

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-33 (2024. 1.)



의료기술재평가보고서 2024

세포표지검사 - B 세포 검사

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

김윤정 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가기획팀 팀장

연구진

담당연구원

서재경 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

김진희 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 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문(국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황	5
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	7
1.4 국내외 임상진료지침	9
1.5 체계적 문헌고찰 현황	10
1.6 경제성 분석 연구	10
1.7 기존 의료기술평가	10
2. 평가목적	10
II. 평가방법	11
1. 문헌고찰	11
1.1 개요	11
1.2 핵심질문	12
1.3 문헌검색	12
2. 권고등급 결정	14
III. 평가결과	15
1. 평가결과 개요	15
1.1 문헌고찰	15
1.2 교과서 검토	19
1.3 임상진료지침 검토	19
IV. 결과요약 및 결론	24
1. 평가결과 요약	24
2. 결론	25
V. 참고문헌	27
VI. 부록	29
1. 의료기술재평가위원회	27
2. 소위원회	28
3. 문헌검색현황	29

4. 자료추출 양식	30
5. 최종 선택문헌	31

표 차례

표 1.1 세포표지검사 고시 변경사항	1
표 1.2 리툭시맙(Rituximab) 허가사항	2
표 1.3 세포표지검사 측정장치	4
표 1.4 세포표지검사의 이용현황	4
표 1.5 신증후군(N04)에서 세포표지검사의 이용현황	5
표 1.6 건강보험 요양급여비용 목록 등재 현황	5
표 1.7 건강보험심사평가원 고시항목 상세	5
표 1.8 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항	6
표 1.9 국외 보험 및 행위 등재 현황	6
표 1.10 신증후군(N04)의 국내 질병부담	7
표 1.11 신증후군 환자 유형	8
표 2.1 문헌검색 개요	12
표 2.2 검토대상 교과서	12
표 2.3 가이드라인 검색원	13
표 2.4 국외 전자 데이터베이스	13
표 2.5 권고등급 체계	14
표 3.1 리툭시맙 효과평가 임상연구에서 B 세포 검사의 사용현황	16
표 3.2 임상진료지침 검색결과	20
표 3.3 임상진료지침 요약	23

그림 차례

그림 3.1 문헌선택 흐름도	15
-----------------------	----

요약문(국문)

평가배경

‘세포표지검사’는 급여항목으로 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병의 보세포기, 비호지킨림프종의 진단 또는 추적관찰에 사용되고 있다. 2020년 리톡시맙(rituximab)이 소아 난치성 신증후군에 대하여 허가사항 초과항목으로 급여를 인정하였는데 이때 리톡시맙의 약제효과를 추적하기 위하여 필요한 세포표지검사(B 세포 검사)의 적응증에 신증후군이 포함되어 있지 않아 사용에 제한이 있다. 이에 의료기술재평가 전문가 수요조사를 통해 해당 안전이 제안되었으며 2023년 제3차 의료기술재평가위원회(2023.3.14.)에서 재평가 대상으로 최종 선정되었다.

본 평가의 목적은 소아 난치성 신증후군에서 세포표지검사(B 세포 검사)의 임상적 유용성에 대한 과학적 근거를 제공하고 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

평가방법

세포표지검사(B 세포 검사)의 임상적 효과성을 포함한 유용성을 평가하고자 평가목적에 고려하여 모든 평가방법은 “사구체병증 유전자패널 및 세포표지검사(B 세포 검사) 공동 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)” 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 소아청소년과 2인, 진단검사학과 2인, 근거기반의학 1인, 총 5인으로 구성하였다.

소위원회에서는 리톡시맙을 투여하는 소아 난치성 신증후군 환자에서 세포표지검사(B 세포 검사)를 사용하는 것은 관련 임상진료지침에서 권고하고 있으며 B 세포 검사의 비교검사 또는 임상적 결과지표를 설정하는 것이 적절하지 않아 체계적 문헌고찰을 통해 B 세포 검사의 유용성을 확인하기 어렵다고 판단하였다. 따라서 소위원회에서는 체계적 문헌고찰을 수행하지 않고 교과서 및 국내외 임상진료지침 검토, 문헌고찰을 통해 소아 난치성 신증후군 환자에서 리톡시맙을 투여할 때 B 세포 검사의 임상적 유용성을 확인하였다.

평가 핵심질문은 ‘리톡시맙을 투여하는 소아 난치성 신증후군 환자에서 세포표지검사(B 세포 검사)는 임상적으로 효과적인가?’이었다. 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 Medline 데이터베이스를 검색하였으며 문헌선택 및 배제기준에 따라 문헌을 선정하였다. 리톡시맙을 투여하는 소아 난치성 신증후군 환자에서 약제 효과를 확인하기 위하여 B 세포 검사 또는 다른 검사를 사용하는지, B 세포 검사의 모니터링 시점 등을 추출하였다. 교과서는 신장학, 소아청소년학 분야의 국내외 교과서를 검토하였고 임상진료지침은 국내외 임상진료지침 데이터베이스를 검색하여 소위원회의 논의를 통해 평가의 적절

성을 확인한 후, 포함여부를 확정하였다. 본 평가는 소위원회의 검토의견을 고려하여 의료기술재평가 위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

평가결과

문헌고찰

검색문헌을 검토하여 총 32편을 최종 선택하였고 무작위배정비교임상연구(randomized controlled trial, RCT) 6편, 코호트연구 23편, 증례연구 3편이었다. 32편 중 30편에서 리툽시맵의 억제효과를 확인하기 위하여 B 세포 검사를 수행하였다. CD19 또는 CD20과 같이 CD 항원을 특정지어 검사한 경우 21편, B 세포수를 검사한 경우 6편, 총림프구 또는 총세포수를 확인한 경우 3편이었다. B 세포 검사 수행 여부에 대한 언급이 없는 2편의 문헌에서도 CD19+ 기준으로 B 세포 고갈을 확인하거나 리툽시맵을 재투여한다고 보고하고 있어 B 세포 검사를 수행함을 간접적으로 확인할 수 있었다. B 세포 검사의 모니터링 시점은 리툽시맵 투여 후 1주일 간격, 또는 1~3개월 간격으로 약 3~5회 수행하는 등 임상진료지침에서 제안하는 모니터링 시점과 시행횟수가 유사하여 B 세포 검사의 임상적용에 대한 일관성을 확인하였다.

교과서 검토

교과서를 검토한 결과, 소아 신증후군 환자에서 리툽시맵 투여에 대한 기준은 제시하고 있으나 리툽시맵 투여 이후 모니터링에 대한 구체적인 기준과 방법은 확인할 수 없었다. 다만, 진단검사의학(대한진단검사의학회, 2021), 혈액학(대한혈액학회, 2018) 교과서에서 리툽시맵 치료 반응 및 모니터링이 필요한 경우 CD19, CD20 세포수 또는 세포비율을 확인할 수 있음을 명시하고 있었다.

임상진료지침 검토

사구체질환 또는 소아 신증후군과 관련하여 총 6개의 임상진료지침을 검토하였다. 2015년 이후로 발행된 5개의 지침에서 기존 약제로 치료되지 않은 SRNS 소아 환자 또는 다른 형태의 사구체병증과 유전적 원인을 배제한 SRNS 소아 환자에서 리툽시맵을 투여할 수 있으며 이 때, 리툽시맵이 충분한지 모니터링하기 위하여 CD19/20, B 세포수 등 B 세포 검사를 통해 B 세포 고갈을 확인하도록 제시하였다. 또한 기저시점, 리툽시맵 투여 1개월 후, 그리고 B 세포가 회복될 때까지 1~3개월마다 모니터링을 권장하였으며(IPNA, 2020) B 세포의 수치가 회복되면 리툽시맵의 재투여를 고려할 수 있다고 제시하였다(NHS, 2015; IPNA, 2020).

결론 및 제언

소위원회는 다수의 임상진료지침에서 소아 난치성 신증후군 환자에게 리툽시맵을 투여할 때, 세포표지검사(B 세포 검사)를 통해 억제효과를 모니터링할 필요가 있음을 명시하고 있으며 관련 임상문헌에서도 리툽시맵 투여 후, B 세포가 고갈되는 것을 모니터링하기 위하여 CD19, CD20, B 세포수 등 B

세포 검사를 이용하고 있음을 확인하였다. 소위원회는 B 세포 검사가 리툭시맷의 억제효과를 확인하는 검사로 이미 임상에 검사의 위치가 확립되어 있는 유용한 기술이라는 의견이었다.

현재 리툭시맷은 허가사항 범위를 초과하여 소아 난치성 신증후군에 요양급여를 인정하고 있으나 리툭시맷 투여 이후 B 세포의 고갈을 모니터링할 수 있는 세포표지검사(B 세포 검사)의 행위 정의에는 소아 난치성 신증후군이 적응증에 포함되어 있지 않다. 따라서 소위원회에서는 리툭시맷의 억제효과 모니터링에 세포표지검사(B 세포 검사)가 유용한 점을 고려하여 향후 동 검사의 행위 정의에 소아 난치성 신증후군이 반영될 필요가 있다고 제안하였다.

2024년 제1차 의료기술재평가위원회는(2024.01.12.)에서는 소위원회 검토 결과에 대하여 논의하고 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 '세포표지검사(B 세포 검사)'에 대하여 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 리툭시맷을 투여하는 소아 난치성 신증후군에서 억제효과를 모니터링하는 데 필요하여 '세포표지검사(B 세포 검사)'의 사용을 '권고함'으로 심의하였다(권고등급: 권고함).

주요어

신증후군, 리툭시맷, 세포표지검사, B 세포

Nephrotic syndrome, Rituximab, Cell Marker, B-lymphocytes

알기 쉬운 의료기술재평가

리툽시맵(Rituximab)을 복용하는 소아 난치성 신증후군 환자에서 세포표지검(B 세포 검사)은 유용한가요?

질환 및 의료기술

소아 신증후군은 심한 단백뇨, 저알부민혈증, 고지질혈증, 전신부종을 특징으로 하는 사구체질환이다. 대부분의 소아 신증후군 환자가 스테로이드, 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitors, CNIs) 치료법에 반응하지만 10~20%는 치료에 반응하지 않거나 내성이 생기며 신장질환의 나쁜 예후와 관련이 있다. 리툽시맵(rituximab)은 이러한 소아 난치성 신증후군 환자에게 투여하는 치료법으로, 리툽시맵의 억제효과를 모니터링하기 위하여 세포표지검사(B 세포 검사)가 필요하지만 현재 우리나라 세포표지검사 적응증에는 소아 난치성 신증후군이 포함되어 있지 않아 사용에 제한이 있다.

의료기술의 임상적 유용성

소아 신증후군 관련 임상진료지침을 검토한 결과, 난치성 신증후군 환자에게 리툽시맵을 투여할 때, 세포표지검사(B 세포 검사)를 통해 억제효과를 모니터링할 필요가 있음을 명시하고 있었다. 임상문헌을 고찰한 결과 역시 리툽시맵 투여 후, B 세포가 고갈되는 것을 모니터링하기 위하여 CD19, CD20, B 세포수 등 B 세포 검사를 이용하고 있음을 확인하였다. B 세포 검사는 리툽시맵의 억제효과를 확인하는 검사로 임상적으로 유용하다고 평가하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 리툽시맵을 투여하는 소아 난치성 신증후군에서 억제효과를 모니터링하는데 필요하여 '세포표지검사(B 세포 검사)'의 사용을 '권고함'으로 결정하였다(권고등급: 권고함).

1. 평가배경

세포표지검사는 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병의 모세포기, 비호지킨림프종의 진단 또는 추적관찰을 목적으로 사용하고 있다. 해당 기술은 급여항목이며, 2018년 검체검사로가 개정되면서 세포표지검사의 방법에 따라 형광분석법과 유세포분석으로 구분하고 있다(고시 제2017-224호, 2017.12.14.).

표 1.1 세포표지검사 고시 변경사항

개정 전		개정 후	
나512	C5129 세포표지검사 [단세포군항체별로 각각 산정]	누081	세포표지검사(단세포군항체별) D0811 면역형광법 D0812 유세포분석

2020년 10월 리툭시맵(rituximab) 주사제가 소아 난치성 신증후군에 대하여 허가사항을 초과하여 급여를 확대하였는데(보건복지부 고시 제2020-217호, 2020.09.25.) 이 때 리툭시맵의 치료효과를 추적하기 위하여 세포표지검사(B 세포 검사)가 필요하지만, 현재 건강보험요양급여고시에서 세포표지검사의 급여 기준과 적응증에 소아 난치성 신증후군이 포함되지 않아 사용에 제한이 있다. 의료기술재평가 전문가 수요 조사를 통하여 주제가 제안되었고 전문가 자문회의에서 이미 임상적 근거를 토대로 리툭시맵이 소아 난치성 신증후군의 치료에 사용되고 있어 세포표지검사(B 세포 검사)의 급여 적응증 확대에 대한 사회적 요구도가 높다는 의견이 있었다. 의료기술재평가 우선순위 심의를 거쳐 2023년 제3차 의료기술재평가위원회(2023.3.10.)에서 재평가 대상으로 선정되었다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 Cluster of Differentiation (CD) 항원

CD 항원은 각각의 단클론항체에 의해 인지되는 세포 분자이며 단클론항체는 항원 분자의 생화학적 특성과 세포 분포를 밝히는 데 이용된다. CD 항원은 세포표지자, 병원체 바이러스의 수용체 역할을 할 뿐만 아니라 림프구를 활성화시키는 신호를 전달하고 세포-세포 상호작용과 서로 간의 부착을 증진시키는 역할을 한다. 다양한 세포의 항원 분석이 가능하다는 단클론항체의 장점을 이용하여 면역결핍질환의 진단 및 추적 관찰,

혈구세포암의 분류 및 추적 관찰, 조혈모세포의 측정, 단클론항체요법 치료(예, 리툽시맵)를 받는 환자의 치료 효과 추적이 사용되고 있다. 또한 이식거부 및 이식편대숙주병의 진단, 자가면역질환이나 다양한 감염질환의 진단 및 추적 관찰, 면역치료 등에 적용될 가능성도 높아지고 있다(대한신장학회, 2015).

1.1.2 세포표지검사

세포표지검사는 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병의 모세포기, 비호지킨림프종의 진단 및 치료효과 판정을 위한 추적관찰 검사로 사용하거나 신이식 후 NK 세포, B 세포 등을 확인하기 위하여 사용한다. 일반적으로 CD 항원을 검사하는 방법으로는 단클로항체를 이용한 면역형광법이 주로 쓰이는데 전혈을 이용하여 단클론항체에 형광염색을 시행한 후 적혈구를 용해시켜 분석하거나 비중원심법으로 단핵구를 분리한 후 단클론항체로 형광염색을 시행한 후 분석하는 방법이 있다. 분석에는 형광현미경이나 유세포분석기를 이용한다.

1.1.3 리툽시맵(Rituximab)

리툽시맵은 CD20에 대한 단클론항체(monoclonal antibody)로서 CD20이 발현된 미성숙, 성숙 B 세포에 작용하여 B 세포의 사멸(apoptosis)을 일으킨다(대한신장학회, 2015). 리툽시맵의 용량은 흔히 375 mg/m²이며 1회 투여하면 말초혈액의 B 세포가 1~2일에 걸쳐 빠르게 소멸된다. 신증후군의 발병 원인은 불확실하지만 주로 T 세포 기능의 장애로 인식되어 왔다. B 세포는 T 세포 활성화를 유도하고 항체 독립적인 자가면역 손상을 매개하며 공동자극(costimulatory) 분자와 사이토카인을 발현하여 자가면역질환에서 T 세포 활성화를 유지한다. 리툽시맵은 B 세포의 사멸, 항체 의존적 세포 독성 또는 식세포증(phagocytosis)으로 인한 B 세포 고갈(B cell depletion)을 유도하여 B 세포와 T 세포 간의 상호작용을 억제함으로써 신증후군 환자의 재발을 방지한다. 리툽시맵은 Treg 세포(regulatory T cell)의 수와 기능을 향상시켜 신증후군 환자를 완화시키고 유지시키는 것으로 알려져 있다.

2020년 리툽시맵(rituximab)은 허가사항 범위를 초과하여 아래와 같이 소아 난치성 신증후군에게 요양급여가 인정되었다(보건복지부 고시 제2020-217호, 2020.9.25.).

표 1.2 리툽시맵(Rituximab) 허가사항

1. 각 약제별 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.
- 아 래 -
가. 림프종, 만성 림프구성 백혈병「암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」 범위 내에서 인정
나. 류마티스 관절염
1) ~3) (생략)
다. 항호중구세포질항체(ANCA: Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) 양성인 베게너육아종증 (Wegener's granulomatosis) 및 현미경적 다발혈관염(Microscopic polyangiitis)
○ 투여 대상: 표준치료(고용량 스테로이드 등)에 불응하거나 재발하는 경우 또는 주요장기를 침범하여 생명을 위협하는 중증인 경우
2. 허가사항 범위를 초과하여 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정함.
- 아 래 -
가. ABO 혈액형 부적합 신이식 환자의 거부반응 예방에 375mg/m ² 용량으로 1회
나. 패널반응성항체(Panel reactive antibody) >50% 또는 교차반응검사서 양성에 해당하는 고도 감작된 신이식 환자의 거부반응 예방에 375mg/m ² 용량으로 1회

-
- 다. 면역글로불린/혈장반출술 등의 치료에 반응하지 않는 신이식 후 발생한 급성 체액성 거부반응에 375mg/m² 용량으로 1회
 - 라. 면역억제제 감량에 반응하지 않는 이식 후 발생한 림프증식성 질환(Posttransplant lymphoproliferative disease)에 375mg/m² 용량으로 4회
 - 마. 소장이식후 거부반응 치료시에 375mg/m² 용량으로 1회
 - 바. 시신경척수염(Neuromyelitis optica)으로 진단된 환자 중 Azathioprine 또는 Mycophenolate mofetil 경구제에 부작용이 있거나 반응이 없는 경우
 - 사. 중증의 난치성 심상성(보통) 천포창, 낙엽상 천포창, 수포성 유사천포창, 반흔성(흉터) 유사천포창, 후천성 수포성 표피박리증 환자로서 아래의 1),2) 조건을 동시에 만족하는 경우 375mg/m²/주씩 4주까지 또는 1000mg/회씩 2회까지 인정
 - 1) 20mg/일 이상의 Prednisone 투여에도 2번 이상 재발하거나 1.5mg/kg/일 용량으로 8주간 투여한 Prednisone에 불응인 경우 또는 Steroid에 금기인 경우
 - 2) 기존 면역억제제(Azathioprine등) 치료에 부작용이 있거나 반응이 없는 경우
 - 아. 자가면역성뇌염(Autoimmune encephalitis) 환자 중 Human immunoglobulin G(IVIg)에 불충분한 반응을 보이거나 금기 또는 부작용 등으로 투여할 수 없는 경우
 - 자. 소아 난치성 신증후군
 - 1) 투여대상
 - 가) 스테로이드 의존성(빈번 재발형 포함)인 난치성 신증후군에서 스테로이드와 1종 이상의 면역억제제(Cyclosporine, Cyclophosphamide, Tacrolimus, Mycophenolate mofetil 등) 투여에도 빈번재발(Frequent Relapser)을 보이는 경우
 - 나) 스테로이드 저항성인 난치성 신증후군에서 스테로이드와 1종 이상의 면역억제제(Cyclosporine, Cyclophosphamide, Tacrolimus, Mycophenolate mofetil 등) 투여에도 관해(Remission)를 보이지 않거나 빈번재발(Frequent Relapser)을 보이는 경우
 - 다) 스테로이드, 면역억제제(Cyclosporine, Cyclophosphamide, Tacrolimus, Mycophenolate mofetil 등)를 금기 또는 심각한 부작용 등으로 사용할 수 없는 경우
 - 2) 투여방법
 - 375mg/m²(최대 500mg) 용량으로 1회 투여를 인정하며, 투여 3~6개월 후 1회 추가 투여를 인정함(1년간 최대 2회)
 - 이후 재발 시 재투여할 수 있음.
 - 3) 제외 대상
 - 가) 만성 혹은 급성 감염이 있는 경우
 - 나) 생백신 투여 1개월 이내인 경우
 - 다) 호중구감소증(ANC: 500/mm³ 이하)이 있는 경우
- 3~4. (생략)
-

1.1.4 세포표지검사(B 세포 검사)와 항 B세포 면역치료

단클론항체를 사용한 면역 치료의 기본 전제 조건은 치료 중에 세포 표적이 사라지는 것을 확인하여 약물의 예상 작용 메커니즘의 정확성을 확인하는 것이다(Brando 등, 2019). 또한 항 B 세포(anti-B cell) 치료는 치료의 영향을 받는 기능적인 B 세포 하위집합(subset) (naive, memory, memory-switched, plasmablasts)을 정확하게 분류하고 설명할 필요가 있으며 약물을 중단한 후 세포 재형성 시기 및 질/효과(quality) 모니터링이 필요하다. 항 CD20 단클론항체를 반복적으로 투여할 때 임상 조절(clinical control) 단계에서 확인해야 하는 정보는 다음과 같다.

- 절대 림프구수를 포함한 혈액검사(full blood count with absolute lymphocyte)
- 총 B 세포 백분율 및 절대수(percent and absolute total B-cell level)
- 총 기억 B 세포, 순수 B 세포(total memory and naïve B-cells)
- IgG-변환 기억 B 세포 및 플라즈마세포(IgG-switched memory B-cells and plasmacell/plasmablasts)
- B 세포 하위집단 개개의 절대 수 및 백분율(B-cell subsets as individual absolute counts and percentage of the parent total B-cell population)

1.1.5 현황

세포표지검사는 면역형광법 및 유세포분석법으로 측정할 수 있다. 2023년 3월 기준, 식품의약품안전처에 등록된 의료용면역형광측정장치(K01020.01(1))는 271건, 유세포분석장치(K01060.01(1))는 22건이었다.

표 1.3 세포표지검사 측정장치

품목명	분류번호(등급)	건수	사용목적
의료용면역형광측정장치	K01020.01(1)	271	체액 또는 혈액 중의 특정 성분과 형광물질이 결합된 항원 또는 항체를 반응시킨 후, 광 에너지를 가하여 발생하는 형광치의 강도에 따라 특정 성분을 정량하는 자동 또는 반자동 장치
유세포분석장치	K01060.01(1)	22	형광 표지가 접합된 항체를 이용한 유세포분석법으로 형광을 내는 혈구 수 측정 또는 혈구별 구성비를 측정하는 장치

출처: 식품의약품안전처)의료기기전자민원시스템)업체/제품정보 공개

2023년 3월 기준, 세포표지검사는 상대가치점수는 478.07점으로 병원 기준 38,100원의 비용이 소요된다. B 세포 검사를 포함한 전체 세포표지검사의 총사용량은 2021년 기준 면역형광법 약 12,000회, 유세포분석법 약 25만 회로 유세포분석법이 면역형광법보다 10배 이상 사용되고 있었다. 2021년 기준 진료 금액은 면역형광법 약 60억 원, 유세포분석법 약 120억 원이었다.

표 1.4 세포표지검사의 이용현황

	2017년	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년
세포표지검사(C5120)						
사용자 수(명)	22,431	7,703	21	11		
총사용량(회)	220,123	42,826	106	62		
진료 금액(천원)	9,139,621	1,830,435	4,465	2,702		
면역형광법(D0811)						
사용자 수(명)		2,290	1,943	2,166	2,511	2,417
총사용량(회)		14,393	14,122	15,493	12,456	10,951
진료 금액(천원)		618,259	631,184	715,907	583,851	520,189
유세포분석(D0812)						
사용자 수(명)		20,469	24,762	26,137	29,652	31,117
총사용량(회)		181,282	228,453	229,432	252,301	253,742
진료 금액(천원)		7,964,433	10,324,972	10,693,941	11,987,909	12,165,658

*'B 세포 검사'를 포함한 전체 세포표지검사에 대한 현황임

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템

건강보험청구자료를 이용하여 신증후군에서 세포표지검사의 현황을 확인한 결과, 면역형광법은 2019년 이후 청구된 사례가 없었으며 유세포분석법을 주로 사용하고 있었다. 유세포분석법을 이용한 세포표지검사는 2022년 기준 204명의 환자가 463회 사용하였으며 10대 미만 및 10대에서 각각 42명(20.6%), 84명(41.2%)로 50% 이상을 차지하였다. 또한 상급종합병원에서의 사용이 대부분임을 확인하였다. 하지만 세부코드의 부재로 세포표지검사에서 B 세포 검사만의 사용현황을 확인할 수 없었다.

표 1.5 신증후군(N04)에서 세포표지검사의 이용현황

	D0811		D0812					
	2018년	2019~2022년	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년	
청구건수	11	0	217	350	325	478	463	
진료실인원	2	0	93	132	137	172	204	
연령별	10대 미만	1 (50.0%)	0	21 (22.6%)	31 (23.5%)	29 (21.2%)	37 (21.5%)	42 (20.6%)
	10대	1 (50.0%)	0	44 (47.3%)	62 (47%)	67 (48.9%)	61 (26.5%)	84 (41.2%)
	20대	0	0	9 (9.7%)	9 (6.8%)	13 (9.5%)	19 (11%)	23 (11.3%)
	30대	0	0	4 (4.3%)	3 (2.3%)	6 (4.4%)	8 (4.7%)	13 (6.4%)
	40대 이상	0	0	7 (16.1%)	6 (20.5%)	7 (16.1%)	13 (26.2%)	8 (20.6%)
요양기관 종별	상급종합 종합	1 1	0 0	85 (91.4%) 8 (8.6%)	120 (90.9%) 12 (9.1%)	130 (94.9%) 8 (5.8%)	155 (90.1%) 17 (9.9%)	189 (92.6%) 15 (7.4%)

*'B 세포 검사'를 포함한 전체 세포표지검사에 대한 현황임

출처: 건강보험청구자료

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

세포표지검사는 건강보험심사평가원의 행위 급여 목록에 단세포균항체별 검사로 수록되어 있으며 항체별 세부코드가 따로 부여되어 있지는 않다.

표 1.6 건강보험 요양급여비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류
누-081		제2부 행위 급여 목록상대가치점수 및 산정지침 제2장 검사료 제1절 검체 검사료 [혈액질환검사] <골수이상>
		세포표지검사(단세포균항체별) Cell Marker Study
		주. 병리와 또는 진단검사의학과 전문의가 판독하고 판독소견서를 작성, 비치한 경우에만 산정한다.
	D0811	가. 면역형광법
	D0812	나. 유세포분석

표 1.7 건강보험심사평가원 고시항목 상세

분류번호	누-081	보험EDI코드	D0811, D0812	급여여부	급여
관련근거	고시 제2019-255호		적용일자	2020.1.1.	
행위명(한글)	세포표지검사(단세포균항체별) 가. 면역형광법 나. 유세포분석				
행위명(영문)	Cell Marker Study				
정의 및 적용장*	백혈병이나 에이즈 등의 환자에서 골수 또는 말초혈의 림프구의 면역학적 분류(CD)를 위한 검사				
실시방법*	1. 의사는 정도관리 방법과 검사 방법을 결정하고 검사지침서를 작성한다. 2. 혈액중 단세포를 비중을 이용하여 분리한 후 검사하고자하는 CD의 단클론 항체를 이용하여 염색한다. 1) 유세포 분석기를 이용한 측정 2) 형광현미경을 이용한 판독 3. 의사는 측정된 결과가 환자의 상태와 합당한가를 규정된 정도관리 범주에 의거하여 판단하여 별도의 보고서를 작성 서명 후 보고하며, 결과의 확인을 위한 이차 검사, 환자의 추적관찰을 위한 follow-up 검사 등을 의뢰의사에게 요청한다.				

* 변경 전 수가코드(C5120, 세포표지검사)의 정보

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

표 1.8 영양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항

제목 및 고시	세부인정사항
림프구정량검사의 준용 항목 (고시 제2017-265)	Monoclonal Antibody를 이용한 림프구정량검사는 누081 세포표지검사에 준용 산정함 세포표지검사를 다음의 질환에 시행하는 경우 인정 횟수는 초기 진단 시 18종 이내, 치료효과 판정을 위한 추적관찰검사 시 5종 이내(다만, 급성 림프구성 백혈병은 8종 이내)로 급여함.
세포표지검사의 급여기준 (고시 제2019-255호)	- 다음 - 가. 급성 백혈병 나. 만성 골수성 백혈병의 모세포기(blastic crisis) 다. 비호지킨림프종(골수검체) 1) 골수 이외의 부위(장기, 조직 등)에 병변이 없으나, 골수 침범이 의심되는 경우 2) 골수 이외의 부위에 병변이 의심되나, 조직검사가 불가능한 경우
신이식후 시행한 세포표지검사 급여기준 (고시 제2019-255호)	1. 신이식 수술 후 시행한 누081 세포표지검사는 T3, T4, T8, B-cell, NK-cell 5종을 인정하며, 실시횟 수의 경우 초기 2주 이내는 2회/주, 그 이후 3개월까지는 1회/주 영양급여를 인정함. 2. 상기 1.의 횟수 또는 기간을 초과하여 시행하는 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인 부담률을 90%로 적용함.

출처: 영양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침, 건강보험심사평가원(2023년 7월판)

건강보험 영양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항에 따르면 세포표지검사는 현재 급성 백혈병 등 림프, 조혈 관련 악성 신생물의 진단 및 치료효과 판정, 그리고 신이식 수술의 추적관찰검사로 사용하고 있고 단클론항체를 이용한 림프구정량검사도 해당 항목에 준용하여 산정하고 있다(표 1.9).

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

동 기술의 미국 행위분류코드(current procedural terminology, CPT) 및 일본 후생성 진료보수 코드는 다음과 같이 확인하였다.

표 1.9 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	83520 Immunoassay for analyte other than infectious agent antibody or infectious agent antigen; quantitative, not otherwise specified
		86355 B cells, total count
		88184 Flow cytometry, cell surface, cytoplasmic, or nuclear marker, technical component only; first marker
		88185 each additional marker
		88187 Flow cytometry, interpretation; 2 to 8 markers
		88188 9 to 15 markers
		88189 16 or more markers
일본	진료보수 점수표	D005 말초 혈액 일반 검사

출처: 미국 CPT 2020,
일본 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000196290.pdf>

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 질병의 개요

소아 신증후군은 심한 단백뇨, 저알부민혈증, 고지질혈증, 그리고 전신부종을 특징으로 하는 흔한 사구체 질환으로, 특발성이 90%, 이차성인 경우가 10% 정도이다. 특발성(일차성)에는 미세변화병(minimal change disease, MCD)이 80% 이상이며 그 외에 국소 분절 사구체 경화증, 메산지움 증식 사구체 신염 등이 있다(최형순 등, 2008).

1.3.2 질병 역학

신증후군의 유병률은 16세 미만 어린이 100,000명당 12-16명이다. 소아에서 보고된 연간 발병률은 서유럽에서 연간 100,000명당 1.2-3.5명, 전 세계적으로 연간 100,000명당 4.7명, 일본에서 연간 100,000명당 최대 6.5명이다(Lee 등, 2021).

보건의료빅데이터개방시스템을 통해 신증후군(N04)의 질병부담을 확인하였을 때, 2021년 기준 환자수는 12,523명이었으며 요양급여비용총액은 약 107억 원이었다. 소아에 해당하는 0-9세, 10-19세 환자는 각각 601명, 954명으로 각각 전체의 4.8%, 7.6%를 차지하였으며 요양급여비용총액은 각각 13.2%, 8.8%를 차지하였다.

표 1.10 신증후군(N04)의 국내 질병부담

	2017년	2018년	2019년	2020년	2021년
환자 수(명)					
전체	13,513 (100%)	13,372 (100%)	13,150 (100%)	12,475 (100%)	12,523 (100%)
0-9세	794 (5.9%)	743 (5.6%)	721 (5.5%)	656 (5.3%)	601 (4.8%)
10-19세	1,217 (9.0%)	1,124 (8.4%)	1,135 (8.6%)	983 (7.9%)	954 (7.6%)
요양급여비용총액(천원)					
전체	8,832,797 (100%)	9,760,496 (100%)	10,422,121 (100%)	9,478,255 (100%)	10,670,922 (100%)
0-9세	1,069,204 (12.1%)	1,261,098(12.9%)	1,371,233 (13.2%)	946,990 (10.0%)	1,410,956 (13.2%)
10-19세	943,194 (10.7%)	1,034,021 (10.6%)	1,085,301 (10.4%)	1,004,828 (10.6%)	937,041 (8.8%)

출처: 보건의료빅데이터개방시스템

신증후군 소아 85% 이상이 코르티코스테로이드에 반응하며 스테로이드 민감성 신증후군(steroid-sensitive nephrotic syndrome, SSNS)을 보이지만 약 10-15%는 반응이 없거나 나중에 스테로이드에 내성이 된다. 스테로이드 저항성 신증후군(steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)은 4-6주의 스테로이드 치료에도 관해되지 않는 경우로, 신장질환의 나쁜 예후와 관련이 있으며, 환자의 36-50%가 10년 이내에 말기 신장질환으로 진행한다(Lee 등, 2021; Trautmann 등, 2020). 대부분의 SRNS 사례는 국소 분절 사구체 경화증(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)을 동반하고 말기 신장 질환으로 진행한다.

초기에 스테로이드 민감하게 반응하는 환자의 60-70%는 스테로이드 의존성, 빈번한 재발, 또는 이차 스테로이드 저항성이 나타나기도 한다(Zaorska 등, 2021). 스테로이드 치료에 반응을 하나 첫 6개월 동안 2회 또는 1년 동안 4회 재발한 경우에 빈번한 재발이라 하고 치료 도중에 2회 연속 재발하거나 스테로이드 치료 종결 후 2주 이내에 재발한 경우를 스테로이드 의존성 신증후군(steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS)이라고 한다(이대열, 2006).

신증후군 환자 유형의 일반적 정의는 다음과 같다.

표 1.11 신증후군 환자 유형

구분	신증후군 유형	정의
1	스테로이드 의존성 신증후군 (Corticosteroid dependent)	스테로이드 감량 중 재발하거나, 스테로이드 치료 중단 2주 이내에 재발하는 경우
2	스테로이드 저항성 신증후군 (Corticosteroid resistant)	4주간의 스테로이드 치료에도 관해를 보이지 않는 경우
3	빈번 재발형 신증후군 (Frequent relapser)	초치료 후 6개월 이내에 2회 이상 재발하거나, 12개월 이내에 4회 이상 재발하는 경우
4	관해(Remission)	'노단백:크레아티닌 비율' < 0.2 이거나, 소변 Dipstick 검사에서 3일 연속 음성 혹은 약양성을 보이는 경우

출처: 보건복지부 고시 제2020-217호(2020.9.25.), 「요양급여의 적용(약제) 일부개정-Rituximab 주사제

1.3.3 질병의 치료

1.3.3.1. SSNS의 치료

소아 SSNS 치료에 사용되는 스테로이드 보존제(steroid-sparing agent)로 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor, CNI), 면역 조절제(immune modulator), 항증식제(anti-proliferative agent), 항CD20 단클론항체(리툽시맵)이 있다. 최상의 초기 치료법, 최적의 치료순서(효과성 및 독성 순서)에 대한 근거는 충분하지 않다. 따라서 환자 가족 및 의사의 선호, 약제 관련 합병증에 대한 위험 프로파일에 기반하여 약제를 선택하여야 할 것을 권고한다(Trautmann 등, 2020).

1.3.3.2. SRNS의 2차 치료

CNI 투여 이후 최소 부분관해에 도달하지 못한 SRNS 환자(유전적 또는 증후군 질환이 아닌 환자 포함)는 SRNS의 잠재적인 새로운 치료법을 평가하는 임상시험에 참여하여야 한다. 임상시험이 가능하지 않을 경우, 리툽시맵의 투여를 고려할 수 있다(C 등급, 약하게 권고). 이때 리툽시맵의 용량은 CD19 세포수를 5/ μ L 또는 1% 이하로 감소시키기 위하여 주입당(per infusion) 375 mg/ m^2 리툽시맵 2회 투여를 권고한다(C 등급, 약하게 권고)(Trautmann 등, 2020).

1.4 국내외 임상진료지침

2020년 국제 소아신장학회(International Pediatric Nephrology Association, IPNA)에서 SRNS 환자의 진단 및 관리에 대한 임상진료지침을 발표하였다(Trautmann 등, 2020). 해당 임상진료지침에서 리툽시맵은 SRNS 2차 치료로 다음과 같이 권고되었다. SRNS 소아 환자에서 칼시뉴린 억제제로 최소한 부분관해

에 도달하지 못한 경우(fail to achieve at least partial remission) 새로운 잠재적 치료법을 평가하는 임상시험에 참여하거나 리툭시맙 투여를 고려할 수 있다(grade C, 약하게 권고). 리툭시맙은 CD19 세포수를 5개/ μL 또는 1% 미만으로 감소시키기 위하여 주입당 375 mg/ m^2 용량으로 2회 투여할 것을 권장하였으며(grade C, 약하게 권고) 이때 부분 또는 완전 관해에 도달한 환자에서 오전 첫 번째 단백뇨와 B 세포수를 모니터링 해야 하며(B cell counts should be monitored) B 세포 재구성(B cell reconstitution)(CD 19 세포수 > 5개/ μL 또는 1% 미만) 이후 단백뇨가 유의하게 증가할 때 두 번째 리툭시맙을 투여하여야 한다고 권고하고 있다. 또한 리툭시맙과 관련하여 기저시점, 첫 투여 1개월 후, B 세포가 회복될 때까지 1-3개월마다 CD19세포수를 모니터링할 것을 권장하였다.

2021년 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)에서는 사구체질환 관리를 위한 임상진료지침을 발표하였다(KDIGO Glomerular Diseases Work Group, 2021). 심각한 글루코코르티코이드(glucocorticoid) 관련 이상반응을 나타내는 FRNS 및 SDNS 소아 환자의 경우, 글루코코르티코이드 보존제(glucocorticoid-sparing agent)를 권고하였다. 이때 환자의 자원, 순응도, 이상반응, 선호도 등을 포함하는 환자 관련 정보들을 고려하여 글루코코르티코이드 보존제(경구 cyclophosphamide, levamisole, mycophenolate mofetil (MMF), rituximab, CNI)을 선택하여야 한다고 설명하였다. SDNS 소아 환자에게 글루코코르티코이드 보존제가 선호되며, 리툭시맙은 375 mg/ m^2 용량을 1-4회 투여하고 가능한 경우(when available) CD20 수치를 모니터링해야 한다. KDIGO 임상진료지침에서는 스테로이드 저항성 신증후군 소아 환자에서는 리툭시맙에 대한 언급이 없었다.

2023년 IPNA에서 SSNS 환자의 진단 및 관리에 대한 임상진료지침을 발표하였다(Trautmann 등, 2023). 소아 SSNS 치료에 사용되는 스테로이드 보존제(steroid-sparing agent)로 CNI(cyclosporin, tacrolimus, cyclophosphamide), 면역 조절제(levamisole), 항증식제(MMF/mycophenolic sodium), 항CD20 단클론항체(리툭시맙)이 있으며 현재 최적의 치료법에 대한 근거는 충분하지 않기 때문에 환자 가족 및 의사의 선호, 위험 프로파일 등에 따라 결정하도록 권고하였다. 리툭시맙 투여 시, 분기별로 일반혈액검사(complete blood cell count, CBC), CD19 세포수 및 백분율, IgG 및 간기능을 모니터링하도록 권장하였다.

1.5 체계적 문헌고찰 현황

현재까지 출판된 체계적 문헌고찰 문헌을 찾기 위하여 PubMed 및 구글에서 관련된 문헌을 수기 검색하였다. 소아 난치성 신증후군에서 리툭시맙의 치료효과를 확인하기 위하여 수행하는 B 세포 검사의 안전성 및 효과성을 검토한 체계적 문헌고찰은 확인되지 않았다.

그러나 Del Vecchio 등(2021)은 성인 신증후군에서 리툭시맙의 약리학적 고려사항 및 CD19 표지검사의 유용성 등에 대한 종설연구를 발표한 바가 있다. 리툭시맙은 빈발 재발형 신증후군(frequently relapsing nephrotic syndrome, FRNS) 및 SDNS, 국소분절사구체경화증 등에서 권고되고 있다. 그러나 리툭시맙에 대한 치료반응은 개별 변동성이 크며, CD19+ level과 임상반응 또는 재발 사이의 연관성이 항상 존재하는 것이 아니다. 일부 연구에서는 SDNS 환자에서 CD19+ 세포가 임상적 관해의 도달 및 기간과 연관성이 있다고 보고하였다. 반면, 리툭시맙에 임상적으로 반응하지 않은 환자에서도 말초 CD19+ B 세포가 고갈되었다고 보고하거나 B 세포가 고갈되지 않았어도 단백뇨 등의 임상지표에 개선을 보인 연구도 있었다. 따라서

B 세포수 단독으로는 리툽시맙의 최적 용량 및 투약 계획을 정하기엔 충분하지 않을 수 있다.

그 외에 다른 질환에서도 리툽시맙의 치료효과를 확인하기 위한 B 세포 검사의 효과성을 평가하는 체계적 문헌고찰은 확인되지 않았지만 리툽시맙의 치료효과를 평가하는 체계적 문헌고찰에서, B 세포 검사를 주요결과지표로 사용한 문헌을 확인하였다. You 등(2021)은 특발성 신경화증 환자에서 리툽시맙의 안전성 및 효능을 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 2차 결과지표로 CD19/CD20 양성 B 세포수를 포함한 검사수치를 설정하였으며 신증후군 환자에서 리툽시맙 치료효과 결과평가지 CD19 (B 세포수) 수치가 주요지표로 보고되었다.

1.6 경제성 분석 연구

소아 난치성 신증후군에서 리툽시맙의 치료효과를 확인하기 위하여 수행하는 세포표지검사(B 세포 검사)의 비용-효과성에 대한 문헌을 확인할 수 없었다.

1.7 기존 의료기술평가

소아 난치성 신증후군에서 리툽시맙의 치료효과를 확인하기 위하여 수행하는 세포표지검사(B 세포 검사)의 의료기술평가를 확인할 수 없었다.

2. 평가목적

소아 난치성 신증후군에서 세포표지검사(B 세포 검사)의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

1. 문헌고찰

1.1 개요

“세포표지검사(B 세포 검사)”의 효과성을 평가하기 위한 의료기술의 구체적인 평가범위 및 방법은 “사구체 병증 유전자패널 및 세포표지검사(B 세포 검사) 공동 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)” 검토에 따라 최종 확정하였다.

소위원회에서는 세포표지검사(B 세포 검사)(이하 B 세포 검사)의 체계적 문헌고찰과 관련하여, 리툭시맵이 B 세포를 고갈(depleting)시켜 질병 활성도를 억제시키기 때문에 리툭시맵 투여 이후 B 세포를 모니터링하도록 관련 교과서나 임상진료지침에서 권고하고 있어, B 세포 검사와 비교할 만한 비교검사나 참조표준검사가 있지 않다고 보았다. 또한 B 세포 검사의 효과성과 관련하여 B 세포 검사 결과와 임상효과와의 연관성, 또는 B 세포 검사 결과에 따른 리툭시맵 투약 조절 여부 등의 결과지표도 적절하지 않다는 의견이었다. B 세포수, 백분율 등의 B 세포 검사 결과는 약제의 체내 농도를 보는 개념으로 B 세포가 충분히 낮아도 신증후군이 재발할 수 있지만 약이 충분하지 않았다는 것과는 별개이기 때문에 B 세포수와 임상효과의 연관성을 보는 것은 적절하지 않았다. 그리고 B 세포수가 충분히 낮아지지 않을 경우, 리툭시맵을 한번 더 투여하는 것은 표준치료에 해당하기 때문에 B 세포 검사의 효과성에 대한 결과지표로 적절하지 않다고 판단하였다. 따라서 소위원회는 리툭시맵을 투여하는 신증후군 환자에서 B 세포 검사의 효과성을 기존의 체계적 문헌고찰로 평가하기 어려울 것이라는 의견을 제시하였다.

또한, 소위원회에서는 리툭시맵을 투여할 경우, B 세포 검사를 수행하지 않은 연구는 없을 것이기 때문에 실제로 문헌상에서 소아 난치성 신증후군 환자에서 리툭시맵을 투여할 때 B 세포 검사를 모두 수행하였는지 확인하고 B 세포 검사 이외의 다른 검사를 사용한 것이 확인될 경우, 추가 논의하기로 하였다. 다만, 이러한 문헌검토는 해당 검사의 효과성을 확인하는 것이 아니라, 임상문헌에서 B 세포 검사의 사용현황과 다른 검사를 사용한 사례가 있는지 신속하게 확인하기 위함이기 때문에 한 개의 데이터베이스를 토대로 간략 문헌검색을 수행하여야 검토하였다.

따라서, 소위원회에서는 체계적 문헌고찰을 수행하지 않고 소아 난치성 신증후군 환자를 대상으로 리툭시맵을 투여할 경우, 모든 문헌에서 B 세포 검사를 수행하였는지 확인하고 의학교과서, 국내의 임상진료지침을 체계적으로 검토하여 B 세포 검사의 임상적 유용성을 확인하기로 하였다.

1.2 핵심질문

다음의 핵심질문을 기반으로 평가방법을 설정하였다.

- 리툽시맙을 투여하는 소아 난치성 신증후군 환자에서 ‘세포표지검사(B 세포 검사)’는 임상적으로 효과적인가?

표 2.1 문헌검색 개요

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	리툽시맙을 투여하는 소아 난치성 신증후군 환자
Intervention (중재법)	B 세포 검사
Comparator (비교법)	설정하지 않음
Outcomes (결과변수)	리툽시맙 효과 확인을 위한 B 세포 검사 사용
Study designs (연구유형)	- 임상연구(증례보고(case report) 제외) - 임상진료지침, 교과서

1.3 문헌검색

1.3.1 교과서 검토

교과서는 신장학, 진단검사의학, 면역학, 혈액학의 국내외 교과서를 확인하였다. 소위원회의 논의를 통해 평가의 포함 적절성 여부를 확인하였다.

표 2.2 검토대상 교과서

교과서 제목	발행연도	발행기관
임상신장학 3판	2022	대한신장학회
진단검사의학 제6판	2021	대한진단검사의학회
면역학 제8판	2020	대한미생물학회
혈액학 제3판	2018	대한혈액학회
Comprehensive Clinical Nephrology (7th edition)	2023	Elsevier
The Kidney (11th edition)	2019	Elsevier
Textbook of Pediatrics (21st edition)	2019	Elsevier
Pediatric Nephrology (7th edition)	2016	Springer
Primer on Nephrology (2nd edition)	2022	Springer

1.3.2 가이드라인

가이드라인은 국내외 관련 주요 데이터베이스를 이용하여 “nephrotic syndrome”, “rituximab”의 주요

어를 조합해서 진행하였고, 데이터베이스에서 검색된 가이드라인은 소위원회의 논의를 통해 평가의 적절성을 확인한 후, 확정하였다.

표 2.3 가이드라인 검색원

가이드라인 DB	URL 주소
임상진료지침 정보센터	https://www.guideline.or.kr/
GIN	https://g-i-n.net/international-guidelines-library/
Guideline Central	https://www.guidelinecentral.com
NICE	https://www.nice.org.uk/guidance
WHO Guidelines	http://www.who.int/publications/guidelines/en/
KDIGO guideline	https://kdigo.org/guidelines/
IPNA	https://theipna.org/resources/guidelines/
Asian Pediatric Nephrology Association	https://aspna-online.org/
ERKNet	https://www.erknet.org/Guidelines&Pathways
CARI guidelines (Australia and New Zealand guideline developers in nephrology)	https://www.cariguideines.org/
ACMG practice guideline	https://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/Practice-Guidelines.aspx

ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics; CARI, Caring for Australian and New Zealanders with Kidney Impairment; ERK Net, European Rare Kidney Disease Referebce Network; GIN, Guideline International Network; IPNA, International Pediatric Nephrology Association; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; WHO, World Health Organization

1.3.3 문헌검토

소아 난치성 신증후군 환자에서 리톡시맙을 투여할 때, B 세포 검사 수행여부를 확인하기 위하여 문헌의 간략검색을 수행하였다. 문헌검토는 소아 난치성 신증후군 환자를 대상으로 리톡시맙의 효과를 평가하는 임상연구에서 리톡시맙의 투여 또는 모니터링 관련하여 B 세포 검사 또는 다른 검사를 사용하였는지 확인하였다.

문헌검색은 국외 데이터베이스 Ovid-Medline을 이용하였고 검색어는 MeSH term, 논리연산자 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.4 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

출판 연도는 제한하지 않았으며 출판 언어는 영어와 한국어로 제한하였다.

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래와 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.5 권고등급 체계

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 (conditionally recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건부 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 판단한 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의하여 결정문에 기술할 수 있음

1. 평가결과 개요

B 세포 검사의 임상적 유용성은 문헌고찰, 교과서 및 가이드라인 검토를 통해 확인하였다.

1.1 문헌고찰

Medline을 검색하여 총 325편의 문헌을 검색하였다. 초록 및 원문 검토를 토대로 선택배제를 진행한 결과, 소아 난치성 신증후군 환자에서 리톡시맙의 효과를 평가한 연구 32편이 최종 선택되었다. 연구설계에 따라 무작위배정 비교 임상시험(Randomized controlled trial, RCT)는 6편, 코호트연구 23편, 증례연구(case series) 3편을 포함하였다.

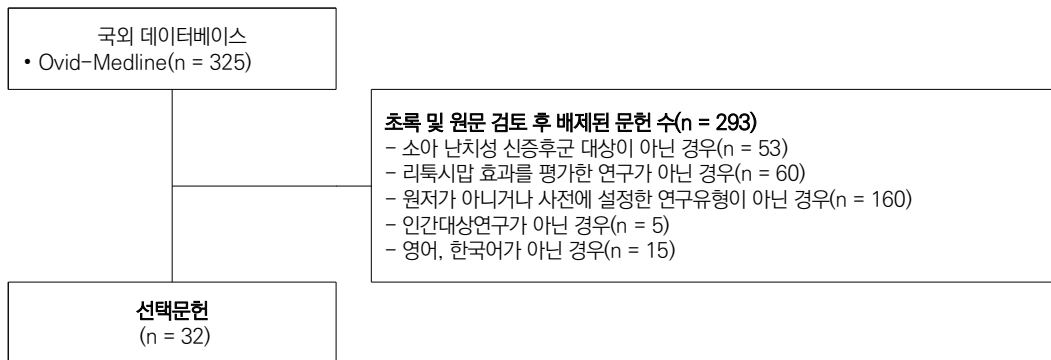


그림 3.1 문헌선택 흐름도

최종 선택된 문헌 32편 중 30편에서 리톡시맙 투여 후 B 세포 검사를 수행하였다. 연구에 따라 CD19 또는 CD20로 CD 항원을 특정지어 검사를 수행하거나(21편) B 세포수를 확인한 경우(6편) 총림프구 또는 총세포수를 확인한 경우(3편)가 있었다. 그 외 2편에서 B 세포 검사에 대한 구체적인 내용을 확인할 수 없었다(Sinha 등, 2023; Chan 등, 2020). 그러나 Sinha 등(2023)은 리톡시맙 투여 후 B 세포 고갈(depletion)을 확인할 수 없는 경우 리톡시맙을 추가 투여하였음을 보고하면서 B 세포 고갈의 기준을 'CD19+ < 5 cell/ μ l'로 제시하였기 때문에 B 세포 검사를 수행한 것으로 추정하였다. Chan 등(2020)은 결과지표 중 하나로 B 세포 고갈 기간을 포함하고 있었으며 이때 B 세포 고갈 기준으로 'CD19+ B cell formin < 1% and \geq 1% of total lymphocyte popultaion'을 명시하였기 때문에 B 세포 검사를 수행한 것으로 추정하였다.

표 3.1 리톡시맙 효과평가 임상연구에서 B 세포 검사의 사용현황

연번	저자(연도)	대상환자	B 세포 검사		리톡시맙 추가 투여 관련
			검사명	검사시점(투여 후)	
<i>RCT</i>					NR
1	Basu (2023)	SDNS 소아	B 림프구수	2주, 3, 6, 9개월	NR
2	Ravani (2021)	SDNS 소아	CD 20, B 림프구수	1달, 이후 3개월 간격	NR
3	Basu (2020)	SDNS 소아	B 림프구수	첫 달 2주 간격, 이후 4개월 간격	NR
4	Boumediene (2018)	SSNS, INS 소아	CD19	1개월 간격	NR
5	Magnasco (2012)	INS 소아	cell blood counts(CD 20 포함)	1개월 간격	NR
6	Ravani (2011)	INS 소아	림프구 populations	1개월 간격	NR
<i>코호트연구</i>					
7	Choi (2023)	SDNS 소아	CD19+ 세포수	1-2개월 간격	NR
8	Colucci (2023)	FR/SDNS 소아	총 B 세포수, B 세포 하위군(total CD19+, transitional, mature-naïve, total memory, IgM memory, and switched memory)	NR	NR
9	Sinha (2023)	INS 소아	NR (B 세포 검사에 대한 언급이 없으나 리톡시맙의 추가 투여 기준으로 전혈 CD19+ 수치를 제시하고 있어 B 세포 검사를 수행한 것으로 추정함. 그러나 B 세포의 memory 및 regulatory 하위군은 모니터링 하지 않았다고 보고하고 있음)	NR	B 세포 고갈(whole blood CD19+ < 5 cells/ μ l)에 도달하지 못한 경우 추가 투여
10	Chan (2022)	FR, SRNS, 다약제제 형성 NS 소아	NR (CD19+를 이용하여 B 세포 고갈(depletion)을 측정하였으나 검사에 대한 언급 없음)	NR	NR
11	Girisgen (2020)	SDNS, SRNS 소아	CD19/20	1주 간격	NR
12	Parmentier (2020)	SDNS 소아	CD19+ 세포	NR	B 세포 재구성 시(CD19+ > 10 mm ³), 리톡시맙 재투여

연번	저자(연도)	대상환자	B 세포 검사		리튬시럽 추가 투여 관련
			검사명	검사시점(투여 후)	
13	Subun (2020)	FR/SDNS 소아	말초 B 세포수	NR	NR
14	Maxted (2019)	SDNS, FRNS 소아	(림프구 하위군 프로파일 중) CD19+ B 세포	추적검사 시점 지정하지 않음	재발 방지를 위한 리튬시럽 재투여의 적응증 또는 시기에 대한 사항은 불명확함
15	Hogan (2019)	SDNS 소아	B 세포수	1개월 간격	초기 B 세포 고갈 보이지 않는 환자 제외
16	Ahn (2018)	난치성 신증후군 소아	말초 CD19+ 세포	2주	CD19+ 세포 고갈에 도달하지 못한 경우 리튬시럽 2차 투여
17	Kim (2017)	SDNS 소아	CD19+ 세포수	1, 2주, 이후 1개월 간격	NR
18	Chan (2016)	SDNS, SRNS 소아	CD19 하위군	1개월 간격	NR
19	Fujinaga (2016)	복잡 SDNS 소아	CD19+ B 세포	1주, 이후 1개월 간격	NR
20	Niu (2016)	SDNS 소아	CD20	3일, 2주, 1, 3, 6, 12개월	NR
21	Sinha (2015)	SDNS, SRNS 소아	B 림프구(CD19+)	2개월 간격	NR
22	Iijima (2014)	SDNS, SRNS 소아	CD19 (% of CD45 세포)	첫달 1주 간격, 이후 1개월 간격	NR
23	Kamata (2013)	SDNS 소아	CD19+ 세포수	3개월 간격	NR
24	Delbe-Bertin (2013)	SDNS 소아	CD19+ 세포	1주, 이후 1개월 간격	순환 CD19+ 세포 재구성된 경우($>10/mm^3$), 리튬시럽 재투여($375 mg/m^2$)
25	Zachwieja (2012)	SRNS, SDNS 소아	CD19 림프구 혈장농도	1, 3, 6개월	B 세포수에 따라 주1회, 1~4주 동안 리튬시럽 투여
26	Fujinaga (2010)	SDNS 소아	CD19+ 림프구	1주, 이후 1~3개월 간격	NR
27	Gulati (2010)	SRNS, SDNS 소아	Complete blood counts	3개월 간격	NR
28	Sellier-Leclerc (2010)	SSNS 소아	B 세포수	1개월 간격	초기 투여 이후 및 2차 투여 전에 CD19 단클론항체를 이용하여 B 세포수 확인(문헌상에서 2차 투여에 대한 정확한 기준 확인할 수 없음)
29	Kamei (2009)	SDNS 소아	CD19+ 세포수	3개월 간격	NR

연번	저자(연도)	대상환자	B 세포 검사		리튬시럽 추가 투여 관련
			검사명	검사시점(투여 후)	
<i>증례연구</i>					
30	Tuncay (2021)	SRNS	B CD19+ 세포, CD4+CD25+ FoxP3+ 세포분율	1개월 간격	NR
31	Kari (2011)	특발성 SRNS 소아	CD19	1개월 간격	NR
32	Guignonis (2008)	중증 SDNS, SRNS 소아	CD19 세포수	1개월 간격	NR

NR: not reported

1.2 교과서 검토

1.2.1 진단검사의학 제6판

면역치료에서 리툽시맵을 사용할 경우, B 세포 모니터링의 유용성을 보고하였다.

리툽시맵은 pan-B-cell 마커인 CD20에 대한 단클론항체로 치료용으로 처음 승인받았으며 CD20 양성 비호지킨림프종을 비롯하여 자가면역질환, 혈액형 불일치 장기 이식시 이식전 탈감작, 이식 후 림프증식성 질환, 급성/만성 거부반응 등 다양한 질환에서 사용되고 있다. 리툽시맵의 효능 기전은 CD20과 결합하여 직접적으로 사멸을 일으키거나 보체활성, 세포 매개 독성 등을 일으켜 효과를 나타낸다. 하지만 CD20 발현의 억제, 신호전달과정에서의 변이, 사멸억제, 보체활성조절, 세포독성 저하 등의 내성기전이 알려져 있기 때문에 리툽시맵 치료 반응 및 모니터링이 필요한 경우가 있다. 신장이식의 경우 리툽시맵 1회 투여 후 1~3일 내에 B 세포가 감소하기 시작하여 3~6주가 지나면 B 세포가 완전히 제거된다(5 cell/uL). 15개월이 지나도 대부분의 이식환자에서 CD19+CD20+ B 세포가 5개/uL 이하로 유지되어 림프종 환자에서 3~12개월인 것에 비해 장기간 억제 효과를 보이는 것으로 여겨진다. 신경과 neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) 질환에서는 CD19+ B 세포의 비율이나 개수를 치료 모니터링으로 이용하는 경우가 있으며 CD27+ memory B 세포를 리툽시맵 치료 모니터링 마커로 제시한 연구도 있다.

1.2.2 혈액학 제3판

대한혈액학회에서 출간한 혈액학에 따르면 CD 항원을 이용한 세포표지검사를 이용하여 단클론항체요법을 수행하는 환자의 치료효과를 추적할 수 있으며 그 예로 리툽시맵(rituximab)을 언급하였다.

1.2.3 기타 교과서

소아과학(Textbook of Pediatrics), 소아신장학(Pediatric Nephrology), 신장학(The Kidney), 임상신장학 등의 교과서를 검토하였다. 소아 사구체질환 치료방법 중 리툽시맵에 대한 설명은 있었지만 치료와 관련한 B 세포 검사에 대한 언급은 없었다.

1.3 임상진료지침 검토

동 기술의 임상적 유용성 및 효과성을 확인하기 위해 임상진료지침을 검토한 결과, 국외지침 10개를 확인하였으며 독일어된 지침(1개)과 중복을 제외하고 총 6개를 정리하였다(표 3.2, 표 3.3).

표 3.2 임상진료지침 검색결과

연번	임상진료지침 DB	발행연도	제목
1	GIN	2020	Idiopathic nephrotic syndrome in childhood: diagnosis and therapy (독일어)
2	Guideline Central	2021	KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of Glomerular Diseases
3		2012	KDIGO 2012 Clinical practice guideline for glomerulonephritis
4	NICE/NHS	2015	Clinical Commissioning Policy: Rituximab for the treatment of relapsing steroid sensitive nephrotic syndrome
5		2015	Clinical Commissioning Policy: Rituximab for the treatment of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome in paediatric patients
6	KDIGO guideline	2021	KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of Glomerular Diseases
7	IPNA	2020	IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome
8		2022	IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome
9	ERKNet	2020	IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome
10		2022	IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome

ERK Net, European Rare Kidney Disease Referebce Network; GIN, Guideline International Network; IPNA, International Pediatric Nephrology Association; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; NHS, National Health Service, NICE, National Institute for Health and Care Excellence; WHO, World Health Organization

1.3.1 Clinical practice guideline for glomerulonephritis (2012)

프레드니솔과 코르티코스테로이드 보존제의 병용요법에도 불구하고 잦은 재발이 일어나거나 이러한 요법에 심각한 이상반응이 있는 SSNS 소아환자에서만 리툭시맷을 사용할 것을 권고하였으나(2C) B 세포 모니터링에 대한 언급은 없었다.

1.3.2 Clinical practice guideline for the management of Glomerular Diseases (2021)

심각한 글루코코르티코이드(glucocorticoid) 관련 이상반응을 나타내는 FRNS 및 SDNS 소아환자의 경우, 글루코코르티코이드 보존제(glucocorticoid-sparing agent)를 권고하였다. 이때 환자의 자원, 순응도, 이상반응, 선호도 등을 포함하는 환자 관련 정보들을 고려하여 글루코코르티코이드 보존제(경구 cyclophosphamide, levamisole, MMF, rituximab, CNI)을 선택하여야 한다고 설명하였다. SDNS 소아환자에게 글루코코르티코이드 보존 치료법으로 MMF, rituximab, CNIs 등이 선호되며, 리툭시맷은 375 mg/m²

용량을 1-4회 투여하고 가능한 경우(where available) CD20 수치를 모니터링해야 한다. KDIGO 임상진료 지침에서는 스테로이드 저항성 신증후군 소아 환자에서는 리툽시맵에 대한 언급이 없었다.

1.3.3 IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome (2020)

리툽시맵은 SRNS 2차 치료로 다음과 같이 권고되었다. SRNS 소아 환자에서 CNI로 최소한 부분관해에 도달하지 못한 경우(fail to achieve at least partial remission) 새로운 잠재적 치료법을 평가하는 임상시험에 참여하거나 리툽시맵 투여를 고려할 수 있다(grade C, 약하게 권고). 리툽시맵은 CD19 세포수를 5개/ μ L 또는 1% 미만으로 감소시키기 위하여 주입당(per infusion) 375 mg/ m^2 용량으로 2회 투여할 것을 권장하였으며(grade C, 약하게 권고) 이때 부분 또는 완전관해에 도달한 환자에서 오전 첫 번째 단백뇨와 B 세포수를 모니터링해야하며(B cell counts should be monitored) B 세포 재구성(B cell reconstitution)(CD 19 세포수 > 5개/ μ L 또는 1% 미만) 이후 단백뇨가 유의하게 증가할 때 두 번째 리툽시맵을 투여하여야 한다고 권고하고 있다. 또한 리툽시맵과 관련하여 기저시점, 첫 투여 1개월 후, B 세포가 회복될 때까지 1-3개월마다 CD19세포수(CD19 cell count)를 모니터링할 것을 권장하였다.

1.3.4 IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (2023)

소아 SSNS 치료에 사용되는 스테로이드 보존제로 CNI(cyclosporin, tacrolimus, cyclophosphamide), 면역 조절제(levamisole), 항증식제(MMF/mycophenolic sodium), 항CD20 단클론항체(rituximab) 이 있으며 현재 최적의 치료법에 대한 근거는 충분하지 않기 때문에 환자 가족 및 의사의 선호, 위험 프로파일 등에 따라 결정하도록 권고하였다. 리툽시맵 투여시, 분기별로 일반혈액검사(complete blood cell count, CBC), CD19 세포수 및 백분율, IgG 및 간기능을 모니터링하도록 권장하였다.

1.3.5 Clinical Commissioning Policy: Rituximab for the treatment of relapsing steroid sensitive nephrotic syndrome

영국 National Health Service (NHS)의 임상위원회(Clinical Commissioning Policy)는 SSNS 소아 환자에서 리툽시맵의 안전성과 효과성을 평가하였다. SSNS 소아환자에서 리툽시맵의 적응증은 프레드니솔론, 레바미졸, 알킬화제, 칼시뉴린 억제제, 미코페놀레이트 모페틸 단독 또는 병용요법을 사용한 이전 또는 진행 중인 치료에도 불구하고 재발이 잦거나 기존치료법으로 치료되지 않는 스테로이드 의존적인 SSNS, 또는 골다공증, 백내장, 비만, 행동장애 등과 같이 심각한 장기 손상으로 입증되는 코르티코이드 치료에 대한 수용할 수 없는 이상반응(unacceptable adverse effects)이 있는 경우, ciclosporin 의존성 신증후군이였다. 리툽시맵의 약제효과 추적관찰 시, CD19/20 세포수(림프구 아집단, lymphocyte subsets), 면역글로불린 (IgA, IgG, IgM), 전혈구검사(full blood count, FBC)와 백혈구 감별계수(white blood cell (WBC) differential count), 그리고 신장, 뼈, 간 프로파일을 검사할 것을 권고하였다. 이때 CD19/20 세포수 검사에서 B 세포는 CD19, CD20를 표현하며, 악성종양의 경우 드물게 B 세포가 CD20 표현형을

발현하지 않을 수 있어 리툭시맵에 의해 제거되지 않을 수 있다고 보고하였다. B 세포가 리툭시맵 투여 7~10일 이후에도 제거되지 않았다는 우려가 있는 경우, routine B cell measurement를 반복적으로 수행하여야 하며 CD20의 직접적인 측정이 유용할지 면역학 실험실과 의논할 필요가 있음을 명시하였다. CD19 세포수는 기저시점, 리툭시맵 투여 1개월 후, 리툭시맵 두 번째 투여시, 이후 2달마다 측정하여 재발 가능성을 예측하도록 권고하였다.

1.3.6 Clinical Commissioning Policy: Rituximab for the treatment of steroid resistant nephrotic syndrome in paediatric patients

영국 NHS의 임상위원회는 SRNS 소아환자에서 리툭시맵에 대한 최신의 근거를 검토하였으며 리툭시맵의 적응증은 다른 형태의 사구체병증과 영국유전자검사네트워크(United Kingdom Genetic Testing Network, UKGTN)에서 승인한 차세대염기서열분석(Next Generation Sequencing, NGS) 검사를 토대로 유전적 원인을 배제한 SRNS, CNI+/-MMF 요법에 실패하거나 수용할 수 없는 부작용(unacceptable side effects)이 발생한 SRNS이었다. 1~18세 환자의 경우, 소아 신장전문의에게 진료의뢰를 받아 리툭시맵 투여 전에 진료를 받아야 하며 리툭시맵은 전문병원(specialist centre)에서 투여하여야 한다고 보고하였다. 또한 리툭시맵은 0~12개월인 소아, 이식 후(post-transplant)가 아님에도 만성 신부전 3-5단계(사구체여과율(Glomerular filtration rate, GFR) < 60 ml/min/1.73m²)인 환자에게는 투여할 수 없다고 보고하였다.

리툭시맵은 격주로 750 mg/m²씩 2회 투여하며 말초혈액에서 CD19/20 수치를 토대로 B 세포의 고갈을 모니터링하여야 한다. 치료반응은 정기적으로 단백질에 대한 요시험지검사(urine dipstick) 및 소변 단백질/크레아티닌 비율, 혈장 알부민을 통해 모니터링하며 임상적으로 유용한 반응을 보인 경우(useful response), CD19/20 수치가 회복될 때(일반적으로 최초 투여 6~9개월 후) 리툭시맵의 재투여를 고려하여야 한다고 보고하였다.

평가결과

표 3.3 임상진료지침 요약

연번	임상진료지침명	학회(연도)	대상질환	리튬시럽 투여 대상	B 세포 검사 관련 내용
1	Clinical practice guideline for glomerulonephritis	KDIGO (2012)	SSNS	프레드니솔, 코르티코스테로이드 보존제 병용요법에도 잦은 재발이 일어나거나 해당 요법에 심각한 부작용이 있는 SSNS 소아환자에서 리튬시럽 권고(권고등급 2C)	- B 세포 모니터링에 대한 언급없음
2	clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome	IPNA (2023)	SSNS	리튬시럽을 포함하는 스테로이드 보존제를 SSNS 소아환자에서 권고	- 리튬시럽 투여시, 분기별로 일반혈액검사(CBC), CD19 세포수 및 백분율, IgG 및 간기능 모니터링할 것 권장함
3	Clinical Commissioning Policy: Rituximab for the treatment of relapsing steroid sensitive nephrotic syndrome	NHS (2015)	SSNS	재발이 잦거나 기존 치료법으로 치료되지 않는 스테로이드 의존성 SSNS 소아환자, 코르티코이드 치료에 대한 수용하지 못할 정도의 이상반응이 있는 경우, ciclosporin 의존성 신증후군	- 추적관찰시 CD19/20 세포수, 면역글로불린, FBC, 백혈구 감별, 신장/뼈/간 프로파일을 검사할 것 권장함
4	Clinical practice guideline for the management of Glomerular Diseases	KDIGO (2021)	FRNS SDNS	리튬시럽을 포함한 글루코코르티코이드 보존제를 FRNS, SDNS 소아환자에서 권고	- 가능한 경우, CD20 수치 모니터링하여야 함
5	Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome	IPNA (2020)	SRNS	CNI로 최소한 부분관해에 도달하지 못한 SRNS 소아환자에서 리튬시럽 권고(권고등급 C)	- 리튬시럽 투여 후 부분 또는 완전관해에 도달한 환자에서 오전 첫 번째 단 백뇨와 B 세포수를 모니터링해야 함 - B 세포 재구성(CD 19 > 5개/μL 또는 1% 미만) 이후 단백뇨가 유의하게 증가할 때 두 번째 리튬시럽 투여해야 함 - 기저시점, 리튬시럽 투여 1개월 후, B 세포 회복될 때까지 1-3개월마다 CD19 세포수 모니터링할 것 권장함
6	Clinical Commissioning Policy: Rituximab for the treatment of steroid resistant nephrotic syndrome in paediatric patients	NHS (2015)	SRNS	다른 형태의 사구체병증과 유전적 원인을 배제한 SRNS 소아환자, 기존 치료(CNI+/-MMF)에 실패하거나 수용할 수 없는 부작용이 발생한 경우	- 리튬시럽 투여 후, 말초혈액에서 CD19/20 토대로 B 세포 고갈 모니터링 - 정기적 소변 단백질/크레아티닌 비율, 혈장 알부민 검사 등을 통해 모니터링 - 임상적으로 유용한 반응을 보일 경우, CD19/20 수치 회복시 리튬시럽 재투여 고려

CNI, clacineurin inhibitor; FBC, full blood count; FRNS, frequently relapsing nephrotic syndrome; IPNA, International Pediatric nephrology Association; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; MMF, mycophenolate mofetil; SDNS, steroid-dependent nephrotic syndrome; SRNS, steroid-resistant nephrotic syndrome; SSNS, steroid-sensitive nephrotic syndrome

1. 평가결과 요약

리튬시럽을 투여하는 소아 신증후군 환자에서 세포효지검사(B 세포 검사)의 유용성을 확인하기 위하여 관련 문헌을 고찰하고 교과서와 임상진료지침을 검토하였다.

문헌고찰

검색문헌을 검토하여 총 32편을 최종 선택하였고 무작위배정비교임상연구(randomized controlled trial, RCT) 6편, 코호트연구 23편, 증례연구 3편이었다. 32편 중 30편에서 리튬시럽의 억제효과를 확인하기 위하여 B 세포 검사를 수행하였다. CD19 또는 CD20과 같이 CD 항원을 특정지어 검사한 경우 21편, B 세포수를 검사한 경우 6편, 총림프구 또는 총세포수를 확인한 경우 3편이었다. B 세포 검사 수행 여부에 대한 언급이 없는 2편의 문헌에서도 CD19+ 기준으로 B 세포 고갈을 확인하거나 리튬시럽을 재투여한다고 보고하고 있어 B 세포 검사를 수행함을 간접적으로 확인할 수 있었다. B 세포 검사의 모니터링 시점은 리튬시럽 투여 후 1주일 간격, 또는 1~3개월 간격으로 약 3~5회 수행하는 등 임상진료지침에서 제안하는 모니터링 시점과 시행횟수가 유사하여 B 세포 검사의 임상적용에 대한 일관성을 확인하였다.

교과서 검토

교과서를 검토한 결과, 리튬시럽을 투여해야 하는 소아 신증후군 환자에 대한 기준을 있었으나 리튬시럽 투여 이후 모니터링 사항에 대한 구체적인 언급이 있는 교과서는 확인하기 어려웠다. 다만, 진단검사의학(대한진단검사의학회, 2021), 혈액학(대한혈액학회, 2018) 교과서에서 리튬시럽 치료 반응 및 모니터링이 필요한 경우 CD19, CD20 세포수 또는 세포비율을 확인할 수 있음을 명시하고 있었다.

임상진료지침 검토

사구체질환 또는 소아 신증후군과 관련하여 총 6개의 임상진료지침을 검토하였다. 2015년 이후로 발행된 5개의 지침에서 기존 약제로 치료되지 않은 SRNS 소아 환자 또는 다른 형태의 사구체병증과 유전적 원인을 배제한 SRNS 소아 환자에서 리튬시럽을 투여할 수 있으며 이 때, 리튬시럽이 충분한지 모니터링하기 위하여 CD19/20, B 세포수 등 B 세포 검사를 통해 B 세포 고갈을 확인하도록 제시하였다. 또한 기저시점, 리튬시럽 투여 1개월 후, 그리고 B 세포가 회복될 때까지 1~3개월마다 모니터링을 권장하였으며(IPNA, 2020) B 세포의 수치가 회복되면 리튬시럽의 재투여를 고려할 수 있다고 제시하였다(NHS, 2015; IPNA, 2020).

2. 결론

소위원회는 다수의 임상진료지침에서 소아 난치성 신증후군 환자에게 리톡시맙을 투여할 때, 세포표지검사(B 세포 검사)를 통해 억제효과를 모니터링할 필요가 있음을 명시하고 있으며 관련 임상문헌에서도 리톡시맙 투여 후, B 세포가 고갈되는 것을 모니터링하기 위하여 CD19, CD20, B 세포수 등 B 세포 검사를 이용하고 있음을 확인하였다. 소위원회는 B 세포 검사가 리톡시맙의 억제효과를 확인하는 검사로 이미 임상에 검사의 위치가 확립되어 있는 유용한 기술이라는 의견이었다.

현재 리톡시맙은 허가사항 범위를 초과하여 소아 난치성 신증후군에 요양급여를 인정하고 있으나 리톡시맙 투여 이후 B 세포의 고갈을 모니터링할 수 있는 세포표지검사(B 세포 검사)의 행위 정의에는 소아 난치성 신증후군이 적응증에 포함되어 있지 않다. 따라서 소위원회에서는 리톡시맙의 억제효과 모니터링에 세포표지검사(B 세포 검사)가 유용한 점을 고려하여 향후 동 검사의 행위 정의에 소아 난치성 신증후군이 반영될 필요가 있다고 제안하였다.

2024년 제1차 의료기술재평가위원회는(2024.01.12.)에서는 소위원회 검토 결과에 대하여 논의하고 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 ‘세포표지검사(B 세포 검사)’에 대하여 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 리톡시맙을 투여하는 소아 난치성 신증후군에서 억제효과를 모니터링하는 데 필요하여 ‘세포표지검사(B 세포 검사)’의 사용을 ‘권고함’으로 심의하였다(권고등급: 권고함).



1. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
2. 대한신장학회. 임상신장학. 군자출판사. 2015
3. 대한혈액학회. 혈액학 3판. 범문교육케이션. 2018
4. 이대열, 신증후군의 치료. 한국학교보건협회. 2006;26:53-63
5. 최형순, 이주훈, 박영서. 스테로이드 저항성 신증후군에서 cyclosporine 치료반응 및 결과. Korean Journal of Pediatrics 2008;51: 293-298.
6. 대한진단검사의학회. 진단검사의학 제6판. 범문교육케이션. 2021
7. Brando B, Gatti A, Lurati AM, Faggioli PML., Monitoring anti-B cell immunotherapies in autoimmune disease: Go with the flow. A Position Paper of the Italian Society for Clinical Cell analysis (ISCCA). Beyond Rheumatology 2019;1(26):52-62.
8. Del Vecchio L, Allinovi M, Rocco P, Brando B. Rituximab Therapy for Adults with Nephrotic Syndromes: Standard Schedules or B Cell-Targeted Therapy? J Clin Med. 2021 Dec 13;10(24):5847.
9. Lee JM, Kronbichler A, Shin JI, Oh J. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology 2021; 36: 747-761.
10. Trautmann A et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology 2020; 35: 1529-1561.
11. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, Wetzels J, Alhasan K, Banerjee S, Bhimma R, Bonilla-Felix M, Cano F, Christian M, Hahn D, Kang HG, Nakanishi K, Safouh H, Trachtman H, Xu H, Cook W, Vivarelli M, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2023 Mar;38(3):877-919.
12. You L, Ye P, Xiao G, Liang J, Kong Y. Rituximab for the treatment of idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Turk J Med Sci. 2021 Dec 13;51(6):2870-2880.
13. Zaorska K, Zawierucha P, Świerczewska M, Ostalska-Nowicka D, Zachwieja J, Nowicki M. Prediction of steroid resistance and steroid dependence in nephrotic syndrome children. J Transl Med. 2021 Mar 30;19(1):130.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021 Oct;100(4S):S1-S276.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 세포표지검사(B 세포 검사)의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2023년 제5차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 5월 12일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2024년 제1차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(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

사구체병증 유전자 패널 및 세포표지검사(B 세포 검사) 공동 소위원회는 학회 추천 및 의료기술재평가자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 소아청소년과 2인, 진단검사의학과 2인, 근거기반의학 1인, 총 5인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 7월 11일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 10월 17일
- 회의내용: 선택문헌 등 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 11월 30일
- 회의내용: 문헌검토결과 및 결론 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to 현재까지

(검색일: 2023. 07. 10.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	Nephrotic syndrome.mp. or exp Nephrotic Syndrome/	25,370
	2	rituximab.mp. or exp Rituximab/	31,201
	3	1 and 2	806
중재	4	exp B-Lymphocytes/ or B cell.mp.	234,091
	5	exp Antigens, CD19/ or CD19.mp.	15,507
	6	exp Antigens, CD20/ or CD20.mp.	17,666
	7	4 or 5 or 6	247,648
대상자 & 중재	8	3 and 7	325

4. 자료추출 양식

자료추출 양식(안)_중재평가

연번(Ref ID)	
1저자(출판연도)	
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구설계
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> 연구대상(질환명)
중재법/비교중재법	<ul style="list-style-type: none"> 치료약제 및 비교약제
B 세포 검사	<ul style="list-style-type: none"> 검사명 또는 상세 검사 대상(CD19 등) 검사시점 리특시말 추가 투여시 B 세포 검사 유무
비고	

* 제 1저자 기준

5. 최종 선택문헌

5.1 문헌고찰 최종선택 문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Ahn YH	Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: A multicenter open-label trial in Korea.	Medicine. 97(46):e13157, 2018 Nov.
2	Basu B	Long-Term Efficacy and Safety of Rituximab Versus Tacrolimus in Children With Steroid Dependent Nephrotic Syndrome.	KI Reports. 8(8):1575-1584, 2023 Aug.
3	Basu B	Randomized clinical trial to compare efficacy and safety of repeated courses of rituximab to single-course rituximab followed by maintenance mycophenolate-mofetil in children with steroid dependent nephrotic syndrome.	BMC Nephrology. 21(1):520, 2020.
4	Boumediene A	NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome.	Journal of Autoimmunity. 88:91-102, 2018 03.
5	Chan CY	T Lymphocyte Activation Markers as Predictors of Responsiveness to Rituximab among Patients with FSGS.	Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN. 11(8):1360-1368, 2016 08.
6	Chan EY	Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome: An International Study.	Journal of the American Society of Nephrology. 33(6):1193-1207, 2022.
7	Choi N	Efficacy and safety of long-term repeated use of rituximab in pediatric patients with nephrotic syndrome.	Pediatric Nephrology. 2023 Sep 08
8	Colucci M	Age and memory B cells at baseline are associated with risk of relapse and memory B-cell reappearance following anti-CD20 treatment in pediatric frequently-relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome.	Kidney International. 104(3):577-586, 2023.
9	Delbe-Bertin L	Does rituximab induce hypogammaglobulinemia in patients with pediatric idiopathic nephrotic syndrome?.	Pediatric Nephrology. 28(3):447-51, 2013 Mar.
10	Fujinaga S	Late-onset adverse events after a single dose of rituximab in children with complicated steroid-dependent nephrotic syndrome.	Clinical Nephrology. 85(6):340-5, 2016 Jun.
11	Fujinaga S	Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine.	Pediatric Nephrology. 25(3):539-44, 2010 Mar.
12	Girisgen I	Rituximab experience in children with nephrotic syndrome: what have we observed differently.	Turk Pediatri Arsivi. 55(1):60-66, 2020.
13	Guigonis V	Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases.	Pediatric Nephrology. 23(8):1269-79, 2008 Aug.
14	Gulati A	Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report.	Clinical Journal of The American Society of Nephrology: 5(12):2207-12, 2010 Dec.

연번	1저자	제목	서지정보
15	Hogan J	Effect of different rituximab regimens on B cell depletion and time to relapse in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.	Pediatric Nephrology. 34(2):253-259, 2019 02.
16	Iijima K	Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial.	Lancet. 384(9950):1273-81, 2014 Oct 04.
17	Kamei K	Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children.	Pediatric Nephrology. 24(7):1321-8, 2009 Jul.
18	Kari JA	Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome.	Pediatric Nephrology. 26(5):733-7, 2011 May.
19	Kim JH	Long-term repeated rituximab treatment for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome.	Kidney Research and Clinical Practice. 36(3):257-263, 2017 Sep.
20	Kimata T	Novel use of rituximab for steroid-dependent nephrotic syndrome in children.	American Journal of Nephrology. 38(6):483-8, 2013.
21	Magnasco A	Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome.	Journal of the American Society of Nephrology. 23(6):1117-24, 2012 Jun.
22	Maxted AP	Low-dose rituximab is no less effective for nephrotic syndrome measured by 12-month outcome.	Pediatric Nephrology. 34(5):855-863, 2019.
23	Niu XL	Single dose of rituximab in children with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome.	Biomedical Reports. 5(2):237-242, 2016 Aug.
24	Parmentier C	Immunoglobulin serum levels in rituximab-treated patients with steroid-dependent nephrotic syndrome.	Pediatric Nephrology. 35(3):455-462, 2020 03.
25	Ravani P	Human or Chimeric Monoclonal Anti-CD20 Antibodies for Children with Nephrotic Syndrome: A Superiority Randomized Trial.	Journal of the American Society of Nephrology. 32(10):2652-2663, 2021 10.
26	Ravani P	Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial.	Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN. 6(6):1308-15, 2011 Jun.
27	Sellier-Leclerc AL	Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.	Pediatric Nephrology. 25(6):1109-15, 2010 Jun.
28	Sinha A	Sequential rituximab therapy sustains remission of nephrotic syndrome but carries high risk of adverse effects.	Nephrology Dialysis Transplantation. 38(4):939-949, 2023 03.
29	Sinha A	Efficacy and safety of rituximab in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome.	Nephrology Dialysis Transplantation. 30(1):96-106, 2015 Jan.
30	Subun C	Rituximab in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome: are multiple subsequent courses safe and effective?	Archives of Disease in Childhood. 2020 Nov.

연번	1저자	제목	서지정보
31	Tuncay SC	Regulatory T-cell Changes in Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome after Rituximab Therapy.	Saudi Journal of Kidney Diseases & Transplantation. 32(4):1028-1033, 2021 Jul-Aug.
32	Zachwieja J	Efficacy and safety of rituximab treatment in children with primary glomerulonephritis.	Journal of Nephrology. 25(6):1060-6, 2012 Nov-Dec.

5.2 최종선택 임상진료지침

연번	1저자	제목	서지정보
1	KDIGO Glomerular Diseases Work Group	KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of Glomerular Diseases	Kidney Int. 2021 Oct;100(4S):S1-S276.
2	KDIGO Glomerulonephritis Work Group	KDIGO 2012 Clinical practice guideline for glomerulonephritis	Kidney Int. Suppl. 2012; 2: 139-274.
3	NHS	Clinical Commissioning Policy: Rituximab for the treatment of relapsing steroid sensitive nephrotic syndrome	NHS England E03/P/b ¹⁾
4	NHS	Clinical Commissioning Policy: Rituximab for the treatment of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome in paediatric patients	NHS England E03/P/c ²⁾
5	Trautmann A	IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome	Pediatric Nephrology 2020; 35: 1529-1561.
6	Trautmann A	IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome	Pediatr Nephrol. 2023 Mar;38(3):877-919.

1) <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Rituximab-for-the-treatment-of-relapsing-steroid-sensitive-nephrotic-syndrome.pdf>

2) <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Rituximab-for-the-treatment-of-steroid-resistant-nephrotic-syndrome-in-paediatric-patients.pdf>

발행일 2024. 5. 31.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-93872-47-5