

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-15 (2024. 1.)



의료기술재평가보고서 2024

NK 세포 활성화도 검사 [정밀면역검사]

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

김윤정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업팀 팀장

연구진

담당연구원

황성희 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

부담당연구원

고려진 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

주 의

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

요약문 (국문)	i
알기쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황	2
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	5
1.4 임상진료지침	10
1.5 선행연구	10
1.6 기존 의료기술평가	11
2. 평가목적	12
II. 평가방법	13
1. 체계적 문헌고찰	13
1.1 개요	13
1.2 핵심질문	13
1.3 문헌검색	14
1.4 문헌선정	15
1.5 비뚤림위험 평가	15
1.6 자료추출	16
1.7 자료합성	16
2. 권고등급 결정	16
III. 평가결과	17
1. 문헌선정 개요	17
1.1 문헌선정 과정	17
1.2 선택문헌 특성	19
1.3 비뚤림위험 평가	22
2. 분석결과	23
2.1 안전성	23
2.2 효과성	23
IV. 결과요약 및 결론	31
1. 평가결과 요약	31
1.1 안전성	31

1.2 효과성	31
2. 결론	33

V. 참고문헌 34

VI. 부록 36

1. 의료기술재평가위원회	36
2. 소위원회	37
3. 문헌검색현황	38
4. 비특허위험 평가 및 자료추출 양식	44
5. 최종 선택문헌	46

표 차례

표 1.1 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 총 사용량 및 총 진료금액	2
표 1.2 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 의료기관 종별, 성별, 연령별 사용량	2
표 1.3 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	3
표 1.4 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용	3
표 1.5 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침	3
표 1.6 행위 등재 이력	4
표 1.7 소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항	4
표 1.8 국외 보험 및 행위 등재 현황	4
표 1.9 국내 환자 현황	6
표 1.10 종양 표지자 검사 국내 급여 현황	9
표 1.11 신의료기술평가 결과	11
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용	13
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	14
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	14
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	15
표 2.5 RoBANS 평가항목	16
표 2.6 권고등급	16
표 3.1 선택문헌의 특성표	20
표 3.2 (위암) 중재 및 비교검사 별 수치 비교	24
표 3.3 (위암) 치료 전·후의 NK 세포 활성화도 수치 결과	25
표 3.4 (위암) NK 활성화도 수준에 따른 치료결과	25
표 3.5 (위암) 3 arm: NK 활성화도 수준에 따른 치료결과 1	26
표 3.6 (위암) 3 arm: NK 활성화도 수준에 따른 치료결과 2	26
표 3.7 (전립선암) NK 세포 활성화도 임계값 별 환자 비율	27
표 3.8 (전립선암) NK 세포 활성화도 수치 비교	27
표 3.9 (전립선암) 암 중증도별 NK 세포 활성화도 수치 결과	27
표 3.10 (전립선암, 업데이트 결과) 치료(수술) 전·후의 NK 세포 활성화도 수치 결과	28
표 3.11 (전립선암, 기존결과) 치료(수술) 전·후의 NK 세포 활성화도 수치 결과	29
표 3.12 (전립선암) 암 중증도별 치료(수술) 전·후의 NK 세포 활성화도 검사 수치 결과	29
표 3.13 (전립선암) positive vs. negative 그룹의 수술 전후 NK 세포 활성화도 수치 비교	30
표 3.14 생화학적 무재발 생존율	31

그림 차례

그림 3.1 (위암) 문헌선정흐름도	17
그림 3.2 (전립선암) 문헌선정흐름도	18
그림 3.3 (위암) 비뿔림위험 그래프	22
그림 3.4 (위암) 비뿔림위험에 대한 문헌별 평가결과	22
그림 3.5 (전립선암) 비뿔림위험 그래프	23
그림 3.6 (전립선암) 비뿔림위험에 대한 문헌별 평가결과	23
그림 3.7 (위암) 암 중증도별 NK 세포 활성화도 수치 결과	24

요약문(국문)

평가배경

Natural killer (NK) 세포 활성화 검사[정밀면역검사]는 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 환자의 혈액을 NK 세포 활성물질이 첨가된 튜브에서 배양한 후 효소결합면역분석법으로 Interferon-gamma (IFN- γ)를 측정하여 세포면역 활성도를 측정하여 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링을 위해 사용하는 검사이다. NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사]는 2014년 신의료기술 평가를 받은 이후 2016년 7월부터 선별급여 80%로 적용되었다. 이후 2022년 제7차 건강보험정책심의회(2022.03.31.)에서 효과성이 불확실한 의료행위에 대해 비급여 전환이 타당하나 비급여 현황 파악의 어려움 및 오남용 우려 등을 이유로 급여권내에서 관리하는 것이 사회적 편익이 크다고 판단하고, 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 선별급여 90%로 본인부담률을 조정하였으며, 평가주기를 2년으로 설정하였다. 이에 선별급여기술의 평가주기가 도래하여 제11차 의료기술재평가위원회(2022.11.11.)에서 재평가계획서 및 소위원회 구성안에 대해 심의를 받아 재평가를 수행하였다.

본 평가의 목적은 위암 및 전립선암 환자에서 NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사]의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 과학적 근거를 제공하여 의료기술의 적정사용 등 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

평가방법

NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사]에 대한 안전성 및 효과성을 평가하기 위해 업데이트 체계적 문헌고찰을 하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사] 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 진단검사의학과 1인, 병리학과 1인, 근거기반의학 1인, 소화기내과 1인, 위장관외과 1인, 비뇨의학과 2인의 전문가 7인으로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 “위암 및 전립선암 환자를 대상으로 환자의 상태확인 및 치료경과 모니터링 하는데 NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사]가 안전하고 효과적인가?”이었고, 안전성은 검사 관련 부작용을, 효과성은 암 유무별 NK 세포 활성화 수치, 암 중증도 별 NK 세포 활성화 수치 등의 환자 상태와 치료전후 NK 세포 활성화 수치, 생존 기간 등의 치료결과 모니터링을 주요 지표로 평가하였다.

업데이트 체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 3개 데이터베이스에서 검색하였으며, 기존 체계적 문헌고찰 이후로 추가 문헌을 확인하였다. 문헌 선정과정은 문헌선택 및 배제기준에

따라 2명의 평가자가 독립적으로 수행하고, 의견의 불일치가 있는 경우 평가자간 합의를 통해 최종 논문을 결정하였다. 문헌의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 risk of bias assessment for nonrandomized studies 2.0 (RoBANS Ver.2)를 사용하여 최종 선택문헌을 2명의 평가자가 독립적으로 평가를 실시하였으며, 의견이 불일치한 경우 평가자간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 모든 자료는 연구단위로 추출하였다. 자료분석은 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하여 제시하였다. 본 평가에서는 평가결과를 토대로 권고등급을 결정하였다.

평가결과

최종 선택문헌은 2020년 의료기술재평가 당시 선택된 6편을 포함하여 총 8편이 선정되었으며, 대상자별로는 위암 2편(기평가 1편, 업데이트 체계적 문헌고찰 1편), 전립선암 6편(기평가 5편, 업데이트 체계적 문헌고찰 1편)이었다.

안전성

위암 및 전립선암 환자를 대상으로 최종 선택문헌 모두 검사로 인한 안전성 관련 결과를 보고하지 않았다.

효과성

위암

질병 및 질병중증도와의 관련성은 1편(기평가 문헌)에서 환자군과 건강대조군 간 NK 세포 활성화도 수치를 비교하고, 위암 중증도별 NK 세포 활성화도 수치를 제시하였다. 위암 환자군의 NK 세포 활성화도 수치가 건강대조군에 비해 낮게 보고하였으며, 비교검사인 carcinoembryonic antigen (CEA)에서는 위암 환자군이 건강대조군보다 NK 세포 활성화도 수치가 유의하게 높았고, carbohydrate antigen 19-9(CA19-9) 검사는 NK 세포 활성화도 수치에 있어 위암 환자군과 건강대조군간 유의한 차이가 없었다. 암 중증도 별 NK 세포 활성화도 수치는 위암 3기에 비해 위암 4기인 환자군에서 NK 세포 활성화도 검사 결과 유의하게 낮았다.

치료경과 모니터링을 보고한 문헌은 1편(업데이트 체계적 문헌고찰 문헌)으로 플루오로피리미딘-플래티늄(fluoropyrimidine-platinum)과 트라스주맙(trastuzumab)의 병용치료를 받은 진행성 위암 환자를 대상으로 치료 전후 NK 세포 활성화도 수치를 제시하였고, 치료 전에 비해 치료 후에 NK 세포 활성화도가 유의하게 증가하였다. 또한 중위수 값으로 NK 세포 활성화도 수치가 높은 그룹(high group)과 낮은 그룹(low group)간의 비교연구를 수행하였는데, 두 군간 객관적 반응률, 반응지속기간, 무진행 질병 생존 기간과 전체 생존 기간을 보고하였다. 추적관찰 20개월 후, 객관적 반응률은 두 군간 차이가 없었고, 반응지속기간은 NK 세포 활성화도 수치가 낮은 그룹에 비해 높은 그룹에서 더 길었다. 생

존기간 지표는 NK 세포 활성화도 수치가 낮은 그룹에 비해 높은 그룹에서 생존 기간이 유의하게 더 길었다.

〈전립선암〉

질병 및 질병 중증도와와의 관련성을 보고한 문헌은 5편(기평가 문헌)이었다. 환자군과 대조군 간 NK 세포 활성화도 수치는 5편의 문헌 모두에서 보고하였으며, 이 중 2편은 환자비율로 제시하였고 나머지 3편은 NK 세포 활성화도 수치로 비교하였다. 환자 비율을 제시한 2편 문헌에서는 전립선암 의심환자 중 NK 세포활성도 수치가 200pg/mL미만일 때, 전립선암이 아닌 환자 비율에 비해 전립선암 환자 비율이 더 낮았다. NK 세포 활성화도 수치를 제시한 3편 중 2편은 건강대조군이 전립선암 환자군에 비해 유의하게 NK 세포 활성화도가 더 높았다. 나머지 1편에서는 전립선암 환자군과 전립선암이 아닌 환자군간 NK 세포 활성화도의 유의한 차이가 없었다. 전립선암 중증도별 NK 세포 활성화도를 보고한 문헌은 총 2편이었다. 1편에서는 전립선암이 중증일수록 NK 세포 활성화도가 낮아지는 경향성이 확인되었으며, 나머지 1편에서는 Gleason grade 별 NK 세포 활성화도에서 유의한 차이가 없었다.

치료경과 모니터링을 보고한 문헌은 2편(기평가 문헌 1편, 업데이트 체계적 문헌고찰 문헌 1편)이었다. 2편 모두 전립선 적출술을 받은 환자에서 NK 세포 활성화도 수치는 치료(수술) 전후 유의하게 증가하였다. 전립선암 중증도별 NK세포 활성화도는 1편에서 NK세포 활성화도 수치가 암 중증도에 따라 증가 또는 감소에 대한 경향성을 보이지 않았다. 나머지 1편에서는 암 stage를 기준으로, 치료(수술) 후 시점에 암 병기가 1-2인 환자가 암 병기 3-4인 환자에 비해 NK 세포 활성화도가 유의하게 높았지만 Gleason score 별로는 차이가 없었다. 그리고 positive margin 그룹이 negative margin 그룹보다 치료(수술) 전후 NK 활성화도 증가량이 유의하게 더 적게 보고되었다. 비교검사인 Prostate specific antigen(PSA)의 경우, positive margin 그룹과 negative 그룹 간 치료(수술) 전후 PSA 감소량이 군간 유의한 차이가 없었다. 재발예측과 관련하여 치료(수술) 후 NK 세포 활성화도 비율(치료(수술) 후/치료(수술) 전)이 2 이상인 그룹과 수술 후 NK 세포 활성화도가 650pg/ml 이상인 그룹에서 생화학적 무재발 생존율이 더 나은 경향성을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

결론 및 제언

업데이트 체계적 문헌고찰 결과를 바탕으로 소위원회에서는 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 안전성에 대해 혈액을 채취하여 체외에서 수행되는 검사이므로 혈액채취 외 수행에 따른 신체에 직접적으로 미치는 영향이 없어 안전성 관련 문제가 없다고 판단하였다. 효과성은 위암 및 전립선암 환자를 구분하여 아래와 같이 제시하였다.

위암 환자를 대상으로 한 문헌적 평가결과에서는 NK 세포 활성화도와 위암과의 관련성 및 위암 중증도와의 관련성을 충분히 설명하지 못하였다. 특히 이번 재평가에서 추가된 문헌 수가 1편 밖에 되지 않아 위암 환자의 상태확인 및 치료경과 모니터링 목적으로 NK 세포 활성화도 검사의 효과를 평가할만한 적절한 문헌은 없었다. 이에 소위원회는 NK 세포 활성화도를 활용한 치료결과 관련 문헌적 근거가 축적되어야 효과성에 대해 더 면밀한 평가가 이루어질 수 있다고 판단하였다.

전립선암 환자를 대상으로 한 문헌적 평가결과에서는 NK 세포 활성화도와 전립선암과의 관련성 및 전립선암 중증도와의 관련성을 충분히 설명하지 못하여 동 검사의 효과성을 입증하기는 어렵다는 의견이었다. 수술 전·후 NK 세포 활성화도 검사 수치의 확인만으로 치료경과 모니터링의 유용성이 있다고 보기 어려웠다. 또한 전립선암은 근본적으로 면역치료에 잘 반응하지 않은 차가운 종양(cold cancer)으로, 면역반응을 측정하는 NK 세포 활성화도 검사의 임상적 유용성이 낮다는 의견이었다.

종합적으로 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링을 위해 수행되는 검사로 본 기술을 사용함에 따른 신체에 직접적으로 미치는 안전성에 대한 문제가 없어 보이나, 위암 환자 대상으로는 효과성을 입증하기에는 문헌적 근거가 부족하고, 전립선암 환자 대상으로는 선택문헌을 기반으로 효과성을 확인할 수 없다고 평가하였다.

2024년 제1차 의료기술재평가위원회(2024.01.12.)에서는 소위원회 검토 결과를 토대로 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 면역반응을 측정하는 검사로서 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링에 있어 추가적인 문헌적 근거로 임상적 효과성을 입증하기 어려워 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]를 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.

주요어

위암, 전립선암, NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사], 인터페론 감마, 안전성, 효과성

Stomach cancer, Gastric cancer, Prostate cancer, Natural Killer Cell Activity [High Quality Immunoassay], Interferon gamma, Safety, Effectiveness

알기 쉬운 의료기술재평가

위암 및 전립선 환자에서 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 효과적이고 안전한가요?

질문 및 의료기술

NK 세포(Natural killer cell)는 ‘자연살해세포’로 불리며, 혈액 속 백혈구의 일종으로 바이러스에 감염된 세포 또는 암세포를 공격해 없애는 것으로 알려져 있다. NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 세포면역 활성도를 측정하여 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링을 위해 사용하는 검사로 현재 건강보험에서 선별급여(본인부담률 90%)로 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

위암 및 전립선암 환자를 대상으로 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]가 안전하고, 효과적인지를 평가하기 위해 총 8편(위암 2편, 전립선암 6편)의 문헌을 검토하였다. 그 결과 안전성에는 문제가 없지만 현재 문헌적 평가결과에서는 NK 세포 활성화도와 위암 및 전립선암과의 관련성 그리고 위암 및 전립선암 중증도와의 관련성을 충분히 설명하지 못하였고, 추가된 문헌 수가 1편 밖에 되지 않아 문헌적 근거로는 효과성을 입증하기 어렵다고 평가하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 면역반응을 측정하는 검사로서 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링에 있어 현재의 문헌적 근거로 임상적 효과성을 입증하기 어려워 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]를 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.

1. 평가배경

Natural killer (NK) 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링을 위해 Interferon-gamma (IFN- γ)를 측정하여 세포면역 활성화도를 측정하는 검사이다.

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 2014년 신의료기술평가를 받은 이후 2016년 7월부터 선별급여 80%로 적용되었다. 이후 2022년 제7차 건강보험정책심의위원회(2022.03.31.)에서 효과성이 불확실한 의료행위에 대해 비급여 전환이 타당하나 비급여 현황 파악의 어려움 및 오남용 우려 등을 이유로 급여권내에서 관리하는 것이 사회적 편익이 크다고 판단하고, 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 선별급여 90%로 본인부담률을 조정하였으며, 평가주기를 2년으로 설정하였다. 이에 선별급여기술의 평가주기가 도래하여 제11차 의료기술재평가위원회(2022.11.11.)에서 재평가계획서 및 소위원회 구성안에 대해 심의를 받아 재평가를 수행하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 세포면역 활성화도를 측정하여 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링을 위해 사용하는 검사이다. 암환자의 전혈 검체를 사용하여 혈액 내에 존재하는 NK 세포 활성화물질을 활성화 시킨 후, 효소결합면역흡착법(ELISA)으로 인터페론 감마를 측정하고 수치(pg/ml)로 보고된 검사결과를 해석한다.

1.1.2 국내 이용 현황

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 사용량은 2022년 기준 위암 환자 수는 약 1천 3백명, 검사 건수는 1천 6백 건, 총 진료금액은 약 9천 4백만 원이었다. 의료기관 종별로 상급종합병원 사용량은 529회, 종합병원 91회, 병원급 843회, 의원급 185회였다. 연령별로는 65세 이상(노인) 환자에서 553회로 나왔으며, 65세 미만 환자에서는 노인환자보다 약 2배 정도 더 많이 사용되었다(건강보험심사평가원, 2022년).

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 사용량은 2022년 기준 전립선암 환자 수는 약 3백명, 검사 건수는 4백 건, 총 진료금액은 약 2천 백만 원이었다. 의료기관 종별로 상급종합병원 사용량은 13회, 종합병원 28회,

병원급 205회, 의원급 125회로 확인되었다. 연령별로 살펴보면 65세 이상(노인) 환자에서 210회였으며, 65세 미만 환자에서는 160회로 노인환자보다 더 적게 사용되었다(건강보험심사평가원, 2022년).

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사의 병원단가는 2023년 기준 상대가치점수는 604.84점으로 수가는 2023년 기준 병원급 48,210원, 의원급 55,710원이었다(건강보험심사평가원 요양업무포털 홈페이지, 2023년).

표 1.1 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 총 사용량 및 총 진료금액

구분	2017	2018	2019	2020	2021	2022
위암(C16 이하 모든 코드)						
계						
환자 수(명)	585*	826	1,111	1,163	1,462*	1,263
총 사용량(회)	680*	1,077	1,466	1,642	2,192*	1,649
진료금액(원)	36,514,961*	56,725,033	78,579,607	90,096,103	122,226,237*	93,872,628
전립선암(C61 이하 모든 코드)						
계						
환자 수(명)	232**	393	196	165	277	255
총 사용량(회)	382**	578	262	243	474	370
진료금액(원)	20,546,970**	29,117,029	13,556,184	13,030,164	25,814,156	20,664,500

출처: 건강보험심사평가원

NK세포 활성화도 검사[정밀면역검사의 보험분류코드는 2018년을 기준으로 변경되었음

* 현재 코드(D7631) + 구 보험코드(C5250)

** 구 보험코드(C5250)

표 1.2 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 의료기관 종별, 성별, 연령별 사용량

구분	2017년	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년	
위암(C16 이하 모든 코드)							
의료기관 종별	상급종합병원	367	466	605	598	616	529
	종합병원	40	73	83	66	144	91
	병원급	224	492	695	856	1224	843
	의원급	49	46	84	123	208	185
연령별	65세 이상	209	316	456	499	668	553
	65세 미만	471	761	1,010	1,144	1,524	1,097
전립선암(C61 이하 모든 코드)							
의료기관 종별	상급종합병원	314	479	121	32	39	13
	종합병원	11	20	10	20	45	28
	병원급	35	54	82	132	226	205
	의원급	22	26	49	60	164	125
연령별	65세 이상	136	405	145	121	292	211
	65세 미만	246	1,473	117	122	182	160

출처: 건강보험심사평가원

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험 및 행위등재 현황

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사는 건강보험요양급여 비용 목록에 선별급여로 등재되어있으며 등재 현황, 고시항목 상세내용, 요양급여 적용기준은 <표 1.3>, <표 1.4>, <표 1.5>와 같다.

표 1.3 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	
누-763	D7631	NK 세포 활성화도 검사 Natural Killer Cell Activity 가. 정밀면역검사 주 : 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용	604.84
	D7632	나. 유세포분석	866.70

출처: 건강보험심사평가원, 건강보험요양급여비용 2023년 2월판

표 1.4 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용

보험분류번호	누763가 [†]	보험EDI코드	D7631 [‡]	급여여부	선별급여(90%)
관련근거	보건복지부 고시 제2022-88호(2022.5.1.)			적용일자	2022.05.01
행위명(한글)	NK 세포 활성화도 검사 - [정밀면역검사]*			직접비용작성유형	-
행위명(영문)	Natural Killer Cell Activity [High Quality Immunoassay]*			세분화행위	-
정의 및 적응증	<ul style="list-style-type: none"> ○ 사용목적 : 세포면역 활성화도 측정을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링 ○ 사용대상 : 위암, 전립선암 환자 				
실시방법	환자의 검체를 사용하여 NK 세포 활성물질이 첨가된 튜브에서 배양 후, 상층액에서 효소면역분석법으로 인터페론 감마를 측정하고 수치(pg/ml)로 보고된 검사결과를 해석함				

※ 건강보험심사평가원 요양기관업무포털 홈페이지에서 구 버전(보험분류번호: 나525, 보험코드: C5250)에 대한 내용으로 검색됨

[†] 누763가의 구 보험분류번호는 나525임

[‡] D7631의 구 보험코드는 C5250임

* NK 세포 활성화도 검사 - [정밀면역검사]의 구 행위명은 NK 세포 활성화 자극 인터페론감마[효소면역측정법]임

(영문: Natural Killer Cell Activity [High Quality Immunoassay]의 구 행위명은 NK Cell Activation Induced Interferon-Gamma [EIA]임)

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털 홈페이지

표 1.5 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침

항목	제목	세부인정사항
누763가 NK 세포 활성도 검사- [정밀면역검사]	NK 세포 활성도 검사- [정밀면역검사] 급여기준	누763가 NK 세포 활성화도 검사-[정밀면역검사]는 다음의 조건을 모두 충족하는 경우 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 90%로 적용함. - 다음 - 가. 위암, 전립선암을 진단받은 환자 중 「본인일부부담금 산정특례에 관한 기준」 제4 조 중증질환자 산정특례 대상으로 등록된 암환자(V193) 나. 환자당 1회 인정하며, 의학적으로 추적검사의 필요성이 있는 경우에는 사례별로 인정함. 다. 검사 전 환자에게 동 검사의 임상적 유용성, 시행 목적, 활용 계획 등을 충분히 설명하여 환자가 시행 여부를 결정하도록 하며, 소정 양식의 동의서를 작성·보관하여야 함. 라. 검사 후 결과 해석, 치료 방향 설정 등 환자에게 설명한 내용을 진료기록부에 기록하여야 함.
		(고시 제2022-113호, '22.5.1. 시행)

출처: 건강보험심사평가원, 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침 2023년 7월판

위암, 전립선암 대상으로 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사는 2014년 신의료기술평가로 인정되었고, 2017년 7월 1일 자로 선별급여 80% 항목이 되었다. 이후 2020년 건강보험심사평가원에서 재평가를 의뢰

하였고, 제 9차 의료기술재평가위원회에서는 권고하지 않음으로 심의하였다. 이후 2022년 건강보험정책 심의위원회에서 선별급여 90% 항목으로 적용하였다. 자세한 행위 등재 이력은 아래 <표 1.6>과 같다.

표 1.6 행위 등재 이력

구분	내용
제4차 신의료기술평가위원회 (2014년 4월 28일)	4대 암(위암, 유방암, 전립선암, 췌장암)에 대해 신의료기술평가 인정됨
보건복지부 고시 제2016-104호 (2016년 6월 23일)	2017년 7월 1일자로, 비급여에서 선별급여 80%로 전환
건강보험심사평가원 예비급여평가부-249 (2020년 4월 1일)	재평가 의뢰
제9차 의료기술재평가위원회 (2020년 9월 11일)	4개 암종(위암, 유방암, 전립선암, 췌장암)에 대해 근거가 부족하여 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]를 권고하지 않음(권고등급 II)으로 심의
심평원 제7차 건강보험정책심의회위원회 (2022년 3월 31일)	비급여 전환이 타당하나 비급여 현황 파악의 어려움 및 오남용 우려 등을 이유로 급여권내에서 관리하는 것이 사회적 편익이 크다고 판단하고, 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 선별급여 90% 적용

1.2.2 소요장비의 식품의약품 안전처 허가사항

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]와 관련하여 식품의약품안전처(이하 '식약처') 허가를 받은 제품 및 상세모델 설명은 <표 1.7>과 같다.

표 1.7 소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항

구분	모델명	품목허가번호	품목허가일자	사용목적
일반면역검사시약 (품목코드: K02050.01(2))	일반면역검사시약 (NK vue® Kit 외 3건)	체외제허 12-1357호	2012-10-23	본 제품은 사람의 혈액 내에 존재하는 NK 세포를 인위적으로 활성화시킴으로 분비되는 인터페론 감마의 양을 효소면역 분석법(ELISA)의 원리를 이용하여 정량하기 위한 체외 진단분석기용 시약임
진공채혈관 (품목코드: A66070.01(1))	진공채혈관 (NK Vue® Tube (Cat. No.ATGKF006) 외 1건)	경인제신 15-75호	2015-02-16	진공채혈기에 사용되는 진공채혈관

출처: 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구 홈페이지

1.2.3 국외 보험 및 행위등재 현황

미국 행위분류코드(current procedural terminology, CPT)에는 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]에 대한 직접적 언급은 없었으나, NK 세포 개수에 관련된 항목은 86357 코드로 등재되어있었다. 일본진료보수 산정방법 고시 내 검사항목에서는 확인되지 않았다.

표 1.8 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	Code	내용
미국	CPT(Current procedural terminology)	86357	Natural killer (NK) cells, total count

출처: American medical association. 2021

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 위암 및 전립선암

1.3.1.1 위암

위암은 위에서 생긴 암으로, 위에는 선암 외에 점막하층이나 근육층에 발생하는 간엽성 암에 속하는 많은 종류들이 있으나 위암의 95% 이상은 위선암(위에 생긴 상피성암)으로 통상 위암이라 하면 위선암을 의미한다(김정룡, 2016).

위암의 증상은 일반적으로 위암의 병변이 초기이고 절제 가능한 경우에는 대개 증상이 없다. 증상이 있더라도 주로 일반적인 복부증상이 대부분이다. 병변이 진행될수록 증상이 심해지고 지속될 수 있다. 환자들은 복부불편감, 상복부동통, 구토, 구역, 식욕부진, 역류증상 등을 호소한다. 상복부동통은 환자들이 가장 흔하게 호소하는 증상으로 위궤양, 위염이 있을 때도 나타나는 증상이지만 위염이나 위궤양과는 달리 음식물이나 제산제를 먹어도 증상이 완화되지 않는 경향이 있다. 그렇지만 위암 환자들은 위염도 가지고 있고, 이로 인한 상복부동통을 음식물이나 제산제를 먹으면 증상이 완화될 수 있어 구분하기가 어렵다. 구토의 원인은 다양하지만, 유문부의 폐쇄이나 협착으로 인해 주로 나타난다. 이러한 경우에는 음식물의 저류로 인해 역류증상도 나타날 수 있다. 연하곤란은 위상부에 암이 있으면서 식도위경계부를 침범하여 좁아진 경우에 나타날 수 있다. 체중감소는 식욕부진, 구토 및 구역, 연하곤란 및 폐쇄증상으로 인해 나타나게 되며 아주 심하면 악액질까지 나타날 수 있다(대한종양외과학회, 2020).

위암의 징후는 위암의 증상과 마찬가지로 초기의 병변이 있는 경우에 나타나는 징후는 거의 없다. 위암이 국소적으로 진행되면 나타나는 징후는 병변의 궤양에 의한 출혈 혹은 혈변, 종양의 크기가 커져서 나타나는 복부종괴 등이다. 전이에 의한 징후는 각각의 전이 양상에 따라 다른 징후들이 나타날 수 있다. 혈행성전이가 있는 경우 간전이에 의한 간비대가 나타날 수 있고, 복막전이로 인한 복수와 직장선반이 나타날 수 있다. 난소에 전이된 경우에는 하복부 종괴로 나타나며 대개 복막전이와 동반된다. 원격림프절에 전이되는 경우 커진 림프절이 촉진되는데 배꼽 주위의 림프절 등이 촉진될 수 있다(대한종양외과학회, 2020).

1.3.1.2 전립선암

전립선암은 전립선에서 발생하는 암으로, 전립선암의 95% 이상이 관-세엽 분비세포에서 발생하는 선암종이다. 나머지 5% 중 90%는 요로상피세포암종이고, 그 밖에는 신경내분비암종(소세포암종)과 육종이다. 선암종의 세포학적인 특징은 과다염색성으로 다른 종류의 암에서 진단에 도움이 되는 핵-세포질 비율의 변화는 전립선암에서는 도움이 되지 않는다(대한비뇨의학회, 2019).

전립선암의 증상은 대부분의 초기의 경우 증상이 없다. 증상이 나타나면 국소진행이나 먼 곳 전이의 가능성을 암시한다. 암이 증식해 요도나 방광경부로 자라면서 소변주저, 약한 요 흐름 등의 요로 막힘이나 빈뇨, 야뇨, 절박뇨 등의 방광 자극증세를 호소할 수 있다(대한종양외과학회, 2020).

전립선암의 징후는 전립선암의 증상과 마찬가지로 초기에는 거의 없다. 뼈 전이의 경우, 뼈 통증을 유발할

수 있다. 척추로의 전이에 의한 척수 침범은 감각이상, 하지마비, 요실금, 대변실금 등의 척수압박 증세를 유발할 수 있다. 국소적으로 진행되어 부위 림프절을 침범한 경우 하지부종을 유발할 수 있다. 직장수지검사를 포함한 체계적인 진찰을 시행하고, 직장수지검사에서 결절이 촉진되는 경우 암의 가능성을 생각해야 한다.(대한종양외과학회, 2020).

1.3.2 위암 및 전립선암 환자 현황

보건복지부에서 2021년에 발표한 보도자료에 따르면 2019년 기준으로 가장 많이 발생한 암 가장 많이 발생한 암 순위 중 위암은 3위를 차지하였고, 전립선암은 6위로 나타났다. 5년간(2015-2019년) 생존율의 경우, 위암은 77.5%였고 전립선암은 94.4%로 나타났다(건강보험심사평가원, 2021).

보건의료빅데이터개방시스템에서 위암(질병코드: C16, 위의 악성 신생물) 및 전립선 암(질병코드: C61, 전립선의 악성 신생물)에 대해 검색한 결과, 위암의 환자 수는 2017년부터 2019년까지 다소 증가하는 추세를 보이다가 2019년부터 2021년까지는 감소하였다. 요양급여비용 총액도 2021년을 제외하고는 비슷한 추세를 보였다. 전립선암의 환자 수 및 요양급여비용 총액 모두 2017년에서 2021년까지 꾸준히 증가하는 추세를 보였다.

표 1.9 국내 환자 현황

구분	2017년	2018년	2019년	2020년	2021년
위암(C16)					
환자 수(명)	155,709	160,728	160,908	157,144	159,560
요양급여비용총액(천원)	456,131,951	533,534,244	554,593,944	531,490,511	561,549,161
전립선암(C61)					
환자 수(명)	75,987	85,162	95,996	103,638	109,921
요양급여비용총액(천원)	176,546,432	217,735,259	255,289,322	286,033,617	312,637,344

출처: 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템 홈페이지

1.3.3 현존하는 의료기술 및 고시/비용 정보

1.3.3.1 위암

위암의 진단은 원발병소를 내시경검사와 상부위장관 조영술로 진단할 수 있고, 조직검사를 하여 확진한다. 병기결정을 위하여 위암의 주변 림프절과 원격 장기로의 전이는 복부 컴퓨터단층촬영(Computed Tomography, CT))로 평가한다. Carcinoembryonic antigen(CEA)와 carbohydrate antigen 19-9(CA 19-9)가 사용되기도 하나 이 종양 표지자들은 장기특이적이지 않기 때문에 위암을 진단하는데 한계가 있다(김정룡, 2016).

위암의 종양 표지자 검사로는 CEA와 CA19-9 등을 가장 일반적으로 사용하고 있다(백성규 등, 2007). 위암 관련 종양 표지자 검사에 대한 내용은 아래와 같다.

CEA

혈청표지자인 CEA는 당단백으로 2-6개월 된 태아의 내배엽성 조직과 대장암을 비롯한 소화관의 상피성 암종에서 널리 발견되고 있는 종양 표지자이다. 대장암의 진단 및 수술 후 재발 여부 평가에 유용한 것으로 알려져 있고, 위암 환자의 수술 전 검사의 경우 18.7-25%의 양성률을 보인다(백성규 등, 2007).

CA19-9

혈청표지자인 CA19-9는 당지질로 췌담도계 암의 진단을 위한 종양 표지자로 주목을 받아왔으나, 이들 암 이외 위암이나 대장암 등의 여러 위장관 암에서도 흔히 증가하는 것으로 알려져 있다. CEA와 달리 흡연에 영향을 받지 않고, 췌장암, 담도암 그리고 위암 등에서 높은 민감도를 보여 유용한 종양 표지자로 이용되고 있다(정하승&김대식, 2009; 백성규 등, 2007).

CA-125

혈청표지자인 cancer antigen 125(CA-125)는 당단백질로 난소암, 췌장암, 폐암, 소화기암에서도 증가할 수 있다. 위암에서는 낮은 민감도 때문에 진단에 이용할 수 없겠으나, 특이도가 높아 원격전이의 예측이나 절제 가능성을 예측하는데 이용 가능하다(봉진구 등, 1994).

CA-72-4

혈청표지자인 cancer antigen 72-4(CA-72-4)는 단일클론항체인 CC49와 B72.3을 이용하여 종양 관련 당단백질을 검출하는 종양 표지자이다. 양성 질환에 대한 특이도가 높은 것으로 보고되고 있다(Jang et al., 1992)

1.3.3.2 전립선암

전립선암을 의심할 수 있는 소견은 직장수지검사 이상 소견, 혈청 전립선특이항원(prostate specific antigen, PSA) 증가 및 경직장초음파 촬영에서의 저음영 소견 등이 있다. 전립선암의 확진은 전립선 침생검으로 이루어진다. 직장수지검사는 전립선암의 조기 발견을 위해 혈청 PSA 검사와 함께 반드시 시행되는 검사이다. 전립선암은 주로 말초구역에서 발생하기 때문에 직장수지검사서 잘 촉지될 수 있다. 전립선암은 비교적 명확한 경계를 갖는 딱딱한 결절로 만져지며, 결절의 크기가 0.2cm 이상만 되더라도 촉지할 수 있다(대한비뇨의학회, 2019).

전립선암의 종양 표지자 검사로는 주로 PSA가 사용된다(대한비뇨의학회, 2019). 전립선암 관련 종양 표지자 검사에 대한 내용은 아래와 같다.

전립선특이항원

혈청표지자인 전립선특이항원(PSA)은 당단백질로 전립선의 상피세포에서 생성되는 kallikrein과에 속하는 세린 단백질분해효소 (serine protease)이다. 정액의 액화에 관여하고 반감기는 2~3일이다. PSA는 전립선조직이나 정액 내에는 고농도로 존재하지만 정상 성인 남성의 혈중에는 낮은 농도로 존재하며 전립선의 정상 구조가 파괴되면 혈중 농도가 증가한다. PSA는 전립선암의 진단에 매우 중요한 종양 표지자로, 전립선암이 있는 경우에 혈중 PSA 수치가 상승한다(대한비뇨의학회, 2019).

유리전립선특이항원

유리전립선특이항원(free PSA)는 PSA 중 복합체를 형성하지 않는 비활성 형태를 말하는데, 그 자체만으로는 진단적 중요성을 가지고 있지는 않다. 다만 전립선암의 경우 정상조직에 비하여 상대적으로 총 전립선특이항원에 대한 비율(free/total PSA ratio)이 감소할 뿐 아니라 해당 비율이 종양의 크기 및 분화도 등의 질환 자체의 예후와도 깊은 관련성이 있다고 알려져 있다(윤철용, 2006).

전립선 산 포스파타제

산 포스파타제(acid phosphatase, ACP)란 산성 조건하에서 생체내의 인산을 분해하는 효소를 의미한다. 전립선 산 포스파타제(prostatic acid phosphatase, PAP)는 정액에서 다량으로 발견되는 전립선 상피-특이적 항원이다. 전립선암 세포 성장 조절과 관련되어 있는 남성호르몬(androgen)과 티로신 인산화(tyrosine phosphorylation)를 설명하는 척도의 역할을 하기도 한다. 전립선암 환자에서 활성도가 증가한다(Muniyan et al., 2013).

표 1.10 종양 표지자 검사 국내 급여 현황

행위명	보험분류 번호	보험EDI코드	급여 여부	상대가 치점수	진료비용원가	설명	비고
위암							
태아성암항원 [정밀면역검사]	누-429 (구 번호: C4220)	D4290 (구 코드: 나422)	급여	131.21	(의원)12,080 (병원)10,460	Carcinoembryonic antigen (CEA)은 colorectal adenocarcinoma(대장성 암종) 환자에서 증가하며, 그 외 liver cirrhosis(간경변), chronic hepatitis(만성 간염), pancreatitis(췌장염), ulcerative colitis(궤양성 대장염), Crohn's disease(크론병), pneumonia(폐렴), bronchitis(기관지염), tuberculosis(결핵), emphysema(폐기종) 및 cystic fibrosis(낭종성 섬유증) 등에서도 증가 할 수 있음	
CA19-9 [정밀면역검사]	누-435 (구 번호: C4230)	D4350 (구 코드: 나423)	급여	167.12	(의원)15,390 (병원)13,320	1. Pancreas(췌장), colon(결장), rectum(직장), stomach(복부) 및 biliary tract(담도)의 악성 종양환자에서 보조적인 진단 수단으로 이용 2. 근치적 절제술 후 잔존암 및 타 장기로의 전이 여부 판정	핵의학적 방법은 별도 산정점수가 존재함
CA-125 [정밀면역검사]	누-431 (구 번호: C4240)	D4311 (구 코드: 나424)	급여	157.56	(의원)14,510 (병원)12,560	1. Ovarian carcinoma(난소암) 2. 자가면역질환 3. 간염 4. 만성췌장암 및 간경변	산정점수가 존재함
CA-72-4 [정밀면역검사]	누-436 (구 번호: C4260)	D4360 (구 코드: 나426)	급여	168.85	(의원)15,550 (병원)13,460	1. 여러 종류의 adenocarcinoma의 진단 2. 특히 gastric carcinoma의 추적관찰	
전립선암							
전립선암 [정밀면역검사] 전립선특이항원	누430 (구 번호: C4280)	D430020 (구 코드: 나428)	급여	146.01	(의원)13,450 (병원)11,640	1. Prostate cancer(전립선암)의 screening 및 진단 2. Prostatic cancer 환자의 경우 수술 후 metastasis(전이) 및 재발의 추적관찰	핵의학적 방법은 별도 산정점수가 존재함
전립선암 [정밀면역검사] 유리전립선특이항원	누430 (구 번호: CX321)	D430010 (구 코드: 너321)	급여	146.01	(의원)13,450 (병원)11,640	전립선비대증과 전립선암과의 감별	산정점수가 존재함
전립선암 [정밀면역검사] 전립선산포스파타제	누430 (구 번호: C4290)	D430020 (구 코드: 나429)	급여	146.01	(의원)13,450 (병원)11,640	전립선암	

출처: 건강보험심사평가원 업무요양포털 홈페이지

1.4 임상진료지침

NK 세포 활성화도 검사와 관련된 임상진료지침 및 가이드라인은 확인되지 않았다.

1.5 선행연구

현재까지 출판된 체계적 문헌고찰 문헌을 찾기 위하여 PubMed 및 구글에서 관련된 문헌을 수기 검색하였다.

1.5.1 위암

위암 환자를 대상으로 NK 세포 활성화도 검사와 관련된 체계적 문헌고찰 연구는 확인되지 않았다. 한국보건의료연구원 의료기술재평가(2021)에 포함된 문헌을 제외하고, 일차문헌에 대해 검토해 본 결과 1편이 검색되었다.

Cho 등(2022)은 진행성 위암 환자를 대상으로 NK 세포 활성화도 수치가 높은 그룹(high group)과 낮은 그룹(low group)간의 비교연구를 수행하였다. 연구결과, 안전성 지표인 경우 검사 관련 합병증이 보고되지 않았다. 효과성 지표의 경우 무진행 질병 생존 기간(progression free survival, PFS)와 전체 생존 기간(overall survival, OS)을 보고하였으며, 두 지표 모두 NK 세포 활성화도 수치가 낮은 그룹에 비해 높은 그룹에서 생존 기간이 더 긴 결과를 보였음(PFS 지표: high group vs. low group, 9.53 개월 vs 4.21 개월, $p < 0.001$; OS 지표: high group vs. low group, 17.82개월 vs 8.15개월, $p = 0.025$). 또한 다변량 분석을 통해 낮은 NK 세포 활성화도 수치는 무진행 질병 생존 기간과의 유의한 관련성이 있음을 확인하였다(HR 4.35, $p = 0.007$). 이에 저자는 결론적으로 NK 세포 활성화도가 진행성 위암 환자를 대상으로 예후가치(prognostic value)를 보여줄 수 있다고 보고하였다.

1.5.2 전립선암

전립선암 환자를 대상으로 NK 세포 활성화도 검사와 관련된 체계적 문헌고찰 연구가 1편이 확인되었다.

Fanijavadi 등(2022)은 전립선암 환자를 대상으로 NK 세포 활성화도 검사를 수행한 연구들을 체계적 문헌고찰을 통해 보고하였다. 검사방법에는 방사선핵종 라벨링(radionuclide labeling), 유세포분석(flow cytometry), 효소면역분석(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 정밀면역분석(NK cytokine release)의 4가지 방법이 포함되었으며, 질적분석을 수행하였다. 정밀면역분석방법을 이용하여 환자의 예후/예측을 보고한 문헌은 3편(논문 2편, meeting 초록 1편)이었다. 1편(Lu et al., 2020)에서는 로봇을 이용한 전립선 절제술을 수행한 후 절제부위에 종양이 있는 군(positive margin)과 없는 군(negative margin)의 NK 세포 활성화도를 비교하였으며, negative margin에 비해 positive margin 군의 NK 세포 활성화도가 유의하게 낮았다(positive margin군 vs negative margin군: 557 pg/mL vs. 1921 pg/mL, $p < 0.001$). 또 다른 1편(Koo et al., 2013)에서는 NK 세포 활성화도 안에서 CD56^{bright} 세포(cluster of differentiation 56-bright)의 비율이 전립선암 진행에 따라 점진적으로 감소하여서, 전립선암의 예후인자로 사용될 수 있다고 보고하였다(전립선암 환자군 vs. 건강대조군: 430.9 pg/ml vs. 975.2

pg/ml, $p < 0.001$). 나머지 meeting 초록 1편(Hansen et al., 2018)에서는 치료 후 2개월 동안 NK 세포 활성도가 낮으면 예후가 좋지 않을 가능성에 대해 보고하였다. 저자는 NK 세포 활성도 검사가 전립선암 환자의 결과예측에 효과적인 도구가 될 수 있지만, NK 세포의 구체적 역할을 설명하기 위한 추가적인 연구가 필요하다고 제시하였다.

1.6 기존 의료기술평가

1.6.1 신의료기술평가

NK 세포 활성도 검사는 2014년 국내에서 신의료기술평가를 받았으며, 안전성 및 유효성이 있는 것으로 평가되었다. 자세한 결과는 아래 <표 1.11>과 같다.

표 1.11 신의료기술평가 결과

접수번호	기술구분	신의료기술 명칭	신의료기술 고시
2014031	체외진단 검사	NK세포 활성도 정량검사 [효소면역분석법]	<p>432. NK 세포 활성 자극 인터페론 감마 [효소면역분석법]</p> <p>가. 기술명</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 한글명: NK 세포 활성 자극 인터페론 감마 [효소면역분석법] ◦ 영문명: NK Cell Activation Induced Interferon-gamma [EIA] <p>나. 사용목적</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 세포면역 활성도 측정을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링 <p>다. 사용대상</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자 <p>라. 검사방법</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 환자의 검체를 사용하여 NK 세포 활성 물질이 첨가된 튜브에서 배양 후, 상층액에서 효소면역분석법으로 인터페론 감마를 측정하고 수치(pg/mL)로 보고된 검사결과를 해석함 ※기술분류: 정량 ※검체: 전혈 <p>마. 안전성, 유효성 평가결과</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ NK 세포 활성 자극 인터페론 감마 [효소면역분석법]은 검체를 채취한 후 체외에서 이루어지므로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않아 안전한 검사임 ◦ NK 세포 활성 자극 인터페론 감마 [효소면역분석법]은 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자의 세포면역 활성도 측정을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링에 유효한 검사임 ◦ 따라서, NK 세포 활성 자극 인터페론 감마 [효소면역분석법]은 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자의 세포면역 활성도 측정을 통한 상태확인 및 치료경과 모니터링에 있어 안전하고 유효한 검사임

보건복지부 고시 제2014-89호(2014.06.10.)

* 출처: 신의료기술평가홈페이지>평가현황>신의료기술 현황

1.6.2 의료기술재평가

2020년 건강보험심사평가원에서 의뢰를 받아 수행한 의료기술재평가 결과, 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암을 대상으로 심의하였다(의료기술재평가위원회 2020.9.11.).

총 4건에 대해 재평가를 수행한 결과, 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자의 상태확인 및 치료경과모니터링을 위해 수행되는 검사로 안전성과 유효성을 입증하기에는 축적된 문헌적 근거가 부족하여 동 기술의 안전성 및 유효성을 확인할 수 없는 기술로 평가하였다. 이에 의료기술재평가위원회는 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자를 대상으로 NK 세포 활성화도 검사 [정밀면역검사를 권고하지 않음(권고등급 II)]으로 심의하였다.

위암 및 전립선암에 대한 구체적인 내용은 아래와 같다.

위암 환자 대상으로 선택문헌 1편을 검토한 결과, 검사 관련 합병증이 보고되지 않았고, 위암 환자군의 인터페론 감마 수치가 건강한 공여자에 비해 낮았다. 하지만 해당 문헌에서는 환자의 선별방법, 측정시기 등에 대한 내용들이 제대로 보고되지 않아, 비돌립위험이 존재한다고 판단하였다. 이에 NK 세포 활성화도 검사는 위암 환자를 대상으로 환자의 상태확인 및 치료경과 모니터링을 위해 수행되는 검사로 안전성과 유효성을 입증하기에는 축적된 문헌적 근거가 부족하여 안전성 및 유효성을 확인할 수 없는 기술로 판단하였으며, 따라서 권고하지 않음으로 결정하였다(권고등급 II).

전립선암 환자 대상으로 선택문헌 6편을 검토한 결과, 선택문헌에서 검사 관련 합병증이 보고되지 않았으며, 문헌에서 보고된 의료결과가 NK 세포 활성화도와 전립선암과의 관련성 및 전립선암 중증도와의 관련성을 충분히 설명하지 못하며, 무재발 생존율 결과 또한 통계적으로 유의하지 않은 결과가 확인되어 해당 내용만으로 유효성을 입증하기 어렵다고 평가하였다. 이에 NK 세포 활성화도 검사는 전립선암 환자를 대상으로 환자의 상태확인 및 치료경과 모니터링을 위해 수행되는 검사로 안전성과 유효성을 입증하기에는 축적된 문헌적 근거가 부족하여 안전성 및 유효성을 확인할 수 없는 기술로 판단하였으며, 따라서 권고하지 않음으로 결정하였다(권고등급 II).

2. 평가목적

본 재평가는 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 의과학적 근거를 제공하여 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 업데이트 체계적 문헌고찰 수행을 통해 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거를 평가하였으며, 모든 평가방법은 소위원회의 논의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

업데이트 체계적 문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes, Timing of outcome measurement, Setting- Study Design(PICOTS-SD)를 선정하였다.

- KQ. 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 환자의 상태확인 및 치료경과 모니터링 하는데 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]가 안전하고 효과적인가?

기존 의료기술재평가에서는 해당 검사의 경우 검사의 목적성이 암 진단이 아닌 환자의 상태확인 및 치료경과 모니터링이기 때문에 2020년 의료기술재평가 수행시 진단정확성을 평가하지 않았다. 환자의 상태확인 결과지표는 질병(유무) 또는 질병 중증도와의 관련성으로 확인하였고, 치료경과 모니터링 결과지표는 재발율 및 생존율로 정하였다. 이에 본 재평가에서도 위와 같은 방법으로 수행하였다.

상기 핵심질문의 각 구성 요소에 대한 세부사항은 다음의 <표 2.1>과 같다.

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분	세부내용	
대상 환자 (Patients)	위암 환자	전립선암 환자
중재 검사 (Index test)	NK 세포 활성화도 검사-[정밀면역검사]	NK 세포 활성화도 검사-[정밀면역검사]
비교 검사 (Comparators)	제한하지 않음	제한하지 않음
결과 지표(Outcomes)	임상적 안전성 - 검사 관련 부작용 임상적 효과성 - 환자의 상태확인(예: 질병(유무) 또는 질병 중증도와의 관련성 등) - 치료경과 모니터링(예: 재발률, 생존율 등)	임상적 안전성 - 검사 관련 부작용 임상적 효과성 - 환자의 상태확인(예: 질병(유무) 또는 질병 중증도와의 관련성 등) - 치료경과 모니터링(예: 재발률, 생존율 등)
추적관찰기간 (Time)	제한 없음	제한 없음

구분		세부내용
임상 세팅 (Setting)	제한 없음	제한 없음
연구유형 (Study designs)	제한 없음	제한 없음
연도 제한	2020년 이후 문헌(기존 SR 검색일: 2020.7.15)	2020년 이후 문헌(기존 SR 검색일: 2020.7.15)

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane Central를 이용하여 업데이트 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다. 검색어는 한국보건의료연구원 의료기술재평가 보고서(2021)의 검색어를 준용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

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 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다.

표 2.3 국내 전자 데이터 베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/

1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

문헌검색은 2020년도 이후의 문헌으로 연도 제한을 두고 검색을 수행하였으며, 한국어 및 영어로 출판된 문헌으로 제한하여 확인하였다.

1.4 문헌선정

문헌선택배제는 선택/배제 기준에 의거하여 진행하였으며, 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택/배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 재평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택/배제 과정에서는 초록으로는 선택여부의 명확한 판단이 어려운 원문을 검토하여 선택/배제 기준에 따라 핵심질문에 적합한 문헌을 선택하였다. 의견 불일치 또는 논의가 필요한 경우 제 3자의 검토 및 소위원회 회의를 통해 최종 선택문헌을 선정하였다. 문헌선정 과정은 preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) 흐름도로 제시하였다. 자세한 문헌 선택/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"> · 위암 또는 전립선암 환자를 대상으로 한 연구 · NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사(인터페론 감마로 측정)를 수행한 연구 · 사전에 정의한 결과지표를 보고한 연구 · 한글 또는 영어로 출판된 연구 	<ul style="list-style-type: none"> · 원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등) · 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 · 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우) · 원문 확보 불가 · 중복 출판된 문헌 · 본 재평가의 주제와 맞지 않은 연구(예, 다른 진단법이 혼용되어 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]만의 결과를 구별하기 곤란한 경우)

1.5 비뚤림위험 평가

비뚤림위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하고, 의견불일치 시 논의를 통해 조정하였다. 비뚤림위험 평가는 risk of bias assessment for nonrandomized studies 2.0 (RoBANS Ver.2)를 사용하였다(김수영 등, 2013) RoBANS는 비뚤림 유형에 따른 주요 평가항목을 규정하여 무작위 배정 임상시험 연구 이외의 비무작위 연구에 적용할 수 있는 비뚤림위험 평가도구로 개발되었으며 총 8개 세부항목으로 이루어져 있고, 각 항목에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가하였다. 평가결과가 '낮음'이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단하였다. 각 영역에 따른 세부 질문항목은 <표 2.5>와 같다. RoBANS 평가도구는 [부록 4.1]에 제시하였다.

표 2.5 RoBANS 평가항목

권고등급	설명	평가결과
대상군 비교가능성	비교가 부적절한 대상군 선정으로 인해 발생한 선택 비뚤림	낮음 / 불확실 / 높음
대상군 선정	부적절한 중재 혹은 노출군 또는 환자군 선정으로 발생한 선택 비뚤림	
교란변수	교란변수 확인과 고려가 부적절하여 발생한 선택 비뚤림	
노출 측정	부적절한 중재 혹은 노출 측정으로 인해 발생한 실행 비뚤림	
평가자의 눈가림	부적절한 평가자 눈가림으로 인해 발생한 확인 비뚤림	
결과 평가	부적절한 결과 평가방법으로 인해 발생한 결과 확인 비뚤림	
불완전한 결과자료	불완전한 자료를 부적절하게 다루어 발생한 탈락 비뚤림	
선택적 결과 보고	선택적 결과 보고 때문에 발생한 보고 비뚤림	

출처: 김수영 등, 2013

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. 자료추출 양식은 소위원회 논의를 통해 확정하였으며, 자료추출에 포함된 주요 내용은 연구의 일반적 특성자료(예: 출판연도, 저자명, 연구국가, 연구설계 등), 연구대상(정의, 대상자수 등), 중재검사(기기명 등), 비교검사, 사전에 정한 결과지표(안전성 및 효과성 결과)를 포함하였다. 구체적인 자료추출 양식은 [부록 4.2]에 제시하였다.

1.7 자료합성

자료분석은 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하여 제시하였다.

2. 권고등급 제시

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 바탕으로 최종 심의를 진행한 후 <표 2.6>과 같이 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.6 권고등급

권고등급	설명
권고함 (recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함 (conditional recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건 하 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 개요

1.1 문헌선정 과정

1.1.1 위암

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 1,018편(국외 885편, 국내 133편)이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 175편을 제외한 총 843편을 검토하였다. 중복 제거 후 문헌은 초록 및 원문을 검토하여 총 1편을 선택하였다. 2020년 의료기술재평가 당시 선택문헌 1편까지 포함하여 본 업데이트 재평가에서는 최종 2편의 문헌을 선정하였다.

최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 출판연도 역순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였다. 본 과정의 배제 문헌은 별첨자료로 제시하였다.

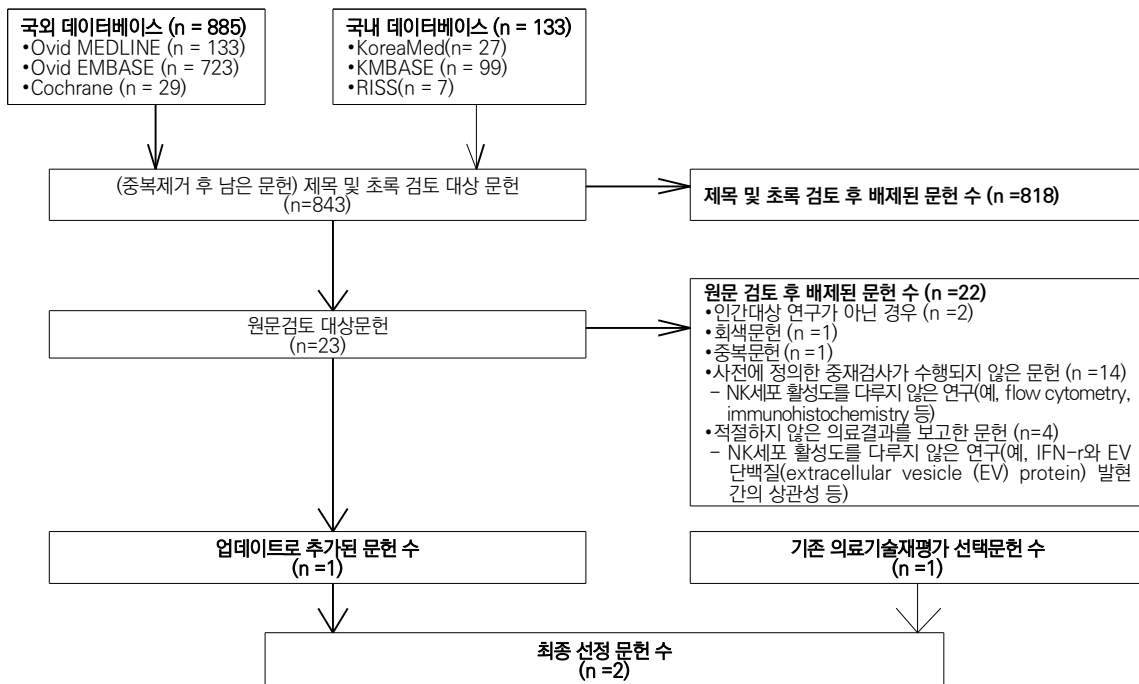


그림 3.1 (위암) 문헌선정흐름도

1.1.2 전립선암

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 1,037편(국외 904편, 국내 133편)이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 69편을 제외한 총 968편을 검토하였다. 중복 제거 후 문헌은 초록 및 원문을 검토하여 총 1편을 선택하였다. 2020년 의료기술재평가 당시 선택 문헌 5편까지 포함하여 본 업데이트 재평가에서는 최종 6편을 선정하였다.

최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.2>에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 출판연도 역순으로 [부록 6]에 자세히 기술하였다. 본 과정의 배제 문헌은 별첨자료로 제시하였다.

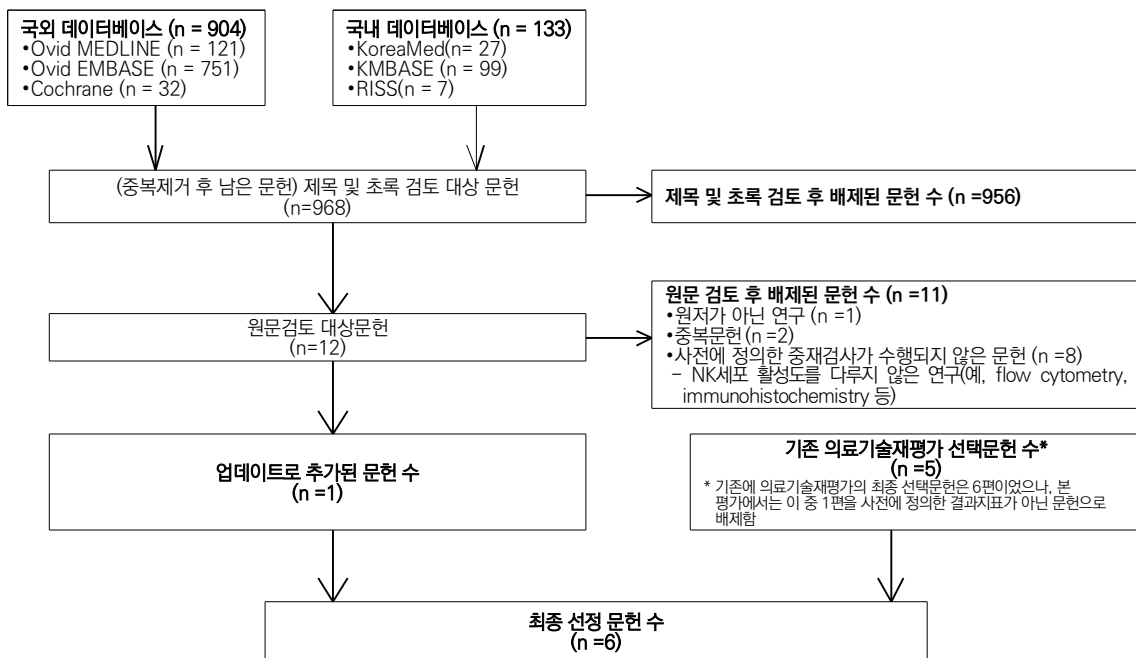


그림 3.2 (전립선암) 문헌선정흐름도

1.2 선택문헌 특성

위암 환자 대상으로 선택문헌은 총 2편이었다. 1편은 업데이트 체계적 문헌고찰 방법을 통해 포함된 단면연구였다. 교신저자의 국가를 기준으로 연구수행 국가는 대한민국이었으며, 출판연도는 2022년이었다. 문헌의 대상자는 human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 양성 진행성 위암 환자로 총 41명을 대상으로 연구를 진행하였다. 평균나이는 63.5세, 여성의 비율은 24.4%(10/41명)이었다. 나머지 1편은 2020년 의료기술재평가에 포함된 연구로 환자대조군연구였다. 교신저자의 국가를 기준으로 연구수행 국가는 대한민국이었으며, 출판연도는 2017년이었다. 문헌의 대상자는 위암 환자 261명과 정상인 48명을 대상으로 동 검사 및 2가지 종양표지자 검사(CEA 및 CA19-9)의 성능을 비교하였다. 위암환자의 평균나이는 60.5세, 여성의 비율은 37.9%(99/261명)였다. 정상인의 평균나이는 43.5세, 여성의 비율은 52.1%(25/48명)이었다.

전립선암 환자 대상으로 선택문헌은 총 6편이었다. 1편은 업데이트 체계적 문헌고찰 방법을 통해 포함된 단면연구였다. 교신저자의 국가를 기준으로 연구수행 국가는 대만이었으며, 출판연도는 2023년이었다. 문헌의 대상자는 전립선 수술 이력이 있는 전립선암 환자로 총 83명을 대상으로 연구를 진행하였다. 평균나이는 65.38세였다. 나머지 5편은 2020년 의료기술재평가에 포함된 연구로 2편은 환자대조군 연구, 나머지 3편은 모두 단면연구였다. 대상자별로 구분하였을 때, 전립선암 의심환자 3편, 전립선암 환자 2편이었다. 나이는 59~68세의 범위였다.

중재검사는 모두 대한민국의 NKMAX 기업(자회사 ATGen)에서 제조한 NK vue kit를 이용하였으며, 인터페론 감마(IFN- γ)의 양을 효소면역분석법(ELISA)을 이용하여 정량적으로 측정하여, NK 세포 활성도를 제시하였다.

선택문헌의 특성은 아래 <표 3.1>과 같다.

표 3.1 선택문헌 특성표

연번	1저자 (연도)	연구 국가	연구유형	연구대상	N	중재검사	비교검사	안전성	효과성		기존 의료기술재평가 포함문헌	
									질병(유무) 또는 질병 중증도와의 관련성	치료경과 모니터링		
위암												
1	Cho* (2022)	대한 민국	단면연구	위암환자 (NKA Low/ High)	41 (21/20)	NK Vue® tubes (NKMAX, Seongnam, Korea)	-	X	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • 치료 전후 NK 세포 활성도 수치 • 객관적 반응을 • 반응 지속 기간 • 무진행 질병 생존 기간 • 전체 생존 기간 	X
2	Lee (2017)	대한 민국	환자 대조군연구	위암환자 건강대조군	261 48	NK Vue-Kit (ATGen, Seongnam, Korea)	CEA, CA19-9	X	<ul style="list-style-type: none"> • 암 유무 별 NK 세포 활성도 수치 • 암 중증도별 NK 세포 활성도 수치 	-	O	
전립선암												
1	Lu* (2023)	대만	단면연구	전립선암 수술환자	79	NK Vue-Kit (ATGen, Seongnam, Korea)	-	X	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • 치료 전후 NK 세포 활성도 수치 • 암 중증도 별 치료 전후 NK 세포 활성도 증가 수치(비율) 	X
2	Tae (2020)	대한 민국	단면연구	전립선암 의심환자 (암 유/무)	102 (50/52)	NK Vue® Tubes (ATGen, Seongnam, Korea)	-	X	<ul style="list-style-type: none"> • 암 유무 별 NK 세포 활성도 수치 	-	O	
3	Lu (2019)	대만	환자 대조군 연구	전립선암 수술환자 건강대조군	51 10	NK Vue-Kit (ATGen, Seongnam, Korea)	PSA	X	<ul style="list-style-type: none"> • 암 유무 별 NK 세포 활성도 수치 	<ul style="list-style-type: none"> • 치료 전후 NK 세포 활성도 수치 • 치료 전후 암 중증도 별 NK 세포 활성도 수치 • positive margin 군과 negative margin군간 NK 세포 활성도 수치 • 생화학적 무재발 생존율 	O	

평가방법

연번	1저자 (연도)	연구 국가	연구유형	연구대상	N	중재검사	비교검사	안전성	효과성		기존 의료기술재평가 포함문헌
									질병(유무) 또는 질병 중증도와의 관련성	치료경과 모니터링	
4	Vidal (2019)	미국	단면연구	전립선암 의심환자 (암 유/무)	94 (62/32)	NK Vue™, (ATGen)	-	X	• 암 유무 별 NK 세포 활성도 수치	-	0
5	Song (2018)	대한 민국	단면연구	전립선암 의심환자 (암 유/무)	221 (135/86)	NK Vue-Kit® (ATGen, Seongnam, Korea)	-	X	• 암 유무 별 NK 세포 활성도 수치 • 암 중증도 별 NK세포 활성도 수치	-	0
6	Koo (2013)	대한 민국	환자 대조군 연구	전립선암 환자	51	NK Vue-Kit® (ATGen, Seongnam, Korea)	-	X	• 암 유무 별 NK 세포 활성도 수치 • 암 중증도 별 NK세포 활성도 수치	-	0
				건강대조군	54						

CEA, carcinoembryonic antigen; CA19-9, carbohydrate antigen 19-9; NKA, natural killer cell activity; PSA, prostate specific antigen;

*업데이트 체계적 문헌고찰로 선택된 문헌

1.3 비뚤림위험 평가

1.3.1 위암

비무작위 연구에 대한 비뚤림위험 평가는 RoBANS Ver.2를 사용하여 대상군 비교가능성, 대상군 선정, 교란변수, 노출측정, 평가자의 눈가림, 결과 평가, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고에 대해 평가하였다. 비뚤림위험 평가 및 문헌별 평가결과 그래프는 <그림 3.3>과 <그림 3.4>에 제시하였다. 대상군 비교가능성 영역은 1편(Lee et al., 2017)에서 건강대조군과의 비교결과가 있어, 환자의 증증도 또는 기저특성에 차이가 있는 것으로 판단하여 비뚤림위험 높음으로 평가하였다. 대상군 선정, 노출측정, 결과평가, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고, 민간연구비 지원은 비뚤림위험을 낮음으로 평가하였다. 교란변수는 1편(Cho et al., 2022)에서는 보정에 대한 언급이 있어 비뚤림위험을 낮음으로 평가하였고, 나머지 1편(Lee et al., 2017)에서는 설계단계나 분석단계에서 교란변수에 대한 언급이 없어 비뚤림위험을 불확실로 평가하였다. 평가자의 눈가림은 모든 문헌에서 눈가림에 대한 구체적으로 제시한 내용이 없어 불확실로 평가하였다.

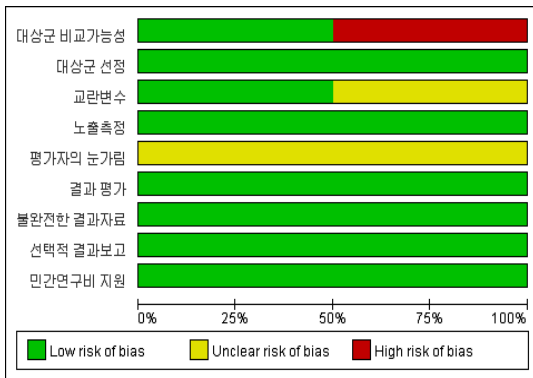


그림 3.3 (위암) 비뚤림위험 그래프

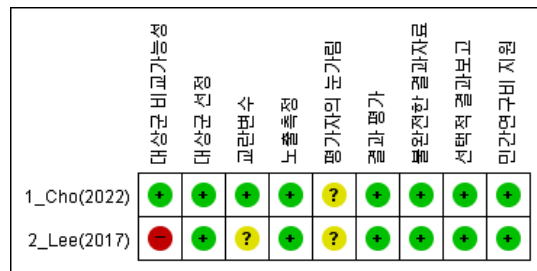


그림 3.4 (위암) 비뚤림위험에 대한 문헌별 평가결과

1.3.2 전립선암

비무작위 연구에 대한 비뚤림위험 평가는 RoBANS Ver.2를 사용하여 대상군 비교가능성, 대상군 선정, 교란변수, 노출측정, 평가자의 눈가림, 결과 평가, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고에 관하여 평가하였다. 비뚤림위험 평가 및 문헌별 평가결과는 <그림 3.4>와 <그림 3.5>에 제시하였다. 대상군 비교가능성은 1편(Lu et al., 2023)을 제외한 5편의 문헌에서 건강대조군과의 비교결과가 있어, 환자의 증증도 또는 기저특성에 차이가 있는 것으로 판단하여 비뚤림위험을 높음으로 평가하였다. 대상군 선정, 결과평가, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고는 모든 문헌에서 비뚤림위험을 낮음으로 평가하였다. 교란변수는 1편(Vidal et al., 2019)에서 보정에 대한 언급이 있어 비뚤림위험을 낮음으로 평가하였고, 나머지 5편 모두에서 설계단계나 분석단계에서 교란변수에 대한 언급이 없어 비뚤림위험을 불확실로 평가하였다. 평가자의 눈가림은 모든 문헌에서 눈가림에 대한 구체적으로 제시한 내용이 없어 불확실로 평가하였다. 민간연구비 지원은 1편(Vidal et al., 2019)에서 ATgen 민간회사로부터 지원을 받았기에 비뚤림위험을 높음으로 평가하였다.

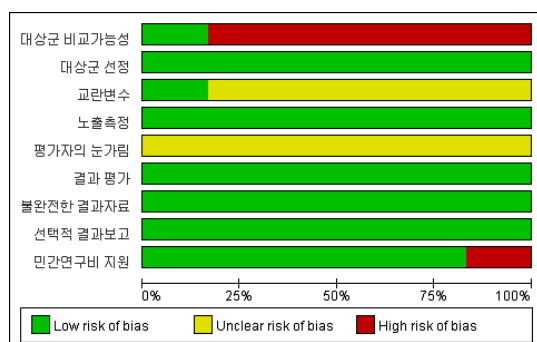


그림 3.4 (전립선암) 비뚤림위험 그래프

	대상군 비교가능성	대상군 선정	교란변수	노출측정	평가자의 눈가림	결과 평가	불완전한 결과자료	선택적 결과보고	민간연구비 지원
1_Lu(2023)	+	+	?	+	?	+	+	+	+
2_Tae(2020)	-	+	?	+	?	+	+	+	+
3_Lu(2019)	-	+	?	+	?	+	+	+	+
4_Vidal(2019)	-	+	+	+	?	+	+	+	-
5_Song(2018)	-	+	?	+	?	+	+	+	+
6_Koo(2013)	-	+	?	+	?	+	+	+	+

그림 3.5 (전립선암) 비뚤림위험에 대한 문헌별 평가결과

2. 분석결과

2.1 안전성

선택문헌들에서 본 검사의 수행으로 인한 안전성 관련 결과가 보고되지 않았다.

2.2 효과성

효과성은 적응증(위암, 전립선암)별, 질병 및 질병 중증도와의 관련성과 치료경과 모니터링으로 평가하였다.

2.2.1 위암

2.2.1.1 질병 및 질병 중증도와의 관련성

(1) 업데이트 결과

업데이트 체계적 문헌고찰을 통해 선택된 문헌에서는 질병 및 질병 중증도와의 관련성에 대해 보고하지 않았다.

(2) 기존 결과

기존 의료기술재평가에 포함된 문헌인 Lee et al.(2017)에서는 질병 및 질병 중증도와의 관련성을 1) 환자군과 대조군 간 NK 세포 활성화도 수치 비교 2) 암 중증도별 NK 세포 활성화도 수치 결과로 확인하였다. Lee et al.(2017)은 위암 환자군의 NK 세포 활성화도 수치가 건강대조군에 비해 낮게 보고하였다(환자군: 중위수 204.8 pg/mL vs. 건강대조군: 중위수 1520pg/mL, p<0.001). 비교검사인 CEA에서는 NK 세포

활성도 수치에 있어 위암 환자군과 건강대조군 간 유의한 차이가 있었고(환자군: 중위수 1.4ng/mL vs. 건강대조군: 중위수 0.8 ng/mL, p=0.010), CA19-9 검사는 NK 세포 활성도 수치에 있어 위암 환자군과 건강대조군 간 유의한 차이가 없었다. 또한, 위암 환자를 대상으로 암 중증도 별 NK 세포 활성도를 보고하였다(표 3.2). 암 중증도 별로 살펴보았을 때, 위암 3기에 비해 위암 4기인 환자군에서 NK세포 활성도 검사 결과 유의하게 낮았다(p=0.001)(그림 3.7).

표 3.2 (위암) 중재 및 비교검사 별 수치 비교

제1저자	연구 대상	결과지표	위암 환자		건강대조군(N=48)		p
			N	median (95% 신뢰구간)	N	median (95% 신뢰구간)	
Lee (2017)	위암 환자 (261명) 건강대조군 (48명)	NK 세포 활성도 검사, pg/mL (=인터페론 감마 농도)	261	204.8 (174.4-260.5)	48	1,520 (818.6-1,970.1)	<0.001
		CEA, ng/mL	261	1.4 (1.3-1.6)	48	0.8 (0.6-1.4)	0.010
		CA19-9, U/mL	261	8.8 (7.4-9.7)	48	6.6 (4.6-9.6)	NS

CEA, carcinoembryonic antigen; CA19-9, carbohydrate antigen 19-9; NK, Natural killer; NS, Not significant

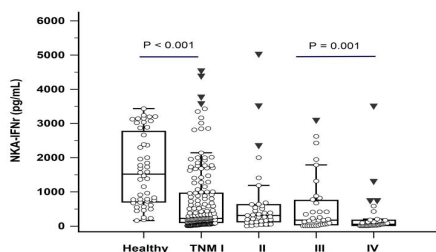


그림 3.7 (위암) 암 중증도별 NK 세포 활성도 수치 결과

2.2.1.2 치료경과 모니터링

(1) 업데이트 결과

업데이트 체계적문헌고찰을 통해 선택된 문헌(Cho et al., 2022)에서는 진행성 위암 환자를 대상으로 치료과정 모니터링을 보고하였으나, 연구설계 측면으로 보았을 때 무치료 또는 placebo군을 대조군으로 설정하지 않았다. 대신, 1차 치료요법인 플루오로피리미딘-플래티넘(fluoropyrimidine-platinum)과 트라스주맙(trastuzumab)의 병용치료를 받은 환자를 대상으로 74.1 pg/mL을 기준(중위수 값)으로 NK 세포 활성도 수치가 낮은 그룹(low group)과 높은 그룹(high group)간의 비교연구를 수행하다. 세부 결과지표로는 1) 치료 전후 NK 세포 활성도 수치 결과, 2) 객관적 반응률, 반응 지속 기간, 무진행 질병 생존 기간(progression free survival, PFS)과 전체 생존 기간(overall survival, OS)를 보고하였다. 추적관찰 기간은 20개월이었다.

모든 위암 환자, NK 세포 활성도 수치가 낮은 그룹 및 높은 그룹 환자를 대상으로 치료 전에 비해 치료 후에 NK 세포 활성도가 유의하게 증가하였다(모든 위암 환자군, p<0.001; low group, p=0.001; high group p=0.006)(표 3.3). 객관적 반응률은 NK 세포 활성도 수치가 높은 그룹과 낮은 그룹, 두 군간 차이 없었다

(p>0.99). 반응 지속 기간은 NK 세포 활성화도 수치가 낮은 그룹에 비해 높은 그룹에서 반응 지속 기간이 더 길었다(p<0.001). 생존 기간 지표는 모두 NK 세포 활성화도 수치가 낮은 그룹에 비해 높은 그룹에서 생존 기간이 더 긴 결과를 보였다(무진행 질병 생존 기간: p<0.001; 전체 생존 기간: p=0.025). 또한 다변량 분석을 통해 낮은 NK 세포 활성화도 수치는 무진행 질병 생존 기간과의 유의한 관련성이 있었다(p=0.007) (표 3.4). 추가적으로, 1차 치료요법인 플루오로피리미딘-플래티넘(fluoropyrimidine-platinum)과 트라스주맙(trastuzumab)의 병용치료를 2회 진행한 뒤, NK 세포 활성화도 수치가 낮은 그룹 중 활성화도 수치가 250pg/mL 미만으로 유지되면 '지속적으로 NK 세포 활성화도 수치가 낮은 그룹(persistently low group)'으로 배정되었고, 250pg/mL 초과면 '회복된 그룹(recovered group)'으로 배정되었다. 지속적으로 NK 세포 활성화도 수치가 낮은 그룹, 회복된 그룹, NK 세포 활성화도 수치가 높은 그룹을 비교한 결과, 세 군간 객관적 반응률은 차이가 없었다(p>0.999). 반응 지속 기간 및 무진행 질병 생존 기간은 세 군간 유의한 차이가 있었다(반응 지속 기간: p<0.001; 무진행 질병 생존 기간: p<0.001) (표 3.5). 또한, 지속적으로 NK 세포 활성화도 수치가 낮은 그룹과 회복된 그룹+NK 세포 활성화도 수치가 높은 그룹 간 비교결과도 제시하였다. 무진행 질병 생존 기간 및 전체 생존 기간은 모두 두 군간 유의한 차이가 있었다(무진행 질병 생존 기간: p=0.014; 전체 생존 기간: p=0.009) (표 3.6).

표 3.3 (위암) 치료 전·후의 NK 세포 활성화도 수치 결과

제1저자(연도)	연구 대상	결과변수	치료 전	치료 후	p
Cho [†] (2022)	위암 환자(38명)	NK 세포	중위수: 74.1	중위수: 393.7	<0.001
	위암 환자(Low group*, 19명)	활성도	중위수: 40.0	중위수: 247.1	0.001
	위암 환자(High group**, 19명)	(pg/mL)	중위수: 246.1	중위수: 840.6	0.006

NK, Natural killer

[†]업데이트 체계적 문헌고찰을 통해 선택된 문헌

*Low group: NK 세포 활성화 수치가 낮은 그룹

**High group: NK 세포 활성화 수치가 낮은 그룹

표 3.4 (위암) NK 활성화도 수준에 따른 치료결과

제1저자	연구 대상	결과지표	NK 세포 활성화도 검사 수치				
			전체 환자 (n=41)	Low group (n=21)	High group (n=20)	Low vs. High p	
Cho [†] (2022)	위암 환자 (41명)	객관적 반응률, %	68.2	86.7*	85.7*	>0.99	
		반응 지속 기간**, 개월	중위수:10.6 (범위: 5.3-19.9)	중위수: 3.29	중위수: 8.28	<0.001	
		무진행 질병 생존 기간	생존 기간, 개월	중위수: 7.43 (95% CI: 5-9.5)	중위수: 4.21	중위수: 9.53	<0.001
			위험률(HR) [§]	-	단변량분석, HR 4.87	다변량분석, HR 4.35	0.001 0.007
		전체 생존 기간	생존 기간, 개월	중위수: 17.82 (95% CI: 8.2-NA)	중위수: 8.15	중위수: 17.82	0.025
			위험률(HR) [§]	-	단변량분석, HR 2.92		0.032

CI, Confidence Interval; HR, Hazard ratio(무진행 질병 생존 기간 및 생존기간에 대한 위험률); NK, Natural killer; NS, Not significant; NA: Not applicable

[†]업데이트 체계적 문헌고찰을 통해 선택된 문헌

*전체 환자 중 병변 크기 측정이 가능한 환자(Low group 15명, High group 14명)를 대상으로 완전 및 부분관해 환자 비율을 측정함

**안전 및 부분관해 환자를 대상으로 측정함. 완전관해는 0명이었고, Low group 중 부분관해 13명과 High group 중 부분관해 12명을 대상으로 측정함

[§]다변량 분석시 High group을 reference로 함. 나이, 성별을 보정 진행함

표 3.5 (위암) 3 arm: NK 활성화 수준에 따른 치료결과 1

제1저자	연구 대상	결과지표	NK 세포 활성화도 검사 수치			p
			Low group (n=15)		High group (n=14)	
			Persistently low group (n=7)	Recovered group (n=8)		
Cho [†] (2022)	위암환자 (29명)	객관적 반응률, %	85.7	87.5	85.7	>0.999
		반응지속기간*, 개월	중위수: 2.68	중위수: 5.72	중위수: 8.28	<0.001
		무진행 생존기간**, 개월	중위수: 3.78	중위수: 6.51	중위수: 9.53	<0.001
		전체 생존기간 [§] , 개월	중위수: 6.02	중위수: 18.25	NA	<0.001

NA: Not applicable; NK, Natural killer; NS, Not significant

[†]업데이트 체계적 문헌고찰을 통해 선택된 문헌

*완전 및 부분관해 환자를 대상으로 측정함. 완전관해는 0명이었고, Low group 중 부분관해 13명(Recovered group: 7명, Persistently low group: 6명)과 High group 중 부분관해 12명을 대상으로 측정함

**High group vs. Recovered group, P=0.195; High group vs. Persistently low group, p<0.001; Recovered group vs. Persistently low group, p=0.038

[§]High baseline group vs. Recovered group, p>0.999; High baseline group vs. Persistently low group, p<0.002; Recovered group vs. Persistently low group, p=0.003

표 3.6 (위암) 3 arm: NK 활성화 수준에 따른 치료결과 2

제1저자	연구 대상	결과지표	NK 세포 활성화도 검사 수치		p
			Persistently low group (n=7)	Recovered+High group (n=22)	
Cho [†] (2022)	위암환자 (29명)	무진행 생존 기간, 개월	중위수: 3.78	중위수: 6.25	0.014
		전체 생존 기간, 개월	중위수: 6.02	중위수: 17.82	0.009

NK, Natural killer

[†]업데이트 체계적 문헌고찰을 통해 선택된 문헌

(2) 기존 결과

기존 의료가술재평가에 포함된 문헌에서는 치료경과 모니터링을 보고하지 않았다.

2.2.2 전립선암

2.2.2.1 질병 및 질병 중증도와의 관련성

(1) 업데이트 결과

업데이트 체계적 문헌고찰을 통해 선택된 문헌에서는 질병 및 질병 중증도와의 관련성에 대해 보고하지 않았다.

(2) 기존 결과

기존 의료가술재평가에 포함된 문헌 5편의 문헌에서 질병 및 질병중증도와의 관련성을 보고하였다. 질병 및 질병 중증도와의 관련성은 전립선암 의심환자 또는 전립선암 환자 중 1) 환자군과 대조군 간 NK 세포 활성화도 수치 비교 2) 중증도별 NK 세포 활성화도 수치 결과로 확인하였다.

전립선암 환자와 비(非)전립선암 환자의 NK 세포 활성도를 보고한 문헌은 5편(Tae et al., 2020; Lu et al., 2019; Vidal et al., 2019; Song et al., 2018; Koo et al., 2013)이었다. 이중 2편(Tae et al., 2020; Vidal et al., 2019)은 환자 비율로 제시하였고, 나머지 3편(Lu et al., 2019; Song et al., 2018; Koo

et al., 2013)은 NK 세포 활성화도 수치로 비교하였다. 전립선암 환자군과 비(非)전립선암 환자군에서 NK 세포 활성화도 검사의 임계값 별 환자 수 비율을 보고한 문헌은 2편으로 모든 문헌에서 전립선암 의심환자 중 NK 세포활성도 수치가 200pg/mL미만일 때 전립선암이 아닌 환자 비율에 비해 전립선암 환자 비율이 더 낮았다(표 3.7). 전립선암 환자군과 비(非)전립선암 환자군에서 NK 세포 활성화도 수치를 보고한 문헌 3편 중 Lu et al.(2019)에서는 수술 전 전립선암 환자군은 건강대조군에 비해 더 유의하게 NK 세포 활성화도가 낮았다(484.66 pg/mL vs. 1550 pg/mL, $p < 0.0001$). Koo et al.(2013) 연구 또한 전립선암 환자군이 건강대조군에 비해 더 유의하게 NK 세포 활성화도가 낮았다($p < 0.001$). 하지만, Song et al.(2018)에서는 NK 세포 활성화도 검사결과가 전립선암 환자군에서는 $1,267.6 \pm 742.8$ pg/ml, 비(非)전립선암 환자군에서는 $1,198.9 \pm 687.6$ pg/mL로 전립선암 환자군에서 더 높은 NK 세포 활성화도를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다($p = 0.491$)(표 3.8).

표 3.7 (전립선암) NK 세포 활성화도 임계값 별 환자 비율

제1저자	연구 대상	NKA 임계값, pg/mL	전립선암 환자			비(非)전립선암 환자			p
			N	n	%	N	n	%	
Tae (2020)	전립선암 의심환자 (102명)	<200	50	18	36.0	52	12	23.1	0.001
		200-500	50	16	32.0	52	2	3.8	
		>500	50	16	32.0	52	38	73.1	
Vidal (2019)	전립선암 의심환자 (94명)	<200	62	21	33.9	32	4	12.5	NR
		≥ 200	62	41	66.1	32	28	87.5	

NKA, Natural killer cell activity; NR, Not reported

표 3.8 (전립선암) NK 세포 활성화도 수치 비교

제1저자	연구 대상	NKA 측정결과, pg/mL				p
		N	전립선암 환자	N	비(非)전립선암 환자 또는 건강대조군	
Lu (2019)	전립선암 환자(51명) 건강대조군(10명)	51	중위수: 484.66 (사분범위: 246.32-818.70)	10	중위수: 1,550	<0.0001
Song (2018)	전립선암 의심환자 (221명)	135	평균 ± 표준편차: $1,267.6 \pm 742.8$	86	평균 ± 표준편차: $1,198.9 \pm 687.6$	0.491
Koo (2013)	전립선암 환자(51명) 건강대조군(54명)	51	평균 ± 표준편차: 430.9 ± 67.1	54	평균 ± 표준편차: 975.2 ± 85.7	<0.001

NKA, Natural killer cell activity

전립선암 중증도별 NK 세포 활성화도를 보고한 문헌은 총 2편(Song et al., 2018; Koo et al., 2013)이었다. Koo et al.(2013)에서는 전립선암이 중증일수록 NK 세포 활성화도가 낮아지는 경향성이 확인되었다. Song et al.(2018)에서는 Gleason grade 별 NK 세포 활성화도를 보고하였으나 통계학적으로 유의하지 않았다($p = 0.893$) (표 3.9).

표 3.9 (전립선암) 암 중증도별 NK 세포 활성화도 수치 결과

제1저자 (연도)	연구 대상	결과 변수	암 중증도	NK 세포 활성화도 결과, pg/mL		p
				중앙값(범위)	평균 ± 표준편차	
Koo (2013)	전립선암 환자(51명)	암 stage*	Stage II	NR	546.1 ± 136.8	<0.001
			Stage III	NR	427.8 ± 87.9	
			Stage IV	NR	194.5 ± 73.8	

제1저자 (연도)	연구 대상	결과 변수	암 중증도	NK 세포 활성화도 결과, pg/mL		p
				중앙값(범위)	평균 ± 표준편차	
Song (2018)	전립선암 의심환자 (221명)	Gleason score**	6	1394.9(56.3-2000.0)	1349.6±697.2	0.893
			7(3+4)	1519.5(72.7-2000.0)	1246.3±786.8	
			7(4+3)	2000.0(57.4-2000.0)	1311.3±860.2	
			8	1329.1(40.0-2000.0)	1173.3±720.9	
			9-10	1505.7(146.3-2000.0)	1206.5±752.7	
	〈하위군 분석〉 전립선암 의심환자 (221명) 중 PSA 수치가 2.5-10.0ng/mL 에 해당하는 환자	Gleason score**	6	1747.2(56.3-2000.0)	1375.8±713.9	0.672
			7(3+4)	1375.1(75.6-2000.0)	1246.5±783.4	
			7(4+3)	720.7(57.4-2000.0)	977.1±924.2	
			8	1277.5(40.0-2000.0)	1082.0±809.2	
			9-10	1724.6(311.3-2000.0)	1285.9±812.6	

NK, Natural killer; NR, Not reported; PSA, Prostate specific antigen;

*stage II vs. control, p<0.01; stage III vs. control, p<0.01; stage IV vs. control, p<0.01; Koo et al.(2013): Prostate cancer staging was determined according to the 7th American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM system.

**Gleason score 6 이하: 위험도 Low/Very Low; Gleason score 7(3+4): 위험도 Intermediate(favorable); Gleason score 7(4+3): 위험도 Intermediate(unfavorable); Gleason score 8 이상: 위험도 High/Very High

2.2.2.2 치료경과 모니터링

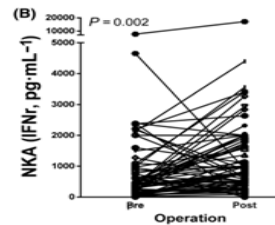
치료경과 모니터링은 2편(Lu, et al., 2023; Lu, et al., 2019)에서 보고하였다. 단, 2편은 동일저자가 작성한 문헌으로, 2019년도 문헌은 2017년 3월~2018년 5월, 2023년 문헌은 2017년 3월~2019년 7월 기간 동안 모집한 환자를 대상으로 연구를 수행하였기에 중복대상자를 포함할 가능성이 있다.

(1) 업데이트 결과

업데이트 체계적문헌고찰을 통해 선택된 문헌(Lu et al., 2023)에서는 세부 결과지표로는 1) 치료 전후 NK 세포 활성화도 수치 결과, 2) 암 중증도 별 치료 전후 NK 세포 활성화도 수치를 보고하였다. 전립선암 수술환자를 대상으로 전립선 적출술 전후 NK 세포 활성화도가 유의하게 증가하였다(p=0.002). 또한 NK 세포 활성화도 증가 수치가 암 중증도에 따라 증가 또는 감소에 대한 경향성을 보이지 않았다(표 3.10).

표 3.10 (전립선암, 업데이트 결과) 치료(수술) 전·후의 NK 세포 활성화도 수치 결과

제1저자 (연도)	연구 대상	검사 구분	결과변수	치료(전립선 적출술) 전	치료(전립선 적출술) 후	p												
Lu (2023)*	전립선암 수술환자 (79명)	중재 검사	NKA (pg/mL)			0.002												
			암 stage 별 전립선 적출술 후 NKA 증가비율(%)	-	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">암 중증도**</th> </tr> <tr> <th>Stage I</th> <th>Stage II</th> <th>Stage III</th> <th>Stage IV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>66.7</td> <td>90.9</td> <td>53.3</td> <td>20.0</td> </tr> </tbody> </table>	암 중증도**				Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	66.7	90.9	53.3	20.0	NR
암 중증도**																		
Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV															
66.7	90.9	53.3	20.0															



NKA, Natural killer cell activity; NR, Not reported

*업데이트 체계적 문헌고찰을 통해 선택된 문헌

**Prostate cancer staging was performed in accordance with the 8th American Joint Committee on Cancer(AJCC) Tumor, Node, Metastasis (TNM) system.

(2) 기존 결과

기존 의료가술재평가에 포함된 문헌 1편(Lu, et al., 2019)에서는 치료경과 모니터링 지표로 1) 치료 전후 NK 세포 활성화 수치 결과, 2) 치료 전후 암 중증도 별 NK 세포 활성화 수치 결과, 3) 치료 후 수술부위의 positive margin(수술 후 수술부위에 암세포가 남아있는 상태)과 negative margin(수술 후 수술부위에 암세포가 없는 상태)을 보이는 그룹 간 NK 세포 활성화 수치 결과 및 4) 생화학적 무재발 생존율을 확인한 결과를 보고하였다.

Lu, et al.(2019)에서는 전립선암 수술환자를 대상으로 전립선 적출술 전후 NK 세포 활성화도는 유의하게 증가하였으며(수술 전 484.66pg/mL, 수술 후 1054pg/mL, p=0.011), PSA는 수술 전후 유의하게 감소하였다(p<0.001)(표 3.11). 암 stage를 기준으로, 수술 후 시점에 low-stage(암 병기: 1-2)인 환자가 암 병 high-stage(암 병기: 3-4) 환자에 비해 NK 세포 활성화도가 유의하게 높았다(p=0.0136). Gleason score 별로는 차이가 없었다(p=0.6556). 또한, 수술 전, 후 시점 모두에서 NK 세포 활성화도와 PSA 사이의 유의한 상관관계는 없었다(수술 전: p=0.179; 수술 후: p=0.6475)(표 3.12). 전립선암 수술환자를 대상으로 전립선 적출술 전후 positive margin 그룹과 negative margin 그룹 간 NK 세포 활성화도를 비교한 결과, positive margin 그룹이 negative margin 그룹보다 수술 전후 NK 활성화도 증가량이 유의하게 더 적었으며(p=0.001), PSA의 경우 positive margin 그룹과 negative 그룹 간 수술 전후 PSA 감소량은 군간 유의한 차이가 없었다(p=0.073)(표 3.13). 재발예측과 관련하여 수술 후 NK 세포 활성화도 비율(수술 후/수술 전)이 2 이상인 그룹과 수술 후 NK 세포 활성화도가 650pg/mL 이상인 그룹에서 생화학적 무재발 생존율(biochemical recurrence-free survival)이 더 나은 경향성을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(각각 p=0.213, p=0.158)(표 3.14).

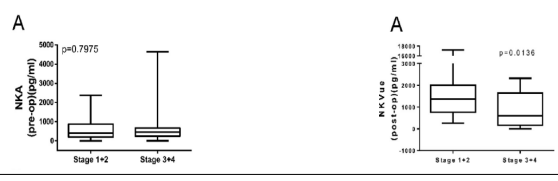
표 3.11 (전립선암, 기존 결과) 치료(수술) 전·후의 NK 세포 활성화도 수치 결과

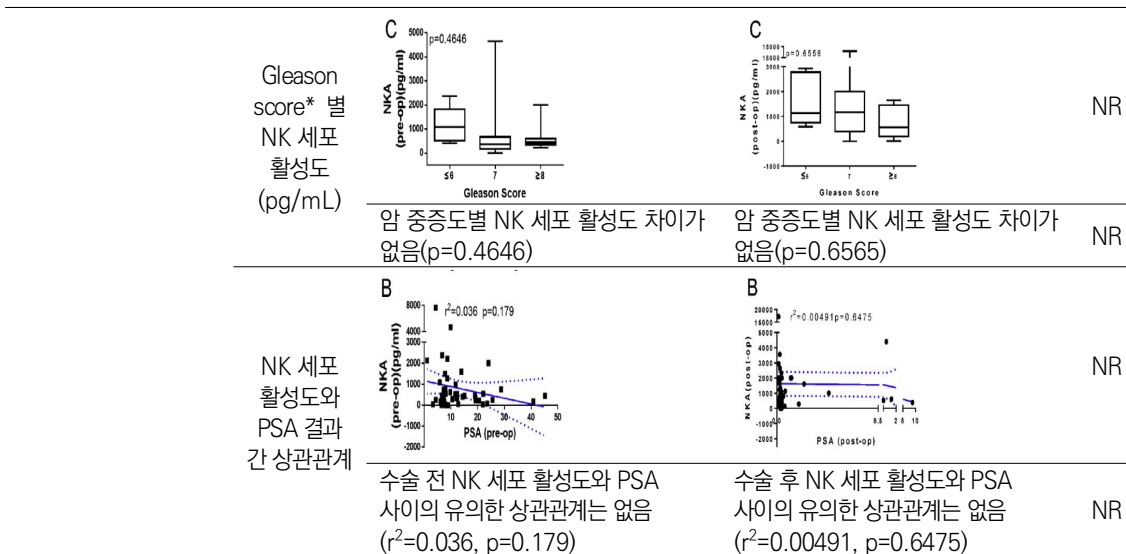
제1저자 (연도)	연구 대상	검사 구분	결과 변수	치료(전립선 적출술) 전	치료(전립선 적출술) 후	p
Lu (2019)	전립선암 수술환자 (51명)	중재 검사	NK 세포 활성화도 (pg/mL)	중위수: 484.66 (사분범위: 246.32~818.70)	중위수: 1054 (사분범위: 495.86~2000)	0.011
		비교 검사	PSA (ng/mL)	중위수: 9.78 (사분범위: 7.38~14.76)	중위수: 0.016 (사분범위: 0.011~0.026)	<0.001

NK, Natural killer; NR, Not reported; PSA, Prostate specific antigen

표 3.12 (전립선암) 암 중증도별 치료(수술) 전·후의 NK 세포 활성화도 검사 수치 결과

제1저자 (연도)	연구 대상	결과변수	치료(전립선 적출술) 전	치료(전립선 적출술) 후	p
Lu (2019)	전립선암 수술환자 (51명)	암 stage 별 NK 세포 활성화도 (pg/mL)	low-stage 환자 and high-stage 환자 간 NK 세포 활성화도 차이가 없음(p=0.7975)	low-stage 환자가 high-stage 환자에 비해 NK 세포 활성화도가 유의하게 높음(p=0.0136)	NR
					NR





NK, Natural killer; NR, Not reported; PSA, Prostate specific antigen

*Gleason score 6 이하: 위험도 Low/Very Low; Gleason score 7(3+4): 위험도 Intermediate(favorable); Gleason score 7(4+3): 위험도 Intermediate(unfavorable); Gleason score 8 이상: 위험도 High/Very High

표 3.13 (전립선암) positive vs. negative 그룹의 수술 전후 NK 세포 활성화도 수치 비교

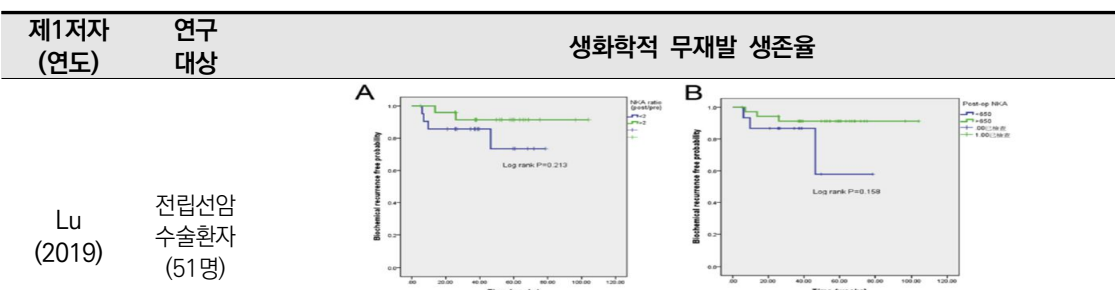
제1저자 (연도)	연구 대상	결과변수	Positive margin* group (n=24)	Negative margin** group (n=27)	p	
Lu (2019)	전립선암 수술환자 (51명)	NK 세포 활성화도 (pg/mL)	치료(전립선 적출술) 전	중위수: 448.45 (사분범위: 190.75~591.25)	중위수: 527 (사분범위: 253~1087.3)	0.275
			치료(전립선 적출술) 후	중위수: 557 (사분범위: 282.25~1027.5)	중위수: 1921 (사분범위: 1133~2318)	< 0.001
		PSA (ng/mL)	치료(전립선 적출술) 전	중위수: 10.52 (사분범위: 7.79~19.21)	중위수: 9.24 (사분범위: 6.72~12.14)	0.07
			치료(전립선 적출술) 후	중위수: 0.023 (사분범위: 0.014~0.07)	중위수: 0.014 (사분범위: 0.009~0.017)	0.007
			△	중위수: -10.49 (사분범위: -19.18~-7.77)	중위수: -9.22 (사분범위: -12.12~-6.71)	0.073

NK, Natural killer; PSA, Prostate specific antigen

* Gleason Score: 6

** Gleason Score: 3

표 3.14 생화학적 무재발 생존율



[A. 수술 전 · 후 NK 세포 활성화도 비율이 2이상(초록)과 2미만(파랑)인 환자군의 생화학적 재발과 상관없는 생존율, $p=0.213$; B. 수술 후의 NK 세포 활성화도가 650pg/mL 이상(초록)과 650pg/mL 미만(파랑)인 환자군의 생화학적 재발과 상관없는 생존율, $p=0.158$]

NK, Natural killer

1. 평가결과 요약

Natural killer (NK) 세포 활성화 검사(정밀면역검사는 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 환자의 혈액을 NK 세포 활성화물질이 첨가된 튜브에서 배양한 후 효소결합면역분석법으로 Interferon-gamma (IFN- γ)를 측정하여 세포면역 활성도를 측정하여 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링을 위해 사용하는 검사이다. NK 세포 활성화 검사(정밀면역검사는 2014년 신의료기술평가를 받은 이후 2016년 7월부터 선별급여 80%로 적용되었다. 이후 2022년 제7차 건강보험정책심의위원회(2022.03.31.)에서 효과성이 불확실한 의료행위에 대해 비급여 전환이 타당하나 비급여 현황 파악의 어려움 및 오남용 우려 등을 이유로 급여권내에서 관리하는 것이 사회적 편익이 크다고 판단하고, 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 선별급여 90%로 본인부담률을 조정하였으며, 평가주기를 2년으로 설정하였다. 이에 선별급여기술의 평가주기가 도래하여 제11차 의료기술재평가위원회(2022.11.11.)에서 재평가계획서 및 소위원회 구성안에 대해 심의를 받아 재평가를 수행하였다.

본원에서 수행한 2020년 의료기술재평가 당시 선택된 문헌을 포함하여 총 8편이 선정되었으며, 대상자별로는 위암 2편(기평가 1편, 업데이트 체계적 문헌고찰 1편), 전립선암 6편(기평가 5편, 업데이트 체계적 문헌고찰 1편)에 해당하였다. 검사방법은 모두 ELISA 방법을 이용하였다.

1.1 안전성

위암 및 전립선암 환자를 대상으로 최종 선택문헌 모두 검사로 인한 안전성 관련 결과를 보고하지 않았다.

1.2 효과성

1.1.1 위암

질병 및 질병중증도와와의 관련성은 1편(기평가 문헌)에서 환자군과 건강대조군 간 NK 세포 활성화도 수치를 비교하고, 위암 중증도별 NK 세포 활성화도 수치를 제시하였다. 위암 환자군의 NK 세포 활성화도 수치가 건강대조군에 비해 낮게 보고하였으며($p < 0.001$), 비교검사인 CEA에서는 위암 환자군이 건강대조군보다 NK 세포 활성화도 수치가 유의하게 높았고($p = 0.010$), CA19-9 검사는 NK 세포 활성화도 수치에 있어 위암 환자군과 건강대조군간 유의한 차이가 없었다. 암 중증도 별 NK 세포 활성화도 수치는 위암 3기에 비해 위암 4기인 환자군에서 NK 세포 활성화도 검사 결과 유의하게 낮았다($p = 0.001$).

치료경과 모니터링을 보고한 문헌은 1편(업데이트 체계적 문헌고찰 문헌)으로 플루오로피리미딘-플래티넘(fluoropyrimidine-platinum)과 트라스주맙(trastuzumab)의 병용치료를 받은 진행성 위암 환자를 대상으로 치료 전후 NK 세포 활성화도 수치를 제시하였고, 치료 전에 비해 치료 후에 NK 세포 활성화도가 유의하게 증가하였다($p < 0.001$). 또한 중위수 값을 기준으로 NK 세포 활성화도 수치가 높은 그룹(high group)과 낮은 그룹(low group)으로 구분하여 두 군간의 비교연구를 수행하였는데, 두 군간 객관적 반응률, 반응지속기간, 무진행 질병 생존 기간과 전체 생존 기간을 보고하였다. 추적관찰 20개월 후, 객관적 반응률은 두 군간 차이가 없었고($p > 0.99$), 반응 지속 기간은 NK 세포 활성화도 수치가 낮은 그룹에 비해 높은 그룹에서 더 길었다 (high group vs. low group, 8.28 개월 vs. 3.29개월, $p < 0.001$). 생존 기간 지표는 NK 세포 활성화도 수치가 낮은 그룹에 비해 높은 그룹에서 생존 기간이 유의하게 더 길었다. (무진행 질병 생존 기간: high group vs. low group, 9.53 개월 vs. 4.21개월, $p < 0.001$; 전체 생존 기간: high group vs. low group, 17.82개월 vs. 8.15개월, $p = 0.025$).

1.1.2 전립선암

질병 및 질병 중증도와의 관련성을 보고한 문헌은 5편(기평가 문헌)이었다. 환자군과 대조군 간 NK 세포 활성화도 수치는 5편의 문헌 모두에서 보고하였으며, 이 중 2편은 환자비율로 제시하였고 나머지 3편은 NK 세포 활성화도 수치로 비교하였다. 환자비율을 제시한 2편 문헌에서는 전립선암 의심환자 중 NK 세포 활성화도 수치가 200pg/mL 미만일 때 전립선암이 아닌 환자 비율에 비해 전립선암 환자 비율이 더 낮았다. NK 세포 활성화도 수치를 제시한 3편 중 2편은 건강대조군이 전립선암 환자군에 비해 유의하게 NK 세포 활성화도가 더 높았다. 나머지 1편에서는 전립선암 환자군과 전립선암이 아닌 환자군 간 NK 세포 활성화도의 유의한 차이가 없었다($p = 0.491$). 전립선암 중증도별 NK 세포 활성화도를 보고한 문헌은 총 2편이었다. 1편에서는 전립선암이 중증일수록 NK 세포 활성화도가 낮아지는 경향성이 확인되었으며, 나머지 1편에서는 Gleason grade 별 NK 세포 활성화도에서 유의한 차이가 없었다($p = 0.893$).

치료경과 모니터링을 보고한 문헌은 2편(기평가 문헌 1편, 업데이트 체계적 문헌고찰 문헌 1편)이었다. 2편 모두 전립선 적출술을 받은 환자에서 NK 세포 활성화도 수치는 치료(수술) 전후 유의하게 증가하였다. 전립선암 중증도별 NK 세포 활성화도는 1편에서 NK 세포 활성화도 수치가 암 중증도에 따라 증가 또는 감소에 대한 경향성을 보이지 않았다. 나머지 1편에서는 암 stage를 기준으로, 치료(수술) 후 시점에 암 병기가 1-2인 환자가 암 병기 3-4인 환자에 비해 NK 세포 활성화도가 NK 세포 활성화도가 유의하게 높았지만 ($p = 0.0136$), Gleason score 별로는 차이가 없었다($p = 0.6565$). 그리고 positive margin 그룹이 negative margin 그룹보다 치료(수술) 전후 NK 활성화도 증가량이 유의하게 더 적게 보고되었다(positive margin group vs. negative margin group, (중위수) 76 pg/mL vs. (중위수) 1375 pg/mL, $p = 0.001$). 비교검사인 PSA의 경우, positive margin 그룹과 negative 그룹 간 치료(수술) 전후 PSA 감소량이 군간 유의한 차이가 없었다(positive margin group vs. negative margin group, (중위수) -10.49 pg/mL vs. (중위수) -9.22 pg/mL, $p = 0.073$). 재발예측과 관련하여 치료(수술) 후 NK 세포 활성화도 비율(치료(수술) 후/치료(수술) 전)이 2 이상인 그룹과 수술 후 NK 세포 활성화도가 650pg/ml 이상인 그룹에서 생화학적 무재발 생존율이 더 나은 경향성을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다($p = 0.213$; $p = 0.158$).

2. 결론

소위원회에서는 업데이트 체계적 문헌고찰 결과를 바탕으로 NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사]의 안전성에 대해 혈액을 채취하여 체외에서 수행되는 검사이므로 혈액채취 외 수행에 따른 신체에 직접적으로 미치는 영향이 없어 안전성 관련 문제가 없다고 판단하였다. 효과성은 위암 및 전립선암 환자를 구분하여 아래와 같이 제시하였다.

위암 환자를 대상으로 한 문헌적 평가결과에서는 NK 세포 활성화도와 위암과의 관련성 및 위암 중증도와의 관련성을 충분히 설명하지 못하였다. 특히 이번 재평가에서 추가된 문헌 수가 1편 밖에 되지 않아 위암 환자의 상태확인 및 치료경과 모니터링 목적으로 NK 세포 활성화도 검사의 효과를 평가할만한 적절한 문헌은 없었다. 이에 소위원회는 NK 세포 활성화도를 활용한 치료결과 관련 문헌적 근거가 축적되어야 효과성에 대해 더 면밀한 평가가 이루어질 수 있다고 판단하였다.

전립선암 환자를 대상으로 한 문헌적 평가결과에서는 NK 세포 활성화도와 전립선암과의 관련성 및 전립선암 중증도와의 관련성을 충분히 설명하지 못하여, 동 검사의 효과성을 입증하기는 어렵다는 의견이었다. 수술 전·후 NK 세포 활성화도 검사 수치의 확인만으로 치료경과 모니터링의 유용성이 있다고 보기 어려웠다. 또한 전립선암은 근본적으로 면역치료를 잘 반응하지 않은 차가운 종양(cold cancer)으로, 면역반응을 측정하는 NK 세포 활성화도 검사의 임상적 유용성이 낮다는 의견이었다.

종합적으로 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링을 위해 수행되는 검사로 본 기술을 사용함에 따른 신체에 직접적으로 미치는 안전성에 대한 문제가 없어 보이나, 위암 환자 대상으로는 효과성을 입증하기에는 문헌적 근거가 부족하고, 전립선암 환자 대상으로는 선택문헌을 기반으로 효과성을 확인할 수 없다고 평가하였다

2024년 제1차 의료기술재평가위원회(2024.01.12.)에서는 소위원회 검토 결과를 토대로, 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 위암 및 전립선암 환자를 대상으로 면역반응을 측정하는 검사로서 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링에 있어 추가적인 문헌적 근거로 임상적 효과성을 입증하기 어려워 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]를 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.



1. 건강보험요양급여비용 2023년 2월판. 건강보험심사평가원.
2. 김수영 등, 임상연구 문헌 분류도구 및 비무작위 연구의 비뮌림위험 평가도구(DAMI ver 2.0 및 RoBANS ver 2.0) 개정. 건강보험심사평가원. 2013
3. 김정룡. Library use: 소화기계질환 제4판, 2016.
4. 대한비뇨의학회. Library use: 비뇨의학 제6판, 2019.
5. 대한중양외과학회. Library use: 임상중양학 제2판, 2020.
6. 박동아, 황진섭, 이선희, 최원정, 설아람, 오성희 등. NECA 진단 검사 체계적 문헌고찰. 한국보건의료연구원. 2014.
7. 백성규, 김인호, 손수상. 위암환자에서 수술 전 후 혈청 CEA 와 CA19-9 측정의 임상적 의의. 계명의대학술지, 2007; 26(2): 103-114.
8. 보건의료빅데이터개방시스템[인터넷]. 건강보험심사평가원. C2015.의료통계정보>질병 세분류(4단 상병) 통계 [2023년 7월 인용]. Available URL from: <https://opendata.hira.or.kr/home.do>.
9. 봉진구, 유완식, 황일우. 각종 종양표지자를 이용한 위암의 병기진단. 대한소화기병학회지. 1994; 26: 899-906.
10. 신의료기술평가홈페이지 [인터넷]. 한국보건의료연구원. 평가현황>신의료기술현황
11. '암 생존율 70.7%로 증가, 유방암·전립선암 발생은 증가추세' 보건복지부. 2021년 보도자료(배포일: 2021.12.29.).
12. 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침 2023년 7월판. 건강보험심사평가원.
13. 의료기술재평가보고서 NECA-R-20-001-12(위암에서의 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]). 한국보건의료연구원; 2020 Oct.
14. 의료기술평가보고서 NECA-R-20-001-14(전립선암에서의 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]). 한국보건의료연구원; 2020 Oct.
15. 요양기관 업무포털 [인터넷]. 건강보험심사평가원. C2017.의료기준관리>행위평가신청>고시항목조회 [2023년 7월 인용]. Available from: <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>.
16. 윤철용. 전이 전립선암의 호르몬치료에 있어서 유리전립선특이항원 추적관찰의 임상적 의의. 대한비뇨기과학회지. 2006; 47(4).
17. 의료기기 전자민원창구 홈페이지[인터넷]. 식품의약품안전처. 정보마당>제품정보방>업체/제품정보[2023년 2월 인용] Available from: <https://udiportal.mfds.go.kr/msismext/emd/ifm/entpPrdtInfoView.do>.
18. 정하승, 김대식. The Comparisons between RIA and CIA in CA19-9 Monitoring for Diagnosis of Pancreaticobiliary Tumors. 2009; 15(2): 135-139.
19. Cho H, Ryu MH, Lee HE, Kim HD, Kang YK. Prognostic value of natural killer cell activity for patients with HER2 + advanced gastric cancer treated with first-line fluoropyrimidine-platinum doublet plus trastuzumab. Cancer Immunol Immunother. 2022 Apr;71(4):829-838.
20. Current procedural terminology 2021. Professional edition. American medical association; 2021.

21. Fanijavadi S, Hansen TF and Zedan AH. The Role of Natural Killer Cells in the Management of Prostate Cancer. A Systematic Review. *Austin Oncol.* 2022; 6(1): 1022.
22. Hansen T, Nederby L, Zedan AH, Mejlholm I, Henriksen JR, Steffensen KD, et al. Correlation between natural killer cell activity and treatment effect in patients with disseminated cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2018; 36: 12029-12029.
23. Koo KC, Shim DH, Yang CM, Lee SB, Kim SM, Shin TY, et al. Reduction of the CD16-CD56bright NK cell subset precedes NK cell dysfunction in prostate cancer. *PLoS One.* 2013; 8: 1-8.
24. Lu Y, Kuo M, Hong J, Jaw F, Huang C, Cheng JC, et al. Lower postoperative natural killer cell activity is associated with positive surgical margins after radical prostatectomy. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi.* 2020; 119: 1673-1683.
25. Muniyan S, Chaturvedi NK, Dwyer JG, Lagrange CA, Chaney WG, Lin MF. Human prostatic acid phosphatase: structure, function and regulation. *Int J Mol Sci.* 2013 May 21;14(5):10438-64.
26. Jang WI, Kim CH, Kim HS, Lee CI, Lee DK, Kwon SO, et al. Comparison of CA 72-4 with CA 19-9 and CEA in the serodiagnosis of gastrointestinal malignances. *Korean J Med.* 1992;42(6): 759-72.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최하였다.

1.1 2022년 제11차 의료기술재평가위원회

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

1.2 2023년 제9차 의료기술재평가위원회

1.2.1 재평가위원회 분과검토(서면)

- 회의일시: 2023년 12월 28일 ~ 2024년 1월 3일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

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

2. 소위원회

NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사]의 소위원회는 의료기술재평가자문단에서 무작위로 선정되었으며, 진단검사의학과 1인, 병리학과 1인, 근거기반의학 1인, 소화기내과 1인, 위장관외과 1인, 비뇨의학과 2인의 총 7인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 7월 27일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 10월 19일
- 회의내용: 선택문헌 보고 및 자료분석 계획 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 12월 19일
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 논의

3. 문헌검색현황

3.1 위암

3.1.1 국외 데이터 베이스

3.1.1.1. Ovid MEDLINE(R) 1946 to Aug 16, 2023

(검색일: 2023. 08. 16.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Patients	1	exp Stomach Neoplasms/	110,726
	2	gastric cancer.mp	79,138
	3	gastric carcinoma.mp	13,518
	4	gastric neoplasm*.mp.	1,205
	5	stomach cancer.mp.	7,878
	6	gastric adenocarcinoma.mp.	8,484
	7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	139,615
Index test	8	exp Killer Cells, Natural/	47,936
	9	natural killer cell*.mp.	27,625
	10	NK cell*.mp	46,145
	11	8 or 9 or 10	74,824
P&I	12	7 and 11	577
동물 제외	13	animals/	7,310,317
	14	humans/	21,413,524
	15	13 not (13 and 14)	5,112,225
MEDLINE	16	12 not 15	560
연도제한	17	limit 16 to yr="2020-Current"	133

3.1.1.2. Ovid Embase (1974 to 2023 Aug 16)

(검색일: 2023. 08. 16.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Patients	1	gastric cancer.mp.	109,643
	2	gastric carcinoma.mp.	17,958
	3	gastric neoplasm*.mp.	2,169
	4	stomach cancer.mp.	116,452
	5	gastric adenocarcinoma.mp.	12,566
	6	exp stomach cancer/	150,637
	7	exp stomach carcinoma/	41,579
	8	stomach carcinoma.mp.	21,870
	9	exp stomach tumor/	183,079
	10	stomach neoplasm*.mp.	6,230
	11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	200,251
Index test	12	exp Killer Cells, Natural/	99,048
	13	natural killer cell*.mp.	112,984
	14	NK cell*.mp.	69,851
	15	12 or 13 or 14	123,199
	16	11 and 15	1,484
동물 제외	17	exp animal/	30,544,824
	18	exp human/	25,420,400
	19	17 not (17 and 18)	5,124,424
EMBASE	20	16 not 19	1,431
연도제한	21	limit 20 to yr="2020-Current"	723

3.1.1.3. Cochrane Library

(검색일: 2023. 08. 16.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Patients	1	gastric	31,038
	2	stomach	22,099
	3	#1 or #2	39,877
Index test	4	natural killer cell	2,522
	5	NK cell	2,545
	6	#4 or #5	3,522
EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	7	#3 and #6	112
연도제한	8	#7 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to Aug 2023	29

3.1.2 국내 데이터 베이스

(검색일: 2023. 08. 16.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed*	1	natural killer cell	429	
	2	NK cell	458	
	3	Interferon gamma	594	
	소계	(1 OR 2) AND 3	27	
한국의학논문데이터 베이스 (KMbase)	1	자연살해세포 OR 자연 살해 세포 OR 자연살해 세포 OR 자연 살해세포 OR natural killer cell OR NK cell OR NK 세포 OR NK세포	1,238	국내발표 논문으로 제한하지 않음
	2	인터페론감마 OR 인터페론 감마 OR interferon gamma	1,008	
	소계	1 AND 2	99	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	자연살해세포 OR NK 세포 OR natural killer cell	1,764	국내학술 논문
	2	인터페론감마	134	
	소계	1 AND 2	7	

* 기존의 재평가시에는 KoreaMed 엔진에 절단검색이 적용되어 사용하였지만, 현 시점에서는 적용되지 않아서 적용하지 못함

3.2 전립선암

3.2.1.1. Ovid MEDLINE(R) 1946 to Aug 16, 2023

(검색일: 2023. 08. 16.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Patients	1	prostat* cancer.mp.	147,643
	2	prostat* neoplasm*.mp.	150,153
	3	prostat* adenocarcinoma.mp.	6,226
	4	prostat* carcinoma.mp.	12,630
	5	exp Prostatic Neoplasms/	149,186
	6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	189,459
Index test	7	exp Killer Cells, Natural/	47,936
	8	natural killer cell*.mp.	27,625
	9	NK cell*.mp	46,145
	10	7 or 8 or 9	74,824
MEDLINE	11	6 and 10	409
연도제한	12	limit 11 to yr="2020-Current"	121

3.2.1.2. Ovid Embase (1974 to 2023 Aug 16)

(검색일: 2023. 08. 16.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Patients	1	exp prostate cancer/	265,113
	2	prostat* cancer.mp.	285,719
	3	exp prostate tumor/	294,176
	4	prostat* neoplasm*.mp.	12,803
	5	exp prostate adenocarcinoma/	13,559
	6	prostat* adenocarcinoma.mp.	16,483
	7	exp prostate carcinoma/	35,802
	8	prostat* carcinoma.mp.	32,611
	9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	319,352
Index test	10	exp Killer Cells, Natural/	99,066
	11	natural killer cell*.mp.	113,004
	12	NK cell*.mp.	69,866
	13	10 or 11 or 12	123,219
EMBASE	14	9 and 13	1,760
연도제한	15	limit 14 to yr="2020-Current"	751

3.2.1.3. Cochrane Library

(검색일: 2023. 08. 16.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Patients	1	prostate	25,510
	2	prostatic	12,926
	3	1 or 2	26,588
Index test	4	natural killer cell	2,522
	5	NK cell	2,545
	6	4 or 5	3,522
EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	7	3 and 6	83
연도제한	8	#7 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to Aug 2023	32

3.2.2 국내 데이터 베이스

(검색일: 2023. 08. 16.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed*	1	natural killer cell	429	
	2	NK cell	458	
	3	Interferon gamma	594	
	소계	(1 OR 2) AND 3	27	
한국의학논문데이터 베이스 (KMbase)	1	자연살해세포 OR 자연 살해 세포 OR 자연살해 세포 OR 자연 살해세포 OR natural killer cell OR NK cell OR NK 세포 OR NK세포	1,238	국내발표 논문으로 제한하지 않음
	2	인터페론감마 OR 인터페론 감마 OR interferon gamma	1,008	
	소계	1 AND 2	99	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	자연살해세포 OR NK 세포 OR natural killer cell	1,764	국내학술 논문
	2	인터페론감마	134	
	소계	1 AND 2	7	

* 기존의 재평가시에는 KoreaMed 엔진에 절단검색이 적용되어 사용하였지만, 현 시점에서는 적용되지 않아서 적용하지 못함

4. 비틀림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비틀림위험 평가

- RoBANS ver 2.0

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비틀림위험	사유
대상군 비교 가능성	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
대상군 선정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
교란변수	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
노출 측정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
평가자의 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
결과 평가	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
불완전한 결과자료	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
선택적 결과 보고	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

4.2 자료추출 양식

자료추출 양식_검사

연번									
1저자(출판연도)									
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구설계: 연구수행국가: 대상자 모집기간: 연구기관 정보: 								
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> 연구목적 연구대상자 <ul style="list-style-type: none"> - 정의 - 선택/배제 기준 환자특성 <ul style="list-style-type: none"> - 남성/여성: 명 - 평균연령: 세 								
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> 중재검사 <ul style="list-style-type: none"> - 검사방법 - 장비명 (비교검사가 있을 시) 비교검사 <ul style="list-style-type: none"> - 검사방법 - 장비명 								
연구결과	<ul style="list-style-type: none"> 안전성 결과 <ul style="list-style-type: none"> - (논문 내용 기술) 효과성 결과 <ul style="list-style-type: none"> - (논문 내용 기술) <table border="1" data-bbox="491 1243 1316 1355"> <thead> <tr> <th>결과변수</th> <th>중재군 (mean±SD) or (n/N)</th> <th>비교군 (mean±SD) or (n/N)</th> <th>군간 P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	결과변수	중재군 (mean±SD) or (n/N)	비교군 (mean±SD) or (n/N)	군간 P-value				
결과변수	중재군 (mean±SD) or (n/N)	비교군 (mean±SD) or (n/N)	군간 P-value						
결론	(초록 내 결론)								

5. 최종 선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
위암			
1*	Cho H	Prognostic value of natural killer cell activity for patients with HER2 + advanced gastric cancer treated with first-line fluoropyrimidine-platinum doublet plus trastuzumab.	Cancer Immunol Immunother. 2022 Apr;71(4):829-838.
2	Lee, J	Natural killer cell activity for IFN-gamma production as a supportive diagnostic marker for gastric cancer.	Oncotarget. 2017 Jul 31;8(41):70431-70440.
전립선암			
1*	Lu YC	NKG2A and circulating extracellular vesicles are key regulators of natural killer cell activity in prostate cancer after prostatectomy.	Mol Oncol. 2023 Aug;17(8):1613-1627.
2	Tae BS	Can natural killer cell activity help screen patients requiring a biopsy for the diagnosis of prostate cancer?	Int Braz J Urol. 2020 Mar-Apr;46(2):244-252.
3	Lu YC	Lower postoperative natural killer cell activity is associated with positive surgical margins after radical prostatectomy.	J Formos Med Assoc. 2020 Nov;119(11):1673-1683.
4	Vidal AC	Natural killer cell activity and prostate cancer risk in veteran men undergoing prostate biopsy.	Cancer Epidemiol. 2019 Oct;62:101578.
5	Song W	The clinical usefulness of natural killer cell activity in patients with suspected or diagnosed prostate cancer: an observational cross-sectional study.	Onco Targets Ther. 2018 Jul 6;11:3883-3889.
6	Koo KC	Reduction of the CD16(-)CD56bright NK cell subset precedes NK cell dysfunction in prostate cancer.	PLoS One. 2013 Nov 4;8(11):e78049.

*업데이트 체계적 문헌고찰을 통해 선택된 문헌

발행일 2024. 5. 31.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-93872-44-4