



의료기술재평가보고서 2019

전립선암에서의 α -SM (seminoprotein)



의료기술재평가보고서 2019

전립선암에서의 r-SM (seminoprotein)

전립선암에서의 γ -SM(seminoprotein)

2019. 12.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-9)의 일환으로 수행한 연구 사업의 결과 보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

의료기술재평가사업 총괄

최인순 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 본부장

연 구 진

담당연구원

김윤정 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 부연구위원

부담당연구원

강민주 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 연구원

차 례

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1. 평가대상 의료기술	1
1.2. 질병 및 현존하는 의료기술	3
2. 평가배경 및 목적	8
II. 평가방법 및 결과	9
1. 평가방법	9
1.1. 소위원회 구성	9
1.2. 의료기술 세부 평가방법	9
2. 평가결과	11
2.1. 전립선암 종양표지자 발견 역사	11
2.2. 전립선암 종양표지자 국내 사용현황	12
2.3. γ -SM(seminal protein)과 PSA의 동일검사 확인	13
3. 평가결과 요약 및 결론	21
3.1. 평가결과 요약	21
3.2. 결론	23
III. 참고문헌	25
IV. 부록	29
1. 소위원회 운영	29
2. 학회 의견 문의(공문)	30
3. 의료기관 사용현황 문의(공문)	35

표차례

표 1. γ -SM 행위정의	1
표 2. γ -SM 검사수가	2
표 3. 전립선암의 5년 상대생존율 추이	3
표 4. 전립선 특이항원 PSA 행위정의	5
표 5. 유리 전립선 특이항원(free PSA) 행위정의	6
표 6. γ -SM 관련 학회의견	8
표 7. 제 1차 γ -SM(seminal protein) 소위원회 논의 안건	9
표 8. The chronology of the discovery of PSA	11
표 9. γ -SM 수탁검사 의뢰건	12
표 10. PSA 검사 사용현황	13
표 11. wikipedia의 PSA 정의	15
표 12. γ -SM과 PSA가 동일함을 기술한 문헌의 예	17
표 13. γ -SM과 PSA에 대한 별도 검사에 대한 기술내용	18

그림 차례

그림 1. UniProtKB의 PSA의 Taxonomy	13
그림 2. worldwide protein data bank에서 γ -SM 검색결과	14
그림 3. wikipedia 검색결과	15
그림 4. 화학구조 이미지 서비스 사이트의 검색결과	16

요약문 (국문)

□ 평가배경

보장성 강화로 예비급여 도입을 앞두고, 비급여 및 미 실시 항목 기술에 대해 건강보험 심사평가원에서 학회의견을 수렴하였고, 그 결과 안전성·유효성 평가가 필요하다고 의견이 제시된 기술에 대해 한국보건의료연구원으로 평가를 의뢰하였다. 이에 따라 소위원회를 구성하여 gamma-seminoprotein(이하 γ -SM)에 대한 평가방법을 논의하였다.

□ 위원회 운영

총 4인으로 구성된 소위원회는 2019년 7월 31일까지 약 4개월간 총 1회의 소위원회 회의와 보고서 검토를 진행하였다.

2019년 연구기획관리위원회(0000.00.00.)에서는 전립선암에서의 γ -SM(seminoprotein)의 평가 결과를 최종 심의하였다.

□ 평가 목적 및 방법

제 1차 γ -SM 소위원회(2019.05.07.)에서 γ -SM과 전립선특이항원(prostate specific antigen, 이하 PSA)은 동일 검사로 간주할 수 있다는 것에 참석한 소위원회 위원들이 모두 동의하였고, 이에 따라 PSA 대비 γ -SM의 안전성 및 효과성에 대한 체계적 문헌고찰을 수행하는 것이 불필요하다고 결정되었다. 이에 따라 γ -SM에 평가방법은 γ -SM과 PSA의 동일성에 대한 문헌 및 근거를 정리하여 보고서를 작성한 후 대한비뇨의학회 및 대한진단검사의학회에 공문을 발송해 의견을 받는 것으로 논의되었다.

□ 평가 결과

1) γ -SM 사용현황

γ -SM에 대한 국내 사용현황에 대한 정확한 파악은 불가능하였으나, 녹십자의료재단의 소위원회 위원을 통해 수탁 검사에 대한 정보를 확인할 수 있었다. 2015년~2018년까지 총 6건의 수탁검사 의뢰가 있었다. 검체는 모두 혈액이었고, 일본으로 수탁검사를 보냈으며, 정형외과 5건 및 의원에서 1건 의뢰하였다. 이들 검사 결과는 모두 참고치 안으로

추가 검사 등은 없었다. 전립선암의 진단 및 치료결과 확인을 주로 담당하고 있는 상급 종합병원이나 종합병원에서는 전혀 사용하지 않는 것으로 나타났다.

2) γ -SM의 문헌 외 근거

국제 단백질 정보 데이터베이스인 UniProtKB(<https://www.uniprot.org>)와 worldwide protein data bank(WWPDB)에서는 γ -SM은 PSA의 대체명(alternative name)이고, 실체명(entity name)이 PSA와 γ -SM는 같다고 명시되어 있다. 인터넷 백과사전인 wikipedia의 PSA 정의는 “gamma-seminoprotein 또는 kallikrein-3 (KLK3)로도 알려진 PSA는 KLK3 유전자에 의해 사람에서 인코딩된 당 단백질 효소이다”로 되어 있다.

3) γ -SM과 PSA 문헌 근거

γ -SM, E1, p30, PSA의 초기 보고가 있는 지 약 25년이 지난 시점에서 이 단백질들은 본질적으로 유사하다고 여겨지고 있다(Sokoll and Chan, 1997). Lundwall(1987)이 cDNA 클론에서 γ -SM의 아미노산 서열이 PSA와 동일하다는 것을 발견하였다. 즉, 단일 유전자가 공통 서열에 의해 단백질을 암호화한다는 것을 발견하였다. 또한, Akiyama 등(1987)은 γ -SM은 전립선 특이적 항원으로 전체 아미노산 서열에서 kallikrein family와 광범위한 일치성을 보인다고 하였고, 이 단백질이 PSA 가능성이 높다고 하였다(Rao 등, 2008). 이후 통칭하여 PSA로 불리고 있다.

하지만, γ -SM과 PSA를 별도 용어를 사용하고 있는 문헌이 있으며, γ -SM 검사 kit는 Chugai 회사의 제품이었다. 이들 문헌은 모두 일본 문헌이었다. 다만, 이들 문헌 결과에서도 γ -SM보다 PSA의 양성 예측도 등이 더 높고, 최근 PSA 검사법이 발전하여 진화된 검사법이라고 보고하고 있다.

4) 전문가 및 학회 의견

소위원회 위원(비뇨기과 2인, 진단검사의학과 2인) 모두 γ -SM과 PSA가 동일한 검사로 간주할 수 있다는 것에 동의하였다. 그 이유로 γ -SM과 PSA는 아미노산 서열이 같으며, γ -SM과 PSA가 여러 단백질 가지 중에 하나로 그것이 가지는 임상적 의미는 다르지 않다고 하였다. 또한, 정액검사나 법의학적인 필요성에 대한 의견에서도 다른 검사로 가능하기 때문에 불필요하다고 의견을 제시하였다. 또한, 대한비뇨의학회와 대한진단검사의학회에서도 PSA와 아미노산 서열이 동일한 γ -SM은 광범위 일치성을 고려할 때 PSA 검사에 의해 대체될 수 있어 불필요한 행위로 판단된다고 의견을 제시하였다.

□ 결론

γ -SM의 소위원회는 PSA의 동일성에 대한 문헌 및 근거, 학회의견 등을 바탕으로 다음과 같이 제언하였다. γ -SM와 PSA는 동일한 아미노산 서열을 가지는 단백질로 두 검사가 동일한 검사로 간주될 수 있으며, 임상적으로 별도의 행위로 구분할 필요성이 없다는 것을 확인하였다.

의료기술재평가위원회는 ' γ -SM'에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2019. 12. 13.).

의료기술재평가위원회는 전립선암 종양표지자 검사로 γ -SM(seminoprotein)을 권고하지 않는다(권고등급 II). 권고사유는 다음과 같다. γ -SM의 PSA와 아미노산 서열이 동일하고 광범위 일치성을 고려할 때, 임상적으로 불필요한 기술로 권고하지 않는다고 결정하였다.



서론

1. 평가배경

1.1. 평가대상 의료기술

가. γ -SM(semioprotein)의 개요

gamma seminoprotein(이하 γ -SM)은 혈중이나 정액에서 유리되는 전립선 유래 단백질로 전립선암의 종양표지자이다. γ -SM은 1966년 일본 법의학자인 Mitsuwo Hara에 의해 발견되었고(Hara 등, 1966), 1971년 처음으로 정장액에서 분리하고, 그 단백질을 gamma-seminoprotein이라고 명명하였다(Hara 등, 1971).

나. γ -SM(semioprotein)의 행위정의

γ -SM 관련 건강보험심사평가원의 행위정의는 다음과 같다.

표 1. γ -SM 행위정의

행위명(보험분류번호)	γ -SM(노290)
수가코드	CZ290
급여여부	비급여
적용(등재)일자	2001-05-01
행위설명	전립선암의 종양 marker 로서 최근 prostatic acid phosphatase(PAP)가 측정되고, 그 유용성이 인정되고 있으나 PAP는 전립선 이외의 ACP와 공통항원 활성이 있기 때문에 전립선에 특이적이라고는 할 수 없는 점이 있음. γ -Sm은 정장중에서 발견된 전립선 유래 단백질로 분자량이 약 30,000이며 sialic acid를 함유한 saccharide chain을 가진 당단백임. 정장에서의 생물학적 역할에 대해서는 밝혀지지 않은 점이 많고, 혈관투과성 항진작용은 있는데 혈압 강화작용은 나타나지 않음. Serine protease에 속하고 선세포의 혈류조절, 막투과성 조절 등에 관여할 가능성이 있는 단백질임.

	의학적으로, 법의학 분야에서 정액 확인검사의 marker로서 유용하고 전립선 유래 단백질이기 때문에 전립선암의 종양 marker로서 유용성이 큼. ① 전립선암을 screening하고, ② 종양의 크기 진행도를 반영하기 때문에 경과관찰하며, ③ 항남성호르몬 치료효과판정지표로 사용하기 위함임. 전립선암, 전립선비대증, 전립선염에서 검사결과치가 증가함. * 참고치 : 4.0 ng/ml 이하
--	---

출처: 건강보험심사평가원

다. 국내 적용 사례

γ -SM은 비급여 기술로 사용현황을 파악할 수 없었으며, 관련 국내 문헌도 없었다. 단, 구글 등 광범위한 검색을 통해 녹십자의료재단의 2016년 비급여 검사수가에 대한 변경안내 자료(공문)를 찾았고, 이 자료의 2016년 기준 검사수가는 99,400원이었다.

표 2. γ -SM 검사수가

GC labs 코드	검사항목	분류번호	보험코드	검사수가	
				2015년	2016년
Z157	γ -Sm(Semino Protein)	-	-	96,500	99,400

출처: 의료법인 녹십자의료재단 2016년 검사수가 변경안내 공문(녹의: 제 15-250호)

2016년 미 실시 항목에 대하여 고시 삭제를 위해 심평원에서 각 기관(의학회, 의사협회, 병원협회 등)에 공문을 발송하였고, “국외 수탁으로 수행되고 있음”으로 회신을 받았다. 하지만, 정확한 검사건수 등은 확인이 불가능하였다.

1.2. 질병 및 현존하는 의료기술

가. 전립선암

전립선은 남성에게만 있는 장기로 방광 바로 밑에 있고, 요도를 감싸고 있으며, 방열매와 같은 모양을 하고 있다. 전립선에서 발생하는 암의 대부분은 전립선 세포에서 발생하는 선암(腺癌, 샘세포의 암)이다. 종양 조직의 분화 정도와 세포의 특성 등에 따라 유형을 구분하는데, 널리 쓰이는 분류 방식은 도널드 글리슨이라는 병리학자가 제시한 것으로, 분화도가 가장 좋은 1등급부터 최하인 5등급까지로 나뉘고, 분화가 잘 되어 있을수록 예후도 좋다(국가암정보센터, 2019.06.09.). 전립선암은 서구에서 남성암 중 가장 많이 진단되며, 암 관련 사망률 또한 3위를 차지할 정도로 중요한 질병이다.

한국인의 평균수명이 증가하는 가운데, 남성에서 전립선암의 진단과 유병률이 증가하고 있으며, 특히 70세 이상의 고령에서 전립선암 발생률이 높아지는 경향을 보인다. 2018년에 발표된 중앙암등록본부 자료에 의하면 2016년에 우리나라에서는 229,180건의 암이 새로이 발생했는데, 그 중 전립선암(C61)은 11,800건, 전체 암 발생의 5.1%로 7위를 차지했고 남성에게 발생하는 암 중에서는 4위를 차지했다. 연령대별로 보면 70대가 41.9%로 가장 많았고, 60대 34.4%, 80대 이상 13.4%의 순이었다. 또한, 전립선암의 5년 상대생존율은 1996~2000년 67.2%에서 2012년~2016년은 93.9%로 매우 향상되었다(보건복지부 중앙암등록본부, 2018)

표 3. 전립선암의 5년 상대생존율* 추이

1996~2000년	2001~2005년	2006~2010년	2012~2016년
67.2%	80.4%	91.1%	93.9%

* 5년 상대생존율: 해당 기간 중 발생한 암환자가 5년 이상 생존할 확률을 추정한 것으로, 암 이외 원인으로 사망했을 경우의 효과를 보정하기 위해 관찰생존율을 일반 인구의 기대생존율로 나누어 구한 값

출처: 보건복지부 중앙암등록본부, 2018년 12월 발표 자료

나. 전립선암의 진단

대한전립선학회에 따르면 환자의 병력과 현재의 증상, 또는 특별한 비뇨기계통의 문제점 등을 파악하게 되면 다음의 몇 가지 검사를 진행한다(대한전립선학회, 2019.06.09.).

1) 경직장 수지검사(Digital Rectal Examination, DRE)

손가락을 직장 안에 넣어 전립선 부위를 직접 만져보는 검사이며 이때 전립선의 크기, 모양, 촉감 등을 확인한다. 단단하거나 울퉁불퉁한 경결과 같은 이상병변이 확인되면 전립선암을 추정 진단할 수 있다.

2) 전립선특이항원(Prostate-Specific Antigen, PSA) 검사

1980년대부터 시행된 혈청 전립선특이항원 (prostate specific antigen, 이하 PSA) 검사는 전립선암의 진단과 치료에 획기적인 변화를 가져온 검사로 현재 전립선암의 진단 및 치료 후 추적검사에 필수적인 검사로 자리잡았다(Sirovich 등, 2003).

혈청 PSA 수치에 있어 정상 혹은 비정상을 구분하는 특정 수치는 없다(미국 국가암연구소, 2019.0609). PSA 결과가 다양한 검사장비별로 차이가 있음을 보고한 연구들이 있었고, 이를 해결하기 위해 WHO 에서 국제적인 표준물질을 제조하고자 하는 노력이 있었다. WHO는 90% purified PSA-anti-chymotrypsin(ACT)와 10% fPSA로 구성된 표준물질 (WHO 96/670)을 도입하여 이에 대해 검사장비를 설정하도록 하여 현재 많은 장비들이 이에 맞추어 검사가 이루어지고 있지만, WHO 표준물질을 도입한 검사법들 사이에서도 여전히 결과값에 차이를 보여 주고 있기 때문에 현재에도 검사결과는 검사법간 상호교환하기 어려워 결과 해석 시 주의가 필요하며 특히 PSA velocity 또는 PSA doubling time 같이 과거의 결과와 비교하여 결과를 해석하기 위해서는 같은 검사실에서 같은 측정법으로 측정된 결과만을 비교해야 한다.

과거에는 혈청 PSA 수치가 4.0 ng/mL 이하일 때 정상범위라고 간주하였지만 많은 연구들을 통해 4.0 ng/mL 이하에서도 암이 발견되고 4.0 ng/mL를 초과했음에도 불구하고 암이 발견되지 않음이 밝혀졌다(Thompson 등, 2004). 현재 참고치는 0~4 ng/mL이고, 선별검사의 민감도와 특이도를 높이기 위해 나이에 따라 다른 참고치를 적용하기도 한다.

전립선특이항원(이하 PSA)은 전립선에서 생성되는 효소로 전립선암 진단에 있어 유용한 종양지표이다. 소량의 혈액을 채취하여 혈액 중 PSA의 수치를 측정하는 객관적인 검사이며 일반적으로 전립선암이 진행하면 혈청 PSA 수치는 상승하게 되어 조기진단에 매우 유용하며 현재 보험 급여가 되고 있으며, 상세 행위정의는 아래와 같다.

표 4. 전립선 특이항원 PSA 행위정의

행위명(보험분류번호)	전립선 특이항원 PSA(L428)
수가코드	C4280
급여여부	급여
행위설명	적응증 - Prostate cancer의 screening 및 진단 - Prostatic cancer 환자의 경우 수술 후 metastasis 및 재발의 추적관찰 실시방법 - 의사는 정도관리 방법과 검사 방법을 결정하고 검사지침서를 작성한다. - 검사를 시행한다. 1)CIA법: ① 장비 준비: - i)RUN IMMULITE 2000 click→이전검사 Worklist 삭제→OK→ HOME SCREEN ii) Reagent, water, substrate, reaction tube, probe rinse solution을 보충하고 waste (dry, 폐액)를 비운다. iii) 시약 및 sample probe prime: HOME SCREEN상에서 Tool Bar의 PRIME을 눌러 횟수(초기 20회) 지정 후 시행한다 2) RIA법: ① 항체가 피복된 시험관에 표준액, 관리혈청, 검체를 각각 50μl씩 넣는다. ② 모든 시험관에 I-125 PSA 표지항체를 300μl씩 넣는다. ③ 실온에서 2시간 동안 흔들어주면서 반응시킨다. ④ 증류수로 3회 세척한다. ⑤ 감마선계측기에서 1분간 계측한다. 3. 의사는 측정된 결과가 환자의 상태와 합당한가를 규정된 정도관리 범주에 의거하여 판단하여 보고하며, 결과의 확인을 위한 이차 검사, 환자의 추적관찰을 위한 follow-up 검사 등을 의뢰의사에게 요청한다. 전형적 방법 - 성별/연령 : 남자/60세 - 상병명 : 전립선암 - 시술중 시간 : 0.7분~1분

출처: 건강보험심사평가원

이 외에도 선별검사의 유용성을 높이기 위해 여러 검사를 하는데 이 중 하나가 유리 전립선특이항원(free PSA) 검사이다. PSA는 ACT와 결합한 형태와 free PSA의 형태로 존재한다. Total PSA 중 free PSA의 비율은 전립선암에서 더 낮아지는 형태를 보여, 특히 PSA가 4~10 ng/mL 정도로 약간 증가한 경우 전립선암과 BPH를 감별하기 위해 사용될 수 있다. 하지만 4°C 이상의 온도에서 쉽게 분해되어 보관에 어려움이 있다. free PSA 검사도 현재 보험급여가 되고 있으며 상세 행위정의는 아래와 같다.

표 5. 유리 전립선 특이항원(free PSA) 행위정의

행위명(보험분류번호)	유리 전립선 특이항원(free PSA) (N321)
수가코드	CX321
급여여부	급여
행위설명	적응증 전립선비대증과 전립선암과의 감별 실시방법 1. 의사는 정도관리 방법과 검사 방법을 결정하고 검사지침서를 작성한다. 2. 효소면역측정법 (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA), 미세입자효소면역 검사법(microparticle enzyme immunoassay: MEIA), 형광효소면역측정법 (fluorescent enzyme immunoassay: FEIA), 화학발광면역측정법 (Chemiluminescent immunoassay: CIA), 방사면역측정법 (Radioimmunoassay: RIA), 기타 면역학적방법 등으로 검사한다. EIA reader, 감마선 계측기 등 각각의 검사법에 필요한 기기를 사용한다. 3. 의사는 측정된 결과가 환자의 상태와 합당한가를 규정된 정도관리 범주에 의거하여 판단하여 보고하며, 결과의 확인을 위한 이차 검사, 환자의 추적관찰을 위한 follow-up 검사 등을 의뢰의사에게 요청한다. 전형적 방법 - 성별/연령 : 남자/55세 - 상병명 : 전립선 비대증. 최근 전립선의 크기 증가

출처: 건강보험심사평가원

또한, PSA 속도(PSA velocity)는 시간에 따른 PSA 증가속도를 계산한 것으로 1년에 0.75 ng 이상 증가를 기준으로 한다면 전립선암을 95%의 특이도로 예측할 수 있다. PSA 밀도(PSA density)는 PSA 농도를 초음파로 측정된 전립선 부피로 나눈 것으로 0.15 이상인 경우 양성보다는 악성일 확률이 높다.

3) 경직장초음파검사(Transrectal Ultrasonography)

직장을 통하여 초음파기계를 삽입한 후 초음파영상으로 전립선의 상태를 파악하는 방법으로 통증 없이 외래에서 간단히 시행할 수 있다. 악성병변, 염증 등 감별이 가능하며 전립선의 크기, 모양, 전립선암의 동반 유무 또는 암의 전립선 밖 주위로의 침윤 등을 확인할 수 있다.

4) 전립선조직검사(생검)

혈청 PSA 수치검사 및 경직장초음파검사를 통해 전립선암이 의심되면 전립선암의 확진을 위하여 전립선조직검사를 시행한다. 이 검사는 전립선 내에 암세포의 존재유무와 악성도 판정을 위하여 가는 바늘을 직접 전립선에 삽입하고 조그만 조직을 떼어내어 병리학적으로 현미경검사를 시행하는 것으로 마취 없이 비교적 간편하게 시행할 수 있다.

경직장수지검사에서 이상병변이 있을 경우, 좀 더 정확한 진단을 위하여 혈청 PSA 수치검사나 경직장초음파검사를 시행하게 되며, 혈청 PSA 수치검사 및 경직장초음파검사로서 전립선암이 의심되면 전립선암의 확진을 위하여 전립선조직검사를 시행한다. 전립선조직검사서 전립선암이 확진되면, 전립선암의 다른 장기로의 전이여부를 확인하여 진행정도(병기)를 결정하고 적절한 치료법을 선택하기 위하여 컴퓨터단층촬영(CT-Scan), 자기공명영상촬영(MRI), 방사선동위원소골주사촬영(Bone Scan)을 시행할 수 있다.

2. 평가배경 및 목적

보장성 강화로 예비급여 도입을 앞두고, 비급여 및 미실시 항목 기술에 대해 건강보험 심사평가원에서 학회의견을 수렴하였고, 그 결과 안전성·유효성 평가가 필요하다고 의견이 제시된 기술에 대해 한국보건 의료 연구원으로 평가를 의뢰하였다. 따라서, 소위원회를 구성하여 γ -SM에 대한 안전성 및 유효성을 평가하고자 하였다.

표 6. γ -SM 관련 학회의견

의견수렴 학회	대한진단검사의학회
안전성, 유효성 검증 필요성	• 필요함 • 사유: 현재 임상적인 수요가 거의 없는 것으로 추정됨 임상적 유용성에 관한 문헌이 흔치 않음
의견	• 국내 시행 건수 매우 미미할 것으로 추정되므로 삭제 가능

출처: 건강보험심사평가원 공문(예비급여부-141 2018.02.19.)

II

평가방법 및 결과

1. 평가방법

1.1. 소위원회 구성

본 연구에서는 γ -SM 검사에 대한 안전성 및 유효성을 재평가하기 위해 제 1차 재평가 전체 연구진 회의(2019.03.20.)에서 비뇨기과 2인, 진단검사의학과 2인, 체계적 문헌고찰시 근거중심의학 1인 추가하는 것으로 「 γ -SM 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)」를 구성하기로 하였다.

소위원회 구성안에 따라 신의료기술평가위원회 분야별 전문평가위원회 Pool을 활용한 랜덤방식 및 학회 추천을 통해 비뇨기과 2인, 진단검사의학과 2인 총 4인으로 소위원회를 구성하였다.

1.2. 의료기술 세부 평가방법

제 1차 γ -SM 소위원회(2019.05.07.)를 개최하여 γ -SM의 평가방법을 논의하였다. 논의안은 1) γ -SM과 PSA의 일치성 여부와 2) 향후 진행방향이였다. 자세한 논의안은 아래 표와 같다.

표 7. 제 1차 γ -SM(seminal protein) 소위원회 논의 안건

안건 1	γ -SM과 PSA의 일치성 관련 논의
	○ PSA review 문헌에서는 γ -SM, E1, p30, PSA는 아미노산 서열이 같고, 거의 동일한 것으로 보고하고 있음
	○ 하지만, γ -SM으로 표기된 문헌이 발표되고 있고(주로 일본인 저자), 실제 일본으로 수탁을 보내서 검사를 하고 있음
	○ γ -SM과 PSA 검사의 차이점
	○ γ -SM이 PSA 검사로 대체가능여부

안건 2 향후 진행방향 논의

- 동일검사로 간주될 경우 진행사항
 - 학회 공문을 통해 동일검사를 확인
- 동일 검사가 아닐 경우 진행사항
 - 안전성·유효성 평가 진행 : 체계적 문헌고찰* 진행
 - PICO-TS 검토
 - 검색전략 검토 (검색kit Chugai 추가)
 - 선택배제 기준 검토

* 체계적 문헌고찰을 진행할 경우를 대비해 프로토콜(안)을 작성하였고, 프로토콜(안) 부록으로 제시함

1차 소위원회 논의 결과, 동일 검사로 간주할 수 있다는 것에 참석한 소위원회 위원들이 모두 동의하였다. PSA와 비교하여 γ -SM의 안전성 및 유효성을 확인하는 체계적 문헌고찰은 동일한 검사로 간주될 수 있기 때문에 불필요하다고 결정되었다.

이에 따라 γ -SM에 평가방법은 γ -SM과 PSA의 동일성에 대한 문헌 및 근거를 정리하여 보고서를 작성한 후 대한비뇨의학회 및 대한진단검사의학회에 공문을 발송해 의견을 받는 것으로 논의되었다. 자세한 진행사항은 아래와 같다.

- ① γ -SM과 PSA의 동일성에 대한 문헌 및 근거정리
- ② γ -SM 보고서 작성
- ③ 소위원회 위원 검토
- ④ 검토의견을 반영하여 보고서 수정·보완
- ⑤ 보고서 첨부하여 학회 공문발송(대한비뇨의학회, 대한진단검사의학회)
- ⑥ 학회의견 첨부하여 보고서 완료
- ⑦ 건강보험심사평가원에 보고서 송부

2. 평가결과

2.1. 전립선암 종양표지자 발견 역사

1960~70년대는 많은 연구자들이 독립적으로 암의 진단 및 면역요법을 위한 바이오마커(종양표지자)를 찾는 연구를 수행하였고, 전립선암과 관련해서도 다양한 항원들이 보고되었다. 1960년 Flocks는 전립선 항원에 대해 최초로 실험을 하였고, 10년 뒤 Ablin은 전립선내 항원이 존재함을 발견했다. γ -SM도 정액에서 독특한 복합단백질로 발견되었다. 하지만, γ -SM은 PSA와 유사한데도 불구하고 결과들이 일본어로 일본 법의학 저널에 기재되어 영어권 과학계에서는 이용되지 못했다(Rao 등, 2008).

Li와 Beling(1973)은 크로마토 그래피 기술을 사용하여 인간 정장액의 항원을 확인하고, 그 단백질을 'E1'이라고 명명하였고, Sensabaugh(1978)는 sodium dodecyl sulfate polyacrylamide electrophoresis (SDS-PAGE)를 사용하여 'p30'이라는 인간 정액의 잠재적 항원을 확인했다. 하지만, 이것이 E1 단백질과 유사하고 전립선에서 기원한다는 것을 증명하였다. 또한, PSA는 Wang 등이 속한 Roswell Park Memorial Institute에서 정의되고, 검사법이 발전해왔다. 1979년 전립선 조직에서 특이항원을 정제하고, 특성화하였고, Chu의 연구 그룹 혈액검사에 사용할 수 있는 ELISA 면역 분석법을 개발했으며 전립선 질환에서의 바이오 마커로서의 PSA의 임상적 사용을 모색하는 연구를 수행하였다. PSA는 Papsidero에 의해 1980년에 처음으로 혈액에서 정량적으로 측정되었고, Stamey는 임상적 PSA의 사용에 대해 연구를 수행하였다. 환자의 혈청에서 PSA의 존재를 확인한 이후 임상에 도입되어 최근 20년간 초기 전립선암의 진단과 전립선암 환자의 추적관찰에 이용되고 있다(Rao 등, 2008). PSA의 발견역사는 아래와 같다.

표 8. The chronology of the discovery of PSA

Year	Person	Discovery
1960	Rubin H Flocks	Species-specific prostate antigens
1964	Mitsuwo Hara	Unique antigen in the semen
1970	Richard J Ablin	Prostate specific antigen
1971	Mitsuwo Hara	γ -seminoprotein
1973	Tien Shun Li, Carl G Beling	Purification of E1 antigen
1978	George Sensabaugh	p30
1979	Ming C Wang	Prostate antigen from prostate tissue
1980	Lawrence C Papsidero	Prostate specific antigen from blood

출처: Rao 등(2008)

2.2. 전립선암 종양표지자 국내 사용현황

가. γ -SM 수탁검사 현황

γ -SM에 대한 국내 사용현황에 대한 정확한 파악은 불가능하였으나, 구글 검색에서 찾은 녹십자의료재단의 2016년 검사수가(녹십자의료재단 2016년 검사수가변경 안내(녹의제 15-250호))를 참고하여 녹십자의료재단에 공문(부록 3.1. γ -SM(Semino Protein) 사용현황 요청 공문 참조)을 보내 수탁검사 사용현황을 회신받았다.

2014년 1월~2019년 6월까지 총 6건의 수탁검사 의뢰가 있었다. 검체는 모두 혈액이었고, 일본으로 수탁검사를 보내졌다. 동일 정형외과에서 2015년에 5건을 의뢰하였고, 2018년에 의원에서 1건 의뢰하였다. 전립선암 진단을 위한 종양표지자 검사로 γ -SM의 활용도는 매우 낮음을 확인할 수 있었다. 또한, 전립선암의 최종 진단 및 치료결과 확인을 주로 담당하고 있는 상급종합병원이나 종합병원에서는 전혀 사용하지 않는 것으로 나타났다.

표 9. γ -SM 수탁검사 의뢰건

	의뢰일자	병원명	결과
1	20150415	OO정형외과	0.5
2	20150506	OO정형외과	3.6
3	20150507	OO정형외과	0.2
4	20150706	OO정형외과	0.4
5	20151112	OO정형외과	0.1 미만
6	20180910	OO의원	0.2

출처: 자료요청 공문(경제성평가연구단-706)에 대한 의료법인 녹십자의료재단 회신자료

나. PSA 검사 사용 현황

보건의료빅데이터개방시스템(<http://opendata.hira.or.kr/>)에서 PSA 검사(수가코드:C4280)와 유리 전립선 특이항원(free PSA, 수가코드 CX321)의 사용현황을 확인한 결과, PSA는 연간 약 79~99만 명(2014~2017년)이 이용하였고, free PSA는 연간 39,821 ~

54,673명이 검사를 하는 것으로 나타났다. 자세한 검사 사용 현황은 아래 표와 같다.

표 10. PSA 검사 사용현황

검사(수가코드)		2014년	2015년	2016년	2017년*
PSA 검사 (C4280)	계	790,863	810,985	896,368	990,657
	외래	718,176	737,968	816,821	905,674
	입원	94,992	94,678	106,430	114,312
Free PSA 검사 (CX321)	계	39,821	40,991	52,103	54,673
	외래	29,835	31,263	40,350	43,274
	입원	11,248	10,980	13,712	13,228

출처: 보건 의료빅데이터개방시스템(<http://opendata.hira.or.kr>)

* 2018년은 아직 전체 자료 제공이 안되어 2017년까지 조회함

2.3. γ -SM(seminal protein)과 PSA의 동일검사 확인

가. 문헌외 기타 근거

1) 국제 단백질 정보 DB 검색결과

국제 단백질 정보 데이터베이스인 UniProtKB(<https://www.uniprot.org/>)에서 PSA의 대체명(alternative name)으로 gamma-seminoprotein이 명시되어 있었다.

Names & Taxonomy ⁱ	
Protein names ⁱ	Recommended name: Prostate-specific antigen (EC:3.4.21.77) - Short name:PSA Alternative name(s): Gamma-seminoprotein - Short name:Semin - Kallikrein-3 - P-30 antigen - Semenogelase

그림 1. UniProtKB의 PSA의 Taxonomy

또한, worldwide protein data bank(WWPDB)에서 “gamma seminoprotein”을 검색한 결과, 모두 PSA 관련 내용이었고, 실체명(entity name)에 PSA와 γ -SM 같이 표시되어 있음을 확인할 수 있었다.

2ZCH

Download File View File

Crystal structure of human prostate specific antigen complexed with an activating antibody

Michel, S., Muller, B.H., Bossus, M., Ducancel, E., Jolivet-Reynaud, C., Stura, E.A.

(2008) J Mol Biol **376** 1021-1033

Released: 1/29/2008
Method: X-ray Diffraction
Resolution: 2.83 Å
Residue Count: 681

Macromolecule:
 Prostate-specific antigen (protein)
 monoclonal antibody 8G8F5 Fab (protein)
 monoclonal antibody 8G8F5 Fab (protein)
Unique Ligands: CL, NDG, PC4
Search term match score: 298.09

Matched fields in 2ZCH.cif:

- **_entity_name_com.name:** PSA, Kallikrein- 3, Semenogelase, **Gamma -seminoprotein**, Semin, P-30 antigen

2ZCK

Download File View File

Crystal structure of a ternary complex between PSA, a substrat-acyl intermediate and an activating antibody

Michel, S., Muller, B.H., Bossus, M., Ducancel, E., Jolivet-Reynaud, C., Stura, E.A.

(2008) J Mol Biol **376** 1021-1033

Released: 1/29/2008
Method: X-ray Diffraction
Resolution: 3.1 Å
Residue Count: 692

Macromolecule:
 Prostate-specific antigen (protein)
 monoclonal antibody 8G8F5 Fab (protein)
 monoclonal antibody 8G8F5 Fab (protein)
Unique Ligands: MAN, NAG
Search term match score: 298.09

Matched fields in 2ZCK.cif:

- **_entity_name_com.name:** PSA, Kallikrein- 3, Semenogelase, **Gamma -seminoprotein**, Semin, P-30 antigen

2ZCL

Download File View File

Crystal structure of human prostate specific antigen complexed with an activating antibody

Michel, S., Muller, B.H., Bossus, M., Ducancel, E., Jolivet-Reynaud, C., Stura, E.A.

(2008) J Mol Biol **376** 1021-1033

Released: 1/29/2008
Method: X-ray Diffraction
Resolution: 3.25 Å
Residue Count: 685

Macromolecule:
 Prostate-specific antigen (protein)
 monoclonal antibody 8G8F5 Fab (protein)
 monoclonal antibody 8G8F5 Fab (protein)
Unique Ligands: NAG
Search term match score: 298.09

Matched fields in 2ZCL.cif:

- **_entity_name_com.name:** PSA, Kallikrein- 3, Semenogelase, **Gamma -seminoprotein**, Semin, P-30 antigen

3QUM

Download File View File

Crystal structure of human prostate specific antigen (PSA) in Fab sandwich with a high affinity and a PCa selective antibody

Stura, E.A., Muller, B.H., Bossus, M., Michel, S., Jolivet-Reynaud, C., Ducancel, E.

(2011) J Mol Biol **414** 530-544

Released: 11/9/2011
Method: X-ray Diffraction
Resolution: 3.2 Å
Residue Count: 2224

Macromolecule:
 Prostate-specific antigen (protein)
Unique Ligands: A2G, FUC, GAL, MAN, NAG, SIA
Search term match score: 298.09

Matched fields in 3QUM.cif:

- **_entity_name_com.name:** PSA, **Gamma -seminoprotein**, Semin, Kallikrein-3, P-30 antigen, Semenogelase

그림 2. worldwide protein data bank에서 γ -SM 검색결과(http://www.rcsb.org/)

2) 인터넷 백과사전(wikipedia) 검색결과

인터넷 백과사전인 wikipedia에서 “gamma seminoprotein”을 검색하면 “gamma seminoprotein”에 대한 페이지는 없고, 만들어 줄 것을 요청할 수 있다. 하지만, 이 내용이 아래 페이지에서 이미 다루지고 있는지를 확인하라는 안내와 함께 Prostate-specific antigen 페이지가 링크되어 있었다.

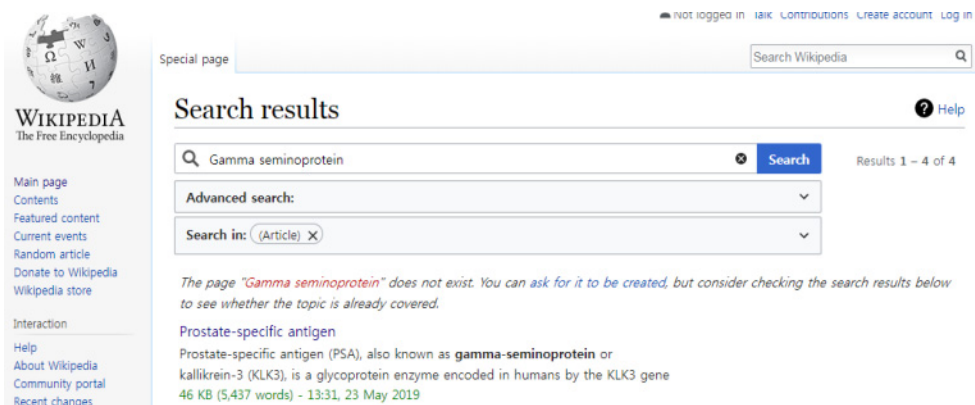


그림 3. wikipedia 검색결과(<https://en.wikipedia.org/>)

또한, Prostate-specific antigen에 대한 정의에 γ -SM은 PSA와 동일한 것으로 기술되어 있다. 정의내용은 아래와 같다.

표 11. wikipedia의 PSA 정의

원문	의미
Prostate-specific antigen (From Wikipedia, the free encyclopedia)	gamma-seminoprotein 또는 kallikrein-3
Prostate-specific antigen (PSA), also known as gamma-seminoprotein or kallikrein-3 (KLK3), is a glycoprotein enzyme encoded in humans by the KLK3 gene.	(KLK3)로도 알려진 전립선 특이 항원 (PSA)은 KLK3 유전자에 의해 사람에서 인코딩된 당 단백질 효소이다

출처: wikipedia Prostate-specific antigen 페이지

3) 화학 구조 모형

γ -SM은 화학 구조에 대한 이미지를 서비스는 하는 곳에서도 “Chemical structure of prostate-specific antigen (PSA, gamma-seminoprotein, kallikrein-3, KLK3)”으로 PSA와 동일한 것으로 간주되어 정보를 제공하고 있었다(<https://www.123rf.com/>, <https://www.alamy.com/>).



그림 4. 화학구조 이미지 서비스 사이트의 검색결과
(출처 <https://www.123rf.com/>, <https://www.alamy.com/>)

나. 문헌의 근거

1) γ -SM과 PSA는 동일 아미노산 서열

γ -SM, E1, p30, PSA의 초기 보고가 있는 지 거의 25년이 지난 시점에서 이 단백질들은 본질적으로 유사하다고 여겨지고 있다(Sokoll and Chan, 1997). 하지만, 이에 대한 논란이 1990년대 중반까지 있었다(Wang 등, 1994). Sensabaugh(1990)는 γ -SM과 PSA는 여러 서열이 일치한다고 보고한 반면 Watt 등(1986)은 γ -SM과 PSA의 PSA 서열 사이에는 몇 가지 불일치가 있다고 보고하였다.

하지만, 이러한 논란은 Lundwall(1987)이 cDNA 클론에서 γ -SM의 아미노산 서열이 PSA와 동일하다는 것을 발견하였다. 즉, 단일 유전자가 공통 서열에 의해 단백질을 암호화한다는 것을 발견하였다. 또한, Akiyama 등(1987)은 γ -SM은 전립선 특이적 항원으로 전체 아미노산 서열에서 kallikrein family와 광범위한 일치성을 보인다고 하였고, 이 단백질이 PSA 가능성이 높다고 하였다(Rao 등, 2008).

이후 통칭하여 PSA로 불리고 있으며, 이전에 gamma-seminoprotein과 관련한 연구들은 이것이 PSA와 같은 protein 이라는 것을 인지하지 못한 상태에서 이루어진 연구들

이며 실제로 gamma seminoprotein의 molecular weight 이라고 제시된 값이 측정법의 발달에 따라 33kDA에서 29kDA 으로 바뀌었다(Rao 등, 2008).

국내의 문헌에서도 PSA와 γ -SM은 동일한 의미로 사용되고 있다. 아래에 γ -SM과 PSA가 동일함을 기술한 문헌의 표로 제시하였다.

표 12. γ -SM과 PSA가 동일함을 기술한 문헌의 예

구분	1저자 (연도)	기술문
국내	조인창 (2015)	전립선특이항원(prostate-specific antigen, PSA)은 gamma-seminoprotein 또는 kallikrein-3로 알려진 당단백이며, 이는 kallikrein 연관 소화효소의 일종으로 전립선의 상피세포에서 유래되었다.
	이승연 (2006)	PSA는 gamma-semino protein으로 Hara 등이 정장액에서 분리한 이후 Wang 등이 분자량 33,000 (Gel filtration)-34,000 (SDS-PAGE) dalton의 항원을 정상인과 전립선비대증 및 전립선암 환자의 조직에서 정제하고 전립선에 대한 특이성이 있음을 처음으로 발견하여 전립선암에 대한 종양지표(tumor marker)로서의 가능성을 보고하였다.
국외	Yan (2017)	γ -seminoprotein (γ -SM), a 34-kD androgen-regulated serine protease, also known as prostate specific antigen (PSA) and KLK3, is expressed specifically in both healthy and diseased prostate cells.
	Hellstrom (1999)	Prostate-specific antigen (PSA), also known as gamma-seminoprotein or kallikrein-3 (KLK3), is a glycoprotein enzyme encoded in humans by the KLK3 gene. PSA is a member of the kallikrein-related peptidase family and is secreted by the epithelial cells of the prostate gland.
	Akino (1999)	Contrary to the previous reports, gamma-Sm ratio and PSA were not different in the discrimination between prostate cancer and benign prostatic diseases, which suggested that the discrimination power of gamma-Sm ratio, and presumably that of the free PSA to total PSA ratio as well, could be considerably influenced by the assay kits for serum PSA and/or gamma-Sm (free PSA) used.
	Kurita (1998)	To determine: (i) whether the accuracy of prostate-specific antigen (PSA) density is improved by using the transition zone (TZ) volume instead of total prostate volume, with the gamma-seminoprotein (gamma SP, a measure of free PSA) to total PSA ratio, for detecting prostate cancer;
	Becker (1997)	Originally, in 1971, Hara et al. isolated a component in seminal plasma they called gamma semino-protein. Other groups isolated and characterized proteins with similar characteristics which all later have been shown to be identical to PSA.
	Hara (1989)	The determination of gamma-seminoprotein (gamma-Sm) (also called prostate-specific antigen [PSA], prostate antigen [PA], or p30) in human serum has been recently demonstrated to be more sensitive and specific for diagnosing prostate cancer and monitoring the condition of patients with prostate cancer than the prostatic acid phosphatase (PAP) test.

2) γ -SM과 PSA의 비동일성 보고 문헌

γ -SM과 PSA가 동일한 단백질 서열을 가지고 있다는 보고에도 불구하고, γ -SM과 PSA를 별개의 검사로 간주하고 문헌들이 있다. 1990년대부터 2000년대 초기까지 전립선암 진단에 γ -SM, PSA, prostate acid phosphatase (PAP) 방법이 있다고 기술하기도 하고(Yamada, 2001), γ -SM/PSA ratio가 전립선암 진단확률을 높인다는 연구결과가 발표되기도 하였다(Nakashima 등, 1999, Sasaki 등, 2000), 그 당시 일부 문헌에서는 free PSA와 γ -SM가 혼용되어 사용되기도 하였다(Kurita 등, 1998).

하지만, γ -SM과 PSA를 별도 용어를 사용하고 있는 문헌은 모두 일본인 저자 문헌이었고, 이들 문헌에서 주로 사용한 검사 kit는 Chugai 회사의 제품이었다. 이들 문헌들의 결과에서도 γ -SM는 너무 넓은 변이성을 보이고 있어 free PSA로 측정되기에는 적합하지 않다고 보고하고 있고(Kuriyama 등, 1999), Higashihara 등(1996)은 전립선암의 양성 예측도가 γ -SM/PSA ratio의 경우 45.5%(10/22), PSA와 free PSA/PSA ratio 50% (10/20)로 나왔고, 회귀 분석 결과, γ -SM과 free PSA와 높은 상관관계를 보인다고 보고하였다. Yamada 등(2001)은 전립선암 진단법에는 γ -SM, PSA, PAP가 있지만 최근 PSA 검사법이 발전하여 진화된 검사법이 있다고 보고하고 있다.

표 13. γ -SM과 PSA에 대한 별도 검사에 대한 기술내용

구분	1저자 (연도)	기술문
국외	Yamada (2001)	Until now there have been three diagnostic tests , prostate specific antigen (PSA, total PSA), gamma-seminoprotein (gamma-Sm), and prostate acid phosphatase (PAP), for prostate cancer. Recent progresses in utilization of PSA has resulted in two advanced tests, PSA-alpha 1 antichymotrypsin complex (PSA-ACT) and free PSA/total PSA ratio.
	Kuriyama (1999)	CONCLUSIONS: Serum free PSA and PSA-ACT values obtained with various assays were not necessarily the same. Some kits for the assay of free PSA and PSA-ACT gave the same serum values. The free PSA values obtained with the other kits could be converted using appropriate equations. The gamma-Sm values showed wide variations and were not considered suitable as a measurement of free PSA.
	Higashihara (1996)	50세 이상의 701명의 남성 지원자에 대해 전향적 임상 시험으로 PSA(Tandem-R, Hybritech) 수준이 > 4 ng/mL 인 경우 free PSA (Tandem-R free PSA, Hybritech) 및 γ-SM(γ-SM, Chugai) 수준을 결정하고 생검을 수행한 결과, 전립선암의 양성 예측도가 PSA 단독의 경우 24%(12 암/50 생검), PSA와 직장수지검사의 조합의 경우 42%(8/19), γ -SM/PSA ratio의 경우 45.5%(10/22), PSA와 free PSA/PSA ratio 50% (10/20)로 나왔고, 회귀 분석 결과, γ -SM과 free PSA와 높은 상관 관계를 보임

구분	1저자 (연도)	기술문
	Demura (1993)	Twenty seven patients with endocrine therapy relapsed prostate cancer were studied by measuring their prostatic acid phosphatase (PAP), prostate specific antigen (PSA), gamma-semi-protein (gamma-Sm) and alkaline phosphatase (ALP) serially before change of the treatment, and tumor marker doubling time was calculated. The exponential increase in PAP, PSA and gamma-Sm was observed in all patients and ALP showed a similar pattern in some. The values of PAP doubling time were the same as those of PSA, but gamma-Sm doubling time was slightly longer than the former ones.

다. 전문가 및 학회 의견

1) 소위원회 위원 의견

(1) γ -SM과 PSA의 동일성에 대한 의견

제 1차 소위원회에 참석한 3명의 임상전문가(비뇨기과 1인, 진단검사의학과 2인) 모두 γ -SM과 PSA가 동일한 검사로 간주할 수 있다는 것에 동의하였다. 그 이유로 γ -SM과 PSA는 아미노산 서열이 같으며, γ -SM과 PSA가 여러 단백질 가지 중에 하나로 각각 별도로 측정할 수 있으나 그것이 가지는 임상적 의미는 다르지 않다고 하였다. 그 근거로 일본으로 수탁검사 의뢰된 γ -SM의 참고치도 PSA와 동일한 4 ng/mL라고 하였다.

또한, 이는 용어의 문제일 수 있으며 해당 용어가 영어권 국가가 아닌 일본에서만 특이적으로 사용되는 용어일 수 있으며, 시약 중에서도 같은 성분인데도 일본에서만 용어를 다르게 사용하는 경우가 있다고 하였다.

(2) γ -SM의 정액검사 또는 법의학적 측면의 필요성

γ -SM의 행위정의에는 “의학적으로, 법의학 분야에서 정액 확인검사의 marker로서 유용하고 전립선 유래 단백질이기 때문에 전립선암의 종양 marker로서 유용성이 큼”으로 되어있다. 따라서, 혈청이 아닌 정액검사로써의 필요성과 법의학적 측면에서의 필요성에 대한 전문가 의견을 확인하였다.

PSA의 행위정의 기준에 검체가 포함되어 있어 semen도 가능하고(행위정의 기준 : 항

체가 피복된 시험관에 표준액, 관리혈청, 검체를 각각 50 μ l씩 넣는다.), 또한, 녹십자의료재단에서 일본으로 수탁 보낸 γ -SM의 검체도 모두 혈청이었다. 또한, γ -SM의 법의학적 측면의 필요성에 대해 법의학교실의 교수에게 문의결과, 법의학적인 목적으로 γ -SM은 국내에서는 전혀 사용하고 있지 않고 처음 들어보며, 강간(Rape) 등이 의심되는 경우에는 다른 검사가 있다고 하였다.

(3) γ -SM의 임상적 필요성 측면

녹십자의료재단에서 제공한 2014년 1월부터 2019년 6월까지 γ -SM 수탁검사 현황에 대한 자료를 바탕으로 임상적 필요성에 대해 논의하였다. 소위원회에서는 수탁검사 모두 의원급과 정형외과에서 의뢰된 것으로 검사 결과 모두 참고치 범위 안쪽이었고, 추후 추적검사 등이 없는 것으로 보아 임상적으로 큰 의미가 없는 검사라는 의견을 제시하였다.

2) 학회의견

‘전립선암에서의 γ -SM(seminoprotein)’의 평가보고서 초안을 첨부하여 대한비뇨의학회와 대한진단검사의학회의 의견을 받았다(부록 2.2. 대한비뇨의학회 회신공문, 부록 2.3. 대한진단검사의학회 회신공문 참조). 대한비뇨의학회에서는 γ -SM과 PSA는 동일한 구조의 물질이므로 γ -SM 검사 행위는 필요하지 않고, γ -SM과 PSA가 동일함을 기술한 문헌들의 목적, 방법, 결론 등을 검토한 결과 모두 타당하므로 γ -SM과 PSA는 동일한 구조의 물질로 보는 것이 타당하다는 의견을 제시하였다.

대한진단검사의학회에서도 PSA와 아미노산 서열이 동일한 γ -SM은 광범위 일치성을 고려할 때 PSA 검사에 의해 대체될 수 있어 불필요한 행위로 판단된다고 의견을 제시하였다. 또한, 보고서 초안에 대한 의견으로 대체할 수 있는 사유에 대한 이론적 근거를 과학적으로 분석하였으며, 근거 및 현재 사용 여부도 철저히 조사하여 재검토 결과에 따른 문제점 발생 소지도 최소화하였다고 평가하였다.

3. 평가결과 요약 및 결론

3.1. 평가결과 요약

보장성 강화로 예비급여 도입을 앞두고, 비급여 및 미 실시 항목 기술에 대해 건강보험 심사평가원에서 학회의견을 수렴하였고, 그 결과 안전성·유효성 평가가 필요하다고 의견이 제시된 기술에 대해 한국보건 의료 연구원으로 평가를 의뢰하였다. 이에 따라, 소위원회 구성하여 γ -SM에 대한 평가방법을 논의하였다.

제 1차 γ -SM 소위원회(2019.05.07.)를 개최하여 γ -SM의 평가방법을 논의한 결과 γ -SM과 PSA는 동일 검사로 간주할 수 있다는 것에 참석한 소위원회 위원들이 모두 동의하였고, 이에 따라 “체계적 문헌고찰”은 수행이 불필요하다고 결정되었다. 이에 따라 γ -SM에 평가방법은 γ -SM과 PSA의 동일성에 대한 문헌 및 근거를 정리하여 보고서를 작성한 후 대한비뇨의학회 및 대한진단검사의학회에 공문을 발송해 의견을 받는 것으로 논의되었다.

가. γ -SM 사용현황

γ -SM에 대한 국내 사용현황에 대한 정확한 파악은 불가능하였으나, 녹십자의료재단의 소위원회 위원을 통해 수탁 검사에 대한 정보를 확인할 수 있었다. 2015년~2018년까지 총 6건의 수탁검사 의뢰가 있었다. 검체는 모두 혈액이었고, 일본으로 수탁검사를 보냈으며, 정형외과 5건 및 의원에서 1건 의뢰하였다. 이들 검사 결과는 모두 참고치 안으로 추가 검사 등은 없었다. 전립선암의 진단 및 치료결과 확인을 주로 담당하고 있는 상급종합병원이나 종합병원에서는 전혀 사용하지 않는 것으로 나타났다.

나. γ -SM의 문헌외 근거

국제 단백질 정보 데이터베이스인 UniProtKB(<https://www.uniprot.org/>)와 worldwide protein data bank(WWPDB)에서는 gamma-seminoprotein은 PSA의 alternative name 또는 entity name이 PSA와 γ -SM 같다고 명시되어 있다. 인터넷 백과사전인 wikipedia의 Prostate-specific antigen 정의는 “gamma-seminoprotein 또는 kallikrein-3 (KLK3)로도 알려진 전립선 특이 항원 (PSA)은 KLK3 유전자에 의해 사람

에서 인코딩된 당 단백질 효소이다”고 되어 있다. 또한, 화학구조 이미지도 동일한 것으로 검색되었다.

다. γ -SM과 PSA 문헌 근거

γ -SM, E1, p30, PSA의 초기 보고가 있는 지 약 25년이 지난 시점에서 이 단백질들은 본질적으로 유사하다고 여겨지고 있다(Sokoll and Chan, 1997) Lundwall(1987)이 cDNA 클론에서 γ -SM의 아미노산 서열이 PSA와 동일하다는 것을 발견하였다. 즉, 단일 유전자가 공통 서열에 의해 단백질을 암호화한다는 것을 발견하였다. 또한, Akiyama 등(1987)은 γ -SM은 전립선 특이적 항원으로 전체 아미노산 서열에서 kallikrein family와 광범위한 일치성을 보인다고 하였고, 이 단백질이 PSA 가능성이 높다고 하였다(Rao 등, 2008). 이후 통칭하여 PSA로 불리고 있다.

하지만, γ -SM과 PSA를 별도 용어를 사용하고 있는 문헌이 있으며, γ -SM 검사 kit는 Chugai 회사의 제품이었다. 이들 문헌은 모두 일본 문헌이었다. 다행히, 이들 문헌 결과에서도 γ -SM는 너무 넓은 변이성을 보이고 있어 free PSA로 측정되기에는 적합하지 않으며(Kuriyama 등, 1999), 전립선암의 양성 예측도가 γ -SM/PSA ratio보다 free PSA/PSA ratio가 높은 것으로 나왔고, 회귀 분석 결과, γ -SM과 free PSA와 높은 상관관계를 보인다고 보고하였다(Higashihara 등, 1996). 또한, Yamada 등(2001)은 전립선암 진단법에는 γ -SM, PSA, PAP가 있지만 최근 PSA 검사법이 발전하여 진화된 검사법이 있다고 보고하고 있다.

라. 전문가 및 학회 의견

소위원회 위원(비뇨기과 2인, 진단검사의학과 2인) 모두 γ -SM과 PSA가 동일한 검사로 간주할 수 있다는 것에 동의하였다. 그 이유로 γ -SM과 PSA는 아미노산 서열이 같으며, γ -SM과 PSA가 여러 단백질 가지 중에 하나로 각각 별도로 측정할 수 있으나 그것이 가지는 임상적 의미는 다르지 않다고 하였다. 그 근거로 일본으로 수탁검사의 의뢰된 γ -SM의 참고치도 PSA와 동일한 4 ng/mL라고 하였다. 또한, 정액검사나 법의학적인 필요성에 대한 의견에서도 PSA검사 등 다른 검사로 가능하기 때문에 불필요하다고 의견을 제시하였다.

또한, 대한비뇨의학회와 대한진단검사의학회에서도 PSA와 아미노산 서열이 동일한

γ -SM은 광범위 일치성을 고려할 때 PSA 검사에 의해 대체될 수 있어 불필요한 행위로 판단된다고 의견을 제시하였다.

3.2. 결론

본 평가에서는 γ -SM의 안전성·유효성 평가를 하고자 하였으나, γ -SM과 PSA가 동일한 검사로 간주될 수 있는 근거를 발견하고, 이에 대한 문헌 및 기타 근거, 임상전문가 및 학회 의견 등을 정리하였다.

γ -SM의 소위원회는 PSA의 동일성에 대한 문헌 및 근거, 학회의견 등을 바탕으로 다음과 같이 제언하였다. γ -SM과 PSA는 동일한 아미노산 서열을 가지는 단백질로 두 검사가 동일한 검사로 간주될 수 있으며, 임상적으로 별도의 행위로 구분할 필요성이 없다는 것을 확인하였다.

의료기술재평가위원회는 ' γ -SM'에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2019. 12. 13.).

의료기술재평가위원회는 전립선암 종양표지자 검사로 γ -SM(seminoprotein)을 권고하지 않는다(권고등급 II). 권고사유는 다음과 같다. γ -SM의 PSA와 아미노산 서열이 동일하고 광범위 일치성을 고려할 때, 임상적으로 불필요한 기술로 권고하지 않는다고 결정하였다.

III

참고문헌

- 국가암정보센터(2019.06.09.). https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C223/cancer/view.do?cancer_seq=4949
- 대한전립선학회(2019.6.10.) 전립선암 진료지침. <http://www.theprostate.org>
- 미국 National Cancer Institute at the National Institutes of Health(2019.6.9.) <https://www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet>
- 보건복지부 중앙암등록본부(2018). 2016년 국가암등록통계 참고자료. <http://ncc.re.kr/cancerStatsView.ncc?bbsnum=459&searchKey=total&searchValue=&pageNum=1>
- 123RF(2019.06.05.) https://kr.123rf.com/%EC%8A%A4%ED%86%A1%EC%82%AC%EC%A7%84/psa_chemical.html?oriSearch=psa&sti=m6h9utkxm51uyinbqj&mediapopup=16083569
- Akino HS, Y.Oyama, N.Kanamaru, H.Okada, K. Ratio of gamma-seminoprotein to prostate-specific antigen for the detection of prostate cancer: its discrimination power could be influenced by the assay methods of PSA and/or gamma-seminoprotein. *Int J Urol.* 1999;6(9):440-5.
- Akiyama K, Nakamura T, Iwanaga S, Hara M. The chymotrypsin-like activity of human prostate-specific antigen, gamma-seminoprotein. *FEBS Lett.* 1987;225(1-2):168-72.
- Akiyama K, Nakamura T, Iwanaga S, Hara M. The chymotrypsin-like activity of human prostate-specific antigen, gamma-seminoprotein. *FEBS Lett.* 1987;225(1-2):168-72.
- alamy(2019.06.05.) <https://www.alamy.com/stock-photo-chemical-structure-of-prostate-specific-antigen-psa-gamma-seminoprotein-100699326.html>
- Becker C, Lilja H. Individual prostate-specific antigen (PSA) forms as prostate tumor markers. *Clinica chimica acta.* 1997;257(1):117-32.
- Cho I-C, Min SK. Inflammation of Prostate and Prostate-Specific Antigen. *The Korean Journal of Urogenital Tract Infection and Inflammation.* 2015;10(1):7-11.
- Deguchi T, Kuriyama M, Shinoda I, et al Immunological comparison between prostate-specific antigen and y-seminoprotein. *Urol Res* 19:25, 1991
- Demura TW, Y.Togashi, M.Hirano, T.Ohashi, N.Koyanagi, T. Measurement of prostate specific antigen and gamma-seminoprotein ratio: a new means of distinguishing benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Urol.* 1993;150(5 Pt 2):1740-5.

- Hara M, Inoue T, Koyanagi Y. Preparation and immunoelectrophoretic assessment of antisera to human seminal plasma. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1966;20:356.
- Hara M, Kimura H. Two prostate-specific antigens, gamma-seminoprotein and beta-microseminoprotein. *The Journal of laboratory and clinical medicine.* 1989;113(5):541-8.
- Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of "seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII. *Nihon hoigaku zasshi= The Japanese journal of legal medicine.* 1971;25(4):322.
- Hellstrom WJ. Chapter 8: What is the prostate and what is its function? *American Society of Andrology Handbook* San Francisco: American Society of Andrology. 1999.
- Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Okegawa T, Miura I, Miyata A, et al. Significance of free prostate-specific antigen and gamma-seminoprotein in the screening of prostate cancer. *Prostate Suppl.* 1996;7:40-7.
- Kurita YT, H.Masuda, H.Suzuki, K.Fujita, K. Prostate specific antigen (PSA) value adjusted for transition zone volume and free PSA (gamma-seminoprotein)/PSA ratio in the diagnosis of prostate cancer in patients with intermediate PSA levels. *Br J Urol.* 1998;82(2):224-30.
- Kuriyama MU, H.Ueno, K.Hamamoto, Y.Vihn, P. Q.Ban, Y. Comparative study of assays for prostate-specific antigen molecular forms. *Jpn J Clin Oncol.* 1999;29(6):303-7.
- Lee SO, Cho IR, Lee KC, Kim HS. PSA 상승과 무증상 전립선염: 병리소견과의 연관성. 대한 비뇨기과학회지: 제. 2006;47(1).
- Lundwall Å, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS letters.* 1987;214(2):317-22.
- Nakashima J, Nagata H, Sumitomo M, Miyajima A, Tachibana M, Baba S, et al. The value of gamma-seminoprotein in combination with prostate specific antigen in detecting prostate cancer. *Int J Urol.* 1999;6(6):298-304.
- Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU international.* 2008;101(1):5-10.
- Sasaki R, Habuchi T, Sato K, Akao T, Kakinuma H, Zhang LQ, et al. The clinical utility of measuring total PSA, PSA density, gamma-seminoprotein and gamma-seminoprotein/total PSA in prostate cancer prediction. *Jpn J Clin Oncol.* 2000;30(8):337-42.
- Sensabaugh G, Blake E. Seminal plasma protein p30: simplified purification and evidence for identity with prostate specific antigen. *The Journal of urology.* 1990;144(6):1523-6.
- Sensabaugh G. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *Journal of Forensic Science.* 1978;23(1):106-15.

- Sirovich BE, Schwartz LM, Woloshin S. Screening men for prostate and colorectal cancer in the United States: does practice reflect the evidence. JAMA 2003;289:1414-20
- Sokoll LJ, Chan DW. Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. The Urologic clinics of North America. 1997;24(2):253-9.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. New England Journal of Medicine 2004;350(22):2239-2246.
- UniProtKB(2019.06.05.) <https://www.uniprot.org/>
- Wang MC, Papsidero LD, Chu TM. Prostate-specific antigen, p30, gamma-seminoprotein, and E1. The Prostate. 1994;24(2):107-10.
- Watt K, Lee P-J, M'timkulu T, Chan W-P, Loo R. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1986;83(10):3166-70.
- wikipedia(2019.06.05.) https://en.wikipedia.org/wiki/Prostate-specific_antigen
- worldwide protein data bank(2019.06.05.) <http://www.rcsb.org/>
- Yamada T. [Prostate cancer test and medical reimbursement]. Rinsho Byori. 2001;49(10):978-80.
- Yan F, Li X, Li N, Zhang R, Wang Q, Ru Y, et al. Immunoproapoptotic molecule scFv-Fdt-tBid modified mesenchymal stem cells for prostate cancer dual-targeted therapy. Cancer Lett. 2017;402:32-42.

IV

부록

1. 소위원회 운영

1.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2019년 5월 7일
- 회의내용: γ -SM과 PSA의 동일성 확인, 평가방법 논의

1.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2018년 6월 10일
- 회의내용: 보고서 내용 검토(서면)

2. 학회 의견 문의(공문)

- 공문발송: 2018년 6월 26일
- 학회: 대한비뇨의학회, 대한진단검사의학회
- 문의내용: γ -SM 및 PSA의 동일성 및 보고서 검토
- 회신: 대한비뇨의학회(7.10), 대한진단검사의학회(7.8)

2.1. 학회의견 요청 발신공문

경제성평가연구단-704

보건의료 근거창출을 선도하는 전문기관



한 국 보 건 의 료 연 구 원

수 신 수신자참조
(경유)

제 목 의료기술재평가 「 γ -SM(seminoprotein)」 관련 학회의견 요청의 건

1. 귀 학회의 무궁한 번영을 기원합니다.
2. 한국보건의료연구원에서는 비급여 항목에 대한 안전성·유효성 평가 의뢰(건강보험심사평가원 예비급여부-141, 2018.02.19.)를 받아 γ -SM(seminoprotein) 연구를 소위원회를 구성하여 수행하였습니다. 그 과정에서 γ -SM이 PSA와 동일 단백질 구조임을 확인하였습니다. 이에 따라 γ -SM 행위에 대한 학회의 의견을 구하고자 합니다.
3. 작성된 보고서를 참고하시어 다음에 대한 의견을 요청드립니다.

- 다 음 -

가. 의견요청 내용

1. γ -SM의 행위 필요성 검토
2. γ -SM의 보고서에 대한 의견

나. 작성양식: 붙임 2. 학회의견서 서식(γ -SM 관련 학회의견서(서식).hwp)에 작성
다. 회신기한: 2019년 7월 10일(수요일)까지

라. 당 당 자: 한국보건의료연구원 (e-mail: [redacted], 전화: [redacted])
※ 회신은 담당자에게 이메일 송부 부탁드립니다.

- 붙임 1. 재평가_결과보고서_ γ -SM 1부.
2. γ -SM 관련 학회의견서(서식) 1부. 끝.

한 국 보 건 의 료 연 구 원 장



수신자 대한비뇨의학회, 대한진단검사의학회

부연구위원 [redacted] 본부장 [redacted] 전결 06/25

협조자

시행 경제성평가연구단-704 (2019.06.25.) 접수

2.2. 대한비뇨의학회 회신공문

Changing Urology, Leading Future



대한비뇨의학회 THE KOREAN UROLOGICAL ASSOCIATION

수신자 한국보건 의료연구원장

참 조

제 목 의료기술재평가「 γ -SM(seminoprotein)」관련 학회의견 요청의 회신

1. 귀 원의 무궁한 발전을 기원합니다.
2. 관련근거: 경제성평가연구단-704
3. 위 호와 관련 귀 원에서 요청한 의료기술재평가「 γ -SM(seminoprotein)」관련 학회의견 요청에 대해 불임과 같이 회신하오니 관련 업무에 참조하시기 바랍니다.

*붙임: 의료기술재평가「 γ -SM(seminoprotein)」관련 학회의견서. 끝.

대한비뇨의학회장



담당자 박민경 보험이사 민승기 보험부회장 이영구

시행 대비노 2019-(19)-보80호 (2019. 7. 10) 접수

우 04385 서울시 용산구 서빙고로 67 용산파크타워 오피스텔 (103동 1102호) / www.urology.or.kr

전화 (02) 573-8190 전송 (02) 573-8192 / E-mail [redacted] / 비공개

학 회 의 건 서

과 제 명	(NR 19-001-9) 전립선암에서의 γ -SM(seminoprotein)
저 자	
학 회 명	대한비뇨의학회
의견제출일	2019년 7월 8일

1. γ -SM의 행위 필요성에 대한 의견
<i>γ-SM과 PSA의 동일성 등을 고려한 의견을 기재해 주시길 부탁드립니다.</i>
○ 기 발표된 문헌들을 근거로 하여 γ-SM과 PSA는 동일한 구조의 물질이므로 γ-SM 검사 행위는 필요하지 않습니다. ○ γ-SM 검사 행위는 빈도가 매우 낮고 PSA 검사로 대체 가능하므로, γ-SM 검사 행위가 필요하지 않습니다.
2. 전립선암에서의 γ -SM(seminoprotein) 보고서에 대한 의견
<i>첨부된 보고서의 목적, 방법 결론 등에 대한 의견(맥락 및 타당성 등)을 부탁드립니다.</i>
○ γ-SM과 PSA가 동일함을 기술한 문헌들의 목적, 방법, 결론 등을 검토한 결과 모두 타당하므로 γ-SM과 PSA는 동일한 구조의 물질로 보는 것이 타당합니다.

※ 필요시 별지작성

한국보건의료연구원장 귀하

2.3. 대한진단검사의학회 회신공문

대한진단검사의학회 Korean Society for Laboratory Medicine

문서번호 대진검 2019-261호
시행일자 2019. 7. 8.(월)
수 신 한국보건의료연구원장
참 조 경제성평가연구단장
제 목 의료기술재평가 「 γ -SM(seminoprotein)」 관련 학회 의견요청에 대한 회신

1. 관련근거: 경제성평가연구단-704호 (2019.6.25.)
2. 귀 원의 건실한 발전을 기원합니다.
3. 상기 문서와 관련하여 불임과 같이 의견서를 회신합니다.

붙임: γ -SM 관련 학회의견서 1부. 끝.

대한진단검사의학회

회 이 사 장 서 장
이 사 장 권 계



기안: [] 보험이사: [] 보험이사: [] 총무이사: []
협조: [] 이 사 장: []

04323 서울시 용산구 한강대로 372(동자동) 센트레빌아스테리움서울 A동 1105호 / 전화(02)795-9914 / 전송(02)790-4760 / kscp5@kams.or.kr,

학 회 의 건 서

과 제 명	(NR19-001-9) 전립선암에서의 γ -SM(seminoprotein)
저 자	
학 회 명	대한진단검사의학회
의견제출일	2019년 7월 8일

1. γ -SM의 행위 필요성에 대한 의견
<i>γ-SM과 PSA의 동일성 등을 고려한 의견을 기재해 주시길 부탁드립니다.</i>
○ 현재 전립선 기원 단백질 분석은 전립선 질환의 진단/추적 및 법의학 분야에서 사용될 수 있음. 전립선 질환의 경우 PSA를 이용한 검사가 임상적 유용성을 가지며 임상검사실에서 수행되고 있음. 따라서, PSA와 아미노산 서열이 동일한 rSM은 광범위 일치성을 고려할 때 PSA 검사에 의해 대체될 수 있어 불필요한 행위로 판단됨. 실제 임상에서도 rSM은 사용되고 있지 않음. 법의학 분야에서도 PSA 또는 acid phosphatase 검사 등으로 대체될 수 있어 rSM은 현재 활용되지 않고 있음.
2. 전립선암에서의 γ -SM(seminoprotein) 보고서에 대한 의견
<i>첨부된 보고서의 목적, 방법 결론 등에 대한 의견(맥락 및 타당성 등)을 부탁드립니다.</i>
○ 미실시 항목 기술인 rSM검사의 임상적 유효성을 재검토하고자 연구를 진행하였고, 이를 대체할 수 있는 검사를 제시하고 대체할 수 있는 사유에 대한 이론적 근거를 과학적으로 분석하였음. 임상적 유용성 및 현재 사용 여부도 철저히 조사하여 재검토 결과에 따른 문제점 발생 소지도 최소화 하였음.

※ 필요시 별지작성

한국보건의료연구원장 귀하

3. 의료기관 사용현황 문의(공문)

- 공문발송: 2018년 6월 26일
- 기관: 의료법인 녹십자의료재단
- 문의내용 : γ -SM(Semino Protein)검사 관련 사용현황
- 회신 : 녹십자 의료재단으로부터 이메일 회신

3.1. γ -SM(Semino Protein) 사용현황 요청 발신공문

경 제설계연구원-708

보건 의료 근거확충을 선도하는 전문기관

NECA

한 국 보 건 의 료 연 구 원

수 신 의료법인 녹십자의료재단 원장
(경유)

제 목 「 γ -SM(Semino Protein)」 검사 관련 사용현황 요청의 건

1. 귀 기관의 무궁한 번영을 기원합니다.
2. 한국보건의료연구원에서는 비급여 항목에 대한 안전성·유효성 평가 의뢰(건강보험심사평가원 예비급여부-141, 2018.02.19.)를 받아 γ -SM 연구를 소위원회를 구성하여 수행하였습니다. 그 과정에서 γ -SM 관련 귀 기관의 수가코드를 발견하였습니다.
이에 따라 γ -SM 사용현황에 대한 최근 5년간 정보를 요청드립니다.
3. 자세한 요청사항은 다음과 같습니다.

- 다 음 -

가. 사용현황 요청 항목:

GC labs 코드	검사항목
Z157	γ -Sm(Semino Protein)

출처: 의료법인 녹십자의료재단 2016년 검사수가 변경안내 공문(녹의 제 15-250호)

나. 요청내용: 최근 5년간 사용현황, 의뢰일자, 의뢰기관*, 검사결과
※ 의뢰기관 정보는 구체적 기관명 제시하지 않고, 무기명처리
예) OO병원, OO비뇨기과로 표기

다. 회신기한: 2019년 7월 4일(목요일)까지

라. 담 당 자: 한국보건의료연구원 (e-mail: [redacted], 전화: [redacted])
※ 추천공문은 담당자에게 이메일 송부 부탁드립니다.

- 붙임 1. 재평가_ γ -SM_1차 소위원회 회의안건
2. 녹십자의료재단 2016년 검사수가변경 안내(38페이지 참조). 끝.

한 국 보 건 의 료 연 구 원 장



발신구현 [redacted] 전일 06/25

참조자

시행 경 제설계연구원-708 (2019.06.25.) 접수



발행일 2020. 02. 29.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-622-4



의료기술재평가보고서 2019