연 회복되거나, 이식이 가능할 때까지 환자의 상태를 호전 혹은 유지시키기 위하여 실시하는 기술이다. 동 기술은 기존에 비급여 행위로 사용되었으며, 2019년 7월 1일부터는 해당 기술 관련 임상적 근거가 충분치 않고, 중증 환자에게 고가의 진료비용이 부담되는 점을 고려하여 선별급여 90% (자-729)로 적용되고 있다.

해당 기술은 건강보험심사평가원의 의뢰로 2019년 재평가를 시행한 이력이 있고, 재평가 시행 후 심평원에서는 해당 의료기술에 대해 선별급여 90% 유지, 평가주기 5년으로 결정하였다(보건복지부 고시 제2021-157호, 시행일 2021.06.01.). 이후 선별급여 적합성 평가주기(5년)를 고려하여 2022년 내부모니터링을 통해 재발굴되었고, 2022년 제11차 의료기술재평가위원회(2022.11.11.)에서 기 평가 이후 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거검토 확인이 필요한 평가안건으로 심의되었다. 그러므로 본 평가에서는 전문적·심층적 검토를 통해 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고 적합성 평가의 근거 제공을 위하여 평가 업데이트를 수행하였다.

평가방법

체외 간 지지요법[MARS 이용]에 대한 안전성 및 효과성 평가는 업데이트 체계적 문헌고찰 방법으로 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 체외 간 지지요법[MARS 이용] 평가 소위원회(이하 '소위원회'라 한다)의 심의를 거쳐 확정하였다. 평가의 핵심질문은 '간부전 환자에서 MARS를 이용한 체외 간 지지요법은 임상적으로 안전하고 효과적인가?'이었고, 안전성은 시술 관련 합병증 및 이상반응, 효과성은 사망률(단기/장기), 비이식 생존율, 간이식까지 생존, 간성 뇌증으로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심 질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하여 문헌 선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 선택 문헌의 비풀림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견합의를 이루었다. 자료 분석은 정량적 분석(quantitative analysis)이 불가능한 경우 정성적(qualitative review) 분석을 적용하였다. 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations

Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다.

평가결과

사전에 논의된 프로토콜에 따라 기 평가 이후 2023년 8월 9일까지 국내·외 데이터베이스를 검색한 결과, 본 평가에서에서 추가 선택문헌이 없어 기 평가(2019)에서 최종 선택문헌(국외 6편)으로 소위원회 검토를 통해 평가하였다. 선택된 6편의 비뚤림위험평가 결과, 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과 보고 영역은 모든 연구에서 비뚤림위험이 낮은 것으로 평가하였다. 타당성을 위협하는 다른 잠재성에 대한 평가로 연구비 재원을 검토한 결과, 5편의 연구에서 의료기기회사의 연구비 지원이 확인되어 비뚤림위험이 높은 것으로 평가하였다.

안전성

체외 간 지지요법[MARS 이용]의 안전성은 시술 관련 합병증 및 이상반응으로 평가하였다. 연구마다 제시하고 있는 안전성 지표의 분류 및 보고형식이 다양하여 양적 합성이 불가능하였으며, 개별 연구에서 제시한 것을 질적으로 기술하였다.

시술 관련 합병증 및 이상반응을 보고한 연구는 총 4편으로, 부작용 및 중증 부작용 관련 지표에 있어 MARS군과 표준치료법(standard medical treatment, SMT)군 간 통계적 유의성을 제시한 연구 2편에서 모든 안전성 지표에 대해 두 군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않은 것으로 보고하였다(Bañares et al., 2013; Saliba et al., 2013). 또한, 다른 2편의 연구(Hassanein et al., 2007; Heemann et al., 2002)에서도 통계적 유의성은 제시하지 않았으나, 소위원회에서는 MARS 관련 부작용에 대해 검토한 결과 수용 가능한 수준이라고 평가하였다.

효과성

체외 간 지지요법[MARS 이용]의 효과성은 사망률(단기/장기), 비이식 생존율, 간이식까지 생존, 간성 뇌증으로 평가하였다. 단기 사망률을 보고한 연구는 총 4편으로, 모두 만성 간질환에서의 급성간부전(Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF) 환자 대상 연구였다. 메타분석 결과, 단기 사망률에 있어 MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(risk ratio, RR 0.85; 95% confidence interval, CI 0.62, 1.16; $I^2=15\%$). 장기 사망률을 보고한 연구는 총 5편으로, ACLF 환자 대상 연구가 4편, ALF 환자 대상 연구가 1편이었다. 장기 사망률에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(RR 0.89; 95% CI 0.74, 1.08; $I^2=0\%$).

비이식 생존율(transplantation-free survival)을 보고한 연구는 총 2편으로, ACLF 환자 대상 연구가 1편, ALF 환자 대상 연구가 1편이었다. 비이식 생존율에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(RR 1.10; 95% CI 0.92, 1.32; $I^2=0\%$).

간이식까지 생존(bridging to liver transplantation) 관련 결과를 보고한 연구는 없었다.

간성 뇌증(hepatic encephalopathy) 관련 결과를 보고한 연구는 총 4편으로 모두 ACLF 환자 대상 연구로, ALF 환자 대상 연구에서는 간성 뇌증 향상 관련 결과를 보고하지 않았다. 간성 뇌증에 대한 메타분석 결과, MARS군이 SMT군에 비해 간성 뇌증 등급이 개선된 환자가 유의하게 많았고(RR 0.60; 95% CI 0.41, 0.86), 포함된 연구 간 이질성 위험은 낮았다($I^2=0\%$).

결론 및 제언

본 평가에서는 간부전 환자를 대상으로 시행되는 체외 간 지지요법[MARS 이용]의 안전성 및 효과성 결과를 다음과 같이 제시하였다.

체외 간 지지요법[MARS 이용]에 대하여 기 평가 당시에는 다음과 같은 결론을 제시한 바 있다. 안전성은 수용 가능한 수준이며, 표준치료법과 비교 시 사망률 감소 등에 있어 효과의 차이는 없으나, 간성 뇌증 개선에 있어 제한적으로 효과가 있는 기술로, 안전성 및 효과성에 대한 현재의 문헌적 근거는 부족한 상황이라는 하나, 간부전 환자에게 치료를 위한 옵션을 제공하는 측면에서 임상적 의의가 있어 체외 간 지지요법[MARS]을 권고함(권고등급 I -b)으로 심의하였다.

소위원회에서는 기 평가 이후 표준치료법 수준의 변화가 없다는 점, 그리고 급성간질환의 경우 중증도가 높고, 다른 간질환에 비해 발생 빈도가 낮아 전향적 무작위배정 비교임상시험 수행이 어려우므로 단기간 내 추가적 근거 확보가 쉽지 않다는 점 등을 고려할 때 기 평가의 안전성·효과성 근거에 따른 평가의견을 유지하는 것이 타당하다는 의견이었다. 그리고 동 기술 이용의 편익은 명확하지 않으나 간이식 외에 간의 기능을 지지하는 대체기술이 없으므로 특수한 상황에 활용을 고려할 수 있다는 의견을 제시하였다.

2024년 제1차 의료기술재평가위원회(2024.1.12.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “체외 간 지지요법[MARS 이용]”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 간 이식 외에 간의 기능을 지지하는 대체기술이 없으므로 간부전 환자의 특수한 상황에서 체외간 지지요법[MARS 이용]을 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다(권고등급: 조건부 권고함).

주요어

체외 간 지지요법, 인공간, 급성 간부전, 간이식

acute-on-chronic liver failure

알기 쉬운 의료기술재평가

간부전 환자에서 분자흡수제 재순환 시스템(MARS)을 이용한 체외 간 지지요법이 안전하고 효과적인가요?

질환 및 의료기술

간은 생존에 필수적인 여러 단백질을 합성하고 독을 제거하는 기능을 담당하는데, 간부전이란 바이러스 감염이나 알코올 또는 독성물질, 자가면역질환 등 여러 원인에 의하여 간의 합성 및 해독 기능이 병적으로 떨어진 상태를 말한다. 급성 간부전 환자들의 생존율을 향상시킬 수 있는 가장 확실한 치료법은 간이식이지만, 이식 장기의 부족 및 동반질환 등에 의해 실제 간이식을 받는 경우는 10% 미만에 불과하다.

따라서 간기능의 회복 또는 간이식이 가능해질 때까지 일시적으로 간 기능을 보조하는 여러 치료방법들이 개발되어 왔으며, 국내에서는 MARS (Molecular Absorbents Recirculating System, 분자흡수제 재순환 시스템)라고 불리는 장비를 이용한 체외 간 지지요법이 이용되고 있다. MARS를 이용한 체외간 지지요법은 환자와 연결된 카테터를 통해 혈액이 체외 회로를 거쳐 투석되고, 정화된 혈액을 다시 체내로 복귀시키는 방법이다. 동 기술은 건강보험기준으로 비급여로 이용되었다가 2019년 7월부터 선별급여로 전환되어 환자부담 90%로 적용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

간부전 환자에서 MARS를 이용한 체외 간 지지요법이 안전하고 효과적인지를 평가하기 위해 6편의 문헌을 검토하였다. 일반적인 간 보존치료와 비교하였을 때 MARS를 이용한 요법의 안전성은 유사한 수준이었고, 간 기능 장애가 있는 환자에서 의식이 나빠지거나 행동의 변화가 생기는 간성뇌증의 개선에 효과가 있어 안전하고 효과적인 간 부전 치료방법의 하나로 판단하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 국내 임상상황에서 간 이식 외에 간의 기능을 지지하는 대체기술이 없으므로 간부전 환자의 특수한 상황에서 MARS를 이용한 체외 간 지지요법을 '조건부권고함'으로 결정하였다.

1. 평가배경

체외 간 지지요법[MARS 이용]은 간부전 환자에서 특별히 고안된 막과 알부민 재생장치(Molecular Absorbents Recirculating System, 이하 'MARS')를 이용하여 작은 크기와 중등도 크기의 지용성 독성 분자(빌리루빈, 담즙산 등) 및 수용성 독성물질(암모니아 등)을 제거하여 간 기능이 자연 회복되거나, 이식이 가능할 때까지 환자의 상태를 호전 혹은 유지시키기 위하여 실시하는 기술이다. 동 기술은 이전에 비급여(조-842) 행위로 사용하였으며, 2019년 7월 1일부터 선별급여로 변경고시(자-729)됨에 따라 현재 본인부담률 90%를 적용받고 있다.

해당 기술은 건강보험심사평가원의 의뢰로 2019년 재평가를 시행한 이력이 있고, 재평가 시행 후 심평원에서는 해당 의료기술에 대해 선별급여 90% 유지, 평가주기 5년으로 결정하였다(보건복지부 고시 제 2021-157호, 시행일 2021.06.01.). 이후 선별급여 적합성 평가주기(5년)가 도래하여, 안전성 및 효과성을 평가하여 의사결정을 지원하기 위한 근거를 생성할 필요가 있는 안전으로 2022년 내부모니터링을 통해 재발굴되었고, 2022년 제11차 의료기술재평가위원회(2022.11.11.)에서 우선순위 심의 결과, 평균 74.6점으로 기 평가 이후 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거검토 확인이 필요한 평가안전으로 결정되어 재평가를 수행하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

체외 간 지지요법의 하나인 MARS는 인공 간지지 시스템의 하나로, 1990년대에 스웨덴의 Gambro사에서 개발한 알부민 투석 기기이다. 2개의 폐쇄된 회로로 연결되어 있는 구조로 먼저 환자의 혈액이 albumin-coated polysulfone hemodialyzer로 관류되면 독성물질과 독성물질이 결합되어 있는 알부민이 투석액으로 여과되고 이 투석액은 다시 중탄산염완충액(bicarbonate buffer)으로 관류시키도록 설계되었다. MARS는 혈청 내에 용해되어 있는 독성뿐만 아니라 알부민에 결합되어 있는 독성물질도 농도경사를 이용해 제거할 수 있어서 보다 효과적으로 독소를 제거할 수 있는 구조를 가진 인공 간 지지 시스템이다.

MARS는 혈액 관류회로(blood circuit), 알부민 관류회로(albumin circuit), 투석액 관류회로(dialysate circuit)로 구성되어 있고, 두 개의 여과기, 세 개의 펌프, 한 개의 활성탄 흡착제 및 한 개의 이온교환 흡착제를 포함하고 있다.

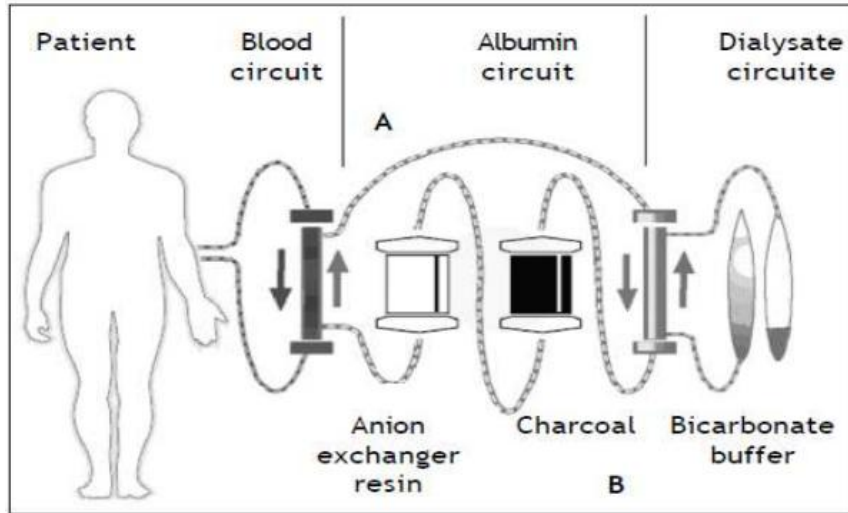


그림 1.1 MARS 작용기전
 (A: Dialysis of albumin bound toxins, B: Dialysis of water soluble toxins)
 (출처: Khashi-Margain et al., 2011)

MARS 치료는 간헐적 또는 연속적으로 적용될 수 있으며, 시술방법은 <표 1.1>과 같다.

표 1.1 MARS의 시술방법

① 환자의 혈액이 카테터를 통하여 체외회로를 거쳐 특별한 hollow fiber membrane을 포함하는 hemodialyzer 안으로 흘러 들어감
② 이 막의 외부는 재순환하는 인체 알부민 용액에 의하여 정화됨. 간 독소가 결합 단백질에 의해 운반되면 driving force가 작용하여 간 독소가 막을 통과하게 됨. 단, 50,000 dalton 이상 크기의 단백질과 알부민 이외의 단백질에 결합된 물질(예, 성장인자 및 호르몬)은 막을 통과하지 못함
③ 알부민 투석액은 연속적인 폐쇄 회로에서 재생됨
④ 알부민 투석액은 buffered aqueous solution에 의해 dialyze되며(renal detoxification) activated carbon adsorbter와 anion exchanger를 거치면서 해독됨(liver detoxification)
⑤ 이러한 재생 후에 순수해진 알부민용액에 의해 막은 다시 정화되고 이러한 원리로 간부전 환자에서 상실된 간의 해독 기능을 보충하여 줌
※ Preparation time: 약 2시간, Treatment time: 약 6시간

체외 간 지지요법[MARS 이용]과 관련하여 식품의약품안전처 허가를 득한 소요장비 및 소요재료의 식약처 허가사항은 <표 1.2>, <표 1.2>와 같다.

표 1.2 식품의약품안전처 허가사항 : 소요재료

품목명	혈액관류장치
제품명	MARS treatment Kit
코드(등급)/허가번호	A09250.01(3) / 수허 12-380호(2012.3.12.)
제조사/수입사	Gambro Lundia AB(스웨덴)/(주)박스터
사용목적	내인성 중독, 황달 또는 혼수상태를 수반하는 급성 또는 만성 간기능 부전이 있는 환자의 혈액으로 부터 단백질 결합 독소 및 수용성 독소를 제거할 때 사용하는 장치
효능·효과	내인성 중독(endogenous intoxication), 황달 또는 혼수상태가 동반되는 급성/만성 간 장애 환자의 혈액에서 수용성 및/또는 단백질과 결합된 독소를 제거하는데 사용하는 혈액 관류장치로 인공신장기 Prismaflex (수허06-131호) 및 혈액관류장치 MARS Monitor 1 TC (수허10-1035호)에 연결하여 사용하는 1회용 소모품 키트이다.

표 1.3 식품의약품안전처 허가사항 : 소요장비

품목명	① 혈액관류장치	② 인공신장기
제품명	MARS 모니터	PRISMA FLEX
코드(등급)/ 허가번호	A09250.01(3)/ 수허 10-1035호(2010.10.8.) → 2023-05-31 취하	A09200.01(3) / 수허 06-131호(2006.2.7.) → 2023-05-31 취하
제조사/수입사	GAMBRO LUNDIA AB(독일)/(주)박스터	GAMBRO LUNDIA AB(스웨덴)/(주)박스터
사용목적	환자의 혈액을 활성탄소, 레진 등의 흡착물질 또는 혈액 여과기 등을 사용하여 혈액 내의 독, 약물 등을 제거하는데 사용하는 장치	만성 신부전증 환자의 혈액 투석치료에 사용하는 장치임

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험 및 행위등재 현황

‘체외 간 지지요법[MARS 이용]’은 이전에 비급여(조-842) 행위로 사용하였으며, 2019년 7월 1일부터 선별급여로 변경 고시(자-729)됨에 따라 현재 본인부담률 90%로 적용되고 있다. 현행 건강보험요양급여비용목록에 등재되어 있는 구체적인 내용은 다음과 같다. 치료재료인 MARS treatment kit는 별도 산정하며, 비용은 3,947,900원으로 본인부담률은 50%이다.

표 1.4 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수

구분	분류번호	코드	분류	점수
선별 급여	자-729	Q7291	체외 간 지지요법[MARS 이용] Extracorporeal Liver Support Therapy Using MARS 주: 1. 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용 2. 사용된 MARS treatment kit 및 Heparin, 투석액(알부민, Hemosol, Primasol 등)은 별도 산정한다. 알부민의 경우 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제)」을 적용하지 아니한다.	9,220.95
		Q7292	가. 카테터 삽입 당일 [카테터삽입료 포함] 나. 익일부터 [1회당]	1,473.30

출처: 건강보험요양급여비용(2023년 2월판)

표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	자-729-가 자-729-나	보험EDI코드	Q7291 Q7292	급여여부	급여
관련근거	보건복지부 고시 제 2019-104호(2019.6.5.)			적용일자	2019-07-01
행위명(한글)	체외 간 지지 요법[MARS 이용]			선별급여구분	90%
행위명(영문)	Extracorporeal Liver Support Therapy Using MARS			예비분류코드구분	아니오
정의 및 적응증	간부전 환자에서 특별히 고안된 막과 알부민 재생장치(MARS)를 이용하여 작은 크기와 중등도 크기의 지용성 독성 분자(빌리루빈, 담즙산 등) 및 수용성 독성물질(암모니아 등)을 제거하여 간 기능이 자연 회복되거나 이식이 가능할 때까지 환자의 상태를 호전 혹은 유지시키기 위하여 실시함. <적응증> 만성간질환의 급성 악화 환자, 급성 간부전(전격성 간염) 환자, 간이식후 원발성 이식간 부전, 간 절제술 후 간부전 등				
실시방법	<실시방법> ① 환자의 혈액이 중심정맥카테터를 통해 체외혈액회로와 MARS flux dialyzer(MARS membrane)으로 향하여 가고 알부민으로 채워진 투석액이 이 dialyzer의 세정부위를 순환함				

	② 간독소가 결합 단백질에 의해 운반되면 driving force가 작용하여 간 독소가 막을 통과하게 됨 ③ 알부민 투석액은 알부민 결합된 독소와 수용성 독소를 제거하여 주는 두개의 흡착 카트리지와 diaflux dialyzer를 사용하여 온라인으로 세정되고 MARS membrane으로 다시 들어감 ④ 이러한 재생 후에 순수해진 알부민용액에 의해 막은 다시 정화되고 이러한 원리로 간부전 환자에서 상실된 간의 해독기능을 보충하여 줌
주사항	1. 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표 2에 따른 영양 급여 적용 2. 사용된 MARS treatment kit 및 Heparin, 투석액(알부민, Hemosol, Primasol 등)은 별도 산정 한다. 알부민의 경우「영양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제)」을 적용하지 아니한다
세부사항	「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」(보건복지부 고시 제2019-102호, 2019.6.5.)

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

선별급여 항목으로 지정된 이후 확인된 동 기술의 사용량은 2022년 기준 카테터 삽입 당일(Q7291) 5회, 카테터 삽입 익일부터(Q7290) 16회이다.

표 1.6 국내 이용 현황

코드	구분	2019년	2020년	2021년	2022년
Q7291 (카테터 삽입 당일)	사용자 수(명)	2	3	5	5
	총사용량(회)	3	3	5	5
	진료 금액(천원)	3,073	3,601	5,012	5,079
	이용기관 소재지	인천1, 경기2	경기3	서울1, 경기2, 전북1	서울4, 경기1
Q7292 (익일부터)	사용자 수(명)	3	7	8	5
	총사용량(회)	9	18	10	16
	진료 금액(천원)	1,291	2,610	1,467	2,403
	이용기관 소재지	인천1, 전북8	서울3, 경기4, 전북11	서울4, 경기3, 전북3	서울7, 경기9

출처: 보건의료빅데이터개방시스템

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

미국 CPT 코드 및 일본 진료보수표를 검색하였으나, 체외 간 지지요법과 관련된 내용을 찾을 수 없었다. 다만, 체외 간 지지요법에 사용되는 의료기기인 MARS는 2005년에 미국 FDA 510(k) 허가를 받은 이후 2015년 3월 이식형, 생명구조 및 생명유지장치 분류에 해당하는 519(f)로 개정 적용받고 있다.

표 1.7 미국 FDA 허가사항(2015.3월 업데이트)

구분	내용
519(f) Code	NKL
Device Name	Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)
DEvice Regulatory Class	Unclassified
Life Sustaing	Y
Implant	N

사회건강보험 제도를 도입하고 있는 독일에서는 2023년 현재, 독일 DRG 시스템에 행위명 “Extrakorporale Leberersatztherapie Leberdialyse (= liver dialysis) (행위코드: 8-858)”로 등재되

어 있는 것으로 확인되었다. 이는 독일 법정 질병(German statutory sickness)에 의해 병원별 개별 계약에 따라 입원환자의 치료에 사용할 수 있으며, 급여(Reimbursement)로 처리하게 된다.

1.3 질병특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 질병의 특성

간부전은 크게 가지로 분류되는데 기저 간질환이 없는 상태에서 갑작스레 발생하는 급성 간부전(acute liver failure, ALF), 기저 만성 간질환의 급성 악화된 acute-on-chronic liver failure (ACLF), 그리고 말기 간질환의 만성적인 비대상 상태에서 발생하는 간부전으로 구분된다(Sarin et al., 2014). 체외 간 지지요법(extracorporeal liver support system)이 적용되는 주요 간 질환은 ALF와 ACLF이다.

1.3.1.1 급성 간부전(ALF)

급성 간부전은 기존 간질환이 없는 환자가 광범위한 급성(Acute Liver Failure, ALF) 간세포 괴사가 일어나 간성뇌증과 혈액응고장애의 특징적인 소견을 보이는 질환으로 드물지만 치명적인 질환이다(Bernal and Wendon, 2013).

급성 간부전의 가장 특징적인 임상증상은 간성뇌증과 혈액응고장애와 황달이다. 간부전은 간 손상 외에도 거의 모든 장기의 기능에 영향을 미치며 뇌부종 폐혈증 신부전, 심폐부전 등 다장기부전(multi-organ failure) 형태의 합병증으로 나타나서 사망률을 높일 수 있다. 최근 적극적인 내과적 치료와 간이식술의 발전에 힘입어 많이 호전되었지만 응급 간이식을 받지 못하는 경우 환자 사망률이 50-80%에 이를 정도로 불량하다(임영석, 2010).

1.3.1.2 만성 간질환에서의 급성 간부전(ACLF)

ACLF (acute-on-chronic liver failure)는 만성 간질환을 가진 환자에서 간 또는 다른 장기 기능의 급성 악화를 망라하는 독립된 질환으로 인식되고 있다 이는 비대상 간경변이 서서히 악화되고 비가역적인 변화를 보이는 것과 달리 ACLF는 비대상 간경변에 비해 높은 단기 사망률을 나타내며 악화 요인에 의해 발생되고 이 환자들은 잠재적으로 가역성(reversibility)을 갖는 것이 특징이다(Kim TY et al., 2015; Jalan et al., 2012).

ACLF는 1995년에 처음 기술된 이후 현재까지 전 세계적으로 완전히 통일된 정의에 아직 이르지 못하였으나 아시아 태평양 간학회(Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)의 정의와 유럽 간학회(European Association for the Study of the Liver, EASL)의 정의(EASL Chronic Liver Failure Consortium, EASL-CLIF)가 가장 널리 사용된다(김동준, 2017). ACLF에 대해 대표적으로 사용되는 정의는 다음과 같다.

표 1.8 ACLF의 정의

학회	정의
APASL (2009)	이전에 진단되었거나 진단되지 않은 만성 간 질환이 있는 환자에서 복수 및/또는 뇌병증에 의해 4주 이내에 합병증이 발생한 황달 및 응고 병증으로 나타나는 급성 간 손상 ※ 참고: 황달(혈청 빌리루빈 $\geq 5\text{mg/dL}$ [$85\mu\text{mol/L}$]) 및 응고병증(INR)1.5 또는 프로트롬빈 활성도($<40\%$)은 ACLF를 정의에 필수
AASLD-EASL (2011)	기존의 만성 간 질환의 급성 악화, 일반적으로 촉발 사건과 관련되고 다기관 장기 부전으로 인해 3개월 후 사망률 증가에 연관됨 <ul style="list-style-type: none"> 장기 부전의 정의는 CLIF-SOFA 점수(수정된 SOFA 점수) 사용 -간부전: 혈청 빌리루빈 수치가 $\geq 12.0\text{ mg/dL}$인 경우 -신부전: 혈청 크레아티닌 수치 $2.0 \geq \text{mg/dL}$ 또는 신대체 요법의 사용 -뇌부전: West Haven 분류에 따라 등급 III 또는 IV 간성 뇌병증 -응고실패: 국제 표준화 비율 > 2.5 및/또는 $20\ 109/L$의 혈소판 수 -순환부전: 도파민, 도부타민 또는 테를리프레신의 사용 -호흡 부전: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ 또는 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$
EASL-CLIF APASL (2014)	<ul style="list-style-type: none"> ACLF의 진단 기준 및 등급: - ACLF 없음 (1) 장기 부전이 없는 환자, (2) 혈청 크레아티닌 1.5mg 미만이고 간성 뇌병증이 없는 단일 "비신장" 장기 부전(즉, 간, 응고, 순환 또는 호흡의 단일 부전)이 있는 환자 (3) 혈청 크레아티닌 수치가 1.5mg/dL 미만인 단일 뇌부전 환자 - ACLF 등급 1 (1) 단일 신부전 환자, (2) 간, 응고, 순환 또는 호흡의 단일 장애가 있는 환자로 혈청 크레아티닌 수치가 $1.5\sim 1.9\text{mg/dL}$인 사람(경증 내지 중등도 간성 뇌병증을 수반 또는 수반하지 않음) (3) 혈청 크레아티닌 수치가 $1.5\sim 1.9\text{mg/dL}$인 단일 뇌부전 환자 - ACLF 등급 2 : 2가지 장기 부전이 있는 환자가 포함 - ACLF 등급 3 : 3가지 장기 부전이 있는 환자가 포함

ACLF, Acute-on-Chronic Liver Failure(만성 간질환에서의 급성 간부전);
 APASL, Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL(아시아 태평양 간학회);
 AASLD, American Association for the Study of Liver Disease(미국 간학회);
 EASL, European Association for the Study of the Liver(유럽 간학회);
 EASL-CLIF, EASL Chronic Liver Failure Consortium(유럽간학회 만성 간부전 컨소시엄)

전신 질환인 만성 간질환의 병태생리를 고려할 때 조기에 ACLF를 진단하고 유발 요인을 제거하며 간을 포함한 장기 부전의 진행을 막고 부전된 장기 기능을 유지시키는 것이 ACLF의 주된 치료이다. ACLF 자체의 특이적인 치료가 없고 중환자실에서의 치료와 관리가 필요한 경우가 많다(김동준, 2017).

1.3.2 현존하는 의료기술

1.3.2.1 간이식

간이식(liver transplantation)은 급성 간부전 환자들의 생존율을 향상시킬 수 있는 가장 확실한 치료법이다(Mendizabal and Silva, 2016). 급성 간부전 전체에서 간이식을 시행할 수 있는 것은 아니나 전체 간이식 대상자 중 급성 간부전으로 인해 간이식을 시행받은 환자는 10% 미만에 해당하는 것으로 알려져 있다(Germani et al., 2012). 최근 유럽에서 보고된 레지스트리 결과에 따르면 간이식 환자의 생존율은 1년 84%, 5년 75%로 지난 이삼십 년 동안 간이식 환자의 생존율이 꾸준히 향상되었다(Bernal et al., 2013; Germani et al., 2012).

그러나 간이식 시행에 있어 이식 장기의 부족, 중증 합병증(폐혈증 또는 혈액학적 불안정), 물질 남용 문제 및 동반질환(신부전, 악성 종양) 등이 제한점으로 작용한다(Mendizabal and Silva, 2016).

1.3.2.2 체외 간 지지요법

체외 간 지지요법(extracorporeal liver support)은 간부전 환자에서 장기 부전(organ failure)을 예방하기 위해 혈액으로부터 독소를 제거하고, 손상된 간의 재생을 활성화시키고, 간 기능의 회복 또는 간이식이 가능할 때까지 일시적으로 간 기능을 대체하기 위한 목적으로 시행하는 기술이다(Busuttill et al., 2014). 잠재적으로 회복 가능한 질환인 간부전 환자의 임상결과를 향상시키기 위해 간의 기능을 보조하는 치료방법들이 개발되어 왔으며, 이 중 체외 간 지지를 위한 시스템 개발을 위해 지난 수십 년 간 상당한 노력이 진행되어 왔다(Jalan et al., 2004).

체외 간 지지요법에 사용되는 기기는 크게 사람 혹은 돼지의 간세포를 이용하는 생체인공 간 지지 시스템(bioartificial liver support system)과 간세포를 사용하지 않는 인공 간 지지 시스템(artificial liver support system)으로 크게 구분되며 현재 상용화되거나 임상에 적용 중인 체외 간 지지요법에 사용되는 기기의 종류는 <표 1.8>과 같다. 인공 간 지원 시스템(ALSS)은 간 이식이나 간부전 후 회복을 위한 가교 역할을 하며 생화학적 변수와 임상 증상을 개선하기 위한 목적으로 이용되며, ALSS는 여러 종류의 유해물질을 제거하고 필수물질을 보충함으로써 내부환경을 개선하고 간세포의 재생과 간기능 회복을 위한 조건을 만들어주는 외부보조시스템이다. ALSS의 방식으로는 혈액여과(HF)와 결합된 플라즈마 교환(PE), 분자 흡수 재순환 시스템, 분별 플라즈마 분리 및 흡수(프로메테우스 시스템 사용), 이중 플라즈마 분자 흡수 시스템(DPMAS)등 처리 장치를 직렬 또는 병렬로 연결하는 다양한 방식이 있다(Ma et al., 2022). 현재 국내 도입되어 등재되어 있는 행위는 인공 간지지 시스템 중 MARS를 이용하는 기술이다.

표 1.9 체외 간 지지요법에 사용되는 기기 종류

구분	기기명	치료 원리 및 세포 종류
ALS based on Conventional Extracorporeal Procedures	Hemodialysis	Exchange diffusion across a semipermeable membrane
	Hemofiltration	Continuous convective solute removal across a semipermeable membrane
	Hemodiafiltration	Convection (large molecules) and diffusion (small molecules) removal across a semipermeable membrane
	Plasmapheresis and high-volume plasmapheresis/plasma exchange with or without hemodiafiltration	Exchange of variable amount of plasma volumes combined or not with hemodiafiltration
	Hemodiabsorption	Dialysis against a combination of charcoal and ion exchanger
ALS using albumin dialysis	MARS	Removal of protein-bound and water-soluble substances across a specialized membrane against albumin-enriched dialysate that recirculates in an intermediate circuit
	SPAD	Removal of protein-bound and water-soluble substances across a membrane against albumin enriched dialysate
	FPSA (Prometheus)	Hemodiafiltration using albumin dialysate
Bioartificial liver support systems	ELAD	Human hepato-blastoma cell (C3a cells)
	HepaAssist	No additional detox devices Plasma separation, charcoal adsorption, porcine hepatocytes

구분	기기명	치료 원리 및 세포 종류
	BLSS	Porcine hepatocytes No additional detox devices
	MELS	Plasma separation then plasma passed through human hepatocytes
	AMC-BAL	Porcine hepatocytes

AMC-BAL, Academic medical centre bio-artificial liver; ALS, Artificial Liver Support; BLSS, Bioartificial liver support system; ELAD, Extracorporeal Liver Assist Device; FPSA, Fractionated Plasma Separation and Adsorption; MARS, Molecular Absorbent Recirculating System; MELS, Modular extracorporeal liver system; SPAD, Single-Pass Albumin Dialysis (출처: Aron et al., 2016; Bañares et al., 2014; 권준혁 et al. 2011)

1.4 국내외 임상진료지침

국내 임상진료지침 검토결과, 관련 기술을 다룬 내용을 확인할 수 없었고, 국외의 것으로는 2019년 스페인, 2017년 유럽과 미국의 지침을 확인하였다.

2019년에 발표된 스페인 카탈라니아 소화학회와 2017년 유럽 간학회(European Association for the Study of the Liver, EASL)의 급성 간부전 관리의 임상진료지침에 따르면 인공 및 생체 인공 간 지지요법은 대조임상시험의 맥락에서만 사용할 것(should be used in the context of controlled clinical trials)을 권고하였다(근거수준 II-1, 권고등급 1).

표 1.10 유럽간학회 임상진료지침의 근거수준 및 권고등급

구분	등급	내용
근거수준	I	Randomized, controlled trials
	II -1	Controlled trials without randomization
	II -2	Cohort or case-control analytical studies
	II -3	Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments
권고등급	III	Opinion of respected authorities, descriptive epidemiology
	1	Strong recommendation: Factor influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost
	2	Weaker recommendation: Variability in preferences and values, or more uncertainty: more likely a weak recommendation is warranted. Recommendation is made with less certainty: higher cost or resource consumption

2017년에 발표된 미국 소화기학회 가이드라인(American Gastroenterological Association Institute Guidelines)에 따르면, 급성 간 부전 환자에서 체외 간 지지요법의 임상 현장에서의 사용을 권고하고 있지 않으며(no recommendation), 임상연구의 맥락에서만 사용하도록(only be used within the context of a clinical trial) 권고하고 있다.

1.5 체계적 문헌고찰 현황

현재까지 출판된 체계적 문헌고찰 문헌을 찾기 위하여 PubMed 및 구글에서 관련된 문헌을 수기 검색한 결과, 체외 간 지지요법 관련 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구가 다수 확인되었다. 이 중, MARS 기기만을

단독으로 평가한 선행 체계적 문헌고찰은 4편(Sparrelid et al., 2020; He et al., 2015; Khuroo et al., 2004; Vaid et al., 2012)을 확인하였다.

표 1.11 선행 체계적 문헌고찰 및 메타분석

1저자 (연도)	국가	P	I	C	O	문헌 수	결과 및 결론
MARS 기기만을 단독으로 평가							
Sparrelid (2020)	네덜란드	간절제술 후 간부전	MARS	-	90일 생존율	non-RCT 22개 연구 목록 제시, 이 중 PHLF 사례를 보고 5개 연구 분석	<ul style="list-style-type: none"> - MARS 관련 문헌 22개(전향적 9, 후향적 10, 증례보고 2, 기타 1) 중 PHLF 관련 연구 5개에 대해 추가 분석한 결과임 - PHLF 환자의 90일 생존율 <ul style="list-style-type: none"> • 5개 연구 결과: 47% • primary PHLF 60%, secondary PHLF 14%, (p=0.03) - (결론) PHLF 환자에서 조기 MARS 치료는 안전하고, 시도해 볼 수 있는 치료법임. 다만, 현재 시점의 문헌적 근거로 MARS 치료를 PHLF 환자의 표준적 치료로 권고할 수는 없음. 추가 전향적 연구가 필요함
He (2015)	중국	ALF, ACLF	MARS	SMT	사망률, 부작용	RCT 10 - ALF 4, ACLF 6	<ul style="list-style-type: none"> - MARS 치료는 ALF 환자에서 생존율을 향상시킬 수 있음 - ACLF 환자에서 유의한 생존 이득은 확인되지 않음
Vaid (2012)	미국	ALF, ACLF, hyperacute LF	MARS	SMT	총 빌리루빈, 간성뇌증, 사망률	RCT 9, nRCT 1	<ul style="list-style-type: none"> - MARS 치료는 총 빌리루빈, 간성 뇌증 향상에 유의한 효과를 보였으나, 생존율에는 효과가 없었음
Khuroo (2004)	사우디아라비아	ALF, ACLF	MARS	SMT	사망률	RCT 4, nRCT 2	<ul style="list-style-type: none"> - MARS 치료는 표준적 치료와 비교 시 생존율이 유의하게 향상되지 않음 - 간부전 환자에서 MARS 역할을 정의하기 위해 잘 설계된 RCT 연구를 강하게 권고함
인공 및 생체인공 체외 간지지원법을 모두 포괄하여 평가							
Alshamsi (2020)	캐나다	ALF, ACLF	ELS	SMT	사망률, 간이식 가교, 간성뇌증 개선, 부작용	RCT 25 - A 19, B 5 - MARS 8 포함	<ul style="list-style-type: none"> - ELS 치료는 ALF, ACLF 환자에서 사망률을 감소시키고, 간성 뇌증을 향상시킬 수 있음 - 현재 문헌적 근거가 제한적이므로, 대규모 임상연구 결과가 필요함
Tsipotis (2015)	미국	ALF, ACLF, chronic decompensated liver disease	Albumin dialysis	SMT	혈액 수치(총 빌리루빈, 암모니아, 담즙산), 간성뇌증, 사망률, 주요 안전성 문제	RCT 10 - MARS 7, Prometheus 3	<ul style="list-style-type: none"> - 알부민 투석 기기 중 MARS 연구 7개, Prometheus 연구 3개 포함 - 알부민 투석과 SMT 비교 결과, 총 빌리루빈 수치는 알부민 투석 치료군에서 유의하게 감소하였으나, 암모니아 수치, 담즙산 수치는 두 군 간 차이가 확인되지 않음 - MARS 치료는 SMT에 비해 간성뇌증 개선에 통계적으로

1저자 (연도)	국가	P	I	C	O	문헌 수	결과 및 결론
Zheng (2013)	중국	ALF, ACLF	ELS	SMT	사망률, 간이식 가교, 총 빌리루빈, 간성뇌증, 출혈	RCT 19 - A 16, B 3 - ALF 566명, ACLF 371명	<ul style="list-style-type: none"> 유의한 효과는 나타남 - 안전성 결과: 알부민 투석과 SMT 간 유의한 차이가 없었음 - 사망률: ACLF 대상 연구에서 중재군의 사망률이 비교군에 비해 통계적으로 유의하게 감소, ALF 대상 연구에서는 유의한 효과가 확인되지 않음 - 간이식 가교에 대한 결과(5개 연구 보고): ACLF 대상 연구에서 중재군에서 비교군에 비해 통계적으로 유의하게 감소, ALF 대상 연구에서 두 군 간 차이가 나타나지 않음 - 총 빌리루빈 수치: ALF, ACLF 대상 연구에서 모두 비교군에 비해 중재군에서 통계적으로 유의하게 감소 - 간성뇌증 향상: ALF, ACLF 대상 연구에서 모두 두 군 간 차이가 유의하지 않음
Stutchfield (2011)	영국	ALF, ACLF	ELS	SMT	사망률	RCT 8 - ALF 3 (198명), ACLF 5 (157명)	<ul style="list-style-type: none"> - ELS 치료는 ALF 환자에서 생존율을 향상시키는 것으로 나타남 - ACLF 환자에서는 생존율 향상의 근거가 확인되지 않음
Kjaergard (2003)	코크란 리뷰 그룹	ALF, ACLF	ELS	SMT	전체 사망률, 간이식 가교 실패율 등	RCT 12 - A 10, B 2	<ul style="list-style-type: none"> - 코크란 리뷰(Liu et al., 2004) 결과와 동일함

A, Artificial; ALF, Acute Liver Failure; ACLF, Acute-on-Chronic Liver Failure; B, Bio-artificial; ELS, Extracorporeal Liver Support System; PHLF, Post-hepatectomy liver failure; SMT, Standard Medical Treatment; SPAD, Single-Pass Albumin Dialysis; WH grade, West-Haven grade of hepatic encephalopathy

1.6 기존 의료기술평가

1.6.1 한국 NECA 의료기술재평가(2020)

체외 간 지지요법[MARS 이용]에 대하여 2019-2020년 의료기술재평가를 수행하였고, 해당 평가 당시 포함되었던 문헌은 RCT 연구 6편이었다. 대상 특성별로는 ACLF를 대상으로 한 연구가 5편(Bañares et al., 2013; Hassanein et al., 2007; Heemann et al., 2002; Mitzner et al., 2000; Sen et al., 2004), ALF를 대상으로 한 연구가 1편(Saliba et al., 2013)이었다.

안전성은 총 4편의 연구에서 시술 관련 합병증 및 이상반응으로 평가하였고, 부작용 및 중증 부작용 관련 지표에 있어 군과 표준치료법 MARS (standard medical treatment, SMT)군 간 통계적 유의성을 제시한 연구 2편에서 군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않은 것으로 보고하였다. 다른 2편에서도 통계적 유의성은 제시하지 않았으나 소위원회에서는 관련 부작용에 대해 검토한 결과 MARS 관련 부작용은 수용 가능한

수준이라고 평가하였다.

효과성은 사망률(단기/장기), 비이식 생존율, 간이식까지의 생존, 간성 뇌증으로 평가하였다. 단기 사망률, 장기 사망률, 비이식 생존율에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT 군간 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났고, 간이식까지의 생존을 다룬 연구는 없었다. 간성 뇌증에 대한 메타분석 결과 AMRS 군이 SMT 군에 비해 등급이 개선된 환자가 유의한 환자가 많은 것으로 나타났다.

이상의 내용을 바탕으로 소위원회에서는 체외 간 지지요법의 안전성과 효과성의 문헌적 근거는 부족한 상황이라는 하나 간부전 환자에게 치료를 위한 옵션을 제공하는 측면에서 임상적 의미가 있어 간부전 환자를 대상으로 간 기능이 자연 회복되거나 이식이 가능할 때까지 환자의 상태를 호전 혹은 유지시키고자 시행하는 시술로 안전성은 수용 가능한 수준이며 표준치료법과 비교 시 사망률 감소 등에 있어 효과의 차이는 없으나 간성 뇌증 개선에 있어 제한적으로 효과가 있는 시술로 평가하였다. 이에 2020년 제7차 의료기술재평가위원회(2020.07.10.)에서는 간부전 환자에서 간성 뇌증 상태 개선에 제한적으로 효과가 확인되어 체외 간 지지요법을 권고함(권고등급 I-b)로 심의하였다.

1.6.2 영국 NICE (2009)

영국 The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)에서는 2009년 3월, 의료기술평가(IP 219)를 거쳐 Extracorporeal albumin dialysis for acute liver failure (IP316) 지침을 발표하였다. 1개의 메타분석, 1개의 RCT, 2개의 nRCT, 3개의 증례연구, 1개의 증례보고를 바탕으로 총 789명의 대상자의 결과를 분석하였다. 안전성 영역에서는 증례보고 및 단일군 연구에서 사망, 일시적 저혈압 등을 사례를 보고하였고, 효과성에 대하여 메타분석에서는 체외 알부민 투석 적용군과 표준적 치료 적용군간 30일 전체 사망률의 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였고, RCT 1편과 nRCT 1편에서도 군간 생존율의 유의한 차이가 없음을 보고하였다. 이상의 내용을 바탕으로 NICE에서는 급성 간부전 환자에서 시행하는 체외 알부민 투석(extracorporeal albumin dialysis) 관련 근거에 따라 주요한 안전성의 문제는 확인되지 않았으나 효과성에 대한 현재의 문헌적 근거는 질적 및 양적 측면에서 부족한 상황으로 보았다. 따라서 해당 시술은 임상적 거버넌스, 동의, 감시 및 연구에 대한 특수 관리 하에서만 사용되어야 함을 제시하였다.

2. 평가목적

본 평가는 체외 간 지지요법[MARS 이용]의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

1. 업데이트 체계적 문헌고찰

1.1 개요

‘체외 간 지지요법[MARS 이용]’의 최신 근거를 평가하기 위하여 2019년 한국보건의료연구원에서 수행한 「체외 간 지지요법[MARS 이용]」의 체계적 문헌고찰에 대한 업데이트를 수행하였다. 핵심질문 및 방법은 의료기술재평가위원회의 승인을 받아 기존 평가(2019) 방법을 그대로 적용하였다. 검색기간은 기 평가 검색일을 기준으로 2019년 1월 1일부터 2023년 8월 9일까지 발표된 문헌을 검색하였다. 자세한 평가방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 동 기술의 평가목적을 고려하여 「체외 간 지지요법[MARS 이용]」 재평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다) 논의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- 간부전 환자에서 MARS를 이용한 체외 간 지지요법은 임상적으로 안전하고 효과적인가?

문헌검색어는 PICOTS-SD를 초안을 작성한 후 제1차 소위원회 논의를 거쳐 확정하였다(표 2.1).

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분	세부내용	
Patients (대상 환자)	간부전 환자	
Intervention (중재법)	체외 간 지지요법[MARS 이용]	
Comparators (비교치료법)	표준 치료법	
Outcomes (결과변수)	안전성	시술 관련 합병증 및 이상반응 (예, 출혈, 감염, 혈액응고장애 등) - 전체 사망률: 단기/장기 - 비이식 생존율 - 간이식까지 생존율 - 간성 뇌증: 간성 뇌증 향상 비율
	효과성	
	경제성	해당 없음
	사회적가치	해당 없음
Time (추적기간)	제한 없음	
Setting (세팅)	제한 없음	
Study designs (연구유형)	무작위배정 비교임상시험(randomized controlled trial, RCT)	
연도 제한	2019년 이후 문헌 (기 평가시 2019.12.17. 검색완료)	

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Ovid-EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 <부록 3>에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 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
Ovid-EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://ovidsp.tx.ovid.com

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(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/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/

1.4 문헌선정

문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 연구의 연구주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 연구진 회의를 통해 의견일치를 이루었다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 사전에 정의된 대상자에 수행된 연구 • 사전에 정의한 중재법을 수행한 연구 • 적절한 비교자와 비교된 연구 • 사전에 정의한 연구설계로 수행한 연구 • 사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고된 연구 	<ul style="list-style-type: none"> • 동물실험 및 전임상시험 • 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등) • 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌 • 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문 등) • 원문 확보 불가 • 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구

1.5 비뚤림위험 평가

비뚤림위험평가는 두 명 이상의 연구자가 독립적으로 시행하고, 의견불일치 시 논의를 통해 조정하고자 하였고, 평가도구는 연구유형에 따라 무작위 비교임상연구는 Cochrane의 Risk of Bias를 사용할 예정이었으나 기 평가 이후 추가문헌이 없어 별도의 비뚤림위험평가는 수행하지 않았다.

1.6 자료추출

자료추출은 사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 연구자가 독립적으로 수행하고, 의견 불일치가 있을 경우 연구진 회의를 통해 논의하여 합의할 예정이었으나, 기 평가 이후 선택된 추가문헌은 없었다.

1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

효과추정치는 이분형 변수에는 risk ratio (RR)로 분석하였다. 이 경우 관심사건 환자수는 멘텔-헨젤 방법(Mantel-Haenszel method)을 사용한 변량효과모형(random effect model)으로 분석하였다.

메타분석 시, 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲 그림(forest plot)을 확인하고 Cochrane Q statistic ($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 statistic을 사용하여 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다.

통계적 분석은 RevMan 5.3을 이용하며, 군간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

1.8 근거수준 평가

본 연구에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다(김수영 등, 2011). 이 과정을 통해 우리나라의 임상 현실 및 치료현황을 고려한 주요 결과지표에 대한 근거수준 제시 및 향후 연구와 관련한 의미를 제시하고자 하였다.

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 권고등급을 제시하였다.

표 2.5 권고등급

권고등급	설명
권고함	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함	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	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의하여 결정문에 기술할 수 있음

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 1,715편이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 234건을 제외한 1,417편이 문헌선택 과정에 사용되었다. 중복 제거 후 문헌은 제목·초록 검토 및 상세사항 확인이 필요한 1,379편의 원문(full text)을 검토하였으나, 기 평가 이후 추가선택된 문헌은 없었다.

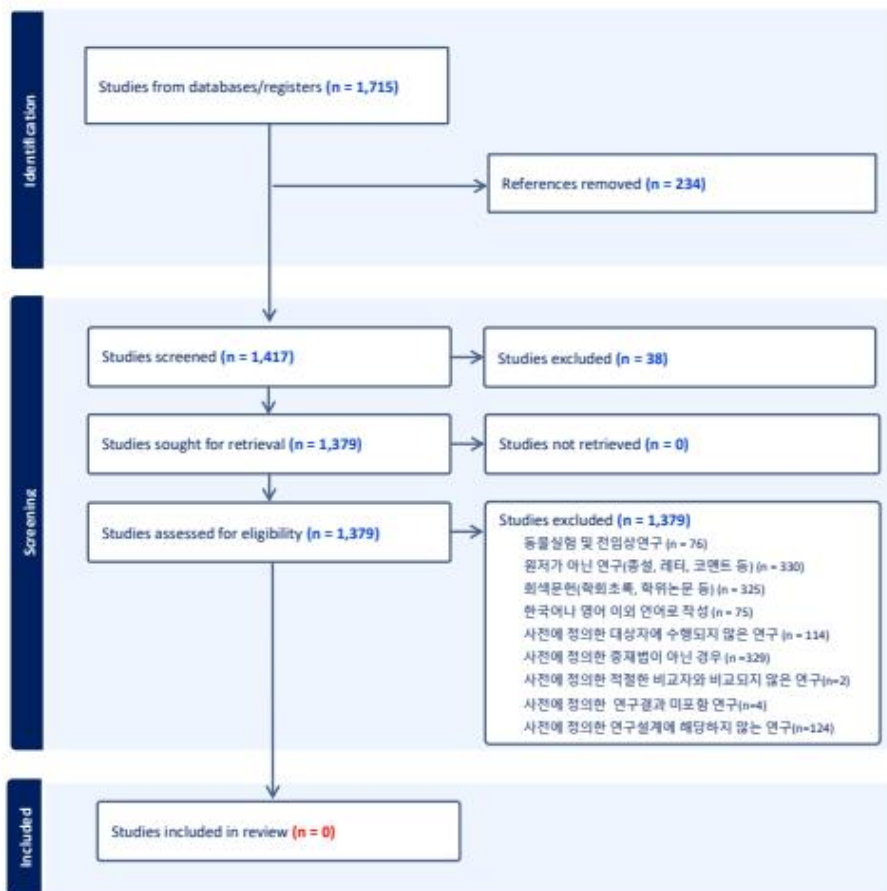


그림 3.1 문헌선정 흐름도

1.2 선택문헌 특성

기 평가 이후 추가 선택문헌은 0편으로, 동 평가에서는 기 평가때 포함된 문헌 6편에 대해 다시 재검토하였다. 최종 선택한 무작위배정비교임상연구(RCT)는 총 6편으로 포함된 연구에서의 총 대상자수는 405명(중재군 211명, 대조군 194명)이었다. 출판연도별로 보면 2000년부터 소규모 RCT가 꾸준히 출판되었으며, 이후 2013년에 대규모 다기관 RCT 연구 2편이 발표되었다. 연구장소는 독일, 프랑스, 영국 등 대부분 유럽이며, 1편의 연구만이(Hassanein et al., 2007) 미국에서 진행되었다. 다만, 국내 연구는 확인되지 않았다. 연구기관을 보면, 다기관 연구가 5편이고, 단일기관 연구가 1편이었다. 적응증별로 살펴보면, ACLF를 대상으로 한 연구가 5편(Bañares et al., 2013; Hassanein et al., 2007; Heemann et al., 2002; Mitzner et al., 2000; Sen et al., 2004), ALF를 대상으로 한 연구가 1편(Saliba et al., 2013)이었다. 선택문헌의 일반적 특성(표 3.1), 대상자 특성(표 3.2), 중재 특성(표 3.3)은 다음의 표에 구체적으로 제시하였다.

표 3.1 선택문헌의 특성

연번	연구 유형	1저자	출판 연도	연구국가	연구기관 (n)	연구대상자	N (I/C)	중재법	비교중재법	추적관찰기간	연구비 출처
1	RCT	Bañares	2013	유럽	다기관(19)	ACLF	179 (90/89)	MARS + SMT	SMT	28일, 90일	Academic, industry
2	RCT	Saliba	2013	프랑스	다기관(16)	ALF	102 (53/49)	MARS + SMT	SMT	180일	Academic
3	RCT	Hassanein	2007	미국	다기관(8)	ACLF	70 (39/31)	MARS + SMT	SMT	5일, 180일	Industry
4	RCT	Sen	2004	영국	단일기관	ACLF	18 (9/9)	MARS + SMT	SMT	In-hospital, 90일	Academic, industry
5	RCT	Heemann	2002	독일	다기관(2)	ACLF	23 (12/11)	MARS + SMT	SMT	30일, 180일	Academic, industry
6	RCT	Mitzner	2000	독일	다기관(2)	ACLF	13 (8/5)	MARS + SMT	SMT	30일	Academic, industry

ACLF, Acute-on-Chronic Liver Failure; ALF, Acute Liver Failure; C, Control; MARS, Molecular Adsorbent Recirculating System; I, Intervention; SMT, Standard Medical Therapy; RCT, Randomized Controlled Trial

표 3.2 대상자 특성

연번	1저자	출판연도	연구대상자	간부전의 원인	N	(I/C)	나이(mean)	M/F (%)	MELD score (mean)	CTP score (mean)
1	Bañares	2013	ACLF	알코올성 간질환, 바이러스성 간염(HBV/HCV), 약물 독성 등	179	(90/89)	I 51.8, C 50.0	68.7/31.3	I 25.6, C 24.1	I 10.8, C 10.9
2	Saliba	2013	ALF	파라세타몰(paracetamol), 바이러스성 간염, 자가면역질환, 약물, 버섯 독성 등	102	(53/49)	I 40.1, C 40.8	43.1/56.9	I 37.6, C 38.0	-
3	Hassanein	2007	ACLF : Hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis	중증 간경변증 ※ 간경변증의 원인 간질환: 알코올성 간질환, 바이러스성 간염(HBV/HCV), 특발성 간경변증, 자가면역성 간염/원발성 경화쓸개관염, 약물 유발 간경변증	70	(39/31)	I 49*, C 56*	55.7/44.3	I 33, C 28	I 13, C 12
4	Sen	2004	ACLF	알코올성 간질환, C형 간염	18	(9/9)	I 45, C 44	72.2/27.8	I 16.5, C 19.4	I 13, C 12
5	Heemann	2002	ACLF : Cirrhosis with superimposed acute liver injury	알코올성 간질환, C형 간염	23	(12/11)	I 48, C 57	56.5/43.5	-	I 11.5*, C 12*
6	Mitzner	2000	ACLF : Cirrhosis with type I hepatorenal syndrome	알코올성 간질환, 만성 C형 간염, 만성 B형 간염, 원발성담즙간경변증, 이차성담즙간경변증	13	(8/5)	I 49.6, C 43.8	38.5/61.5	-	I 12.5, C 12.2

ACLF, Acute-on-Chronic Liver Failure; ALF, Acute Liver Failure; C, Control; I, Intervention; CTP, Child-Turcotte-Pugh score; HBV, Hepatitis B Virus; HCV, Hepatitis C Virus; MELD, Model for End-stage Liver Disease

*, median값

표 3.3 중재 특성

연번	1저자	출판연도	중재법	비교중재법	중재 내용	비고
1	Bañares	2013	MARS + SMT	SMT	- 간헐적 치료(6-8h/1회) - 첫 4일 동안 1-4회 시행, 이후 3회/주 시행(지속적 향상* 또는 21일 동안 최대 10회까지 적용)	* 지속적 향상 : ① 혈청 크리아티닌 < 1.5 mg/dL, ② 간성뇌증 등급 1단계 하향, ③ MARS 치료 없이도 혈청 빌리루빈 수치가 연속 2일 동안 안정된 경우(기준값의 20% 이상 감소)
2	Saliba	2013	MARS + SMT	SMT	- 간헐적 치료(5-8h/1회) - 첫 4일 동안 4회 시행, 이후 2-3회/주 시행(이식 또는 치료에 반응*이 있을 때까지)	* 치료 반응 - 혈장 관류를 하지 않을 때, prothrombin 또는 제5혈액응고인자 30% 이상 - 최소 다음 중 1개 이상에 해당하는 경우 • 간성뇌증 grade ≤ 1 • 간성뇌증 grade가 2단계 이상 개선 • 총 빌리루빈 수치 < 300 μmol/L (17 mg/dL)
3	Hassanein	2007	MARS + SMT	SMT	- 간헐적 치료(6h/일) - 치료는 무작위할당 시점의 간성뇌증 등급이 최소 2등급 향상될 때까지 매일 시행함 또는 최대 5회까지 시행함	-
4	Sen	2004	MARS + SMT	SMT	- 간헐적 치료(8h/일) - 연구기간 7일 동안 총 4회	-
5	Heemann	2002	MARS + SMT	SMT	- 간헐적 치료(6h/일) - 최대 10회	-
6	Mitzner	2000	MARS + SMT	SMT	- 간헐적 치료(6-8h/일) - 최대 10회	* 환자 당 평균 5.25±3.62회 시행

MARS, Molecular Adsorbent Recirculating System; SMT, Standard Medical Therapy

1.3 비뚤림위험 평가결과

체외 간 지지요법[MARS 이용] 평가에 최종 선택된 무작위배정비교임상연구 6편에 대한 비뚤림위험 평가는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과 보고, 타당성을 위협하는 다른 잠재성(연구비 자원)의 7가지 평가영역에 대해 낮음/높음/불확실 세 등급으로 평가하였다. 평가영역별 비뚤림위험 그래프 및 문헌 별 평가결과 요약은 <그림 3.2>, <그림 3.3>에 제시하였다.

평가영역별 결과를 살펴보면, 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과 보고 영역은 모든 연구에서 비뚤림위험이 낮은 것으로 평가되었다. 참고로, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림 영역은 해당 연구가 눈가림이 불가능하며, 측정하는 결과들이 객관적 결과 지표이므로 눈가림이 결과평가에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되어 모든 연구에서 비뚤림위험이 낮은 것으로 평가하였다. 타당성을 위협하는 다른 잠재성에 대한 평가로 연구비 재원을 검토한 결과, 공공영역에서 연구비를 지원받은 Saliba 등(2013)의 연구 1편을 제외하고는 대부분의 연구들에서 의료기기회사로부터 연구비를 지원 받은 것으로 확인되어 비뚤림위험이 높은 것으로 평가하였다.

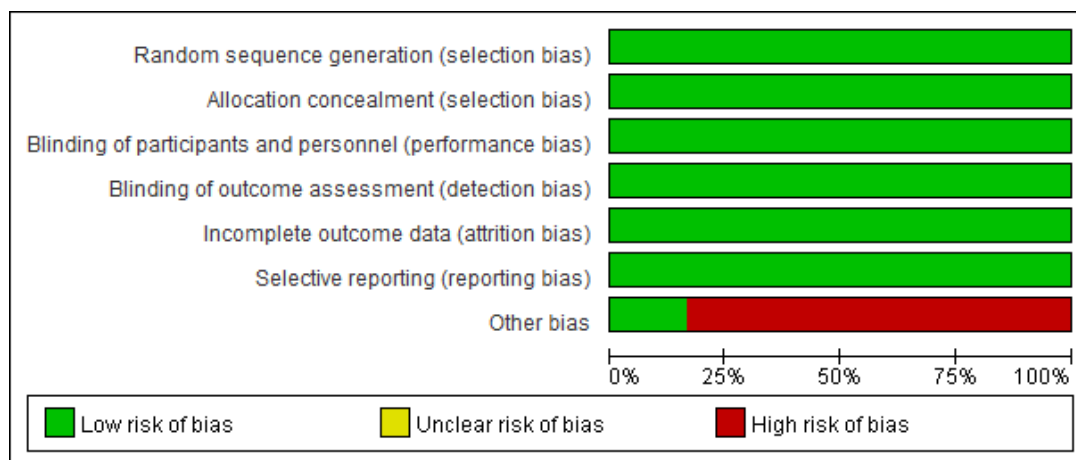


그림 3.2 비뚤림위험 그래프

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Banares 2013	+	+	+	+	+	+	-
Hassenein 2007	+	+	+	+	+	+	-
Heemann 2002	+	+	+	+	+	+	-
Mitzner 2000	+	+	+	+	+	+	-
Saliba 2013	+	+	+	+	+	+	+
Sen 2004	+	+	+	+	+	+	-

그림 3.3 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약

2. 평가결과

2.1. 안전성

체외 간 지지요법[MARS 이용]에 대한 평가는 안전성 및 효과성의 두 가지 측면으로 검토하였다. 안전성 지표로 시술 관련 합병증 및 이상반응을 검토하였으며, 효과성 지표로 사망률, 비이식 생존율, 간이식까지 생존, 간성 뇌증 관련 결과를 확인하였다.

체외 간 지지요법[MARS 이용]의 안전성은 시술 관련 합병증 및 이상반응으로 평가하였다.

2.1.1 시술 관련 합병증 및 이상반응

시술 관련 합병증 및 이상반응은 총 4편에서 보고하였다(Bañares et al., 2013; Hassanein et al., 2007; Heemann et al., 2002; Saliba et al., 2013).

출혈, 감염, 혈액응고장애 등 주요 합병증에 대해 양적 합성을 시도하고자 하였으나, 개별 연구마다 질환의 분류 및 정의가 다양하여 메타분석을 수행하지 못하였으며, 개별 연구에서 제시한 합병증 및 이상반응을 질적으로 기술하여 검토하였다.

Bañares 등(2013)의 연구에서는 중증 부작용에 대해 보고하였으며, 추적관찰한 90일 동안 MARS군과 SMT군에서 발생한 중증 부작용 발생 환자 수는 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 문헌에서 제시한 구체적인 부작용은 <표 3.4>와 같다.

표 3.4 합병증 및 이상반응-1 (Bañares et al., 2003)

지표	MARS	SMT	p값
Significant bleeding for any source	17.89% (17/95)	9.57% (9/94)	0.145
Variceal bleeding	5.26% (5/95)	5.31% (5/94)	0.892
Bacterial infection	59.3% (32/54)	49.3% (33/67)	0.273
More than on episode of bacterial infection	16.6% (9/54)	19.4% (13/67)	0.62
Bacteremia	26.3% (10/38)	22.5% (9/40)	0.695
Spontaneous Bacterial Peritonitis	23.7% (9/38)	20% (8/40)	0.694
Pneumonia	27% (10/37)	32.5% (13/40)	0.6
Urinary infection	16.2% (6/37)	28.2% (11/39)	0.21
Death related infection	31.3% (10/32)	20.5% (9/44)	0.283
Respiratory failure	9.47% (9/95)	4.44% (4/94)	0.258
Coagulopathy	4.2% (4/95)	0% (0/94)	0.132

Saliba 등(2013)의 연구에서는 MARS군과 SMT군 간의 부작용 및 중증 부작용을 비교하였으며, 모든 안전성 지표에서 두 군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않은 것으로 보고하였다. 문헌에서 제시한 구체적인 부작용은 <표 3.5>와 같다.

표 3.5 합병증 및 이상반응-2 (Saliba et al., 2003)

구분	지표	MARS (n=53)	SMT (n=49)	p값	
부작용	Neurologic disorders	79.2% (42)	71.4% (35)	0.36	
	Psychiatric disorders	56.6% (30)	49.0% (24)	0.44	
	Respiratory disorders	30.2% (16)	24.5% (12)	0.52	
	Renal disorders	75.5% (40)	85.7% (42)	0.195	
	Pancreatitis	11.3% (6)	4.1% (2)	0.27	
	Bleeding manifestations	28.3% (15)	34.7% (17)	0.49	
	Gastrointestinal bleeding	9.4% (5)	10.2% (5)	1.00	
	Disseminated intravascular coagulation	5.7% (3)	4.1% (2)	1.00	
	Abdominal bleeding	9.4% (5)	10.2% (5)	1.00	
	Other	7.5% (4)	12.2% (6)	0.51	
	Thrombotic events	13.2% (7)	4.1% (2)	0.165	
	Vascular graft thrombosis	1.9% (1)	2.0% (1)	1.00	
	Thrombotic microangiopathy	3.8% (2)	2.0% (1)	1.00	
	Catheter-related venous thrombosis	3.8% (2)	0% (0)	0.50	
	Phlebitis of the legs	3.8% (2)	0% (0)	0.50	
	Hematologic disorders				
	Anemia	84.9% (45)	69.4% (34)	0.062	
	Leukopenia	1.9% (1)	6.1% (3)	0.35	
	Thrombopenia	66.0% (35)	55.1% (27)	0.26	
	Acute graft rejection	17% (9)	20.4% (10)	0.66	
	Infections				
	Bacterial	47.2% (25)	36.7% (18)	0.29	
	Viral	22.6% (12)	14.3% (7)	0.28	
	Fungal	13.2% (7)	2.0% (1)	0.062	
	Invasive candidemia	7.5% (4)	0% (0)	0.123	
	Invasive aspergillosis	5.7% (3)	2.0% (1)	0.62	
	중증 부작용	Life-threatening SAE	32.1% (17)	28.6% (14)	NS
		SAE that requires hospitalization	79.2% (42)	85.7% (42)	NS
SAE that leads to neurologic sequelae		3.8% (2)	4.1% (2)	NS	
Surgery		3.8% (2)	6.1% (3)	NS	
Infection		18.9% (10)	16.3% (8)	NS	
Cardiovascular		0% (0)	4.1% (2)	NS	
Neuropsychiatric		13.2% (7)	12.2% (6)	NS	
Renal		13.2% (7)	4.1% (2)	NS	
Respiratory		15.1% (8)	20.4% (10)	NS	
Thrombosis		3.8% (2)	4.1% (2)	NS	
Bleeding		13.2% (7)	8.2% (4)	NS	

MARS, Molecular Adsorbents Recirculating System; NS, Not Significant; SAE, Serious Adverse Events; SMT, Standard Medical Treatment

Hassanein 등(2007)의 연구에서는 MARS군과 SMT군에서 발생한 중증 부작용을 연구기간 1-5일, 6-10일, 11-180일로 구분하여 비교하였다. 연구기간 1-5일 사이에 발생한 중증 부작용은 MARS군에서 51%

(20/39), SMT군 26% (8/31)이었다. 해당 연구기간 중 MARS군에서 발생한 중증 부작용 20건 중에서 MARS 치료와 관련이 있을 것으로 판단된 중증 부작용은 총 9건으로, 위장관계 출혈 3건, 저혈압/혈역학적 불안정/쇼크 2건, 상심실성 빈맥 1건, 백혈구감소증/범혈구감소증 1건, 혈소판감소증 1건, 급성신부전 1건이 해당하였다. 이에 소위원회에서는 동 연구에서의 MARS 관련 부작용은 수용 가능한 수준이라고 결론 내렸다. 문헌에서 연구기간에 따라 제시한 구체적인 부작용은 <표 3.6>과 같다.

표 3.6 합병증 및 이상반응-3 (Hassanein et al., 2003)

지표	Day 1-5		Day 6-10		Day 11-180	
	MARS	SMT	MARS	SMT	MARS	SMT
Neurological						
Hepatic encephalopathy					2	2
Coma					1	
Brain edema					1	
Brain bleeding					1	
GI bleeding	3*		3		4	1
Gastrointestinal and hepatic						
Nausea, vomiting					1	2
Progressive jaundice					1	1
Progressive ascites						2
Liver transplant rejection						1
Liver failure/decompression	1			1	3	6
Cardiovascular						
Hypotension/hemodynamic instability/shock	3 (2*)	2			3	
Supraventricular tachycardia	1					
Atrial fibrillation					1	
Cardiac arrest		1				1
Respiratory						
Pulmonary bleeding				1		
Pulmonary infection/pneumonia					1	1
Aspiration					1	
Respiratory failure	1			1		1
Hematologic						
Leukopenia/pancytopenia	1*					
Thrombocytopenia	2*					
Renal						
Progressive renal dysfunction					1	
Acute renal failure	1*	1	2			1
Hepatorenal syndrome			1			
Systemic						
Multi organ failure/sepsis other than septic shock	1	4	1		8	5

지표	Day 1-5		Day 6-10		Day 11-180	
	MARS	SMT	MARS	SMT	MARS	SMT
Catheter related						
Arterial mispuncture/bleeding hypotension	3					
External bleeding/Hematoma from Catheter insertion	2					
Retroperitoneal bleeding from accidental femoral arterial slicing	1					
전체 SAE	20 (51%)	8 (26%)	7 (21%)	3 (12%)	29 (97%)	24 (100%)
MARS 관련 SAE	9		0		0	

MARS, Molecular Adsorbents Recirculating System; SAE, Serious Adverse Events; SMT, Standard Medical Treatment

* Possibly related to MARS

Heemann 등(2002)의 연구에서는 MARS군과 SMT군에서의 부작용을 검토하였다. 다만, SMT군에서는 전체 환자 11명 중에서 혈액여과투석(hemofiltration)을 시행했던 환자 4명에서 발생한 부작용에 대해 부분적으로 제시하였다. 부작용 검토 결과, 동 연구에서는 MARS 관련 부작용은 수용 가능한 수준이라고 결론 내렸다. 문헌에서 연구기간에 따라 제시한 구체적인 부작용은 <표 3.7>과 같다.

표 3.7 합병증 및 이상반응-4 (Heemann et al., 2002)

지표	MARS (n=12)	SMT (n=4)
Deterioration in clinical condition	1	0
Anemia	6	3
Hemorrhage	1	1
Hypotension	0	2
Coagulopathy	3	0
Disorientation during treatment	1	0
Dyspnea	1	0
Arterial puncture related to catheter; resolved	1	0
Fever/sepsis possibly related to catheter	2	0
Paraesthesia	1	0
치료로 인한 전체 부작용 발생 건수	17건 (환자 12명에서 MARS 총 91회 시행)	6건 (환자 4명에서 혈액여과투석 총 11회 시행)

MARS, Molecular Adsorbents Recirculating System; SMT, Standard Medical Treatment

2.2. 효과성

체외 간 지지요법[MARS 이용]의 효과성은 사망률(단기/장기), 비이식 생존율, 간이식까지 생존, 간성 뇌증으로 평가하였다.

2.2.1 사망률

사망률은 총 사망률(all-cause mortality)을 의미하며, 모든 원인에 의한 사망을 포함하였다. 다만, Bañares 등(2013)의 연구에서는 총 사망률이 아닌 비이식 생존율만을 보고하였으나, 해당 연구의 선택배제 기준 상 모집 과정 중에 간이식을 시행한 환자(early transplantation)는 연구대상자에서 제외하였으며, 실제 간이식 시행률도 MARS군 2.2% (2/90명), SMT군 3.4% (8/89명)으로 적어, 전체 MARS 치료 관련 사망률 결과 합성에 해당 결과를 포함하였다.

사망률은 30일을 기준으로 하여 30일 이전에 발생한 사망을 단기 사망률로, 30일 이후 발생한 사망을 장기 사망률로 구분하여 평가하였다.

2.2.1.1 단기 사망률

단기 사망률을 보고한 연구는 총 4편으로, ACLF 환자 대상 연구가 4편(Bañares et al., 2013; Heemann et al., 2002; Mitzner et al., 2000; Sen et al., 2004)이었으며, ALF 환자 대상 연구에서는 단기 사망률에 대해 보고하지 않았다.

단기 사망률에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며(RR 0.85; 95% CI 0.62, 1.16), 포함된 연구 간 이질성은 낮았다($I^2=15\%$).

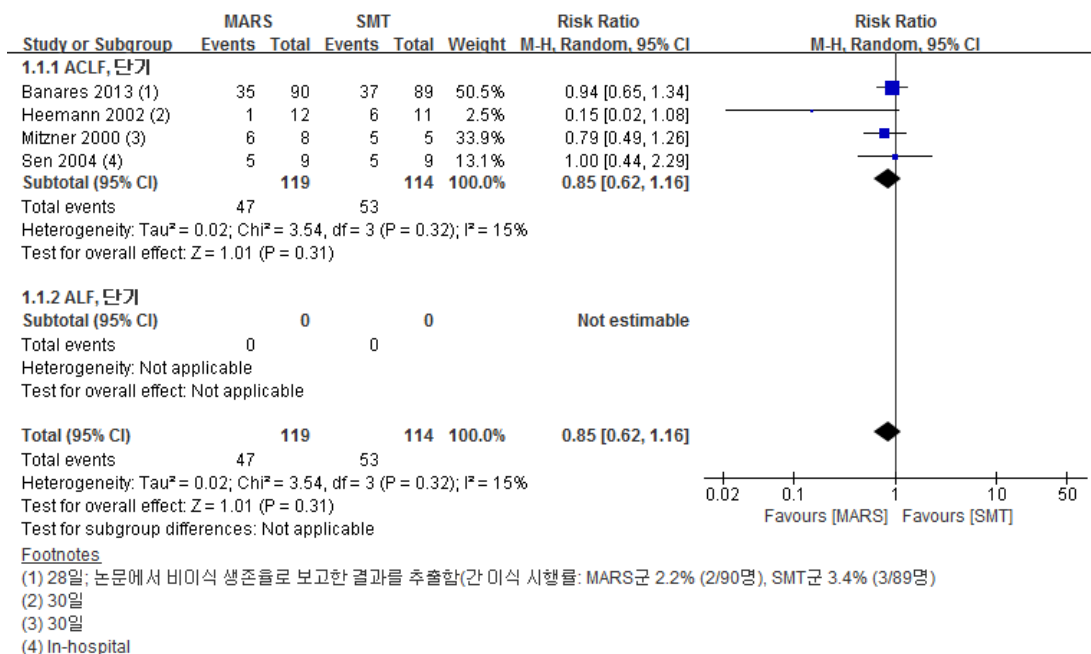


그림 3.4 Forest plot: 단기 사망률(MARS vs. SMT)

2.2.1.2 장기 사망률

장기 사망률을 보고한 연구는 총 5편으로, ACLF 환자 대상 연구가 4편(Bañares et al., 2013; Hassanein et al., 2007; Heemann et al., 2002; Sen et al., 2004), ALF 환자 대상 연구가 1편(Saliba et al., 2013)이었다.

장기 사망률에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며(RR 0.89; 95% CI 0.74, 1.08), 연구 간 이질성은 낮았다($I^2=0\%$).

질환의 유형에 따른 하위군 분석결과, ACLF 환자군(RR 0.91; 95% CI 0.75, 1.11)과 ALF 환자군(RR 0.62; 95% CI 0.28, 1.38) 모두에서 장기 사망률은 MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

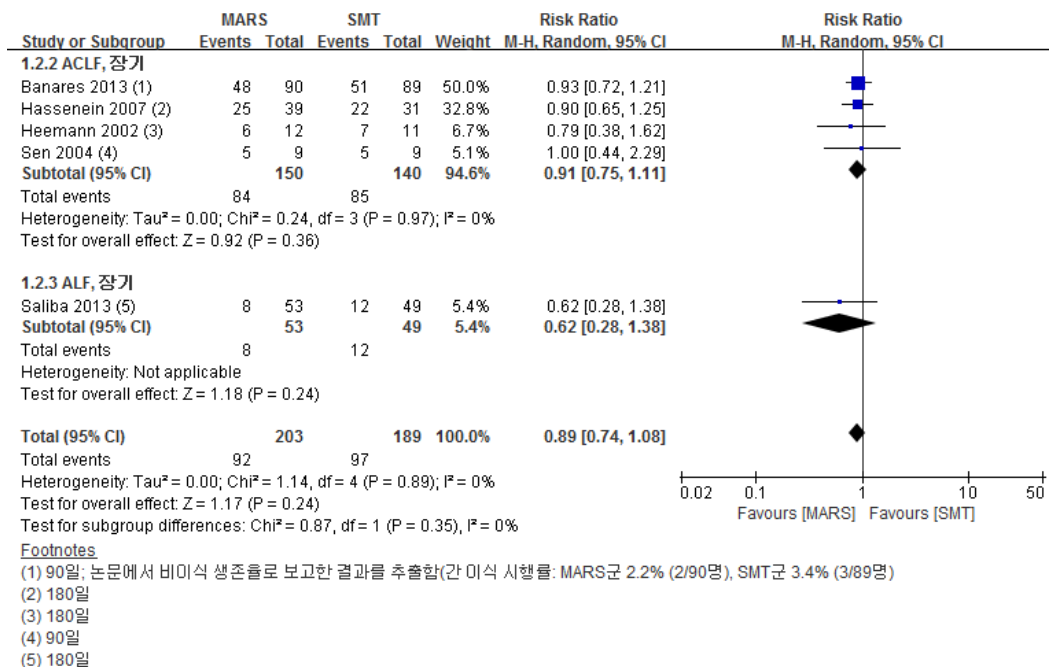
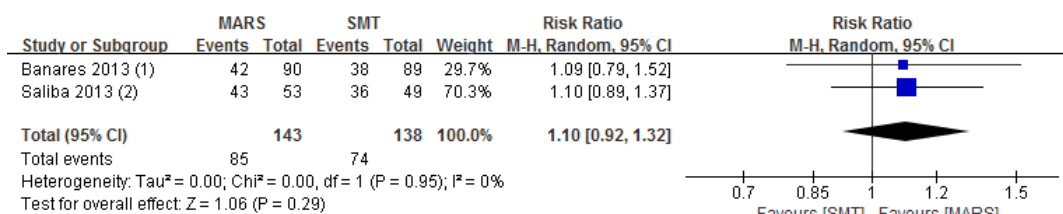


그림 3.5 Forest plot: 장기 사망률(MARS vs. SMT)

2.2.2 비이식 생존율

비이식 생존율(transplantation-free survival)을 보고한 연구는 총 2편으로, ACLF 환자 대상 연구가 1편(Bañares et al., 2013), ALF 환자 대상 연구가 1편(Saliba et al., 2013)이었다.

비이식 생존율에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며(RR 1.10; 95% CI 0.92, 1.32), 연구 간 이질성은 낮았다($I^2=0\%$).



Footnotes

- (1) 90일
- (2) 180일

그림 3.6 Forest plot : 비이식 생존율(MARS vs. SMT)

2.2.3 간이식까지 생존

간이식까지 생존(bridging to liver transplantation) 관련 결과를 보고한 연구는 확인되지 않았다.

2.2.4 간성뇌증

간성 뇌증(hepatic encephalopathy) 관련 결과는 측정도구 및 간성 뇌증 향상에 대한 정의 및 보고방식이 문헌별로 다양하였다(표 3.8). 이에 간성 뇌증 관련 결과는 ‘간성 뇌증이 향상되지 않은 환자’, 즉 간성 뇌증 등급의 변화가 없거나 또는 악화된 환자라고 조작적으로 정의하였다. 따라서, 문헌에서 간성 뇌증이 향상된 환자로 보고한 경우에는 결과값을 변환하여 적용하였다.

표 3.8 간성 뇌증 측정도구 및 향상에 대한 정의

1저자 (연도)	대상	대상자 모집 시 간성 뇌증 등급	간성 뇌증 측정도구	간성 뇌증 향상에 대한 정의	측정 시점
Bañares (2013)	ACLF	Grade 2 이상인 환자만 모집함	West Haven Criteria	the proportion of patients with a marked reduction of the degree of HE (from grade II-IV to grade 0-I)	28일
Hassanein (2007)	ACLF	- Grade 3: I 20명, C 19명 - Grade 4: I 19명, C 12명	Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm	the number of HE assessments with at least 2 grades improvement in HE from baseline	5일
Sen (2004)	ACLF	- Grade 1: I 1명, C 2명 - Grade 2: I 4명, C 4명 - Grade 3-4: I 4명, C 3명	West Haven Criteria	Patients without improvement of encephalopathy (defined as reduction by ≥ 1 grade) over the 7-day period	7일
Heemann (2002)	ACLF	- I : 중위값 1 (범위 0-3) - C : 중위값 1 (범위 0-2)	West Haven Criteria	Worsening of hepatic encephalopathy (Stage 4)	30일

ACLF, Acute-on-Chronic Liver Failure; HE, Hepatic Encephalopathy

간성 뇌증 관련 결과를 보고한 연구는 ACLF 환자 대상 연구 4편(Bañares et al., 2013; Hassanein et al., 2007; Heemann et al., 2002; Sen et al., 2004)이었으며, ALF 환자 대상 연구에서는 간성 뇌증 향상 관련 결과를 보고하지 않았다.

간성 뇌증에 대한 메타분석 결과, MARS군이 SMT군에 비해 간성 뇌증 등급이 개선된 환자가 유의하게 많았고(RR 0.60; 95% CI 0.41, 0.86), 연구 간 이질성은 낮았다($I^2=0\%$).

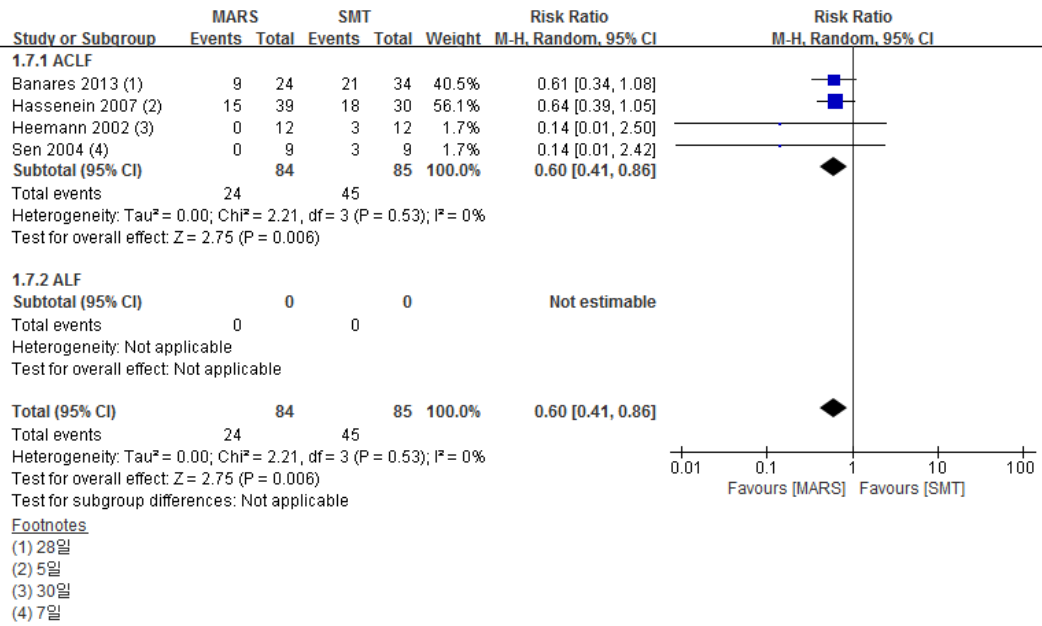


그림 3.7 Forest plot : 간성 뇌증(MARS vs. SMT)

2.3. 근거수준 평가

기 평가 당시의 결과변수 중요도 및 GRADE 근거수준 결과는 <표 3.9>와 같다.

표 3.9 근거요약표(evidence profile)

문헌수	연구 유형	질 평가					결과 요약				중요도
		비뿔림위험	비일관성	비직접성	비정밀성	출판 비뿔림	중재군	대조군	상대 효과 (95% CI)	근거수준	
Mortality - 단기											
4	RCT	not serious	not serious	not serious	serious a	none	47/119 (39.5%)	53/114 (46.5%)	RR 0.85 (0.62 to 1.16)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Mortality - 장기											
5	RCT	not serious	not serious	serious b	serious a	none	92/203 (45.3%)	97/189 (51.3%)	RR 0.89 (0.74 to 1.08)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
비이식 생존율											
2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious a	none	85/143 (59.4%)	74/138 (53.6%)	RR 1.10 (0.92 to 1.32)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
간성 뇌증											
4	RCT	not serious	not serious	not serious	serious c	none	24/84 (28.6%)	45/85 (52.9%)	RR 0.60 (0.41 to 0.86)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
시술 관련 합병증 및 이상반응											
4	RCT	not serious	not serious	not serious	serious d	serious e	RCT 연구 4편 모두에서 시술 관련 합병증 및 이상반응 관련 개별 지표에서 모두 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없다고 보고됨			⊕⊕○○ LOW	NOT IMPORTANT

CI, Confidence Interval; RCT, Randomized Controlled Trial; RR, Risk Ratio

a. 효과의 신뢰구간이 치료효과 없음의 기준(RR=1)을 포함하고 있어 1등급 낮춤

b. 결과 측정시점이 90일 또는 180일로, 해당 중재의 직접적 효과라고 보기 어려워서 1등급 낮춤

c. 대상자수가 300명 미만으로 최적 표본수(optimal information size)를 충족하지 못하여 1등급 낮춤

d. 시술 관련 합병증 및 이상반응을 보고한 RCT 연구 4편에 포함된 대상자수는 405명이며, 모든 개별 지표에서 두 군 간 유의한 차이가 없는 것으로 보고되어 1등급 낮춤

e. 연구별 보고하고 있는 안전성 결과 지표가 다양하며, 부정적 결과에 대해 보고하지 않았을 것에 대한 우려가 존재하여 1등급 낮춤

1. 평가결과 요약

체외 간 지지요법[MARS 이용]은 간부전 환자를 대상으로 MARS (Molecular Absorbents Recirculating System)를 이용하여 간 기능이 자연 회복되거나, 이식이 가능할 때까지 환자의 상태를 호전 혹은 유지시키고자 시행하는 기술이다.

해당 기술은 건강보험심사평가원의 의뢰로 2019년 재평가를 시행한 이력이 있고, 재평가 시행 후 심평원에서는 해당 의료기술에 대해 선별급여 90% 유지, 평가주기 5년으로 결정하였다(보건복지부 고시 제 2021-157호, 시행일 2021.06.01.). 이후 선별급여 적합성 평가주기(5년)를 고려하여 2022년 내부모니터링을 통해 재발굴되었고, 2022년 제11차 의료기술재평가위원회(2022.11.11.)에서 기 평가 이후 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거검토 확인이 필요한 평가안건으로 심의되었다. 그러므로 본 평가에서는 전문적·심층적 검토를 통해 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고 적합성 평가의 근거 제공을 위하여 평가 업데이트를 수행하였다.

체외 간 지지요법[MARS 이용]의 최신 근거를 평가하기 위하여 2019년 한국보건의료연구원에서 수행한 「체외 간 지지요법[MARS 이용]」의 체계적 문헌고찰에 대한 업데이트를 수행하였다. 핵심질문 및 방법은 의료기술재평가위원회의 승인을 받아 기존 평가(2019) 방법을 그대로 적용하였다. 검색기간은 기 평가 검색일을 기준으로 2019년 1월 1일부터 2023년 8월 9일까지 발표된 문헌을 검색하여 중복배제된 1,417편의 문헌을 검토하였으나 조건에 부합하는 문헌이 없어 최종적으로 선택된 문헌은 없었다.

이에 본 평가에서 최종 선택된 문헌이 없으므로 기 평가(2019)의 최종 선택문헌(국의 6편)을 검토하였다. 평가에 최종 선택된 문헌은 MARS 치료군과 표준치료군을 비교한 무작위배정비교임상연구(RCT) 6편으로, 포함된 연구대상자 수는 405명이었다. 적응증별로 살펴보면, 만성 간질환에서의 급성간부전(Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF)를 대상으로 한 연구가 5편, 급성 간부전(Acute Liver Failure, ALF)를 대상으로 한 연구가 1편으로 질환의 유형에 따른 하위군 분석 결과를 함께 제시하였다.

1.1 안전성

체외 간 지지요법[MARS 이용]의 안전성은 시술 관련 합병증 및 이상반응으로 평가하였다. 연구마다 제시하고 있는 안전성 지표의 분류 및 보고형식이 다양하여 양적 합성이 불가능하였으며, 개별 연구에서 제시한 것을 질적으로 기술하였다.

시술 관련 합병증 및 이상반응을 보고한 연구는 총 4편으로, 부작용 및 중증 부작용 관련 지표에 있어 MARS군

과 표준치료법(standard medical treatment, SMT)군 간 통계적 유의성을 제시한 연구 2편에서 모든 안전성 지표에 대해 두 군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않은 것으로 보고하였다(Bañares et al., 2013; Saliba et al., 2013). 또한, 다른 2편의 연구(Hassanein et al., 2007; Heemann et al., 2002)에서도 통계적 유의성은 제시하지 않았으나, 소위원회에서는 MARS 관련 부작용에 대해 검토한 결과 수용 가능한 수준이라고 평가하였다.

1.2 효과성

체외 간 지지요법[MARS 이용]의 효과성은 사망률(단기/장기), 비이식 생존율, 간이식까지 생존, 간성 뇌증으로 평가하였다.

단기 사망률을 보고한 연구는 총 4편으로, 모두 ACLF 환자 대상 연구이었다. 메타분석 결과, 단기 사망률에 있어 MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다(risk ratio, RR 0.85; 95% confidence interval, CI 0.62, 1.16; $I^2=15\%$).

장기 사망률을 보고한 연구는 총 5편으로, ACLF 환자 대상 연구가 4편, ALF 환자 대상 연구가 1편이었다. 장기 사망률에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다(RR 0.89; 95% CI 0.74, 1.08; $I^2=0\%$).

비이식 생존율(transplantation-free survival)을 보고한 연구는 총 2편으로, ACLF 환자 대상 연구가 1편, ALF 환자 대상 연구가 1편이었다. 비이식 생존율에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다(RR 1.10; 95% CI 0.92, 1.32; $I^2=0\%$).

간이식까지 생존(bridging to liver transplantation) 관련 결과를 보고한 연구는 확인되지 않았다.

간성 뇌증(hepatic encephalopathy) 관련 결과를 보고한 연구는 총 4편으로 모두 ACLF 환자 대상 연구로, ALF 환자 대상 연구에서는 간성 뇌증 향상 관련 결과를 보고하지 않았다. 간성 뇌증에 대한 메타분석 결과, MARS군이 SMT군에 비해 간성 뇌증 등급이 개선된 환자가 유의하게 많았고(RR 0.60; 95% CI 0.41, 0.86), 포함된 연구 간 이질성은 낮았다($I^2=0\%$).

2. 결론

체외 간 지지요법[MARS 이용] 소위원회에서는 간부전 환자를 대상으로 시행되는 체외 간 지지요법[MARS 이용]의 안전성 및 효과성 결과를 다음과 같이 제시하였다.

체외 간 지지요법[MARS 이용]에 대하여 기 평가 당시에는 다음과 같은 결론을 제시한 바 있다. 안전성은 수용 가능한 수준이며, 표준치료법과 비교 시 사망률 감소 등에 있어 효과의 차이는 없으나, 간성 뇌증 개선에 있어 제한적으로 효과가 있는 기술로, 안전성 및 효과성에 대한 현재의 문헌적 근거는 부족한 상황인 것은 하나, 간부전 환자에게 치료를 위한 옵션을 제공하는 측면에서 임상적 의의가 있어 체외 간 지지요법[MARS 이용]을 권고함(권고등급 I-b)으로 심의하였다.

소위원회에서는 기 평가 이후 표준치료법 수준의 변화가 없다는 점, 그리고 급성간질환의 경우 중증도가

높고, 다른 간질환에 비해 발생 빈도가 낮아 전향적 무작위배정비교임상시험 수행이 어려우므로 단기간 내 추가적 근거 확보가 쉽지 않다는 점 등을 고려할 때 기 평가의 안전성·효과성 근거에 따른 평가의견을 유지하는 것이 타당하다는 의견이었다. 그리고 동 기술 이용의 편익은 명확하지 않으나 간이식 외에 간의 기능을 지지하는 대체기술이 없으므로 특수한 상황에 활용을 고려할 수 있다는 의견을 제시하였다.

2024년 제1차 의료기술재평가위원회(2024.1.12.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “체외 간 지지요법[MARS 이용]”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 간 이식 외에 간의 기능을 지지하는 대체기술이 없으므로 간부전 환자의 특수한 상황에서 체외간 지지요법[MARS 이용]을 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다(권고등급: 조건부 권고함).



1. 권준혁, 이석구, 박정극, 이두훈, 이지현. 인공간 시스템의 현황. 대한이식학회지. 2011;25(1):15-21.
2. 김동준. 만성 간질환에서의 급성 장기부전. 대한내과학회지. 2017;92(2):118-23.
3. 김석현. Management of Acute on Chronic Liver Failure. 한국간담췌외과학회 학술대회지. 2014(4):339-50.
4. 배시현. 급성 간부전의 고찰. 대한간학회지. 2011;17(3s):283-90.
5. 양병근, 유제성, 주영선, 정성필, 이한식. 증례 : Acetaminophen 중독에 의한 급성 간 부전 환자에서 Molecular Adsorbents Recirculating System을 이용한 치험 1례. 대한임상독성학회지. 2014;12(1):31-4.
6. 왕희정, 김명옥. 무세포 인공 간 보조장치(MARS)의 초기 임상경험. 대한간학회지. 2000;6(4):421-4.
7. 임영석. 급성 간부전: 원인, 예후, 치료. 대한간학회지. 2010;16(1):5-18.
8. Alshamsi F, Alshammari K, Belley-Cote E, Dionne J, Albrahim T, Albudoor B, et al. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Intensive Care Medicine. 2020;46(1):1-16.
9. Aron J, Agarwal B, Davenport A. Extracorporeal support for patients with acute and acute on chronic liver failure. Expert Review of Medical Devices. 2016;13(4):367-80.
10. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. Hepatology. 2013;57(3):1153-62.
11. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. The Lancet. 2010;376(9736):190-201.
12. Busuttill RW, Klintmalm GB. Transplantation of the Liver E-Book: Elsevier Health Sciences; 2014.
13. Carpentier B, Gautier A, Legallais C. Artificial and bioartificial liver devices: present and future. Gut. 2009;58(12):1690-702.
14. Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Cho SH, Yang JM, Han JY, et al. Preconditioning by extracorporeal liver support (MARS) of patients with cirrhosis and severe liver failure evaluated for living donor liver transplantation - a pilot study. Liver International 2005;25(4):740-5.
15. García Martínez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? Annals of Intensive Care. 2018;8(1):109.
16. Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. Journal of Hepatology. 2012;57(2):288-96.
17. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, Jr., McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. Hepatology. 2007;46(6):1853-62.
18. He GL, Feng L, Duan CY, Hu X, Zhou CJ, Cheng Y, et al. Meta-analysis of survival with the molecular adsorbent recirculating system for liver failure. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015;8(10):17046-54.

19. Heemann U, Treichel U, Looock J, Philipp T, Gerken G, Malago M, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):949-58.
20. Jalan R, Sen S, Williams R. Prospects for extracorporeal liver support. *Gut*. 2004;53(6):890-8.
21. Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KL. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004;10(9):1099-106.
22. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA*. 2003;289(2):217-22.
23. Kim TY, Eom JH, Kim DJ. Definition and Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure: Western and Eastern Perspectives. *대한간학회 춘계 Single Topic Symposium*. 2015;2015(1):3-13.
24. Kobashi-Margain RA, Gavilanes-Espinar JG, Gutierrez-Grobe Y, Gutierrez-Jimenez AA, Chavez-Tapia N, Ponciano-Rodriguez G, et al. Albumin dialysis with molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the treatment of hepatic encephalopathy in liver failure. *Annals of Hepatology*. 2011;10 Suppl 2:S70-6.
25. Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(1):CD003628.
26. Mendizabal M, Silva MO. Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(4):1523-31.
27. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver transplantation*. 2000;6(3):277-86.
28. NICE. Interventional procedures guidance [IPG316]. Extracorporeal albumin dialysis for acute liver failure. 2009. Available from URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/IPG316>
29. Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159(8):522-31.
30. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatology International*. 2014;8(4):453-71.
31. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, Cheshire LM, Hodges SJ, Williams R, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver transplantation*. 2004;10(9):1109-19.
32. Stange J, Mitzner S, Ramlow W, Gliesche T, Hickstein H, Schmidt R. A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *ASAIO Journal*. 1993;39(3):M621-5.
33. Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *The British Journal of Surgery*. 2011;98(5):623-31.
34. Tsiptotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2015;22(5):382-90.
35. Vaid A, Chweich H, Balk EM, et al. Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: a meta-analysis. *ASAIO Journal*. 2012;58(1):51-9.
36. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver* 2013;33(1):40-52.
37. Zheng Z, Li X, Li Z, Ma X. Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic hepatic failure: A meta-analysis and meta-regression. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;6(4):929-36.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 「체외 간 지지요법[MARS 이용]」의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2022년 제11차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 11월 11일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2024년 제1차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회 분과(서면)

- 회의일시: 2023년 12월 22~27일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 1월 12일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

「체외 간 지지요법[MARS]」 소위원회는 기 평가시 소위원회 구성을 바탕으로 일부 조정하였고 소화기내과 3인, 신장내과 1인, 외과 1인, 근거기반의학 1인, 총 6인의 전문가로 구성하기로 심의되었다.

소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 8월 7일
- 회의내용: 평가계획서 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 10월 17일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 결론 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE® 1946~현재까지 (검색일: 2023.8.9.)

구분	연번	검색어	검색문헌수
대상자 (P)	1	exp Liver Failure/ or liver failure.tw	43,405
	2	(acute liver failure).tw	7,758
	3	(chronic liver failure).tw	3,159
	4	hepatic failure.tw.	9,556
	5	exp Hepatic Insufficiency/	30,422
	6	(hepatic insufficienc*).tw.	1,662
	7	liver insufficienc*.tw.	853
	8	(decompensat* adj3 liver adj3 (disease* or failure or cirrhosis)).tw.	2,148
	9	chemical induced liver injur*.tw.	56
	10	drug induced liver injur*.tw.	4,059
	11	hepatic encephalopathy.tw.	9,379
	12	exp Liver Transplantation/ or Liver Transplant*.tw.	85,078
	13	exp Liver Diseases/	628,256
	14	OR/1-13	686,953
중재기술 (I)	15	exp Liver, Artificial/ or artificial liver.tw.	1,839
	16	albumin dialysis.tw.	360
	17	liver support.tw.	1,341
	18	liver assist.tw.	221
	19	molecular adsorbent* recirculating system*.tw.	354
	20	molecular adsorbent* recycling system*.tw.	44
	21	molecular absorbent* regenerating system*.tw.	1
	22	MARS.tw.	8,112
	23	OR/15-22	10,566
P&I	24	14 AND 23	2,136
Limit filter			
연도제한	25	limit 24 to yr="2019 -Current"	275

3.1.2 Ovid-Embase : 1974 to 2023 July 06 (검색일: 2023.8.9.)

구분	연번	검색어	검색문헌수
대상자 (P)	1	exp Liver Failure/ or liver failure.tw.	101,746
	2	(acute liver failure).tw	13,281
	3	(chronic liver failure).tw	6,088
	4	hepatic failure.tw.	13,669
	5	(hepatic insufficienc*).tw.	1,978
	6	liver insufficienc*.tw.	1,152

구분	연번	검색어	검색문헌수	
중재기술 (I)	7	(decompensat* adj3 liver adj3 (disease* or failure or cirrhosis)).tw.	4,472	
	8	fulminant hepatic failure.tw.	4,531	
	9	exp toxic hepatitis/ or drug induced liver injur*.tw.	16,396	
	10	hepatic encephalopathy.tw.	16,800	
	11	exp liver Transplantation/ or liver Transplant*.tw.	150,052	
	12	OR/1-11	243,308	
	13	exp artificial liver/ or artificial liver.tw.	4,229	
	14	exp albumin dialysis/ or albumin dialysis.tw.	1,197	
	15	exp liver support/ or liver support.tw.	15,173	
	16	liver assist.tw.	309	
	17	molecular adsorbent* recirculating system*.tw.	545	
	18	molecular adsorbent* recycling system*.tw.	55	
	19	molecular absorbent* regenerating system*.tw.	1	
	20	MARS.tw.	8,677	
	21	OR/12-19	25,802	
	P&I	11 AND 20	4,170	
	Limit filter			
	연도제한	22	limit 21 to yr="2019 -Current"	1,178

3.1.3 Ovid-EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2023
(검색일: 2023.8.9.)

구분	연번	검색어	검색문헌수
대상자 (P)	1	exp Liver Failure/ or liver failure.tw.	2,597
	2	(acute liver failure).tw	222
	3	(chronic liver failure).tw	394
	4	exp Hepatic Insufficiency/	1,409
	5	(hepatic insufficienc*).tw.	140
	6	(decompensat* adj3 liver adj3 (disease* or failure or cirrhosis)).tw.	288
	7	chemical induced liver injur*.tw.	0
	8	drug induced liver injur*.tw.	200
	9	hepatic encephalopathy.tw.	1,630
	10	exp Liver Diseases/	20,262
	11	exp Liver Transplantation/ or Liver Transplant*.tw.	4,817
	12	OR/1-11	25,911
중재기술 (I)	13	exp Liver, Artificial/ or artificial liver.tw.	91
	14	albumin dialysis.tw.	54
	15	liver support.tw.	114
	16	liver assist.tw.	26
	17	molecular adsorbent* recirculating system*.tw.	45
	18	molecular adsorbent* recycling system*.tw.	5
	19	molecular absorbent* regenerating system*.tw.	0

구분	연번	검색어	검색문헌수
	20	MARS.tw.	504
	21	OR/13-20	659
P&I	22	12 AND 21	176
Limit filter			
연도제한	23	limit 22 to yr="2019 -Current"	28

3.2 국내 데이터베이스

(검색일: 2023. 8.9.)

데이터베이스	연번	검색어	문헌수	비고
KoreaMed	1	(("liver failure"[ALL]) OR ("hepatic insufficiency"[ALL]) OR ("liver transplantation"[ALL])) AND (("artificial liver"[ALL]) OR ("albumin dialysis"[ALL]) OR ("liver support"[ALL]) OR ("liver assist"[ALL]))	20	
	2	("molecular adsorbent recirculating system"[ALL]) OR ("molecular adsorbent recycling system"[ALL]) OR ("molecular adsorbent regenerating system"[ALL])	7	Advanced search
	3	(("liver"[ALL]) OR ("hepatic"[ALL])) AND ("MARS"[ALL])	7	
한국의학논문 데이터베이스 (KMbase)	1	artificial liver	2	
	2	liver artificial	0	
	3	albumin dialysis	0	
	4	liver support	4	
	5	liver assist	0	Advanced search
	6	molecular adsorbent recirculating system	3	검색필드: 전체 발행연도
	7	molecular adsorbent recycling system	0	2019-2024 국내발표논문
	8	molecular adsorbent regenerating system	0	
	9	liver AND MARS	6	
	10	체외 간 OR 인공 간	3	
	11	체외간 OR 인공간	0	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	liver <AND>artificial liver	35	
	2	liver <AND>albumin dialysis	2	
	3	liver support <OR> liver assist	54	
	4	molecular adsorbent recirculating system	3	상세검색
	5	molecular adsorbent recycling system	0	검색범위: 전체 발행연도
	6	molecular adsorbent regenerating system	0	2019-2024
	7	liver <AND> MARS	10	주제분류: 의약학
	8	hepatic <AND> MARS	5	국내학술논문
	9	체외 간 AND 인공 간	73	

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가(RoB)

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
Adequate sequence generation (무작위 배정순서 생성)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Allocation concealment (배정순서 은폐)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Free of selective reporting (선택적 보고)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Other bias : Cointervention (그 외 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Other bias : Funding (그 외 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

4.2 자료추출 양식

연번(Ref ID)	
1저자(출판연도)	
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구수행국가* 연구설계: 연구기관: 예) 센터(병원) 연구대상자 모집기간:
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> 연구대상: 선택기준 배제기준 환자수 : 총 명 평균연령: 세 (Range:)
중재법	<ul style="list-style-type: none"> 상세 중재 내용
비교중재법 (비교중재법이 없으면 생략)	<ul style="list-style-type: none"> 비교 중재 내용
추적관찰 및 결과변수	<ul style="list-style-type: none"> 추적관찰기간 탈락률
결과분석방법	<ul style="list-style-type: none"> 결과변수(정의 포함) 통계방법
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> 시술관련 합병증 및 이상반응 (출혈, 감염, 혈액응고장애 등) 전체 사망률: 단기/장기
연구결과-효과성	<ul style="list-style-type: none"> 비이식 생존율 간이식까지의 생존 간성 뇌증: 간성 뇌증 향상 비율
결론	
funding	
비고	

* 제 1저자 기준

5. 최종 선택문헌

연 번	서지정보
1	Bañares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. <i>Hepatology</i> . 2013;57(3):1153-62.
2	Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, Jr., et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. <i>Hepatology</i> . 2007;46(6):1853-62.
3	Heemann U, Treichel U, Loock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. <i>Hepatology</i> . 2002;36(4 Pt 1):949-58.
4	Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. <i>Liver Transplantation</i> . 2000;6(3):277-86.
5	Saliba F, Camus C, Durand F, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2013;159(8):522-31.
6	Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. <i>Liver Transplantation</i> . 2004;10(9):1109-19.

발행일 2024. 5. 31.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-93872-43-7