

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-19-001-26 (2020. 4.)



의료기술재평가보고서 2020

제1형 당뇨병에서 연속혈당측정기 및 인슐린펌프 사용의 안전성, 유효성, 비용효과성 체계적 문헌고찰

주 의

1. 이 보고서는 별도의 재원 없이 국민건강보험공단의 요청에 따라 한국보건건의료연구원에서 수행한 연구의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.
3. 이 보고서 내용은 한국보건건의료연구원의 공식적인 견해가 아니라 연구진의 개별적 연구 활동의 결과임을 밝힙니다.

의료기술재평가사업 총괄

최인순 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 본부장

연구진

연구책임자

김희선 한국보건의료연구원 미래보건의료정책연구단 단장

연속혈당측정기

담당연구원

김희선 한국보건의료연구원 미래보건의료정책연구단 단장

부담당연구원

황성희 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 연구원

인슐린펌프

담당연구원

김희원 한국보건의료연구원 연구사업관리팀 연구원

부담당연구원

노윤미 한국보건의료연구원 미래보건의료정책연구단 연구원

차 례

요약문	i
I. 평가개요	
1. 평가배경	1
1.1. 제1형 당뇨병의 국내외 현황	1
1.2. 제1형 당뇨병 관리의 중요성	3
1.3. 소아당뇨 어린이 보호대책	3
1.4. 관련 문헌 및 가이드라인 검토내용	4
2. 당뇨병의 특성	24
2.1. 질병특성	24
제1부 연속혈당측정기	27
I. 서론	28
1. 개요	28
2. 시판제품 현황	30
3. 국내외 보험등재 현황	32
II. 평가 방법	37
1. 검색전략	37
2. 문헌검색	38
3. 문헌선정	41
4. 비뚤림위험 평가	43
5. 자료추출	44
6. 자료합성	45
III. 평가결과	46
1. 연속혈당측정기 문헌선정 결과	46
2. 문헌검토 결과	51
IV. 결론 및 토의	90

제2부 인슐린펌프	97
I. 서론	98
1. 개요	98
2. 인슐린과 인슐린펌프	99
3. 시판제품 현황	102
4. 국내외 보험등재 현황	103
II. 평가방법	105
1. 개요	105
2. PICO-T(timing)S(study design)	106
3. 문헌검색	107
4. 문헌선정	110
5. 비뚤림위험 평가	111
6. 자료추출	112
7. 자료분석 및 합성	114
8. 소위원회 운영	114
III. 평가결과	115
1. 문헌선택 개요	115
2. 문헌선택 과정 및 결과	117
3. 선택문헌 특성	117
4. 안전성 결과	122
5. 유효성 결과	128
6. 비용효과성 결과	132
7. 교육(인슐린펌프 사용법 포함)관련 결과	138
8. 선택문헌 기초 특성표	141
9. 비뚤림위험 평가결과	151
IV. 결론 및 토의	154
1. 평가결과 요약	154
2. 평가범주 및 제한점	157
3. 결론 및 제언	157
II. 참고문헌	159

표 차례

평가개요

표 1. 한국 제1형 당뇨병 유병률(NHIS, 2007~2013)	2
표 2. 한국 제1형 당뇨병 발병률(NHIS, 2007~2013)	3
표 3. 미국(ADA) 당뇨병가이드라인	5
표 4. 연속혈당측정기 및 인슐린펌프 비용효과성 문헌 요약	22
표 5. 당뇨병의 분류	24
표 6. 당뇨병의 진단기준	25

제1부 연속혈당측정기

표 1. 혈당측정방식 및 측정기술	29
표 2. 허가품목 세부사항	30
표 3. 당뇨병환자의 혈당측정법에 따른 급여현황	33
표 4. 당뇨병 환자의 영양비 지급대상 및 의료급여 지급기준	33
표 5. 당뇨병 환자 대상 연속혈당측정 관련 국외 급여 현황	35
표 6. 당뇨병 환자 대상 FGM 관련 국외 급여 현황	36
표 7. PICO-TS 초안(연속혈당측정기)	37
표 8. 국내 문헌검색데이터베이스	38
표 9. 국외 문헌검색데이터베이스	38
표 10. 검색어	39
표 11. 문헌선택 및 배제기준	41
표 12. 연속혈당측정기 자료추출 항목	44
표 13. 연속혈당측정기별 하위그룹 분석	45
표 14. 선정 문헌의 특성 및 근거 수준	49
표 15. 연속혈당측정기 안전성 지표(부작용)	51
표 16. 높은 질 연구에 포함된 일차문헌 목록 및 특성	52
표 17. 중등도의 질 연구에 포함된 일차문헌 목록 및 특성	57
표 18. 그룹 분석에 사용된 소아청소년, 성인서브 그 대상 일차문헌 목록	61
표 19. 제1형 당뇨병에서의 연령에 따른 당화혈색소(HbA1c)(%) 변화량	66
표 20. Real-time CGM vs SMBG 혈당관리(당화혈색소(HbA1c)) 차이	69
표 21. 연령별 연속혈당기(RT-CGM) 유효성 지표 ① 혈당관리(당화혈색소(HbA1c) 변화량)	72
표 22. 연속혈당기(RT-CGM) 유효성 지표 ② 혈당관리 고혈당 발생정도	74
표 23. 연속혈당기(RT-CGM) 유효성 지표 ③ 혈당관리 저혈당 발생정도	76

표 24. 연령별 연속혈당기(RT-CGM) 유효성 지표 ③ 혈당관리(저혈당 발생정도)	81
표 25. 연령별 연속혈당기(RT-CGM) 유효성 지표 ④ 삶의 질(환자만족도)	84
표 26. 제1형 당뇨병 환자에서 연속혈당측정기 관련 비용효과성 문헌 요약	86
표 27. 선택 문헌별 연속혈당측정기 관련 비용효과성 주요 내용	87

제2부 인슐린펌프

표 1. 인슐린의 종류와 효과	100
표 2. 인슐린펌프 허가품목 세부사항 (총 13항목, 취소/취하 제외)	102
표 3. 인슐린펌프 허가사항	103
표 4. 인슐린펌프 소모품 현황	103
표 5. 인슐린펌프 국외 보험등재 및 급여방식 현황	104
표 6. PICO-TS(인슐린펌프)	106
표 7. 국내 문헌검색 데이터베이스	107
표 8. 국외 문헌검색 데이터베이스	107
표 9. 데이터베이스 활용검색어	108
표 10. 문헌선택 및 배제기준	110
표 11. 비뚤림위험 평가 도구(RCT, non-RCT 문헌용)	112
표 12. 인슐린펌프 자료추출 항목	113
표 13. 평가에 선택된 문헌(안전성·유효성 분석용)	118
표 14. 각 문헌별 연구결과 내용(안전성·유효성 분석용)	119
표 15. 평가에 선택된 문헌(비용효과성 분석용)	121
표 16. 안전성 관련결과 보고문헌 및 문헌별 연구결과	126
표 17. 당화혈색소(HbA1c)의 유효성 결과 보고문헌 및 문헌별 연구결과 ..	129
표 18. 비뚤림위험(RoB)이 높은 문헌의 HbA1c 결과	131
표 19. 비용효과성 관련 문헌의 기초특성	134
표 20. 비용효과성 보고문헌 결과	135
표 21. 교육관련 연구결과	138
표 22. 선택문헌 기초 특성표	141
표 23. 안전성 및 유효성 평가에 선택된 문헌들의 비뚤림위험 평가결과	151
표 24. 비용효과성 분석에 선택된 문헌들의 비뚤림위험 평가결과 ..	152
표 25. AMSTAR 평가 판정기준	153

그림 차례

평가개요

그림 1. 제1형 당뇨병에 대한 기술사용의 경로	18
----------------------------------	----

제1부 연속혈당측정기

그림 1. 연속혈당측정기 센서 구성 및 인슐린펌프와 연속혈당측정기 착용	28
그림 2. 연속혈당측정기 문헌선정 흐름도 예시	43
그림 3. 연속혈당측정기 안전성 유효성 문헌선정 흐름도	47
그림 4. 연속혈당측정기 비용효과성 문헌선정 흐름도	47
그림 5. Risk of bias graph 비용효과성 선정 문헌	50
그림 6. 비용효과성 평가 선정 문헌의 Risk of bias summary	50
그림 7. 성인 대비 아동의 당화혈색소(HbA1c) 감소효과	65
그림 8. 소아청소년 대상 CGM군과 SMBG군의 당화혈색소(HbA1c)(%) 변화량	65
그림 9. 연령에 따른 당화혈색소(HbA1c)(%) 변화량	66
그림 10. 소아청소년 대상 CGM군과 SMBG군의 당화혈색소(HbA1c)(%) 변화량	67
그림 11. 당화혈색소(HbA1c) 변화량(CGM vs SMBG)	67
그림 12. 연령별 HbA1c 변화량 총화분석(CGM vs SMBG)	68
그림 13. 제1형 소아당뇨에서의 당화혈색소(HbA1c) 변화량	69

제2부 인슐린펌프

그림 1. 인슐린펌프 구성	98
그림 2. 인슐린펌프 치료원리 도식화(Clinical Problems Associated with Multiple Daily Insulin Injections and the Insulin-Pump Solution)	101
그림 3. 인슐린펌프 국내문헌 선정 흐름도	115
그림 4. 인슐린펌프 국외문헌 선정 흐름도	116
그림 5. 심한 저혈당, 야간 저혈당 두 군간 비교	123
그림 6. 심한 저혈당(모성 측, 상) 및 저혈당(신생아 측, 하) 두 군 간 비교	124
그림 7. 당화혈색소(HbA1c)(%) 비교(First, Second, Third trimester)	129

요약문

1. 연속혈당측정기

◆ 평가목적

연속혈당측정기는 메드트로닉사(Medtronic, Minneapolis, MN, USA)에서 처음 개발되어 1999년 6월 미국 FDA 승인을 받았으며, 혈당 변동 폭이 크고, 저혈당이 빈번한 당뇨병 환자들의 치료에 도움을 주고 있다. 연속혈당측정기는 센서를 활용하여 체내 혈당 변화량을 실시간으로 측정하는 것으로 효율적인 당뇨관리를 목적으로 한다. 해당 기기는 연속적인 혈당 검사에 활용한다.

제1형 당뇨병환자가 의사(내과·소아청소년과·가정의학과 전문의)가 발급한 제1형 당뇨병 소모성 재료 처방전(처방기간 90일 이내)에 의하여 자가혈당측정에 사용되는 소모성 재료를 국민건강보험공단에 등록된 의료기기판매업소에서 구입 및 사용한 경우에 건강보험에서 지원을 받을 수 있다.

따라서 연속혈당측정기 사용의 안전성, 유효성, 비용효과성에 대한 연구결과를 토대로 개선된 임상적 유효성 및 경제적 가치를 확인할 수 있는 객관적 근거자료 마련을 위해 국민건강보험공단은 한국보건의료연구원에 체계적 문헌고찰 수행을 의뢰하였다.

이에 한국보건의료연구원은 본 연구를 통해 “제1형 당뇨병 환자가 연속혈당측정기를 활용하여 혈당관리를 하는 것은 자가혈당측정방법과 비교하여 안전성 및 유효성, 비용효과성이 있는가?”를 핵심질문으로 선정하고 연구를 수행하였다.

◆ 평가방법

분석 평가에 최종 선택된 문헌

연속혈당측정기의 안전성, 유효성, 비용효과성에 대한 검토는 질적 체계적 문헌고찰

(systematic review, SR)을 통해 평가하였다. 안전성, 유효성(안·유) 분석은 SR로 국한하여 검토한 결과 총 11편의 문헌이 선택되었다. 비용효과성 분석용은 문헌의 연구 유형에 제한을 두지 않았고, 선택된 문헌은 4편이었다.

◆ 평가결과

안전성

안전성 분석 결과, 선택된 문헌에서 보고된 연속혈당측정기로 인한 합병증과 부작용 결과는 선행연구(주예일 등., 2018)와 동일하게, 연속혈당측정기로 인한 부작용으로는 ‘중등도의 질’로 평가된 2편의 연구에서 센서 부착부위의 피부 농양, 피부자극 등을 보고하고 있었다. 이에 본 연구에서는 연속혈당측정기로 인한 부작용은 보고된 사례가 드물고 관련된 이상반응이 미미한 것으로 보고 피부관련 부작용이 발생할 수 있으나 사용에는 큰 문제가 없는 것으로 평가하였다.

유효성

유효성 결과는 연속혈당측정기의 유효성은 선행연구(주예일 등, 2018)에서 사용한 지표에서 당화혈색소(HbA1c) 변화량, 고혈당 발생정도, 저혈당 발생정도, 삶의 질 등의 지표를 활용하여 평가하였다. 제1형 당뇨의 소아청소년 대상으로 진행된 주예일 등. (2018)의 연구에서는 ‘높은 질’로 평가된 6편의 문헌 모두에서 연속혈당측정으로 인한 당화혈색소(HbA1c) 변화량은 자가혈당측정에 비교하여 통계적으로 유의한 감소효과를 보고하고 있었고, ‘중등도의 질’로 평가된 5편의 연구에서 대부분 통계적으로 유의하지는 않으나 감소효과가 있는 것으로 보고한 바, 연속혈당측정법이 소아 제1형 당뇨에서 자가혈당측정법에 비교하여 동등이상의 당화혈색소(HbA1c) 감소효과를 보고하고 있으므로 유용한 것으로 평가하였다. 이에 본 연구에서는 제1형 당뇨 소아청소년과 성인에서 연속혈당측정법이 자가혈당측정법에 비교하여 동등이상의 당화혈색소(HbA1c) 감소효과 보고하고 있음에 따라 유용한 것으로 평가하였다.

저혈당 발생정도는 발생빈도와 발생시간, 발생위험비 등으로 비교되었다. 우리 연구에서도 선행연구(주예일 등., 2018)와 같이 소아청소년 및 성인에서 연속혈당측정으로 인한 저혈당 발생정도를 감소시킬 수 있다는 결론을 도출하기에는 근거가 부족한 것으로 평가하였다.

연속혈당측정기 사용에 따른 삶의 질을 비교하기 위해 정상 ‘높은 질’의 연구 2편에 포함된 5개 일차문헌의 연구 결과를 정리하였다. ‘높은 질’로 평가된 Langendam et al.

(2012)의 연구에서는 유의한 차이를 보이는 두 연구가 모두 연구 시작 전에 인슐린 펌프를 사용하지 않아 이후 인슐린 펌프와 CGM을 함께 사용하였기 때문에 환자 만족도를 상승시키는 요인으로 해석하였다. 이에, 우리 연구도 선행연구(주예일 등., 2018)와 같이 소아청소년과 성인에서 연속혈당측정이 자가혈당측정을 수행하는 것보다 삶의 질을 향상시킬 수 있는 결론을 도출하기에는 근거가 부족한 것으로 평가하였다. 단, 최근에 평가한 제1형 당뇨병 성인에서의 삶의 질을 평가한 DIAMOND 연구(2017년)에서는 당뇨병에 대한 저혈당 관련 신뢰도가 유의하게 증가하고 스트레스 감소와 웰빙, 건강상태, 저혈당 공포 등의 개선. 특히, 수면이나 운전 중 심각한 저혈당 문제로부터 안전에 도움을 준다고 한 바, 추가 연구를 통해 재평가될 필요가 있겠다.

비용효과성

비용효과성 분석에 최종 선택된 4편의 문헌 중 2개 문헌은 미국에서 수행한 논문이었고 1개 문헌은 캐나다, 1개 문헌은 스페인에서 수행한 문헌이었다. 분석관점은 3개는 사회적 관점이었고 1개의 문헌만 지불자 관점이었다. 사회적 관점으로 수행된 연구 3개 문헌(McQueen et al., 2011; Chaugule et al., 2017; Wan et al., 2018)은 연속혈당측정기는 비용효과적 대안인 것으로, 지불자 관점에서 수행된 1개 연구(Garcia-Lorenzo et al., 2018)에서만 비용효과적 대안이 아닌 것으로 평가되었다. 비용효과적이라고 평가한 3개 문헌의 ICER \$45,033(USD), \$33,789(CAD), \$33,459(USD)였고, 비용효과적이지 않은 1개 문헌의 ICER값은 €880,229/QALY 이었다. 비용효과적이지 않다고 보고한 스페인 연구(Garcia-Lorenzo et al., 2018)는 사회적 관점으로 효용계산에서 당뇨 외 질환의 효용값을 distuility 값으로 사용하였고, Jesus (2019)에 의해 제안된 몇 가지 논점(최근 문헌 미포함, 저혈당 및 케톤산증 등에 의한 응급실 방문 또는 입원 비용 미고려, 최근 기기 사용을 포함하지 않음 등)등에 근거하여 ICER 값이 낮게 측정되었고 이를 고려한다면 비용효과적 대안으로 결정될 수 있을 것이라 제안한 바, 우리나라에서 비용효과성을 판단할 때 한국적 상황을 고려한 정책적 의사결정이 필요할 것으로 사료된다.

◆ 결론 및 제언

본 연구에서 효과성에 포함된 총 11편의 연구들을 종합적으로 판단하여 볼 때, 선행연구(주예일 등. 2018)의 연구결과와 같이 1차 당뇨 성인에서의 연속혈당측정은 자가혈당측정을 수행하는 것과 동등 이상의 임상적 안전성과 유효성을 가진 것으로 볼 수 있다.

다만, 지속적인 측정을 위해 연속혈당측정기의 센서를 피부에 부착함으로써 발생할 수 있는 피부 부작용에 대하여 고려해야하며, 유효성과 관련하여 당화혈색소(HbA1c) 감소 효과는 0.1%~0.5% 정도 있다고 할 수 있으나, 저혈당 및 고혈당에 대한 발생정도를 줄여주는 효과, 정상혈당 유지 정도와 치료결과에의 영향, 삶의 질 등은 현존하는 근거를 기반으로 판단하기 어려운 실정인 것으로 결론 낼 수 있겠다.

추가적으로 몇몇 논문에서는 실시간 연속혈당측정기의 추가적 이득(저혈당 에피소드 감소, 라이프 스타일 자가 모니터링 가능, 약리학적 개입과 라이프 스타일 개입 둘 다를 위한 지원 도구로 활용 가능성)을 설명하고 있다.(Wojciechowski et al., 2011; Poolsup et al, 2013) 이는 센서 사용량과 혈당관리의 연관성, 소아청소년에서 부모 협력이 있을 경우 혈당관리의 유용성 등이 선행문헌들에서 제시되고 있는 바, 센서 사용을 위한 교육과 부모와 함께 자녀가 주의 깊게 교육을 받고 수행할 경우 제1형 소아청소년 당뇨에 보다 더 혈당 조절에 유용한 도구가 될 수 있을 것이라고 할 수 있겠다.

최근 논문들에서 저혈당의 효과와 삶의 질 등의 개선, 센서 사용량에 따른 효과 등과 함께 환자 생활습관 증재에 있어서 편익이 있음을 보고하고 있는 바, 정책적으로 환자 중심의 편익을 고려한 의사결정을 수행할 필요가 있을 것이다. 현재 연속혈당측정기 기술이 발전하고 있음으로 간헐적 판독 방법이 가능한 기계를 사용함으로써 센서 비용 감소와 장치 착용 불편함 감소가 가능한 형태를 고려하는 환자의 편익을 극대화하는 방향으로 정책적 의사결정이 필요할 것으로 사료된다.

연구의 제한점으로는 정책결정을 위해 짧은 연구기간에 맞추어 수행한 review of systematic reviews이기 때문에 다음과 같은 한계점이 존재하여 해석에 주의를 필요로 한다. 첫 번째는 선행연구(주예일 등., 2018)의 연구와 같이, 연구유형을 체계적 문헌고찰로 제한했기 때문에 1) 각 체계적 문헌고찰에서 선택된 연구들이 서로 1회 이상 중첩되어 있다는 점, 2) 중첩된 연구들이 가지는 통계적 효과가 과대 해석될 수 있으므로 해석에 유의해야 한다는 점, 3) 포함된 일차 연구들에 대한 결과 결합과정을 별도로 수행하여야 한다는 점 등을 주요 한계점으로 볼 수 있다. 그러나, 포함된 일차 연구들의 결과 합성은 논문 간 큰 이질적 특성으로 현재 연구에 포함된 일차문헌으로만 결론을 내리기 어려웠다. 그러므로 향후 고혈당, 저혈당(야간 저혈당 포함)을 비롯한 삶의 질, 비용효과성 분석 등을 향후 수행된 일차문헌 등을 토대로 근거 마련 연구가 수행될 필요가 있겠다.

2. 인슐린 펌프

◆ 평가목적

인슐린펌프(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)는 인슐린을 24시간 지속적으로 투여하기 위해 개발된 의료기기로 인체에서 분비되는 인슐린과 거의 흡사한 혈중농도를 유지하여 혈당을 보다 더 정상에 가깝게 조절할 수 있게 도와준다.

국민건강보험공단에서는 소아당뇨병 어린이 보호대책 마련과 관련하여 사용이 편리한 혈당관리 의료기기에 대한 건강보험 지원 확대를 검토 중에 있으며, 이에 보장성 강화 요구도 및 시급성 등을 고려하여, 연속혈당측정기에 필요한 소모성재료(센서)에 대해 우선적으로 2019년 1월1일부터 건강보험을 적용하였다(국무조정실, 2017). 하지만, 고가이며 건강보험에서 지원되지 않는 연속혈당측정기, 인슐린펌프에 대해서는 관련 검토를 통해 급여화 방안 마련에 있다.

따라서 인슐린펌프 사용의 안전성, 유효성 및 비용효과성에 대한 연구결과를 토대로 개선된 임상적 유효성 및 경제적 가치를 확인할 수 있는 객관적 근거자료 마련을 위해 국민건강보험공단은 한국보건의료연구원에 체계적 문헌고찰 수행을 의뢰하였다.

이에 한국보건의료연구원은 본 연구를 통해 제1형 당뇨병 환자에게 있어 기존 인슐린 다회주사법(Multiple daily insulin injection, MDI) 대비 인슐린펌프(CSII) 사용 비교를 통해 인슐린펌프 사용의 안전성, 유효성 및 비용효과성에 대해 평가하고자 한다.

◆ 평가방법

분석 평가에 최종 선택된 문헌

인슐린펌프의 안전성, 유효성, 비용효과성에 대한 검토는 체계적 문헌고찰(systematic review, SR)을 통해 평가하였다. 안전성, 유효성 분석용은 문헌의 연구유형을 체계적 문헌고찰(SR)로 국한하여 검토한 결과 총 17편의 문헌이 선택되었다. 비용효과성 분석용은 문헌의 연구 유형에 제한을 두지 않았고, 선택된 문헌은 총 17편으로, SR(4편), 무작위 배정 임상연구(4편), 파일럿 연구(1편), 시뮬레이션 또는 가설연구와 같은 기타연구(8편)로 확인되었다. 총 17편의 연구 중 HTA 보고서는 5편으로 확인되었다.

연구결과 지표

인슐린펌프 사용에 대한 안전성 결과는 심한 저혈당, 야간 저혈당, 당뇨병케톤산증을 주요 결과지표로 평가하였다. 또한 2차적으로 심하지 않은(non-severe), 경증/중등도의(mild/moderate) 저혈당, 고혈당, 사망과 같은 중대한 이상반응을 포함하여 인슐린펌프 관련 이상반응(인슐린 주사부위 문제, 인슐린펌프 기기 관련 문제 등)도 문헌에 보고한 내용이 있으면 포함하여 제시하였다.

유효성 결과는 당화혈색소(HbA1c) 수치 변화를 주요 결과지표로 보았으며, 이 외에 혈당수치(blood glucose level), 식전 또는 식후 혈당수치 결과도 문헌에서 보고한 내용은 자료추출 결과에 제시하였다. 또한 연구대상자별로 세 그룹(소아/청소년, 성인, 임신부)으로 나누어 결과를 제시하였다.

비용효과성 결과는 경제성지표인 ICER, QALY, DALY 등을 주요 결과지표로 분석하였다. 비용효과성 분석에 최종 선택된 17편의 문헌 중 1편(Colquitt et al., 2004)은 비용효과성 연구결과를 제시하지 않아 결과분석에는 포함하지 못했다.

문헌선택 개요 및 분석

본 체계적 문헌고찰은 국외 데이터베이스 3개(Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane Library), 국내데이터베이스 5개(코리아메드, RISS, KISS, NDSL, KMBASE)를 이용하여 수행하였다.

안전성, 유효성, 비용효과성 분석은 담당 및 부담당 연구원 2명이 독립적으로 수행하였으며, 이견이 있을 경우 논의 및 원문 확인, 소위원회 위원의 검토를 통해 결정하였다.

국내외 데이터베이스를 통해 검색된 안전성, 유효성 분석용 관련문헌은 총 456편(국내 143편, 국외 313편)이었으며, 이 중 중복 검색문헌(국내 65편, 국외 54편)을 제외한(국내 78편, 국외 259편)을 대상으로 제목, 초록 및 원문을 검토하였다. 선택/배제 기준에 따라 최종적으로 배제된 문헌은 총 320편(국내 78편, 국외242편)이었다. 따라서 안전성·유효성 분석에 최종 선택된 문헌은 총 17편(국내 0편, 국외 17편)이었다. 선택된 문헌의 목록은 부록에 별도로 제시하였다.

국내외 데이터베이스를 통해 검색된 비용효과성 분석용 관련문헌은 총 1,865편(국내 0편, 국외 1,865편)이었으며, 이 중 중복 검색문헌(314편)을 제외한 1,551편을 대상으로 제목, 초록 및 원문을 검토하였다. 선택/배제 기준에 따라 최종적으로 배제된 문헌은 총 1,534편이었고, 비용효과성 분석에 최종 선택된 문헌은 총 17편 이었다.

◆ 평가결과

국내외 데이터베이스를 통해 검색한 결과 본 연구 설계에 부합하여 CSII와 MDI의 안전성, 유효성 및 비용효과성을 비교한 국내문헌은 검색되지 않았다.

안전성 결과

심한 저혈당을 주요 결과지표로 제시한 문헌은 분석에 포함된 총 17편 중 16편이었으며, 야간 저혈당에 대해 보고한 문헌은 2편이었다. 심한 저혈당 및 야간 저혈당을 포함한 저혈당 발생과 관련해서는 소아/청소년, 성인 모두에서 CSII와 MDI 군 간 유의한 차이가 없으므로 평가되었다. 임신부에 대한 심한 저혈당 및 야간 저혈당을 포함한 저혈당 발생관련 결과는 단 2편에서 제시한 결과만을 가지고는 두 군간 유의성을 판단하기 어려웠지만 유의한 차이는 없는 것으로 보였다.

당뇨병케톤산증(Diabetic ketoacidosis, DKA)에 대해 보고한 문헌은 임신부만을 대상으로 한 연구 2편을 포함하여 총 6편이었다. 6편에 대한 분석 결과 DKA 발생은 소아/청소년, 성인, 임신부 모두에서 CSII와 MDI 두 군간 유의한 차이는 없으므로 평가되었다.

이 외에 심하지 않은(non-severe) 저혈당, 경증/중등도(mild/moderate)의 저혈당에 대해 보고한 문헌은 총 4편이었고, MDI 대비 CSII 군에서 유의한 차이가 없다고 보고하였다.

고혈당(hyperglycemia)에 대한 결과를 제시한 문헌은 단 1편(Yeh et al., 2012)으로 소아/청소년 및 성인을 대상으로 중재법과 비교법을 세 군(CSII vs. MDI; CGM vs. SMBG; sensor-augmented pump, SAP vs. MDI+SMBG)으로 나누어 수행한 SR 연구이다. 이 문헌에서 포함한 두 개의 연구(Bergenstal et al., 2010; Hermanides et al., 2011) 결과에서 고혈당 지속시간이 MDI 대비 SAP에서 유의하게 짧았다고 제시하였다($p < 0.001$).

인슐린 주사부위 문제 또는 기타 이상반응 등 인슐린펌프 사용관련 이상반응을 보고한 문헌은 1편(Jeitler et al., 2008)이었으며, 이 연구에 포함한 23편의 RCT 문헌 중 CSII 군 환자 사망을 보고한 문헌은 1편(Nosadini et al., 1988)이었으며 이 사망환자는 사

망 2일 전부터 고혈당, 발열 및 케톤뇨가 있었으며 인슐린 주입량을 증가했음에도 불구하고 당수치의 변화가 없었다고 보고하였다. 인슐린 주입부위 관련문제(infusion site problem)를 보고한 문헌은 2편(Hoogma et al., 2006; Schottenfeld-Naor et al., 1985)이었다. Schottenfeld-Naor et al. (1985)의 연구에서 제시한 주입부위 관련 문제의 세부사항을 보면 인슐린주입 카테터 문제(catheter problems), 펌프기기 성능관련 문제(pump arrest or dosage errors), 펌프 배터리 문제(battery problems), 인슐린 주사기 위치 어긋남(syringe dislocation) 등이었다. 이외에 기타 이상반응을 보고한 문헌은 2편(Hoogma et al., 2006; Ziegler et al., 1990)이었고 이상반응에 대한 세부사항은 제시되지 않았다.

유효성 결과

당화혈색소(HbA1c) 변화량은 17편 모두에서 주요 결과지표로 보고하였으며, 총 13편의 문헌에서 CSII(중재법) 치료는 MDI(비교법) 대비 당화혈색소(HbA1c) 수치의 유의한 감소를 보였다 보고하였다. 13편의 결과 분석을 토대로 소아/청소년, 성인에서 CSII(중재법) 치료는 MDI(비교법) 대비 당화혈색소(HbA1c) 수치의 유의한 감소를 보이는 것으로 평가되었다. 반면 임신부 대상의 경우 연구 문헌이 2편으로 적었고, 2편의 문헌에서 임신주수에 따른 기간(first, second, third trimester)별로 차이가 있다고 제시하였다. 따라서 두 군간 유의성 여부는 평가하기 어려웠다.

비용효과성 결과

인슐린펌프의 사용이 단기적 측면으로 보면 비용 효과적이지 않게 분석될 수 있으나, 3편(Roze et al., 2015; Cohen et al., 2007; Roze et al., 2005)의 연구에서 제시하였듯이 정상에 가까운 혈당유지 및 혈당조절을 통해 당뇨병성 합병증 발생률을 줄이는 것은 장기적 관점으로 보았을 때 합병증 관련 치료비용 절감 효과를 기대할 수 있어 비용 효과적 이라고 평가 할 수 있을 것이다.

교육관련 결과

교육(인슐린펌프 사용법 포함)관련 결과를 제시한 문헌은 안·유 분석용 문헌 4편, 비용 효과성 분석용 문헌 4편에서 확인되었으나, 8편 모두 당뇨병 관련 실습 또는 교육제공 여부만을 제시하고 중재법과 비교법을 비교하여 유의성을 평가한 연구는 없었다.

비용효과성 평가 문헌 중 Heller et al. (2017)의 연구는 CSII 및 MDI 두 그룹 모두 체계화된 훈련을 받은 후에 당뇨병 조절이 개선되었다고 제시하였고, 체계화된 훈련 이

전에 인슐린펌프의 광범위한 사용은 당뇨병 관리를 개선하거나 비용 효과적일 것 같지 않다고 제시하였다. Pollard et al. (2018)의 연구는 임상적으로 지체 없이 인슐린펌프 사용이 필요한 경우가 아닌 한, NHS 의료진은 제1형 당뇨병 환자에게 인슐린펌프 사용을 고려하기 전에 이점(benefit)이 입증된 체계적 교육과정을 제공해야 한다고 제시하였다. 따라서 CSII 사용에 있어 선행적이고 지속적인 실습 또는 교육은 혈당개선과 함께 장기적 측면의 비용효과성도 기대할 수 있을 것이라고 판단 할 수 있을 것이다.

◆ 평가 범주 및 제한점

국내외 데이터베이스를 통해 검색한 결과 본 연구 설계에 부합하여 CSII와 MDI의 안전성, 유효성 및 비용효과성을 비교한 국내문헌은 검색되지 않았다.

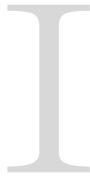
인슐린펌프는 현재 국내에 수입되어 시판 허가된 제품에 국한하였으며 연구 설계에 제시한 PICO를 기반으로 관련문헌 검색을 수행하였다. 따라서 인슐린을 자동으로 주입해주는 기능이 내제된 인공췌장기(artificial pancreas)(제품명 예시, MiniMed 670G)는 본 체계적 문헌고찰에서 배제하였다.

인슐린펌프는 고가의 의료기기로 사용자의 기기 사용관련 인지도 및 숙련도 등이 중요한 변수로 작용하는 만큼 인슐린펌프 사용을 통한 당뇨병관리의 효과를 얻기 위해서는 인슐린펌프 사용법을 포함한 당뇨병 관리에서 교육의 중요성이 소위원회의 논의에서 여러 번 강조되었다. 따라서 본 체계적 문헌고찰 연구결과에는 CSII 대비 MDI 치료와 관련하여 당뇨병 교육에 대해 선택된 문헌에서 제시한 연구결과도 함께 제시하였다.

문헌에 따라 인슐린펌프 기기 명을 제시한 문헌이 있는 경우에는 그 내용도 자료추출 결과에 함께 작성하였으나, 본 연구의 주요 목적이 인슐린펌프 기기의 성능 및 사양에 따른 결과 비교가 아닌 제1형 당뇨병 환자에게 있어 기존 인슐린 다회 주사법(MDI) 대비 인슐린펌프(CSII) 사용의 안전성, 유효성, 비용효과성을 검토하기 위함이므로 인슐린펌프 기기명은 고려하지 않고 CSII 또는 SAP 두 군으로만 나누어 결과를 분석하였다.

◆ 결론 및 제언

기존 인슐린 다회 주사법(MDI) 대비 인슐린펌프(CSII) 치료는 인슐린 펌프 가격 및 관련 소모품 가격으로 인해 단기적으로는 비용 효과적이라고 제시하기는 어렵다고 판단된다. 하지만 본 연구에서 선택된 SR 문헌들의 연구결과들을 토대로 볼 때 인슐린펌프는 사용법 연습 또는 관련 교육이 반드시 필요하며, CSII 치료에서 MDI 치료 대비 혈당관리의 중요 지표인 당화혈색소(HbA1c)(%) 변화에서 유의한 감소를 보인다는 점은 매우 큰 의미를 갖는 것으로 보인다. 지속적이고 안정적인 혈당유지 및 관리를 통해 당뇨병 환자는 당뇨병 관련 만성 합병증인 망막병증(retinopathy), 신장병증(nephropathy), 신경병증(neuropathy), 심혈관계 질환 등의 발생을 예방하거나 늦출 수 있을 것이며, 이러한 결과는 합병증 발현관련 문제 감소로 의료기관의 이용 빈도나 횟수를 줄이는 효과를 가져 올 수 있을 것이다. 아울러 이로 인해 환자는 병원 입원 또는 외래 방문 횟수 감소를 통해 장기적으로는 의료비 지출 감소효과를 기대할 수 있을 것으로 판단된다.



평가개요

1. 평가배경

제1형 당뇨병 환자에서 연속혈당측정기 및 인슐린펌프 사용의 임상적 안전성, 효과성 및 비용효과성 분석 연구는 국민건강보험공단의 체계적 문헌고찰요청에 따라 수행되었다¹⁾. 국민건강보험공단에서는 소아당뇨병 어린이 보호대책 마련과 관련하여 사용이 편리한 혈당관리 의료기기에 대한 건강보험 지원 확대를 검토 중에 있으며, 이에 보장성 강화 요구도 및 시급성 등을 고려하여, 연속혈당측정기에 필요한 소모성 재료(센서)에 대해 우선적으로 2019년 1월1일부터 건강보험을 적용하였다(국무조정실, 2017). 하지만, 고가이며 건강보험에서 지원되지 않는 연속혈당측정기, 인슐린펌프에 대해서는 관련 검토를 통해 급여화 방안 마련에 있다. 연속혈당측정기 및 인슐린펌프 사용의 효과성에 대한 근거와 개선된 임상적 효과의 경제적 가치를 확인할 수 있는 객관적 근거자료 마련을 위해 한국보건의료연구원에 요청하였다.

본 연구에서는 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 연속혈당측정기 및 인슐린펌프에 대한 안전성, 유효성 및 비용효과성 분석을 수행하였다. 또한 제1형 당뇨병 환자를 ① 소아 및 청소년 ② 성인 ③ 임신부 세 그룹으로 나누어 분석하였다.

1.1. 제1형 당뇨병의 국내외 현황²⁾

대한소아과학회에서 전국 15세 미만 소아 청소년을 대상으로 1995년부터 2000년대까지 제1형 당뇨병 발생을 조사한 결과 제1형 당뇨병의 연간 발생률은 인구 10만 명당 1.36명으로 나타났다(신충호, 2002). 우리나라 국민건강보험공단 자료의 2011~2013년 간 당뇨병 자가관리 소모성 재료 관련 등록된 제1형 당뇨병 환자 자료에 따르면, 등록된 환자들의 평균 나이는 37.1세이며, 연간 1,632명(10만 명당 3.28명)의 발생률로 보

1) 보장기획부-251 (2019.04.11.)

2) 김재현 등. 당뇨병 환자 자가관리 건강보험 지원제도 효과 평가 및 개선방안 제안. 국민건강보험공단, 2018.

고된다(김재현 등, 2018). 어린이, 청소년에서 발생하는 제1형 당뇨병이 10만 명당 3.19 명으로, 1995~2014년 간 1년에 5.6%씩 증가하고 있으며, 이는 남아, 0-4세의 소아에서 가장 높다(Kim et al., 2016). 국내 제1형 당뇨병의 발생은 10대 인구에서 가장 높으나 2/3의 제1형 당뇨병 환자는 20세 이상에서 발생하고 있고, 제1형 당뇨병의 발생 나이가 점차적으로 높아지는 추세이다(김재현 등, 2018).

표 1. 한국 제1형 당뇨병 유병율(NHIS, 2007~2013)

Prevalence of type 1 diabetes mellitus in Korea according to National Health Insurance Service database of claims between 2007 and 2013

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	P for trend
Total population								
Total number	49,570,064	49,884,461	50,175,381	50,455,745	50,771,065	51,020,532	51,289,103	
Male	24,864,222 (50.16)	25,016,666 (50.15)	25,154,436 (50.13)	25,287,443 (50.12)	25,438,317 (50.10)	25,542,446 (50.06)	25,669,471 (50.05)	
Female	24,705,842 (49.84)	24,867,795 (49.85)	25,020,945 (49.87)	25,168,302 (49.88)	25,332,748 (49.90)	25,478,086 (49.94)	25,619,632 (49.95)	
Age, yr	36.08±20.39	36.53±20.26	37.07±20.54	37.56±20.69	38.02±20.74	38.46±20.84	38.94±20.96	
Prevalent cases								
Total number	21,131	21,935	21,497	20,814	21,551	23,129	23,932	
Male	11,363 (53.77)	11,820 (53.89)	11,683 (54.35)	11,178 (53.70)	11,587 (53.77)	12,427 (53.73)	12,954 (54.13)	
Female	9,768 (46.23)	10,115 (46.11)	9,814 (45.65)	9,636 (46.30)	9,964 (46.23)	10,702 (46.27)	10,978 (45.87)	
Age, yr	54.08±18.44	54.00±18.07	53.89±18.67	52.93±19.32	52.54±19.49	51.96±19.74	51.36±20.1	
Prevalence (per 100,000)								
Total	42.63	43.97	42.84	41.25	42.45	45.33	46.66	<0.0001
Prevalence (per 100,000) by sex								
Male	45.70	47.25	46.45	44.20	45.55	48.65	50.46	<0.0001
Female	39.54	40.68	39.22	38.29	39.33	42.00	42.85	<0.0001

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.

출처 : Lee et al. High proportion of adult cases and prevalence of metabolic syndrome in type 1 diabetes mellitus population in Korea: A nationwide study. Diabetes Metab J 2019;43:76-89

표 2. 한국 제1형 당뇨병 발병률(NHIS, 2007~2013)

Incidence of type 1 diabetes mellitus in Korea according to National Health Insurance Service database of claims between 2007 and 2013

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	P for trend
Incident cases								
Total number	2,489	2,284	2,124	1,767	2,102	1,802	1,400	
Male	1,375 (55.24)	1,254 (54.90)	1,195 (56.26)	1,003 (56.76)	1,202 (57.18)	995 (55.22)	820 (58.57)	
Female	1,114 (44.76)	1,030 (45.10)	929 (43.74)	764 (43.24)	900 (42.82)	807 (44.78)	580 (41.43)	
Age, yr	54.24±20.60	54.13±17.37	53.97±17.73	52.55±18.50	52.49±19.31	52.27±21.00	49.62±21.74	
Incidence rate (per 100,000)								
Total	5.02	4.58	4.23	3.50	4.14	3.53	2.73	<0.0001
Incidence rate (per 100,000) by sex								
Male	5.53	5.01	4.75	3.97	4.73	3.90	3.19	<0.0001
Female	4.51	4.14	3.71	3.04	3.55	3.17	2.26	<0.0001
Incidence rate (per 100,000) by age								
0-19 yr	1.47	1.28	1.33	1.42	1.82	1.82	1.76	<0.0001
20 yr or older	6.17	5.62	5.12	4.12	4.81	4.01	2.99	<0.0001

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation.

출처 : Lee et al. High proportion of adult cases and prevalence of metabolic syndrome in type 1 diabetes mellitus population in Korea: A nationwide study. Diabetes Metab J 2019;43:76-89

1.2. 제1형 당뇨병 관리의 중요성

제1형 당뇨병 초기에는 합병증의 임상 증상이 나타나지 않지만 사춘기 전의 혈당 관리가 미세혈관 합병증에 영향을 미치고 사춘기에 미세혈관 합병증이 빠르게 진행된다. 합병증 발병에 영향을 주는 요인으로는 혈당 조절, 발병 연령, 유병 기간, 당뇨병 합병증 가족력, 혈압, 흡연 및 고지혈증 등이 있다. 혈당 조절이 잘 되면 당뇨병 합병증인 망막병증, 신장병증, 신경병증 등의 발생 위험이 감소하고 합병증이 적게 발생한다. 따라서 합병증 초기에 적절한 혈당 조절과 치료가 필요하다(신충호, 2002). 제1형 당뇨병 유병 기간이 15년 이상이면, 약 10%가 심각한 시각 장애를 갖게 된다. 신장 결함의 주요 원인 중 하나는 당뇨병으로 신장 질환은 당뇨병 환자의 주요 사망원인이다(WHO, 2013).

1.3. 소아당뇨 어린이 보호대책³⁾

인체에서 분비되어야 하는 ‘인슐린’이라는 호르몬이 분비되지 않는 제1형 당뇨병(소아

3) 국무조정실. 보도자료 : 어린이집, 학교 내 소아당뇨 어린이 보호대책. 2017.

당뇨병) 환자인 어린이 연령층에 대한 사회적 관심이 최근 고조되고 있다. 제1형 당뇨병 환자들은 하루에 수차례 혈당을 측정하고 인슐린을 주사함으로써 혈당 관리를 통해 건강을 유지해야한다. 학습시설에서 채혈과 인슐린을 주사해야하는 어린이들은 혈당관리를 위해 연속혈당측정기와 인슐린펌프를 활용할 수 있으나 해당 의료기기가 고가이며, 건강보험의 지원을 받지 못하여 제한적으로 사용되고 있었다. 인슐린펌프의 가격이 고가이며 인슐린펌프에 사용되는 소모성 재료인 주사바늘 및 주입세트의 비용이 많이 드는 편이다. 따라서 소아당뇨병 어린이 보호대책은 4대 개선방안과 총 14개 개선조치사항을 마련, 이 중 ‘편리한 혈당관리 의료기기 사용 지원 확대’의 일환으로 연속혈당측정기, 인슐린펌프 사용 비용의 급여 지원이 있다(국무조정실, 2017). 당뇨병 환자의 혈당관리 의료기기에서 필요한 소모성 재료를⁴⁾ 기존 4가지 품목에서 3가지 품목을 추가해서 총 7가지 품목으로 확대하여 현재 보험급여에서 적용하여 지원하고 있다(연합뉴스, 2018).

1.4. 관련 문헌 및 가이드라인 검토내용

가. 미국⁵⁾

1) 가이드라인 개요

미국 당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)는 2019년 당뇨병 가이드라인 개정본을 발간하였다. 개정은 다학제 전문가들로 구성된 ADA의 전문가 위원회(Professional Practice Committee, PPC)에서 실시하였다. 이번 개정 작업을 통해 기존 가이드라인 및 권고를 수정 및 보완하고, “당뇨병 기술(Diabetes Technology)”에 관한 챕터를 새롭게 추가하였다. ADA의 가이드라인은 당뇨병과 관련된 권고사항과 권고등급을 제시하고 있다. 권고등급은 총 4가지로 A(적절한 RCT 연구에 의한 명확한 근거가 있음), B(적절한 코호트 연구에 의한 충분한 근거가 있음), C(적절하지 않은 통제/비통제 연구에 의한 충분한 근거가 있음), E(전문가의 의견 또는 합의에 의한 것임)가 있다.

본 보고서에서는 ADA에서 발간한 당뇨병 가이드라인 중 당뇨병 기술에 대한 부분을 검토하였다. 당뇨병 기술은 당뇨병 환자의 혈당관리, 합병증 예방, 질병부담 감소, 삶의 질 향상을 지원하는 하드웨어, 소프트웨어, 기기를 의미한다. 기존에는 인슐린과 관련

4) 혈당관리기기 소모성재료: 혈당측정검사지, 채혈침, 인슐린주사기, 인슐린주사바늘 4가지 품목, 연속혈당측정 센서(전국), 인슐린자동주입기의 주사기, 인슐린 자동주입기의 주사바늘 3가지 품목이 추가됨

5) American Diabetes Association. 7. Diabetes Tecnology: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl.1):S71-S80. 번역 및 발췌

된 기기(시린지(syringe), 펜(pen), 펌프(pump))와 혈당 모니터링 평가와 관련된 기기로 구분할 수 있었다. 그러나 최근에는 기술이 발전하면서 두 기능을 수행하는 하이브리드형 기기도 존재한다.

당뇨병 기술을 적절하게 사용한다면 당뇨병 환자의 삶과 건강을 향상시킬 수 있다. 그러나 복잡하고 빠른 당뇨병 기술의 변화는 환자 및 의료서비스 제공자에게 장애물이 될 수 있다. 2019년에 개정한 가이드라인은 당뇨병 기술에 대한 챗터를 첫 발간하는 것이므로 인슐린 주입 및 혈당 모니터링을 위한 가장 보편적인 기기를 검토 대상으로 하였다. 이 챗터에서 검토한 기술과 권고사항, 권고등급은 표 3과 같다.

표 3. 미국(ADA) 당뇨병 가이드라인

구분	기기	권고사항	권고 등급
인슐린 주입 (Insulin delivery)	인슐린 시린지 및 펜 Insulin Syringes and Pens	7.1. 인슐린이 필요한 환자에게 인슐린을 주입하기 위해 환자의 선호, 인슐린 유형 및 용량조절 방법, 비용, 자가 관리 역량을 고려하여 시린지 또는 인슐린 펜을 사용하도록 권고함	B
		7.2. 인슐린 펜 또는 인슐린 주사는 손 기술(dexterity) 또는 시력 장애를 가진 환자가 정확한 인슐린 용량을 관리하고자 할 경우 권장할 수 있음	C
	인슐린펌프 Insulin Pumps	7.3. 환자가 인슐린펌프를 적절하게 활용하는 경우 지속적으로 보험혜택을 받을 수 있어야 함	E
		7.4. 제1형 당뇨병 성인, 어린이, 청소년은 다회주사법 또는 인슐린펌프를 활용한 인슐린 치료를 집중적으로 실시해야 함	A
		7.5. 소아 및 청소년(특히, 7세 이하의 어린이)에게 인슐린펌프 치료를 옵션으로 고려할 수 있음	C
자가혈당관리 (Self-monitoring of blood glucose)	종합	7.6. 인슐린 집중치료(다회주사법 또는 인슐린펌프 치료) 받는 대부분의 환자는 자가혈당 관리 또는 연속혈당측정기 활용은 식전, 취침 전, 식후(중증), 운동 전과 같이 저혈당이 예상되는 때, 저혈당 치료를 받은 후 정상혈당이 될 때까지, 중요한 일(예: 운전)을 할 때 실시해야 함	B
		7.7. 교육프로그램의 한 부분으로 자가혈당관리를 교육하는 것은 치료 의사결정 및 인슐린 주사 빈도를 줄일 수 있는 자가관리에 도움이 됨	B
		7.8. 자가혈당 관리를 처방할 때 환자가 지속적으로 기술, 결과 및 치료를 조정할 수 있도록 자가모니터링 데이터를 평가받도록 해야함. 연속적인 혈당관리를 위해서는 지속적으로 엄격하게 교육 및 훈련, 지원을 해야 함	E
	혈당측정기 정확성 (Glucose Meter Accuracy)	7.9. 보건의료서비스 제공자는 혈당측정기 정확도에 영향을 미치는 요인과 의약품을 숙지하여 환자에게 적절한 기기를 선택해야 함	E
연속혈당측정기 (Continuous glucose monitors)	종합	7.10. 어린이, 청소년, 성인에게 저혈당/심각한 저혈당 방지를 위해 혈당관리 정도를 높일 때 센서연동형 펌프를 활용할 수 있음. 기기는 지속적으로 활용하는 것이 이득임	A
		7.11. 연속혈당측정기를 처방받았을 때, 적절한 연속혈당관리 실시 및 지속적인 사용에 대한 철저한 당뇨병 교육, 훈련, 지원이 필요함	E
		7.12. 환자가 인슐린 연속혈당측정기를 적절하게 활용하	E

		는 경우 지속적인 보험혜택을 받을 수 있어야 함	
실시간 연속혈당 측정기(real-time continuous glucose monitors, RT-CGM)	아동 (Youth)	7.13. 다회주사법 또는 CSII(인슐린 펌프)를 사용하는 제1형 당뇨병 어린이, 청소년에게 혈당관리 정도를 향상시키고 저혈당 위험을 줄이기 위해 RT-CGM 사용을 권장할 수 있음. 연속혈당측정기는 지속적으로 활용하는 것과 이득이 비례함	B
		7.14. 집중적인 인슐린 요법과 RT-CGM을 적절하게 사용하는 것은 혈당 목표치를 충족하지 못하는 제1형 당뇨병 성인환자의 A1c를 낮출 수 있음	A
	성인	7.15. RT-CGM은 저혈당을 인지하지 못하거나 빈번하게 저혈당이 발생하는 환자에게 유용할 수도 있는 도구임	B
		7.16. RT-CGM은 가능한 매일 사용하는 것이 이득을 극대화 할 수 있음	A
		7.17. RT-CGM은 제1형 당뇨병 임신여성의 산생아 결과(neonatal outcome)와 A1c 정도를 효과적으로 향상시킬 수 있음	B
		7.18. 저혈당 위험이 높은 제1형 당뇨병 성인 환자의 저혈당 발생을 예방하고 중증도를 낮추기 위해 automated low-glucose suspend 기능이 있는 Sensor-augmented pump 치료를 고려할 수 있음	B
Intermittently Scanned Continuous glucose monitors (Flash glucose monitor, FGM)		7.19. 해당 시스템은 당뇨병으로 인해 빈번히 혈당 검사가 필요한 성인에게 자기혈당 관리를 대체하여 사용하도록 권장함	C
자동인슐린 주입기 (Automated Insulin Delivery)		7.20. 해당 시스템은 7세 초과 아동과 제1형 당뇨병으로 인해 혈당관리가 필요한 성인이 사용하도록 권장함	B

출처: American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl.1):S71-S80. 번역 및 발췌

2) 가이드라인 요약

미국 당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)에서 발간한 2019년 당뇨병 가이드라인 중 본 연구와 관련이 있는 부분을 요약하면 다음과 같다. 실시간으로 혈당을 관리하는 기기인 실시간 연속혈당 측정기(real-time continuous glucose monitor, RT-CGM)는 제1형 당뇨병 환자들의 당화혈색소(HbA1c)를 낮추는 등의 혈당 관리를 개선하고, 저혈당 및 심각한 저혈당을 예방하고 관리하는데 도움이 된다. RT-CGM은 환자에게 적절한 기기활용법 교육과 더불어 인슐린 용량 조절법을 포함한 철저한 당뇨병 교육 및 훈련, 지원이 필요하다. 어린이 및 청소년 제1형 당뇨병 환자는 혈당관리 향상을 위해 RT-CGM을 지속적으로 활용하는 것이 이득이 있다. 성인은 혈당 관리 목표를 달성하지 못하는 경우, 저혈당 무감지증(hypoglycemic unawareness)인 경우, 저혈당이 빈번하게 발생하는 경우 등에 RT-CGM을 효과적으로 활용할 수 있으며,

지속적으로 사용할수록 효과를 극대화할 수 있다. 제1형 당뇨병 환자가 임신한 경우에도 RT-CGM을 활용할 수 있다.

인슐린펌프(insulin pumps)는 7세 미만 소아를 포함한 전 연령의 소아 청소년 및 성인에게 권장된다. 기저인슐린 용량을 자동으로 조절하는 자동인슐린주입기(automated insulin delivery)는 아직까지는 7세 이상에게 권장된다.

나. 호주⁶⁾

National Evidence-based Clinical care Guidelines for Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Adults-National Health and Medical Research Council(NHMRC)(2011)	
<연속혈당측정기>	
6.1 Continuous real time monitoring vs standard management	
Evidence statements	
Q6.1	There is insufficient evidence to support routine use of real-time continuous glucose monitoring (CGM) to improve HbA1c and reduce severe hypoglycemia.
Recommendations	
R6.1	Real-time CGM may be considered for individuals expected to adhere with therapy, but routine use is not currently recommended (Grade C).
Practice points	
PP6.1.1	Real-time CGM could be considered for use by specialist units, in specific patient populations, such as those with hypoglycemia unawareness, recurrent severe hypoglycemia or suspected nocturnal hypoglycemia. In these situations, use of a hypoglycemia alarm in a real-time monitoring system may help to treat hypoglycemia in a timely manner and prevent severe episodes of hypoglycemia.
PP6.1.2	When combined with CSII therapy, evidence from sensor-augmented CSII studies supports use of real-time CGM to improve HbA1c when they are used at least 70% of the time.
PP6.1.3	It is essential that individuals using these real-time monitoring systems be provided with education in the correct use of the real-time monitoring device and the correct interpretation of results.
PP6.1.4	Real-time CGM systems are not currently reimbursed by the NDSS or health insurance funds. Given current cost constraints, they are most likely to be useful over short periods of time, to aid profile setting and trouble shooting in glycaemic control.
CGM, continuous glucose monitoring; CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; HbA1c, glycated haemoglobin; NDSS, National Diabetes Services Scheme	
6.1 지속적인 실시간 연속혈당측정기 대 표준관리법	
근거 기술	
Q6.1	당화혈색소(HbA1c)를 개선하고 심각한 저혈당증을 줄여준다는 실시간 연속혈당측정기 (CGM)의 통상적인 사용을 뒷받침할 만한 근거는 충분하지 않음.
권고	
R6.1	실시간 연속혈당측정기는 치료 순응도가 높을 것으로 기대되는 사람에게 고려 될 수는 있지만, 통상적인 사용은 현재 권장되지 않음 (Grade C).
이어서	

6) Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC, Cheung NW, Cameron FJ, Conn J, Jenkins AJ, Silink M, for the Australian Type 1 Diabetes Guidelines Expert Advisory Group. National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults, Australian Government Department of Health and Ageing, Canberra 2011.

National Evidence-based Clinical care Guidelines for Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Adults-National Health and Medical Research Council(NHMRC)(2011)

실행 요지	
PP6.1.1	실시간 연속혈당측정기는 저혈당 무감지증(hypoglycemic unawareness)이 있거나, 심각한 저혈당 재발 또는 야간 저혈당증이 의심되는 경우와 같은 특정 환자에서 전문가 집단 (special unit)에 의한 사용이 고려될 수 있음. 이러한 상황에서 실시간 감시 시스템에서 저혈당 알람을 사용하면 저혈당을 적시에 치료하고 심각한 저혈당증을 예방하는 데 도움이 될 수 있음.
PP6.1.2	CSII 치료법과 병용 할 때, sensor-augmented CSII 연구에서 얻은 근거는 적어도 70% 이상 사용하는 경우에 당화혈색소(HbA1c) 향상을 위해 실시간 연속혈당측정기 사용이 도움이 됨
PP6.1.3	이러한 실시간 모니터링 시스템을 사용하는 사람에게 실시간 모니터링 장치의 올바른 사용 및 결과 값의 정확한 해석에 대한 교육 제공이 반드시 필요함
PP6.1.4	실시간 연속혈당측정기는 현재 NDSS 또는 건강보험 기금으로 상환되지 않음. 현재의 비용 제약조건을 감안할 때, 혈당관리에서 프로필 설정 및 문제 해결을 돕기 위해 단기간에 유용할 가능성이 가장 높음.

6.3 Cost and cost-effectiveness of real-time and retrospective monitoring versus standard management

This section was not systematically reviewed and as such, there are no recommendations or practice points. The narrative provides background information only; no evidence-based guidelines are referenced in this section.

6.3 실시간 및 후향적 연속혈당측정기 대 표준관리법의 비용 및 비용 효과성

이 부분은 체계적으로 검토되지 않았기 때문에 권고 사항이나 실행 요지가 없음. 서술내용은 단지 배경 정보만 제공함. 이 부분에서는 참고가 된 근거기반 지침이 없음.

<인슐린펌프>

7.2 Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections

7.2.1 CSII versus MDI

7.2.2 Sensor augmented CSII versus MDI

7.2.3 Cost-effectiveness studies

Evidence statements

Q7.2	<p>Across all individuals with type 1 diabetes, Level I evidence demonstrates a small but statistically significant reduction in HbA1c with CSII compared to MDI. Level II evidence shows that CSII has a minor benefit for HbA1c levels compared to MDI.</p> <p>There is no evidence to support a reduction in hypoglycemia in adults. There is Level I evidence of a slight, but statistically significant increase in mild hypoglycemia in children using CSII. There is no statistically significant evidence to support a reduction in severe and nocturnal hypoglycemia in adults and children.</p> <p>Level II evidence shows an improvement in QoL with CSII compared to MDI. Level II evidence consistently shows improved treatment satisfaction with CSII compared to MDI.</p>
------	---

Recommendations

R7.2	<p>Nonsensor-augmented CSII should be considered for use in individuals in whom the expected magnitude of benefit is clinically significant in terms of reducing HbA1c, reducing hypoglycemia or improving QoL (Grade C).</p>
------	---

7.2 CSII 대 다회주사요법

근거 기술

Q7.2	<ul style="list-style-type: none"> · 제1형 당뇨병의 경우 당화혈색소(HbA1c)는 MDI에 비해 CSII에서 작은 폭으로 감소하였고 이는 통계적으로 유의하였음(근거 Level 1). · 성인에서 저혈당 감소를 뒷받침할 만한 근거는 없었음. · CSII를 사용하는 어린이에서 심하지 않은 저혈당의 증가가 약간 있었지만, 통계적으로는 유의한 증가임. · 성인과 소아에서 심한 야간 저혈당 감소를 뒷받침해줄 만한 통계적으로 유의한 근거는 없음. · Level II 근거는 MDI에 비해 CSII에서 QoL 향상을 보여줌. · Level II 근거는 MDI에 비해 CSII에서 치료 만족도가 향상되었음을 지속적으로 보여줌.
------	---

권고

R7.2	<p>Nonsensor-augmented CSII는 당화혈색소(HbA1c) 감소, 저혈당 감소, QoL 향상 면에서 임상적으로 유의한 이익의 중요도가 예측되는 사람에서 사용하도록 고려되어야함 (Grade C).</p>
------	---

National Evidence-based Clinical care Guidelines for Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Adults-National Health and Medical Research Council(NHMRC) (2011)

Practice points	
PP7.2	<p>Individuals who may be likely to benefit from CSII pump therapy, as part of intensive diabetes management, are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • some children and adolescents, including infants and young children, and pregnant women (ideally preconception) • individuals with microvascular complications of diabetes • individuals with reduced hypoglycemia awareness • individuals (or their supervising adults) with desirable motivational factors; for example, those seeking to improve blood glucose control and having realistic expectations • individuals exhibiting desirable CSII treatment-related behavioural factors, including those who: <ul style="list-style-type: none"> - are able to perform carbohydrate counting. - are currently undertaking four or more blood glucose tests per day. - have reliable adult supervision (in paediatrics), and a history of good self-management skills (in adults). - are able to master the technical skills of CSII. - are reliable in follow-up health care.
<p><i>CSII</i>, continuous subcutaneous insulin infusion; <i>MDI</i>, multiple daily injections; <i>QoL</i>, quality of life</p>	
실행 요지	
PP7.2	<p>집중적 당뇨병 관리의 일환으로 CSII 인슐린펌프 치료가 유익할 가능성이 있는 사람은 다음과 같음.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 유아, 소아를 비롯한 어린이와 청소년 및 임신부 • 당뇨병으로 인한 미세혈관 합병증이 있는 사람 • 저혈당 무감지증 (Hypoglycemic unawareness)이 있는 사람 • 바람직한 동기 요소가 있는 사람(예: 혈당관리 향상 추구 및 실현 가능한 기대를 갖고 있음.) • 다음과 같은 바람직한 CSII 치료관련 행동요인을 보이는 사람 <ul style="list-style-type: none"> - 탄수화물 계수를 할 수 있음. - 현재 하루 4회 이상 혈당검사를 하고 있음. - 신뢰할만한 성인감독(소아의 경우), 우수한 자가 관리기술 이력이 있음(성인). - CSII의 전문 기술을 습득할 수 있음. - 후속 건강관리에 있어 신뢰할 수 있음.

다. 영국

Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management NICE guideline [NG17]Published date: August 2015 (성인 제1형 당뇨병 : 진단 및 관리 NICE 가이드라인)

연속혈당측정기⁷⁾

- 1.6.21 제1형 당뇨병 성인에게 일상적으로 실시간 연속혈당측정기를 제공하지 않는다.[신규 2015]
- 1.6.22 인슐린 치료 및 종래의 혈당 모니터링의 최적화 사용에도 불구하고 연속혈당측정기를 최소한 70%의 시간을 사용하고 필요에 따라 혈당 수치를 교정할 의사가 있으면 다음 중 하나를 가진 성인 제1형 당뇨병을 대상으로 연속혈당측정기를 고려해야함:
- 예방할 수 있고 원인이 없는 심한 저혈당이 1년에 1회 이상 발생
 - 저혈당 무감지증
 - 일상생활에 문제를 주는 무증상 저혈당(주 2회 이상)
 - 저혈당에 대한 극심한 두려움
 - 하루에 최소 10회 이상 혈당측정에도 불구하고 지속되는 고혈당(당화혈색소(HbA1c) 결과 75 mmol/mol [9%] 또는 그 이상)인 경우(가이드라인 1.6.11 및 1.6.12 참조). 당화혈색소(HbA1c) 수치가 53mmol/mol(7%) 이하에서 유지 또는 당화혈색소(HbA1c) 결과가 27mmol/mol(2.5%)에서 하락한 경우에만 실시간 연속혈당측정기를 계속 사용해야함.[신규 2015]
- 1.6.23 제1형 당뇨병 환자에게 실시간 연속혈당측정기를 사용하고 있는 환자에게는 다회인슐린주사용법 또는 연속 피하 인슐린 주입(CSII 또는 인슐린펌프) 요법을 사용하여 유연한 인슐린 치료를 사용함.[신규 2015]
- 1.6.24 실시간 연속혈당측정기는 개인의 당화혈색소(HbA1c) 수준을 최적화하고 저혈당 발생 빈도를 줄이기 위한 치료의 일환으로 사용 전문성을 갖춘 의료기관에서 제공해야함.[신규 2015]

NICE에서 성인의 연속혈당측정기에 대한 권고⁸⁾:

제1형 당뇨병에 걸린 모든 성인에게 그것을 추천하지 않음.

다음을 가진 성인 제1형 당뇨병은 아래 내용을 고려되어야 함.

뚜렷한 원인 없이 1년에 1회 이상 심한 저혈당 발생

저혈당에 대한 무지각

증상 없이 일상생활에 영향을 미치는 1주일에 2회 이상 저혈당

극도의 저혈당에 대한 공포

하루에 최소 10회 이상 테스트했음에도 불구하고 75mmol/mol의 당화혈색소(HbA1c) 결과

제1형 당뇨병 성인은 연속혈당측정기를 사용할 충분한 준비가 되어 있어야 함.

실시간 연속혈당측정기는 한 개인의 당화혈색소(HbA1c) 수준을 향상시키고 저혈당(hypoglycemia)을 감소시키는 치료의 일부로서, 연속혈당측정기를 사용하는 데 전문적인 센터에서 제공해야 함.

7)<https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/chapter/1-Recommendations#blood-glucose-management-2>

8)<https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/managing-your-diabetes/testing/continuous-glucose-monitoring-cgm>

Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management NICE guideline [NG18] ⁹⁾ Published date: August 2015 Last updated: November 2016 (어린이 및 청소년 제1형, 제2형 당뇨병 : 진단 및 관리 NICE 가이드라인)
<p>1.2.58 제1형 당뇨병이 있는 어린이, 청소년 및 가족이나 보호자(적절한 경우)에게 하루에 최소한 5번 혈당 검사를 일상적으로 수행하도록 권고함.[신규 2015]</p> <p>1.2.59 제1형 당뇨병이 있는 어린이, 청소년 및 가족이나 보호자(적절한 경우)에게 더 자주 혈당검사를 수행이 필요하다고 조언하고(예: 신체 활동 및 동반질환) 이를 위해 충분한 혈당측정검사가 있는지 확인해야 함.[신규 2015]</p> <p>1.2.60 제1형 당뇨병이 있는 어린이, 청소년 및 가족이나 보호자(적절한 경우)에게 혈당 측정 장비를 제공함으로써 인슐린, 식이요법, 운동 등의 혈당조절 방법을 최적화 할 수 있음.[2004]</p> <p>1.2.61 제1형 당뇨병이 있는 어린이, 청소년 및 가족이나 보호자(적절한 경우)는 사회, 정서 및 신체 환경을 포함하는 '전체 아동'의 맥락에서 혈당치를 해석해야 한다고 설명해야 함.[2004]</p>
<p>1.2.62 제1형 당뇨병 어린이 및 청소년에게 경보 기능이 있는 실시간 연속혈당측정기 제공:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 자주 발생하는 심한 저혈당 또는 • 부작용(예: 발작 또는 불안)과 관련된 저혈당에 대한 인지저하 또는 • 저혈당증 증상을 인지 할 수 없거나(예: 인지 또는 신경 장애로 인해) 의사소통이 불가능한 경우[신규 2015]
<p>1.2.63 진행 중인 실시간 연속혈당측정기를 다음과 같이 고려해야 함:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 신생아, 유아 및 미취학 어린이 • 높은 수준의 신체활동을 수행하는 어린이 및 청소년(예: 지역, 국가 또는 국제수준의 스포츠) • 다른 건강질환(예: 거식증) 또는 혈당 조절을 어렵게 하는 치료(예: 코르티코 스테로이드)를 받는 어린이 및 청소년[신규 2015] <p>1.2.64 인슐린 조절 및 추가적인 지원에도 불구하고 고혈당이 지속되는 어린이 및 청소년에게 혈당 조절을 개선하기 위한 간헐적(실시간 또는 후향적) 연속혈당측정기를 고려해야 함.[신규 2015]</p>
<p>NICE에서 어린이의 연속혈당측정기에 대한 권고:</p> <p>다음과 같은 어린이에게 제공되어야 함 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 빈번하고 심각한 저혈당 • 저혈당에 대한 불감증과 심각한 결과(예: 발작, 불안) • 저혈당 증상을 인식하거나 누군가에게 말할 수 없는 경우(예: 발달 또는 신경학적 문제). <p>다음과 같은 어린이는 고려해야 함:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 미취학어린이 • 높은 수준의 스포츠 경기를 참여하는 어린이(예: 지역, 국가 또는 국제수준에서 경쟁하는 경우) • 당뇨병 관리를 더욱 어렵게 만드는 다른 건강문제가 있는 경우(예: 거식증 또는 스테로이드 치료) • 많은 지원과 인슐린 조절에도 불구하고 혈당조절이 안 되는 경우

9) National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes(type 1 and type 2) in children and young people:diagnosis and management. 26 August 2015. Available url: nice.org.uk/guidance/ng18

1.1 연속피하인슐린주입기(CSII 또는 '인슐린펌프') 치료는 제1형 당뇨병이 있는 12 세 이상의 성인과 어린이에게 권장됨. :

- 다회인슐린주사(MDI)로 목표 당화혈색소(HbA1c) 결과를 달성하려는 시도로 인하여 저혈당 인지장애가 발생함. 이 지침에서는 저혈당증을 반복적이고 예측 불가능한 발생으로 재발에 대한 지속적인 불안감을 유발하며 삶의 질에 심각한 악영향을 끼친다고 정의함.
- 높은 수준의 관리에도 불구하고 MDI 치료(적절하다면 장시간 사용하는 인슐린 유사물의 사용 포함)에서 당화혈색소(HbA1c) 결과가 높은 수치를 유지하는 경우(즉, 8.5% [69mmol/mol] 이상)

1.2 CSII 치료는 다음과 같은 제1형 당뇨병을 앓고 있는 12세 미만의 어린이에게 치료로 권장됨. :

- 하루에 여러 번 주사를 맞는(MDI: multiple daily injections)것이 비실용적이거나 부적합하다고 여겨지는 경우
- 인슐린펌프로 치료를 받고 있는 12~18세의 어린이로 MDI 치료 임상시험에 참여할 것으로 예상되는 경우

1.3 CSII 치료는 숙련된 전문가팀에 의해서만 시작할 것을 권장함. 전문가 팀은 인슐린펌프 치료에 전문적인 관심이 있는 의사, 당뇨병 전문 간호사 및 영양사로 구성해야함. 전문가 팀은 CSII를 사용하는 사람들에게 적합한 식이요법, 생활 습관 및 운동에 대한 체계적인 교육 프로그램 및 조인을 제공해야함.

1.4 성인 및 12세 이상의 어린이에서 CSII 치료 시작 후 당화혈색소(HbA1c) 수치의 감소 또는 저혈당증의 지속 기간의 감소로 입증되는 혈당 조절이 지속적으로 개선되는 경우에만 지속되어야함. 그러한 개선을 위한 적절한 목표는 담당 의사가 치료를 받는 사람 또는 간병인과 상의하여 설정해야함.

1.5 CSII 치료는 제2형 당뇨병을 앓고 있는 사람에게는 권장되지 않음.

10) National Institute for Health and Care Excellence. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. 23 July 2008. Available url: nice.org.uk/guidance/ta151

제1형 당뇨병 Technology pathway 선행 문헌(영국)¹¹⁾

Diabetes UK Position Statements A Type 1 diabetes technology pathway: consensus statement for the use of technology in Type 1 diabetes

Consensus guideline pathway(제1형 당뇨병에서 기술 사용에 대한 합의 지침)

Initial treatment(구조화된 교육을 포함한 초기치료)

당뇨병 환자는 구조화된 교육 프로그램, 적절한 혈당 모니터링(필요한 경우 최소 4회에서 최대 10회 측정) 및 혈당 정보를 다운로드하고 분석하여 최적화 된 치료를 결정 할 수 있는 전문가 및 당뇨병 전문 교육 팀을 포함한 최소 기준 치료를 이용할 수 있어야한다. NICE 지침에 따라 구조화된 교육은 진단 후 6~12개월 이내에 또는 당뇨병 기간에 관계없이 임상적으로 적절하고 환자에게 적합한 시기에 제공되어야한다. DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating) 일상적인 식사를 위한 인슐린 용량 조절법과 같은 체계적인 교육 프로그램은 NICE에 의해 권장되며 혈당 조절을 개선하고, 저혈당을 줄이며, 삶의 질을 향상시키는 데 도움이 된다. DAFNE와 같은 체계적인 교육 프로그램은 탄수화물 계산, 용량 조절, 질병 및 저혈당 관리와 같은 당뇨병 핵심 기술을 당뇨병 환자에게 가르친다. DAFNE와 같은 구조화된 교육은 사용 후 몇 년 안에 비용 효과가 있는 것으로 나타났다. 영국 전역에서 이용 가능한 대안적인 구조화된 교육 프로그램도 다수 있는데, 그 중 일부는 결과를 발표했다. 당뇨병 어린이를 위한 NICE 지침에서는 구조화된 교육의 중요성을 강조한다. 이러한 프로그램이 당화혈색소(HbA1c) 및 삶의 질 향상이라는 실질적인 이점을 제공하고 심한 저혈당증 및 케톤산증과 같은 당뇨병의 급성 합병증을 현저하게 감소시키더라도, 보고서 자료 및 임상 실험 결과에서는 MDI 및 혈당 모니터링을 사용하여 목표 당화혈색소(HbA1c) 수치를 달성하는 환자의 비율이 적음을 보여준다. 따라서 제1형 당뇨병 환자들이 더 큰 이익을 얻기 위해 지식과 기술을 더 효과적으로 사용하기 위한 추가적인 도구가 필요하다고 본다.

Technology monotherapy(단일치료기술): 인슐린펌프 혹은 FGM/RT-CGM

MDI를 이용한 표준치료가 최적화 되어 있고 당뇨병 환자가 탄수화물 계산 기술을 사용하여 충분 혈당 모니터링을 수행하고 적절한 조정을 수행하지만 여전히 개인의 혈당 목표에 있지 않다면 단일치료기술 중 하나를 추가하는 것을 고려해야한다. 이 결정은 당뇨병 환자와 그 가족/간병인 및 의료 전문가 사이에서 논의 되어야 하며, 다양한 분야로 구성된 당뇨병 전문가 팀 회의에서 논의되어야 한다.

Insulin pump therapy(연속피하인슐린주입기, 인슐린펌프 치료법)

인슐린펌프 치료법(CSII)의 사용은 NICE 기술 평가 TA151에 분명히 명시되어 있으며, 우리는 이를 승인하고 이에 대응하고 있다. 이 지침은 MDI로 목표 당화혈색소(HbA1c) 수준을 달성하려는 시도가 높은 수준의 관리에도 불구하고 빈번한 저혈당 또는 높은 수준의 당화혈색소(HbA1c) 유지한 경우, 제1형 당뇨병을 가진 12세 이상의 성인 및 소아에게 CSII를 사용할 것을 권고한다. 이 지침은 저혈당증을 '반복적이고 예측할 수 없는 저혈당 발생으로 인한 지속적인 불안감과 삶의 질에 대한 심각한 악영향과 관련이 있음으로 규정하고 있다고 정의한다. 또한, MDI 치료가 비실용적이거나 부적절하다고 여겨졌던 12세 미만 아동에게 CSII를 사용할 것을 권고한다.

Flash glucose monitoring(FGM, 간헐적연속혈당측정기, intermittent CGM)

Regional Medicines Optimization Committee(RMOC) 지침에서는 다섯 가지 특정 징후에 대해 flash GM의 사용을 권장한다. 여기에는 혈당 모니터링을 일 8회 이상 수행하는 사람들 또는 기존의 혈당 모니터링이 불가능한 사람들이 포함된다. 또한 이 지침은 NICE TA 151 지침에 충족하는 사람, 즉 당화혈색소(HbA1c)>69.4mmol/mol(8.5%) 또는 NICE TA 151에 설명 된 저혈당장애인 사람들에게 flash GM을 보다 저렴한 대안으로 권고한다. Flash GM은 최근 저혈당 인식 장애를 가진 사람들이 사용할 수 있지만, 지속적인 저혈당증을 앓고 있는 사람들에게서는 경보기능이 있는 RT-CGM을 권장한다.

11) Diabetes UK Position Statements A Type 1 diabetes technology pathway: consensus statement for the use of technology in Type 1 diabetes Diabet. Med.2019;36: 531-538.

Diabetes UK Position Statements A Type 1 diabetes technology pathway: consensus statement for the use of technology in Type 1 diabetes

당뇨병 케톤산증이나 저혈당증 입원이 빈번한 환자, 제3자가 모니터링을 수행해야 하는 환자 및 기존 혈당 검사가 불가능한 경우 Flash GM의 사용에 대한 권고사항도 있다. 당화혈색소(HbA1c)와 관련하여 이 기술의 이점을 입증하는 제한된 RCT 자료가 있지만 RMOG 지침에 따라 flash GM이 권장되는 그룹에서는 어린이와 성인의 안전성과 임상적 편익을 보여주는 관찰 자료가 있다.

Real-time continuous glucose monitoring(실시간 연속혈당측정)

NICE TA151이 발표된 이후, CGM을 CSII 대신 MDI치료법과 함께 사용할 때 당화혈색소(HbA1c)의 개선과 저혈당증 감소를 입증하는 여러 연구가 있었다. 또한 최근 두 건의 무작위대조군연구에서는 저혈당에 대한 인식이 손상된 사람들에게서 CGM의 안전성과 유효성을 입증했으며, 이 그룹에서 CGM은 심각한 저혈당증의 위험을 줄이기 위한 CSII의 효과적인 대안이 될 수 있다. 특히, 저혈당 인식 장애가 있는 사람들을 대상으로 실시한 직접 비교하는 연구에서는 경보 기능이 있는 CGM이 Flash GM보다 저혈당 감소 효과가 더 컸다. 최근 다기관 RCT에서 임신 중 CGM의 안전성과 효용성을 입증하여 혈당 조절이 개선되고 출생 체중이 감소하며 임신부 및 신생아 부작용 이환율이 현저하게 감소하는 것으로 나타났다. 4년간의 비용 분석을 통해 CGM과 CSII는 비슷한 비용이 소요되고, 비교 가능한 효율성을 감안할 때 당뇨병 환자에게 CGM과 CSII 중 하나를 선택하는 것이 합리적이다. 경로(그림 1)에서는 이 세 가지 당뇨병 기술 중 어느 하나를 첫 번째 치료법으로 관련 기준을 충족하는 사람에게 사용할 것을 권장한다. 어떤 기술을 사용해야 하는지에 대한 결정은 당뇨병 환자 및 그 가족/간병인과 공동으로 결정해야 하며, 현재 문제와 예상되는 결과에 대해 문서화해야 한다. 이를 위해 검증된 도구를 사용해야 하며, 예상 결과에 대한 성과를 정기적으로 검토해야 한다. 상기 가이드라인에서는 현재의 근거 기준을 바탕으로 저혈당증에 대한 인식이 부족하거나 저혈당 장애가 있는 환자, 또는 임신 중인 여성에게 CGM을 첫 번째 기술로 권장하는 것은 적절할 수 있다고 판단한다. 당화혈색소(HbA1c) 수치가 >69.4mmol/mol(8.5%)을 초과하는 경우에는 혈당 상승 원인들을 평가하는 것이 중요하다. 매우 낮은(하루에 20units 이하) 또는 매우 높은(>100units/day) 인슐린 용량으로 주사기로 인슐린 투여가 어렵거나 지방 비대증 같은 주입 부위에서의 흡수 문제 또는 빈번하게 적은 용량의 인슐린 추가 주사가 필요한 경우에는 인슐린펌프 치료가 더 나은 선택 일 수 있다. 비슷하게, 혈당 변동성이 높은 사람들, 혈당 측정의 어려움 또는 불안증이 있거나 저혈당에 대한 공포가 있는 경우에는 Flash GM이 더 적절한 선택 일 수 있다. 경보기능이 있는 실시간 CGM이 당화혈색소(HbA1c)를 현저히 감소시키는 것으로 나타났지만, 사용 비용이 낮다는 점을 감안할 때 첫 번째 치료로 Flash GM을 고려하는 것이 합리적이다.

Re-evaluation(재평가)

단순히 값비싼 최신 기기 사용만으로 혈당 수치가 개선되지는 않는다. 이런 점이 최신기기 사용과 약물처방과의 차이점이다. 인슐린펌프 치료는 혈당 수치를 적절히 측정하지 않으면 당뇨병 케톤산증의 위험이 더 커진다. 마찬가지로 flash GM 또는 CGM을 사용하는 경우 적어도 70%의 시간 동안 측정센서를 착용하고 데이터를 자주 살펴야 한다. 또한 제공되는 추가 정보를 어떻게 사용하는지에 대한 명확한 교육 및 계획을 가지고 있어야 하며, 데이터를 분석하여 치료에 반영하고 최적화해야 한다. 임상외사는 환자 및 가족이 각 의료기관 방문(어린이의 경우 최소 연 4회, 성인의 경우 최소 연 1회)할 때 기기사용의 유익성과 사용의 적정성을 재평가해야 한다. 측정 가능한 이점이 없거나 기술의 안전한 사용에 대한 우려가 있는 경우들은 불완전한 기기 사용(70% 미만의 CGM 혹은 FGM 사용, 인슐린펌프 사용 시 하루 4회 미만의 혈당 측정 혹은 4회 미만의 인슐린 투여)과 관련 될 수 있으며 원인에 대한 분석이 필요하다.

Diabetes UK Position Statements A Type 1 diabetes technology pathway: consensus statement for the use of technology in Type 1 diabetes

잠재적인 이유는 당뇨병에 의한 스트레스가 심하거나, 우울증이 있거나, 기기사용 및 데이터 분석 기술에 대한 교육이 부족하기 때문일 수 있다. 이 때, 기기의 지속 사용 여부와 기기 지속 사용이 제공하는 이점에 대한 결정이 이루어져야 한다. 당뇨병 환자가 우울증이 주요 요인인 경우, 심리적 지원을 통해 이러한 요인들을 다루고 환자를 지원하는 것이 중요하다. 환자가 기술에 다시 참여할 수 있도록 지원하는 명확한 계획을 세워야 하지만, 환자가 그 시점에 이를 수 있는 위치에 있지 않은 경우에는 일시적으로 기술사용을 중단하거나 현 시점에서 보다 적합한 기술로 변경하는 것을 고려하는 것이 적절하다.

Movement between monotherapies(단일 치료법들 간의 변경)

Flash glucose monitoring을 사용해 보았지만 기대했던 혜택을 얻을 수 없다면, 다른 기기 사용을 추가하기 보다는 CSII나 실시간 CGM과 같은 다른 첫 번째 치료법으로 바꾸는 것을 고려해 볼 수 있는데 단, 의료 전문가와 당뇨병 환자 모두가 이런 접근이 적절하다고 느끼는 가정하에서다.

Technology dual-therapy(이중치료기술)

당뇨병 환자가 일차적 당뇨병 기술을 적절히 사용하고, 당뇨병 관리가 당초 예상보다 개선되었지만 맞춤 목표치를 아직 달성하지 못했다면, 다른 보완 기술을 추가하는 '이중치료(dual-therapy)'를 고려하는 것이 적절하다.

첫 번째 기술로서 Flash Glucose Monitoring을 사용하는 사람에게는 당화혈색소(HbA1c) 수준이 >69.4mmol/mol (8.5%)으로 유지되는 경우 인슐린펌프 치료를 추가하는 것이 좋다. 마찬가지로 인슐린 펌프를 적절하게 사용하고 있음에도 불구하고 당화혈색소(HbA1c)가 >69.4mmol/mol(8.5%) 이상으로 유지되는 경우 RT-CGM 또는 flash GM를 추가하는 것이 좋다.

CSII 또는 CGM에도 불구하고 지속적으로 문제가 있는 저혈당증을 앓고 있는 사람들의 경우, 실제 저혈당에 대한 대응하여 자동적으로 기저인슐린 주입을 멈출 수 있는 인슐린펌프 시스템을 사용하면 저혈당증의 빈도와 지속시간을 크게 줄일 수 있으며, NICE 지침에 부합한다.

CGM과 CSII를 함께 사용하는 것은 특히 앞으로 기저 인슐린을 자동으로 조정할 수 있는 'hybrid closed-loop' 인공췌장 시스템의 가능성을 잠재적으로 열어 놓고 있으며, 미국의 실제 임상데이터들은 인공췌장 기술이 환자가 철저하게 혈당을 조절 할 수 있도록 지원함을 보여준다. 물론 기존 기술과 마찬가지로 인공췌장 기술에 대한 접근을 위해서는 재정 제약을 반영해서 적절한 비용효과성에 대한 평가가 필요하다.

Islet or pancreas transplantation(췌도 또는 췌장 이식)

영국은 췌도 이식과 췌장 이식을 위해 국가에서 자금을 지원 하는 세계의 몇 안 되는 나라 중 하나이다. 최적화된 내과적 치료에도 불구하고 계속 반복적이고 심각한 저혈당증을 앓고 있는 성인 환자들은 췌도이식 (혹은 췌장이식)을 고려한다. 대부분의 경우, 반복적인 중증 저혈당을 경험하거나 저혈당 인지능력이 부족한 경우 인슐린펌프 치료 및/또는 실시간 연속혈당측정기로 치료한다. 하지만 이러한 치료에도 불구하고 일부 환자들은 반복적으로 중증 저혈당을 계속 경험하게 되며, 췌도(또는 췌장) 이식은 이러한 환자에 대한 치료 방법 중 하나로 고려되어야 한다. 췌도이식과 췌장 이식 수술은 전국적으로 의뢰되며, 최적화된 내과적 치료에도 불구하고 반복적인 중증 저혈당을 경험하거나 이식 받은 신장이 기능을 하는 환자에서 혈당 조절이 되지 않는 경우 (당화혈색소(HbA1c)>53mmol/mol 또는 7%)에는 췌도이식 또는 췌장이식을 고려해 볼 수 있다.

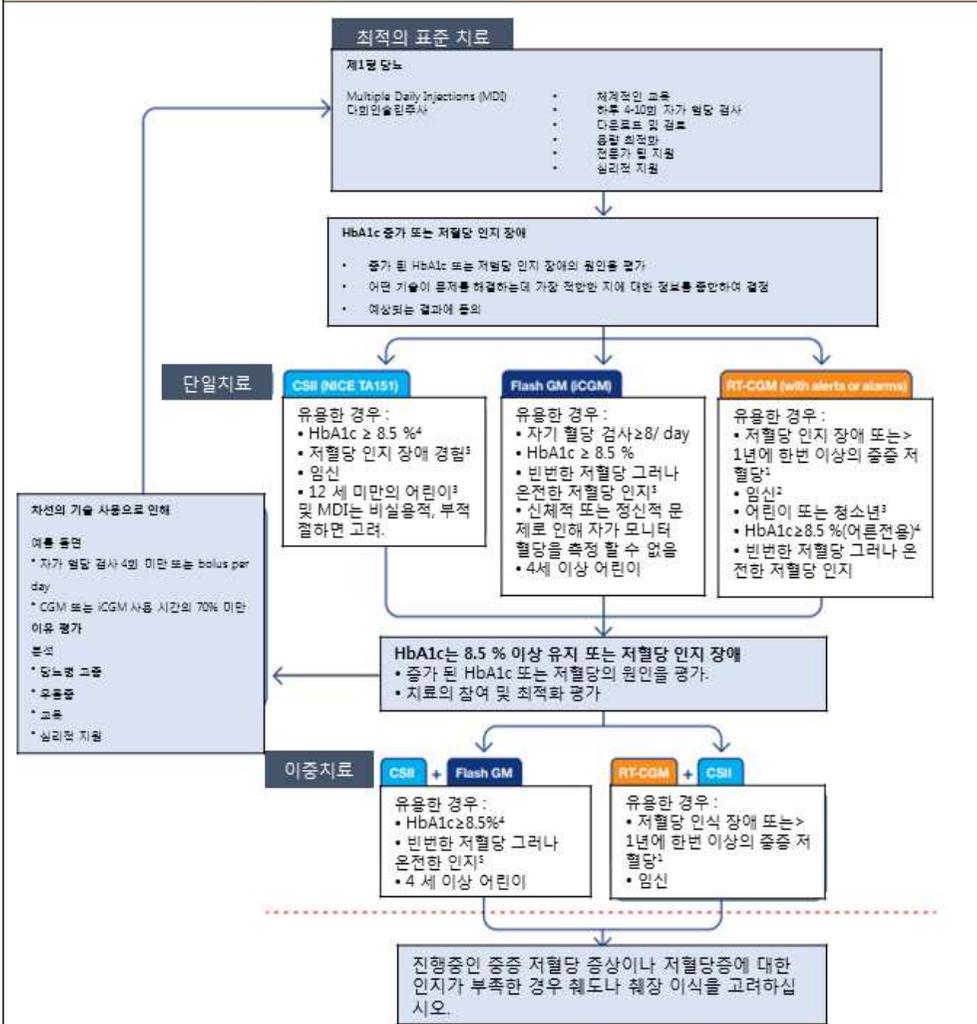


그림 1. 제1형 당뇨병에 대한 기술사용의 경로

1 재발성 중증 저혈당증을 경험하거나 저혈당에 대한 인지장애가 있는 사람들을 위한 기술 사용 경로는 알람 기능을 포함한 실시간 연속혈당측정기(RT-CGM)를 첫 치료로 선택할 것을 권고한다. 2 임신의 경우에도 알람이 있는 실시간 CGM을 첫 치료로 고려한다. 3 National Institute for Health and Care Excellence(NICE) 지침은 저혈당증을 보고 할 수 없는 어린이와 12세 미만의 인슐린펌프를 사용하는 어린이에게 RT-CGM을 사용하는 것에 대해 구체적인 권장 사항을 제시한다. 4 당화혈색소(HbA1c)>8.5%를 가진 성인의 경우, 높은 당화혈색소(HbA1c)의 원인을 평가하고 적절한 기술을 사용하는 것이 중요하다. 5 장애를 일으키는 저혈당이 있거나 빈번한 저혈당이 발생하지만 온전한 저혈당 인지력을 가지고 있는 환자에게는 FGM 혹은 CSII 기술 중 하나를 사용할 수 있다. 지속적 피하 인슐린 주입(CSII)에 대한 NICE 지침을 충족하고, 손상되지 않은 인지를 가진 사람은 FGM이 적절한 대안이 될 수 있다. FGM, flash glucose monitoring; GM, glucose monitoring; IAHL, impaired awareness of hypoglycaemia; RT, real-time; SH, severe hypoglycemia; SMBG, self-monitoring of blood glucose.

라. 제1형 당뇨병 국외(미국/영국/호주) 가이드라인 내 권고사항

혈당관리 의료기기	미국(ADA, 2019)	영국(NICE, 2015)	호주(NHMRC, 2011)
① 연속혈당측정기	A. 제1형 성인	A. 제1형 성인	A. 제1형 소아, 청소년, 성인
☑ Continuous glucose monitoring (CGM)	7.11. 연속혈당측정기를 처방받았을 때, 적절한 연속혈당 관리 실시 및 지속적인 사용에 대한 엄격한 당뇨교육, 훈련, 지원이 필요함 7.14. 집중적인 인슐린 요법과 RT-CGM을 적절하게 사용하는 것은 혈당 목표치를 충족하지 못하는 제1형 당뇨병 성인환자의 A1c를 낮출 수 있음	제1형 당뇨병 성인에게 충분한 교육 없이 일반적 사용은 추천하지 않지만 아래의 경우에는 적극 고려되어야 함 뚜렷한 원인 없이 1년에 1회 이상 심각한 저혈당 발생 저혈당을 인지 못함 증상 없이 일상생활에 영향을 미치는 1주일에 2회 이상 저혈당 발생 극도의 저혈당에 대한 공포	공통 실시간 연속혈당측정기는 치료법 준수가 기대되는 사람에게 고려될 수는 있지만, 통상적인 사용은 현재 권장되지 않음(권고등급 C*)
☑ Real-time Continuous glucose monitors(미국)	7.15. RT-CGM은 저혈당을 인지하지 못하거나 빈번하게 저혈당이 발생하는 환자에게 유용함	하루에 최소 10회 이상 혈당 측정을 했음에도 불구하고 당화혈색소(HbA1c) 결과 75mmol/mol	
☑ Continuous real time monitoring (호주)	7.16. RT-CGM은 매일 사용하는 것이 이득을 극대화 할 수 있음 7.18. 저혈당 위험이 높은 제1형 성인 환자의 저혈당 발생을 예방하고 중증도를 낮추기 위해 automated low-glucose suspend 기능이 있는 Sensor-augmented pump 치료를 고려할 수 있음	B. 제1형 당뇨병 어린이 및 청소년 1.2.62 다음과 같은 증상이 있는 제1형 당뇨병 어린이 및 청소년은 알람 기능이 있는 지속적인 실시간연속혈당측정기(real-time continuous glucose monitoring with alarms)를 권함 심각한 저혈당이 빈번하거나 발작, 불안과 같은 부작용과 관련하여 저혈당 인지를 못 하거나 인지장애 또는 신경학적 장애 때문에 저혈당 증상을 인지하지 못하거나, 얘기할 수 없음	
	B. 제1형 당뇨병 임신부 7.17. RT-CGM은 제1형 당뇨병 임신 여성의 신생아 결과(neonatal outcome)와 A1c 정도를 효과적으로 향상시킬 수 있음		
	C. 제1형 어린이, 청소년 7.13. 다회주사법 또는 CSII를 사용하는 제1형 당뇨병 어린이, 청소년에게 혈당관리 정도를 향상시키고 저혈당 위험을 줄이기 위해 RT-CGM 사용을 권장함. 연속혈당측정기는 지속적으로 활용하는데 이득이 있음		

혈당관리 의료기기	미국(ADA, 2019)	영국(NICE, 2011)	호주(NHMRC, 2011)
② 인슐린펌프 <input checked="" type="checkbox"/> Insulin Pumps(미국) <input checked="" type="checkbox"/> Automated Insulin Delivery (미국) <input checked="" type="checkbox"/> Continuous subcutaneous insulin infusion(CSII) (영국, 호주)	<p>A. 제1형 소아, 청소년, 성인 공통</p> <p>7.10. 어린이, 청소년, 성인에게 저혈당/심각한 저혈당 방지를 위해 혈당관리 정도를 높일 때 Sensor-augmented pump를 활용할 수 있음 기기는 지속적으로 활용하는 것이 이득임</p> <p>7.20. 자동인슐린주입기(Automated Insulin Delivery)는 7세 초과 아동과 제1형 당뇨병으로 인해 혈당관리가 필요한 성인이 사용하도록 권장함</p> <p>B. 제1형 어린이, 청소년</p> <p>7.5. 아동 및 청소년(특히, 7세 이하의 어린이)에게 인슐린펌프 치료를 옵션으로 고려할 수 있음 (권고등급 C*)</p> <p>※ 미국 권고등급 참고</p> <p>A: 적절한 RCT연구에 의한 명확한 근거가 있음</p> <p>B: 적절한 코호트 연구에 의한 충분한 근거가 있음</p> <p>C: 적절하지 않은 통제/비통제 연구에 의한 충분한 근거가 있음</p>	<p>A. 제1형 소아, 청소년, 성인</p> <p>1.1 제1형 당뇨병이 있는 12세 이상의 성인과 어린이에게 권장됨</p> <p>1.2 CSII 치료는 다음과 같은 제1형 당뇨병을 앓고 있는 12세 미만의 어린이에게 치료로 권장됨</p> <p>하루에 여러 번 주사를 맞는(MDI: multiple daily injections)것이 비실용적이거나 부적합하다고 여겨지는 경우</p> <p>인슐린펌프로 치료를 받고 있는 12~18세의 어린이로 MDI 치료 임상시험에 참여할 것으로 예상되는 경우</p> <p>1.5 CSII 치료는 제2형 당뇨병을 앓고 있는 사람에게는 권장되지 않음</p>	<p>A. 제1형 소아, 청소년, 성인 공통</p> <p>Nonsensor-augmented CSII는 당화혈색소(HbA1c) 감소, 저혈당 감소, QoL 향상 면에서 임상적으로 유의한 이익의 중요도가 예측되는 사람에서 사용하도록 고려되어야함 (권고등급 C*)</p> <p>※ 호주 권고등급 참고 (출처: NHMRC, 2009)</p> <p>A: 근거 내용이 수련 지침으로 신뢰할만함</p> <p>B: 근거 내용이 대부분 상황에서 수련지침으로 신뢰할만함</p> <p>C: 근거 내용이 권고를 위해 어느 정도 뒷받침할만하지만, 적용에 있어 반드시 주의가 필요함</p>

마. 제1형 당뇨병 환자에서 연속혈당측정기와 인슐린펌프 비용 효과 연구 요약¹²⁾

김재현 등(2018)의 연구에서는 최근 연속혈당측정기와 인슐린펌프의 비용효과 문헌을 정리한 바, 미국, 유럽 등에서 다수의 문헌이 비용효과적인 것으로 보고되었다고 하였다. 구체적인 내용은 표 4와 같다.

연속혈당측정기 관련 비용효과 문헌은 최근 혈당이 잘 조절되지 않는 제1형 당뇨병 환자에서 연속혈당측정기를 사용한 그룹과 자가혈당측정을 유지한 그룹을 비교한 미국연구에서 연속혈당측정기를 사용한 군이 대조군 대비 0.54 QALY(Quality-adjusted life year) 개선을 나타냈고, QALY당 \$33,459의 ICER(Incremental cost-effectiveness)를 보인다고 하였다.

인슐린펌프와 관련된 문헌도 최근 보고되고 있는 바, 제1형 당뇨병 환자에서 매일 다회 인슐린 주사 요법을 시행하는 것 보다 일반 인슐린펌프를 사용하였을 때, 혈당 조절이 잘 되면서 QALY이 개선되고, QALY당 £25,648의 ICER와 연관성이 있다고 보고하면서 인슐린펌프는 매우 좋은 비용효과성을 갖춘 치료라고 보고하고 있다. 센서 연동형 인슐린펌프 관련 비용 효과성 논문도 영국과 스웨덴에서 수행된 바 있으며 비용 효과적이라고 보고하였다.

12) 김재현 등. 당뇨병 환자 자가관리 건강보험 지원제도 효과 평가 및 개선방안 제안. 국민건강보험공단, 2018.

표 4. 연속혈당측정기 및 인슐린펌프 비용효과성 문헌 요약

중재 vs 비교중재		QALY 개선 (lifetime)	ICER	통화
연속혈당측정기(CGM)				
Elbert 등, 2010 (US) ¹⁾	CGM vs. control	HbA1c≥7%: 0.6 HbA1c<7%: 1.11	HbA1c≥7%: \$98,679 HbA1c<7%: \$78,943	USD
McQueen 등, 2011(US) ²⁾	CGM+SMBG vs. SMGB	0.52	\$45,033	USD
Wan 등, 2018 (US) ³⁾	CGM vs. control	0.54	\$33,459 (Real-world scenario)	USD
인슐린펌프(standard)				
Roze 등, 2005 (UK) ⁴⁾	Insulin pump vs. MDI	0.76	£25,648	GBP (2003)
Clegg 등, 2008 (Poland) ⁵⁾	Insulin pump vs. MDI	0.35(adults) 0.46(adolescents)	€ 20,778 (adults) € 14,968 (adolescents)	EUR (2006)
Cummins 등, 2010 (UK) ⁶⁾	Insulin pump vs. MDI	0.60	£37,712 (\$67,135 : USD (2013))	GBP (2006)
St Charles 등, 2009(USA) ⁷⁾	Insulin pump vs. MDI	1.06(adults), 0.80(adolescents)	\$16,992(adults) \$27,195(children/young adults)	USD (2007)
센서 연동형 인슐린펌프(sensor augmented insulin pump, SAP)				
Roze 등, 2016 (UK) ⁸⁾	SAP with low glucose suspended vs. insulin pump	2.99	£12,233	GBP (2013)
Jendle 등, 2017 (Sweden) ⁹⁾	SAP with low glucose suspended vs. insulin pump	1.07(uncontrolled HbA1c) 1.88(high risk of hypoglycemia)	€ 26,395(uncontrolled HbA1c) € 14,648(high risk of hypoglycemia)	EUR (2017)
Roze 등, 2017 (Denmark) ¹⁰⁾	SAP with low glucose suspended vs. insulin pump	1.45(uncontrolled HbA1c) 1.88(high risk of hypoglycemia)	156,082(uncontrolled HbA1c) 89,868(high risk of hypoglycemia)	DKK (2015)
Roze 등, 2016 (France) ¹¹⁾	SAP with low glucose suspended vs. insulin pump	1.19(uncontrolled HbA1c) 1.44(high risk of hypoglycemia)	€ 30,163(uncontrolled HbA1c) € 22,005(high risk of hypoglycemia)	EUR (2014)
ICER, incremental cost-effectiveness QALY, Quality-adjusted life year				

출처 : 김재현 등, 2018 (이하 재인용한 문헌 목록)

- 1) Huang ES, O'Grady M, Basu A, et al. The Cost-Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1269-74.
- 2) McQueen RB, Ellis SL, Campbell JD, Nair KV, Sullivan PW. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring and intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Cost Eff Resour Alloc* 2011;9:13.
- 3) Wan W, Skandari MR, Minc A, et al. Cost-effectiveness of Continuous Glucose Monitoring for Adults With Type 1 Diabetes Compared With Self-Monitoring of Blood Glucose: The DIAMOND Randomized Trial. *Diabetes Care* 2018;41:1227-34.
- 4) Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ. Health-economic comparison of continuous

- subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. *Diabetic Med* 2005;22:1239-45.
- 5) Clegg JP, Wery E, Karamalis M, Pokorski J, Mlynarski W, Valentine WJ. Health Economic Analysis of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Compared to Multiple Daily Injections for Treatment of Type I Diabetes in Poland. *Value Health* 2008;11:A336-A.
 - 6) Cummins E, Royle P, Snaith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:iii-iv, xi-xvi, 1-181.
 - 7) St Charles M, Lynch P, Graham C, Minshall ME. A Cost-Effectiveness Analysis of Continuous Subcutaneous Insulin Injection versus Multiple Daily Injections in Type 1 Diabetes Patients: A Third-Party US Payer Perspective. *Value Health* 2009;12:674-86.
 - 8) Roze S, Smith-Palmer J, Valentine WJ, et al. Long-term health economic benefits of sensor-augmented pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1 diabetes: a UK perspective. *J Med Econ* 2016;19:236-42.
 - 9) Jendle J, Smith-Palmer J, Delbaere A, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy with Automated Insulin Suspension Versus Standard Insulin Pump Therapy in Patients with Type 1 Diabetes in Sweden. *Diabetes Ther* 2017;8:1015-30.
 - 10) Roze S, de Portu S, Smith-Palmer J, Delbaere A, Valentine W, Ridderstrale M. Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy versus standard insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes in Denmark. *Diabetes Res Clin Pr* 2017;128:6-14.
 - 11) Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, et al. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy with Low Glucose Suspend Versus Standard Insulin Pump Therapy in Two Different Patient Populations with Type 1 Diabetes in France. *Diabetes Technol The* 2016;18:75-84.

2. 당뇨병의 특성

2.1. 질병특성

가. 당뇨병

당뇨병이란 췌장이 충분한 인슐린을 생산하지 못하거나 신체가 생산하는 인슐린을 효과적으로 사용할 수 없는 경우에 발생하는 만성 질환이다. 고혈당(hyperglycemia) 또는 통제되지 않은 혈당은 당뇨병의 일반적인 증상이며 시간이 지남에 따라 많은 신체의 시스템, 특히 신경 및 혈관에 심각한 손상을 초래한다(WHO 2018). 당뇨병의 치료는 혈당 조절을 넘어선 다각적인 위험 감소 전략으로 지속적인 치료가 필요하다. 급성 합병증을 예방하고 장기적인 합병증의 위험을 줄이려면 지속적인 자가 관리 교육과 지원이 필수적이다(American Diabetes Association, 2019). 당뇨병의 분류와 진단기준은 표 5, 표 6과 같다.

표 5. 당뇨병의 분류

분류	내용
제1형 당뇨병	췌장 베타세포 파괴에 의한 인슐린 결핍으로 발생한 당뇨병 ① 면역 매개성 ② 특발성
제2형 당뇨병	인슐린 분비 및 작용의 결함에 의해 발생한 당뇨병
기타 당뇨병	① 베타세포 기능의 유전적 결함 ② 인슐린 작용의 유전적 결함 ③ 췌장 외분비 기능장애 ④ 내분비 질환 ⑤ 간질환 ⑥ 약물 유발 ⑦ 감염 ⑧ 드문 형태의 면역 매개 당뇨병 ⑨ 당뇨병과 동반될 수 있는 기타 유전적 증후군
임신성당뇨병	임신 중 진단된 당뇨병

출처 : 대한의학회, 질병관리본부. 일차 의료용 근거기반 당뇨병 임상진료지침. P15.

표 6. 당뇨병의 진단기준

분류	진단기준
제1형 당뇨병 제2형 당뇨병	공복혈당 ≥ 126 mg/dL(이 기준은 명백한 고혈당이 아니라면, 다른 날에 검사를 반복하여 확인한다.)
기타 당뇨병	당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)과 임의 혈당 ≥ 200 mg/dL 75g 경구 당부하 검사 후 2시간 혈당 ≥ 200 mg/dL 당화혈색소(HbA1c) $\geq 6.5\%$
임신성 당뇨병	첫 번째 산전 방문 검사 시 당뇨병의 일반 진단기준을 적용한다. 임신 24~28주 사이에 시행한 75g 경구 당부하 검사에서 다음 중 하나 이상을 만족하는 경우 임신성 당뇨병으로 진단할 수 있다. ① 공복혈당 ≥ 92 mg/dL ② 당부하 1시간 후 혈당 ≥ 180 mg/dL ③ 당부하 2시간 후 혈당 ≥ 153 mg/dL 기존의 2단계 접근법으로 100g 경구 당부하 검사를 시행한 경우는 다음 기준 중 두 가지 이상을 만족하는 경우 임신성당뇨병으로 진단할 수 있다. ① 공복혈당 ≥ 95 mg/dL ② 당부하 1시간 후 혈당 ≥ 180 mg/dL ③ 당부하 2시간 후 혈당 ≥ 155 mg/dL ④ 당부하 3시간 후 혈당 ≥ 140 mg/dL

출처 : 대한의학회, 질병관리본부. 일차 의료용 근거기반 당뇨병 임상진료지침. p17, p19.

1) 제1형 당뇨병

제1형 당뇨병은 인슐린을 분비하는 췌장의 베타세포가 서서히 파괴되어 결국 인슐린 분비가 없어지는 질환으로 이전에는 인슐린 의존형, 어린 시절 또는 청소년 시기 발병으로 알려졌다. 제1형 당뇨병은 인슐린 생산이 불완전하여 인슐린을 매일 투여해야한다(대한의학회, 질병관리본부, 2018; WHO, 2018). 제1형 당뇨병의 원인은 알려지지 않았기 때문에 현재의 지식으로 예방할 수는 없다. 제1형 당뇨병의 주요 증상으로는 다뇨(polyuria), 다갈(polydipsia), 지속적인 배고픔(constant hunger), 체중 감소, 시력 변화, 피로 등이 있으며, 이러한 증상은 갑자기 발생할 수 있다(WHO, 2018). 제1형 당뇨병은 전 연령에 걸쳐 발생하며 우리나라에서도 최근 발생률이 증가하는 추세다(대한의학회, 2018).

2) 제2형 당뇨병

제2형 당뇨병은 인슐린저항성(인슐린의 작용 감소)과 인슐린의 분비량 부족으로 초래

되는 질환이다. 이 두 가지 병인은 모든 당뇨병환자들에게서 반드시 존재하지만 인슐린 저항성이 좀 더 우세한 경우(예를 들면 비만증 동반)와 인슐린 분비결핍(예를 들면 저체중인 경우)이 더 우세한 경우로 나누어지기도 한다. 복잡한 병인을 고려하면 모든 환자들에게서 인슐린저항성과 인슐린분비기능을 같이 고려하면서 치료해야 장기적인 혈당관리가 가능하다(대한의학회, 질병관리본부, 2018; WHO, 2018). 제2형 당뇨병(이전에는 비인슐린 의존형 또는 성인형 당뇨병이라고 함)은 인슐린의 비효율적인 사용으로 인해 발생한다. 제2형 당뇨병은 전 세계적으로 당뇨병 환자의 대다수를 차지하고 있으며 과체중과 부족한 신체활동의 주요 결과이다(WHO, 2018). 증상은 제1형 당뇨병과 유사하지만 제1형 당뇨병보다 증상이 심하지 않다. 결과적으로, 일단 합병증이 발생하면 발병 후 수년 후에 질병이 진단 될 수 있다. 최근까지 이런 유형의 당뇨병은 성인에게만 나타났었지만 이제는 소아청소년에서도 점점 더 자주 발생한다(WHO, 2018).

3) 기타 당뇨병

기타 당뇨병 또는 이차성 당뇨병은 어떤 특정한 원인에 의해 당뇨병 상태로 진행되는 경우를 말하는데 대부분 당뇨병이 발생하기 쉬운 유전적 또는 환경적(비만, 노화 등) 조건을 가진 경우가 대부분이다. 따라서 원인이 해결되고 혈당이 개선되어도 차후 고혈당이 발생할 가능성이 높으므로 이에 대한 관리가 필요하다(대한의학회, 2018).

4) 임신성 당뇨병

임신성 당뇨병은 임신 중에 발견된 당뇨병을 지칭하며 임신 기간은 물론, 출산 후에도 장기적으로 당뇨병 발생을 예방하는 조치를 취해야 한다(대한의학회, 2018). 임신성 당뇨병은 혈당 수치가 정상 수치보다 높지만 당뇨병 진단 수치보다 낮은 임신 중 고혈당증이다. 임신성 당뇨병이 있는 여성은 임신과 출산 중 합병증의 위험이 증가하고 임신부와 임신부의 아이들은 또한 제2형 당뇨병의 위험이 증가할 수 있다. 임신성 당뇨병은 임신부가 호소하는 증상보다는 태아 선별 검사를 통해 진단된다(WHO, 2018).

제 1 부

연속혈당측정기

1. 개요

연속혈당측정기는 메드트로닉사(Medtronic, Minneapolis, MN, USA)에서 처음 개발되어 1999년 6월 미국 FDA 승인을 받았으며, 혈당 변동 폭이 크고, 저혈당이 빈번한 당뇨병 환자들의 치료에 도움을 주고 있다. 연속혈당측정기는 당 센서, 무선 전송기, 수신기의 세 부분으로 구성되어 있다. 센서는 피하지방에 삽입되어 세포 간질액에서 당을 측정하게 된다. 연속혈당측정기는 후향적 혹은 전문가용 연속혈당측정기(retrospective or professional CGM)와 개인용으로 실시간으로 혈당 측정값을 보여주며 즉각적으로 적절한 조치를 취할 수 있게 해주는 실시간 연속혈당측정기(personal or real-time CGM)가 있다(양여리 등., 2015).

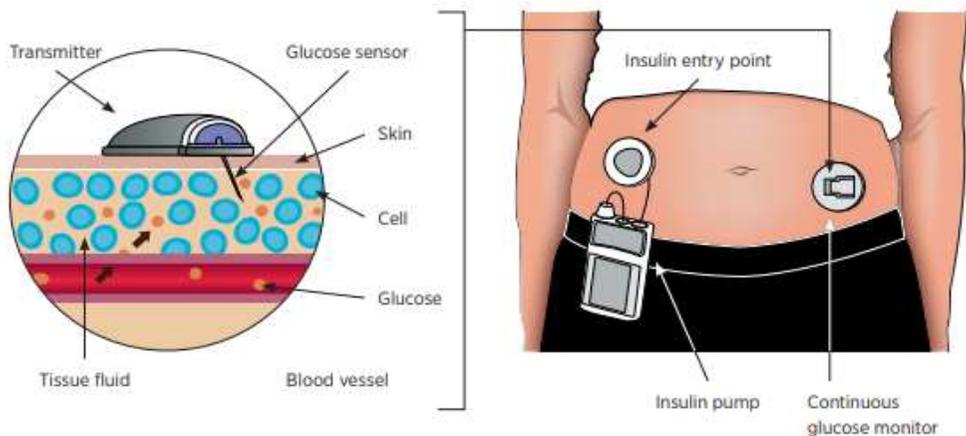


그림 1. 연속혈당측정기 센서 구성 및 인슐린펌프와 연속혈당측정기 착용

출처 : Available url: <https://www.ontrackdiabetes.com/type-1-diabetes/what-continuous-glucose-monitor-cgm>

혈당 센서는 측정 방식에 따라 피하 이식형 바이오센서(Subcutaneous implanted

biosensors), 이온도입법(Iontophoresis), 미세투석(microdialysis), 초음파침식(sono-phoresis) 등의 최소침습법이 있으며, 라만 분광법 (Raman spectroscopy), 광간섭 단층 촬영법(Optical coherence tomography), 편광법(Polarimetry), 광음향법(Pho-toacoustic), 초음파(Ultrasound), 생체 임피던스 분광법(Bio-impedance spectroscopy), 중간 적외선 분광법(mid-infrared spectroscopy), 근적외선 분광법(Near-infrared spectroscopy) 등의 비침습법이 있다(주예일 et al., 2018). 혈당측정 방식 및 측정기술은 표 1과 같다.

표 1. 혈당측정방식 및 측정기술

방법	센서 적용기술	샘플채취
최소침습법	피하 이식형 바이오센서(Subcutaneous implanted biosensors)	간질액 (Interstitial fluid)
	이온도입법(Iontophoresis)	
	미세투석(microdialysis)	
	초음파침식(sono-phoresis)	
비침습법	라만 분광법 (Raman spectroscopy)	피부
	광 간섭 단층 촬영법(Optical coherence tomography)	
	편광법(Polarimetry)	
	광음향법(Pho-toacoustic)	
	초음파(Ultrasound)	
	생체 임피던스 분광법(Bio-impedance spectroscopy)	
중간 적외선 분광법(mid-infrared spectroscopy)		
	근적외선 분광법(Near-infrared spectroscopy)	

출처 : 한국보건 의료연구원. 연속혈당측정기를 이용한 소아청소년 당뇨병 환자에서 당뇨관리의 효과성 및 비용효과성 분석. 2018. p10.

연속혈당측정기는 센서를 활용하여 체내 혈당 변화량을 실시간으로 측정하는 것으로 효율적인 당뇨관리를 목적으로 한다. 해당 기기는 연속적인 혈당 검사에 활용한다.

연속혈당측정검사는 당뇨병 환자에서 일상생활을 하는 중에, 환자의 24시간 동안의 당변화를 6~14일간 연속 파악하여 현재의 치료와 변경된 치료의 유효성, 문제점을 알 수 있을 뿐 아니라, 새벽현상 등 추측하던 당뇨병 환자의 특이적 당 패턴을 확인하여 치료에 적용할 수 있는 기술이다. 건강보험심사평가원 신의료기술 행위 설명에 의하면 연속혈당측정 검사의 실시방법(후향적 연속혈당측정법)은 전극을 환자의 피하지방에 삽입(간질액 이용)하여 전극에 있는 포도당 센서에 의하여 연속된 데이터가 본체의 기억장치에 보관 3일 후 환자에서 본체와 전극을 분리한 후 본체를 컴퓨터에 연결하면 본체의 자료가 컴퓨터로 옮겨져 자동으로 분석하는 것으로 정의되어 있다. 또한 이 검사는 최대 72 시간까지 측정할 수 있다. 해당 행위는 보건복지부고시 제2005-31호(2005. 05. 11.)에

의해 2005년 5월 15일부터 비급여(보험분류번호: 노811, 보험EDI코드: FZ811)로 등재되어 있다(건강보험심사평가원 2005).

2. 시판제품 현황

국내 식품의약품안전처에서는 연속혈당측정기를 허가하여 시판되고 있는데 허가사항은 아래와 같다.

- 총 3항목 (취소/취하 제외)
- 품목명: 혈액검사용기기
- 품목 영문명: Hematological testing apparatus
- 분류번호: A22000
- 등급: 3

시판제품으로는 메드트로닉사의 가디언커넥트, 텍스콤사의 Dexcom G4, G5, G6, 에 보트사의 프리스타일리브레가 있다.

표 2. 허가품목 세부사항

번 호	품목 허가번호	제품명/ 모델명	허가/신고일	사용목적	모델 외형
1	수허 18-73 호	가디언커넥트시스템(Guardian Connect System)	2018-02-27	당뇨병 환자의 피부 표면에 부착된 혈당 센서를 통해 세포 간질액 에서 연속적 또는 주기적으로 혈당 농도를 측정하여 모바일 기기로 전송하는 장치.	 <상부> <하부> <전면> <후면> <상부> <하부>
2	수허 18-212 호	Dexcom G5 Mobile Continuous Glucose Monitoring System	2018-07-31	당뇨병 환자의 피부 표면에 부착된 혈당 센서를 통해 세포 간질액에서 혈당 농도를 연속적으로 측정하여 무선통신(블루투스) 방식으로	 <앞>

				<p>모바일 기기에 전송하는 장치.</p>  <p><뒤></p> 
3	수허 18-325 호	<p>프리스타일 리브레 연속당 측정 시스템 (FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System)</p>	2018-11-14	<p>당뇨병 환자의 피부 표면에 부착된 혈당 센서를 통해 세포 간 질액에서 연속적 또는 주기적으로 혈당 농도를 측정하여 근거리 무선태그 통신 (NFC, Near Field Communication) 방식으로 모바일 기기에 전송하는 장치.</p>   

출처 : 식품의약품안전처. 품목 상세 정보 Available url: <https://emed.mfds.go.kr/#!CECAB01F010>

가디언커넥트는 당뇨병 환자의 피부 표면에 부착된 혈당 센서를 통해 세포 간질액에서 연속적 또는 주기적으로 혈당 농도를 측정하여 모바일 기기로 전송하는 장치이다. 본 제품은 전송된 세포간질액에서 측정된 혈당 농도는 어플리케이션이 설치된 모바일 기기 화면으로 확인한다. 이 제품은 반드시 혈당 센서(수인17-4543호, MMT-7008A,7008B), 모바일기기 설치용 전용 어플리케이션(모델명 : CSS-7200(iOS) 또는 CSS-7201(Android)), 전용 서터(모델명 : MMT-7512)와 함께 사용되어야 한다(식품의약품안전처 2018).

텍스콤 G5는 당뇨병 환자의 피부 표면에 부착된 혈당 센서를 통해 세포 간질액에서 혈당 농도를 연속적으로 측정하여 무선통신(블루투스) 방식으로 모바일 기기에 전송하는

장치이다. 이 시스템은 Dexcom G5® Mobile Transmitter(송신기), Dexcom G5® Mobile/G4® PLATINUM Sensor(센서와 어플리케이터), Dexcom G5 Mobile App(필수사용 모바일 다운로드 어플리케이션) 및 Dexcom Follow App(공유자를 위한 선택 사양의 모바일 다운로드 어플리케이션)으로 구성된다(식품의약품안전처 2018).

프리스타일리브레는 당뇨병 환자의 피부 표면에 부착된 혈당 센서를 통해 세포 간질액에서 연속적 또는 주기적으로 혈당 농도를 측정하여 근거리 무선태그 통신(NFC, Near Field Communication) 방식으로 모바일 기기에 전송하는 장치이다. 본 시스템은 혈당 측정 센서(FreeStyle Libre Sensor), 혈당 측정 센서 삽입기구(Sensor Applicator), 모바일 필수 다운로드 어플리케이션(FreeStyle LibreLink App)으로 구성되며, 당뇨병 환자의 혈당 측정 정보를 제3자에게 공유(전송)하기 위한 식약처에서 허가받은 별도의 공유사용 어플리케이션(Follower App)은 아직 없다(식품의약품안전처 2018).

3. 국내외 보험등재 현황

3.1. 국내

제1형 당뇨병환자가 의사(내과·소아청소년과·가정의학과 전문의)가 발급한 제1형 당뇨병 소모성 재료 처방전(처방기간 90일 이내)에 의하여 자가혈당측정에 사용되는 소모성 재료를 국민건강보험공단에 등록된 의료기기판매업소¹³⁾에서 구입 및 사용한 경우에 건강보험에서 지원을 받을 수 있다.

연속혈당측정기를 활용한 혈당측정과 관련해서는 2019년 1월 1일부터 소모성 재료로 연속혈당측정기 전극(센서)을 건강보험에서 지원한다(보건복지부고시 제2018-291호(2019.1.1.시행)). 제1형 당뇨병환자에게 주당 70,000원의 70%를 지원한다.

13) 제1형 당뇨병환자 소모성재료 공급업소 등록기준(요양비의 보험급여 기준 및 방법고시 별표 2의2)

- 가. 제1형 당뇨병환자 소모성재료 공급업소는 식품의약품안전청장으로부터 당해 혈당검사에 사용되는 소모성 재료의 수입 또는 제조 품목 신고(허가 포함)를 받은 업소 및 동 제품의 판매대행 업소에 한한다.
- 나. 혈당검사에 사용되는 혈당측정검사지는 1일당 4개 이내의 범위에서 보험급여를 실시한다.
- 다. 제1형 당뇨병환자 소모성재료를 공급하고자 하는 업체는 등록기준에 따라 공단에 등록신청을 하여야 하며, 수입 또는 제조업체는 판매되는 제품도 같이 등록하여야 한다.

표 3. 당뇨병환자의 혈당측정법에 따른 급여현황

구분	급여	비급여	
혈당 측정	자기혈당측정법(SMBG)	당뇨병 환자 소모성 재료 급여대상 4종(검사지, 채혈침, 주사기, 주사바늘) (제1형 당뇨병은 1일 2500원) (소모성재료) 연속혈당측정용 전국(센서) 1주당 7만원의 70%	(기기) 연속혈당측정기 약 100~120만원/년
	연속혈당측정법(CGM)		

표 4. 당뇨병 환자의 요양비 지급대상 및 의료급여 지급기준

구분	내용	출처																							
요양비 지급 대상자	[당뇨병 소모성 재료] 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 사람 1. 제1형 당뇨병 환자: 다음의 요건을 모두 충족하는 사람 가. 다음 중 하나 이상에 해당하는 사람 1) 혈중 씨펩타이드(C-peptide) 수치가 기저치 0.6ng/ml 이하, 경구포도당섭취 자극(또는 글루카곤 주사 또는 식사 후 등) 후 1.8ng/ml 이하 또는 24시간 소변 씨펩타이드(C-peptide) 수치가 30 μ g/24hr 미만인 경우 2) 최초 진단 시 당뇨병성케톤산증(DKA)의 병력이 있는 경우 3) 항글루타민산탈탄산효소항체(anti-GAD antibody) 등 웨도 또는 인슐린 등에 대한 자가항체 양성인 경우 나. 적절한 혈당조절을 위하여 인슐린 투여가 반드시 필요한 사람 다. 다음 상병에 해당하는 사람	요양비의 의료급여 기준 및 방법 (보건복지부 고시 제 2018-291호 (2019.1.1.시행) 내 [별표 1] 요양비 지급 대상자(제7조제1항 관련))																							
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">상병코드</td> <td style="text-align: center;">상병명</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">E10.x</td> <td style="text-align: center;">인슐린-의존당뇨병</td> </tr> </table>		상병코드	상병명	E10.x	인슐린-의존당뇨병																			
상병코드	상병명																								
E10.x	인슐린-의존당뇨병																								
요양비 의료급여 지급기준	* 단, 위의 조건에 해당된다 할지라도 제2형 당뇨병 환자는 제외. 가. 당뇨병 소모성 재료의 기준금액은 다음 표에 따른 금액으로 한다.(연속혈당측정용 전국은 제외한다.)	요양비의 의료급여 기준 및 방법 (보건복지부 고시 제 2018-291호 (2019.1.1.시행) 내 [별표 2] 요양비 의료급여 지급기준 (제7조제1항 관련))																							
	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">지원대상자</th> <th colspan="2">기준금액</th> </tr> <tr> <th>인슐린 투여자</th> <th>인슐린 미투여자</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>제1형 당뇨병 환자</td> <td>2,500원/일</td> <td>해당사항 없음</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">제2형 당뇨병 환자</td> <td>만19세 미만</td> <td>2,500원/일</td> <td>1,300원/일</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">만19세 이상 1일 인슐린 투여횟수</td> <td>1회 투여</td> <td>900원/일</td> <td>해당사항 없음</td> </tr> <tr> <td>2회 투여</td> <td>1,800원/일</td> <td>해당사항 없음</td> </tr> <tr> <td>3회 이상 투여</td> <td>2,500원/일</td> <td>해당사항 없음</td> </tr> <tr> <td>임신 중 당뇨병 환자</td> <td>2,500원/일</td> <td>1,300원/일</td> </tr> </tbody> </table>		지원대상자	기준금액		인슐린 투여자	인슐린 미투여자	제1형 당뇨병 환자	2,500원/일	해당사항 없음	제2형 당뇨병 환자	만19세 미만	2,500원/일	1,300원/일	만19세 이상 1일 인슐린 투여횟수	1회 투여	900원/일	해당사항 없음	2회 투여	1,800원/일	해당사항 없음	3회 이상 투여	2,500원/일	해당사항 없음	임신 중 당뇨병 환자
지원대상자	기준금액																								
	인슐린 투여자	인슐린 미투여자																							
제1형 당뇨병 환자	2,500원/일	해당사항 없음																							
제2형 당뇨병 환자	만19세 미만	2,500원/일	1,300원/일																						
	만19세 이상 1일 인슐린 투여횟수	1회 투여	900원/일	해당사항 없음																					
		2회 투여	1,800원/일	해당사항 없음																					
		3회 이상 투여	2,500원/일	해당사항 없음																					
임신 중 당뇨병 환자	2,500원/일	1,300원/일																							
	※ 비고: 나이는 처방일을 기준으로 계산한다(이하 이 별표에서 같다). 나. 당뇨병 소모성 재료 중 연속혈당측정용 전극의 기준금액: 다음 표에 따른 금액																								
	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>지원대상자</th> <th>기준금액</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>제1형 당뇨병 환자</td> <td>70,000원/주</td> </tr> </tbody> </table>	지원대상자	기준금액	제1형 당뇨병 환자	70,000원/주																				
지원대상자	기준금액																								
제1형 당뇨병 환자	70,000원/주																								

3.2. 국외

현재 연속혈당측정기의 국외 보험 적용 현황 및 환급 내용은 표 11과 같다.

일본에서는 인슐린 주사를 맞는 모든 환자를 대상으로 자가혈당측정 및 연속혈당측정기에 대한 급여를 적용하고 있다. 자가혈당측정은 혈당스트립, 란셋, 주사기, 주사바늘을 급여로 보장받고, 연속혈당측정기는 센서를 급여로 보장받는다. 환자가 혈당관리를 기록한 수첩을 제출하면 자가혈당측정의 경우 횡수에 따라 급여비를 받고, 연속혈당측정기는 센서의 개수에 따라 급여비를 받는다.

독일과 오스트리아는 국가 주도 만성질환관리 프로그램(disease management program, DMP)을 통해 제1형 당뇨병에 대한 급여를 보장한다. 환자는 3개월 주기로 당뇨병과 관련된 진료를 받고, 교육 및 검사를 실시하여 본인부담금을 감면받는다. 의사는 6개월 단위로 환자의 상태와 치료결과를 보험자에게 보고하여 환자 1인당 분기별 35달러의 인센티브를 받는다. 단, 제1형 당뇨병은 당뇨전문의사만 환자의 질환 관리를 할 수 있도록 하였다.

미국에서는 보험사 및 지역별로 보험급여의 내용이 차이가 있을 것이다. 연속혈당측정기를 통한 혈당관리를 보험급여로 제공하는 경우에는 평균적으로 비용의 80%를 보험사에서 부담한다. 미국의 65세 이상 국민들을 대상으로 연방정부에서 보험을 제공하는 메디케어(Medicare)에서는 연속혈당측정기에 대한 급여를 하지 않는다.

호주에서는 NDSS(National Diabetes Service Scheme)에 의해 연속혈당측정기 센서 및 트랜스미터에 대한 비용을 전액지원하고 있다.

뉴질랜드는 제1형 당뇨병 환자의 소모성 재료비와 당뇨교육비를 보험에서 지원한다. 당뇨병 환자의 소모성 재료비는 환자가 연간 질환관리를 위해 지불하는 금액이 NZ \$100을 초과 할 경우, 정부에서 초과비용을 부담한다. 당뇨교육은 환자가 의료기관에서 무상으로 받을 수 있도록 하고 있다. 이는 연간 NZ \$2369.30의 1인당 연간 당뇨교육비용을 정부에서 부담하기 때문이다.

아래의 표 5에 정리한 국가 이외에도 영국, 독일, 이탈리아, 스위스, 태국에서 연속혈당측정기에 대한 보험급여를 일부 조건을 충족한 대상자들에게 제공하고 있다.

표 5. 당뇨병 환자 대상 연속혈당측정 관련 국외 급여 현황

국가	개요	급여기준			
		자가혈당측정	연속혈당측정기		
일본	<ul style="list-style-type: none"> 인슐린 주사를 맞는 모든 환자 대상 청구방식: 의사 처방에 따라 혈당검사 실시 후 혈당측정 수첩 기록 제출을 통해 보험 청구 	소모성 재료비(혈당스트립, 란셋, 주사기/주사바늘) 등 지도관리(재료, 결과확인, 상담) 수가 가산(월 1회 지급)	소모성 재료비(연속혈당측정기 센서) 등 지도관리 수가 가산		
		구분	수가(엔)	구분	수가(엔)
		20회 이상	월 3,500	2개 이하	13,200
		30회 이상	월 4,650	4개 이하	26,400
		40회 이상	월 5,800	5개 이하	33,000
60회 이상	월 8,300				
90회	월 11,700				
제1형 당뇨병 120회 이상	월 14,900				
독일/오스트리아	<ul style="list-style-type: none"> 국가주도 만성질환 관리 프로그램을 통해 제1형 당뇨병 관리 청구방식: 기본 요건 충족 시 환자 본인부담금 감면, 환자 1인당 인센티브 부여 	국가주도 만성질환관리 프로그램(disease management program, DMP)에 참여하는 환자 중 아래의 사항 충족 시 대상 진료 본인부담금 감면, 환자 1인당 분기별 35달러 인센티브 제공(의사)	총족 시 대상 진료 본인부담금 감면, 환자 1인당 인센티브 제공(의사)		
		<ul style="list-style-type: none"> (의사) 기본 교육 프로그램 이수, 보험자와의 계약체결(*제1형 당뇨병은 당뇨전문의만 가능) (의사) 6개월 단위 환자 상태, 치료결과 서면보고 (환자) 3개월 단위 진료, 교육 및 검사 실시 			
미국(사보험)	<ul style="list-style-type: none"> 보험사 및 지역별 보험급여 상이 	보험사 및 지역별로 가이드라인 및 보험적용 내용이 상이함 전문가용 연속혈당측정기: 평균적으로 급여의 80%를 보험사에서 부담함 개인용 연속혈당측정기: 메디케어에서 적용하지 않음			
호주	<ul style="list-style-type: none"> NDSS(National Diabetes Service Scheme)에 급여 	연속혈당측정기 센서(전국)과 트랜스미터를 전액지원함			
뉴질랜드	<ul style="list-style-type: none"> 제1형 당뇨병환자 등 대상 소모성재료비, 당뇨교육비 지원 	소모성 재료비: 연간 본인부담 총합이 NZ\$100을 초과하는 부분 지원 *정부에서 보조하는 의약품, 관리 소모품/기기 등 대상 당뇨교육비: 2, 3차 의료기관에서 무료로 실시, 1인당 연간 비용 지원(2018년 기준 NZ\$2369.03) *제1형 당뇨병은 당뇨병 전문간호사가 초기 6개월간 1회 30분~1시간의 교육을 4~5회 제공, 이후 이메일 및 전화 등으로 추후 관리 실시			

출처: 김재현 등, 2018의 관련 내용 재정리

연속혈당측정기가 실시간으로 혈당을 측정하고 영국, 프랑스, 독일, 스위스, 미국 등 다수 국가에서 상대적으로 비용이 저렴한 FGM(flash glucose monitoring)을 급여로

우선 적용하기도 한다(김재현 등., 2018). FGM은 2014년 Abott사에서 출시한 혈당측정기이다. 기존의 연속혈당측정기 보다 센서 교체주기가 14일로 길고 고가의 transmitter가 필요 없어서 상대적으로 비용이 적게 든다. 또한 바늘을 활용하여 수시로 채혈해야 하는 자가혈당측정 방법으로 혈당 값 보정이 필요하지 않아서 환자의 채혈 통증 및 부담을 줄여준다. 그러나 저혈당 경고 기능이 없어 급격한 혈당변화가 빈번한 환자에게 적합하지 않고, 야간 저혈당 상황에 취약하다. FGM을 급여화 한 국가 및 사례는 아래의 표 6와 같다.

표 6. 당뇨병 환자 대상 FGM 관련 국외 급여 현황

국가	날짜	유형	기준	환자-급여
1 영국	07/2017	국가	-제1형, 제2형 인슐린 집중치료는 받는 환자. 예산과 우선순위에 따라 환자. -인구와 특정 기준에 대해 각각 연속혈당측정기가 결정됨. 급여받는 환자. 목표인구는 33만 명.	제1형, 제2형 당뇨병 환자, 다회인슐린 주사
2 프랑스	07/2017	국가	-제1형, 제2형 당뇨병 환자, 다회인슐린 주사를 하는 소아환자. -첫 처방은 당뇨병 전문가로부터 1달간의 특정 교육을 받은 이후 가능함. -이후의 처방은 모든 의사로부터 가능함. -자가혈당측정은 포함되지 않음(100개 스트립만 포함).	제1형, 제2형 당뇨병 환자, 다회인슐린 주사를 하는 소아환자
3 독일	2015	지역별	-독일은 국가 보험급여가 없어서 개인별 보험에 의하나 거의 비슷함. -독일 공보험 회사(Techniker Krankenkasse: 스트립/란셋 사용에 제한 없음. -다회인슐린 주사 혹은 지속 인슐린 피하주사 첫 처방은 전문가에게 받음	다회인슐린 주사 혹은 지속 인슐린 피하주사
4 스위스	07/2017	국가	-처방은 내분비내과 전문가가 시행 The MGeL(reimbursement list): Flash Glucose Monitoring -1년간 27개의 센서와 3년마다 1개의 리더	모든 기저, 초속효성 인슐린 주사자
5 미국	01/2018	국가와 개인별	-Medicare (국가) : 65세 초과 나이 -인슐린 집중치료를 받는 당뇨병 환자 -다회인슐린 주사 또는 인슐린펌프 치료자 -하루에 적어도 자가혈당 측정을 4회 이상 하는 환자 -연속혈당측정기 적용을 하면서 자주 혈당 측정, 보정이 필요한 인슐린 치료 환자	제1형, 제2형 다회 인슐린 주사
6 캐나다	07/2017	개인보험 지급자	-대부분의 개인보험 지급자는 당뇨병 환자에서 FS Libre를 사용하는데 전부 급여를 받음	모든 당뇨병환자

출처: 김재현 등. 당뇨병 환자 자가관리 건강보험 지원제도 효과 평가 및 개선방안 제안. 국민건강보험공단, 2018.

II

평가방법

1. 검색전략(PICO-TS)

이 평가를 수행하기 위한 핵심질문은 ‘제1형 당뇨병 환자가 연속혈당측정기를 활용하여 혈당관리를 하는 것은 자가혈당측정방법과 비교하여 안전성 및 유효성, 비용효과성이 있는가?’이다. 핵심질문을 바탕으로 PICO-TS는 아래의 표 7과 같이 대상환자, 중재법, 비교치료법, 결과변수를 선정하였다.

표 7. PICO-TS 초안(연속혈당측정기)

구분	세부내용		
Patients (대상 환자)	제1형 당뇨병(인슐린 의존형 당뇨) 환자		
Intervention (중재법)	연속혈당측정기(Continuous glucose monitoring, CGM)		
Comparators (비교자)	자가혈당측정(Self-monitoring of blood glucose, SMBG)		
Outcomes (결과변수)	안전성	유효성	비용효과성
	A. 기기사용 관련 부작용 및 합병증 - 침습부위 부작용: 피부감염, 통증, 피부염, 가려움 - 기기 고장 등 B. 질환관련: - 혈당관리(저혈당/고혈당 발생정도, 정상혈당 유지/혈당관리 정도) - Glucose관리(당화혈색소(HbA1c) 변화정도) - 치료결과에의 영향	A. 기기사용 관련 - 치료의 만족도 - 삶의 만족도(QoL) B. 질환관련: - 혈당 관리(저혈당/고혈당 발생정도) - Glucose 관리(당화혈색소(HbA1c) 변화) - 치료의 만족도 - 삶의 만족도(QoL)	■ 비용효과성 - QALY - 당뇨관련 의료비(diabetes-related healthcare cost)
Time (추적기간)	제한없음		
Study type (연구유형)	안전성 및 유효성 ■ 체계적 문헌고찰(systematic review) * 메타분석 문헌 포함		비용효과성 ■ 경제성 평가 연구

2. 문헌검색

문헌검색은 현재 가용할 수 있는 데이터베이스의 범위 내에서 국내와 국외로 나누어 수행하였다. 또한, 전문가와의 논의를 통해 국내의 문헌에서 인용한 참고문헌을 검토하고 필요한 경우 수기검색을 수행하였다. 사용된 데이터베이스는 다음과 같으며 각 데이터베이스의 검색 내역은 부록. 문헌검색 전략에 자세히 기술하였다.

2.1. 문헌검색데이터베이스

가. 국내

국내 문헌은 아래에 기술된 5개의 문헌검색 데이터베이스로 검색하였다. 일차 검색일은 2019년 5월 8일~23일이었으며, 이후 데이터베이스별 특성을 파악하여 사용할 검색어를 확정하여 2019년 7월 16일에 최종 검색을 완료하였다.

표 8. 국내 문헌검색데이터베이스

DB 명	web 주소
코리아메드	http://www.koreamed.org
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com
한국과학기술정보연구원(NDSL)	http://www.ndsl.kr
한국의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr

나. 국외

국외문헌은 Ovid-Medline, EMBASE, Cochrane Library를 이용하였다. 검색어 선정 및 문헌검색 전략을 구축하기 위한 일차 검색은 2019년 5월 8일~23일에 시행하였다. 이후 소위원회에서 심의된 검색어를 토대로 2019년 7월 16일 최종 문헌검색을 완료하였다. 검색에 활용한 데이터베이스는 다음과 같다.

표 9. 국외 문헌검색데이터베이스

DB 명	web 주소
Ovid-Medline	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	http://www.thecochranelibrary.com

2.2. 검색어 및 검색전략

이 기술을 재평가하기 위하여 문헌검색 데이터베이스에서 활용한 검색어는 아래의 표와 같다. 영문 검색어는 연속혈당측정과 관련된 기존 체계적문헌고찰 연구를 검토하여 결정하였다. 국내 및 국외 데이터베이스의 특성에 따라 사용한 검색어와 제한된 기능에 대해서는 국내 및 국외 문헌으로 구분하여 부록. 문헌검색현황에 자세히 기술하였다.

표 10. 검색어

구분	검색어
Patients	Diabetes Mellitus, Type 1 Insulin dependent diabetes 제1형 당뇨 제1형 당뇨병
	continuous glucose monitoring continuous glucose monitor Flash continuous glucose monitoring 연속혈당측정기 실시간연속혈당측정기

출처: (2012) Cochrane 발간보고서(Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus(review)), (2014) Matsuda, E and Brennan P. 발간 보고서 참고

가. 국내

국내 문헌검색 데이터베이스는 검색기능이 논문의 제목, 발행처나 주제어 등으로 간단하여 연구문제에 맞는 문헌을 검색하는데 어려움이 있다. 따라서 민감하지 못한 검색어 사용으로 필요한 문헌이 검색되지 않는 문제를 방지하기 위해 주 대상 환자와 중재법인 '제1형 당뇨'와 '연속혈당측정'에 초점을 맞추어 광범위하게 실시하고, 이후 검색된 범위 내에서 불필요한 문헌을 수작업으로 제외하였다. 각 데이터베이스별 사용된 검색어와 검색된 문헌 수는 부록에 자세히 기술하였다.

나. 국외

국외 데이터베이스는 검색어를 다양하게 사용할 수 있기 때문에 각 데이터베이스별 특성에 따라 핵심질문의 세부 내용을 고려하여 검색어를 선정하였으며, 검색어 선정은 MeSH 용어와 각 데이터베이스의 색인 구조 특성을 고려하여 선정하였다. 부록에 데이터베이스에 따라 핵심질문의 세부 내용을 중심으로 검색한 자료를 기술하였다.

2.3. 검색기간

본 연구에서는 검색기간에 제한을 두지 않았다.

2.4. 출판 형태

문헌은 출판여부와 상관없이 회색문헌을 포함하여 검색하되 회색문헌은 보완자료를 참고하고, 선택문헌의 출판형태는 소위원회 논의를 거쳐 각 학술지의 심의기준에 따라 동료심사를 거쳐 공식적으로 게재된 경우만 포함하였다.

2.5. 연구 유형

연속혈당측정기의 평가목적은 이 기술의 안전성과 유효성, 비용효과성을 재평가하는 것으로, 연구유형은 호주 국립 보건의료연구위원회의 권고(National Health and Medical Research Council, 1999)를 고려하여 체계적 문헌고찰 연구유형을 검토 할 예정이다. 이 평가를 위한 문헌으로 선택되지 않았으나 학술지 등에 게재된 문헌 중 의학종설, 사설 및 초록 등은 평가배경에 대한 근거로 활용하기로 하였다.

2.6. 언어의 제한

문헌을 검색하는 과정에서는 언어를 제한하지 않았다. 비록 영어권이 아닌 나라의 학술지라도 영어로 쓰여지기도 하며, 또한 평가 자체에는 포함하지 않으나 다소 번거롭더라도 이 기술에 대한 국가별 관심도나 평가배경 등에 활용할 수 있는 문헌들을 전반적으로 포함하기 위함이었다. 이후 검색된 논문을 선택하는 과정에서 대부분의 연구가 영어로 출판된 현실을 고려하여 한국어나 영어로 기술된 문헌을 포함하였다.

선택기준에는 적합하나 단지 언어적 제한에 의해 해당 문헌을 배제할 경우, 학술지를 중심으로 판단하게 되면 학술지에 주로 사용하는 언어와 달리(예를 들어, 해당 학술지는 독일어로 되어있을지라도) 어떤 문헌은 영어로 출판되는 경우가 있어 오류를 범할 수 있는 바, 검색된 데이터베이스별로 각각의 문헌을 일일이 찾아 원문에 사용된 언어를 확인하고 적용하였다.

3. 문헌선정

3.1. 문헌선택 및 배제기준

문헌선택 및 배제기준은 다음과 같다. 문헌의 선택기준은 제1형 당뇨병환자 또는 인슐린 의존형 당뇨병환자를 대상으로 한 연구, 연속혈당측정기를 활용하여 혈당관리를 실시한 연구, 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구로 하였다. 배제기준은 제1형 당뇨병환자 또는 인슐린 의존형 당뇨병환자를 대상으로 하지 않은 연구, 연속혈당측정기를 이용한 혈당 측정을 수행하지 않은 연구, 적절한 비교자(자가혈당측정)와 비교하지 않은 연구, 기기의 안전성, 유효성, 비용효과성에 대해 평가한 연구, 동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구, 원저(original article)가 아닌 연구(non-systematic reviews, editorial, letter and opinion pieces, etc.), 국문이나 영어로 출판되지 않은 연구로 하였다.

표 11. 문헌선택 및 배제기준

구분	내용
선택기준	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 제1형 당뇨병환자 또는 인슐린 의존형 당뇨병환자를 대상으로 한 연구 ▪ 연속혈당측정기를 이용하여 혈당관리를 실시한 연구 ▪ 연속혈당측정기와 자가혈당측정을 비교한 연구 ▪ 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구
배제기준	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 제1형 당뇨병환자 또는 인슐린 의존형 당뇨병환자를 대상으로 하지 않은 연구 ▪ 연속혈당측정기를 이용한 혈당측정을 수행하지 않은 연구 ▪ 적절한 비교자(자가혈당측정)와 비교하지 않은 연구 ▪ 기기사용 또는 혈당관리 관련 안전성, 유효성, 비용효과성에 대해 평가한 연구 ▪ 동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구 ▪ 원저(original article)가 아닌 연구(non-systematic reviews, editorial, letter and opinion pieces, etc.) ▪ 국문이나 영어로 출판되지 않은 연구 ▪ 회색문헌인 경우

3.2. 문헌선정

문헌선택은 두 가지 방법으로 구분하여 실시하였다. 문헌 선택과정은 최종 문헌검색이 완료된 일자로부터 최종자료를 추출할 때까지 반복적으로 실시하였다.

3.2.1. 중복 검색된 문헌

문헌선택의 첫 번째 과정은 국내 및 국외 문헌검색 데이터베이스에서 검색된 문헌의 중복여부를 배제하는 것이다. 데이터베이스별로 소장하고 있는 문헌들이 중복되며, 경우에 따라 동일한 데이터베이스 내에서도 중복 문헌이 검색된다.

국내 문헌검색 데이터베이스는 검색결과를 모아 수기로 중복문헌을 배제하였다. 국외 데이터베이스는 서지관리 프로그램(ENDNOTE)의 기능을 이용하여 중복문헌을 배제하고, 일부는 수작업을 통해 중복문헌을 배제하였다.

3.2.2. 문헌선택기준에 따른 문헌선정 과정

두 번째 과정으로 문헌선택기준에 따라 문헌을 선정한다. 문헌선택기준에 의한 문헌선정은 중복문헌을 배제한 후 실시하였다. 일차적으로 제목과 초록을 중심으로 2명의 평가자가 독립적으로 문헌선정을 실시하였다. 2차 문헌선택은 초록과 전문을 중심으로 2명의 평가자가 독립적으로 문헌선택기준에 따라 실시하였다.

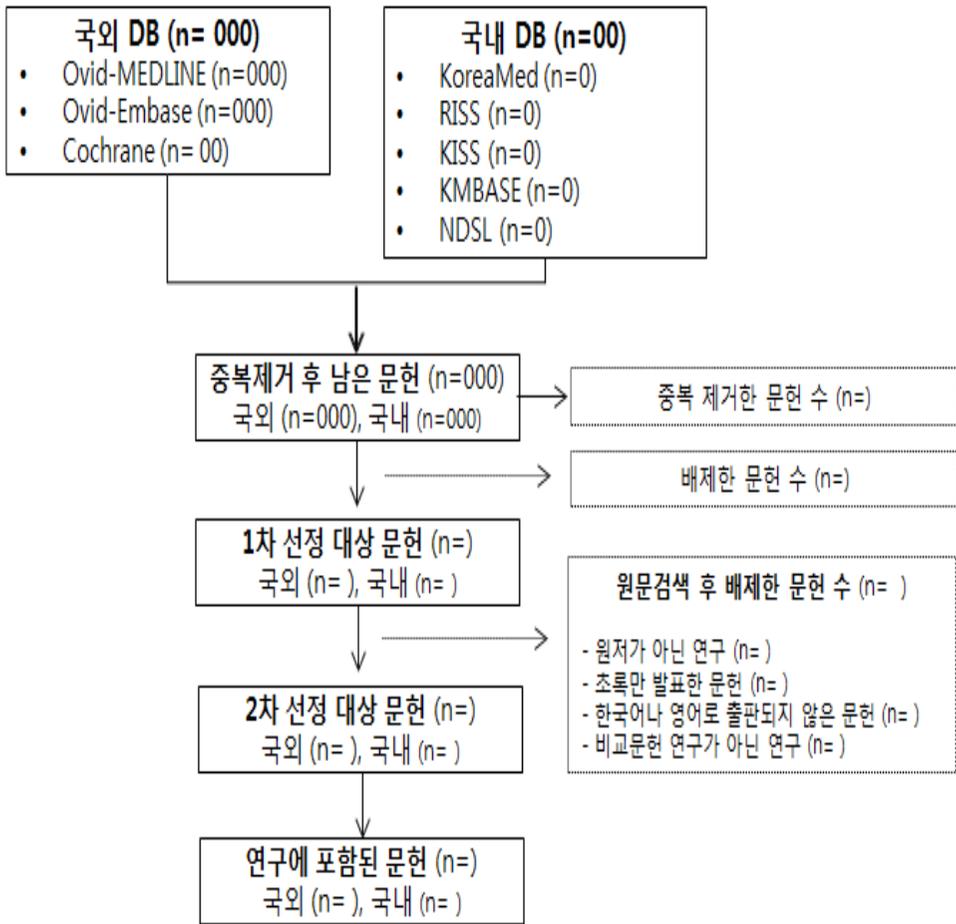


그림 2. 연속혈당측정기 문헌선정 흐름도 예시

4. 비뚤림 위험 평가

본 연구에서는 기존의 출판된 체계적 문헌고찰 문헌을 검색하고 선택하였기 때문에 선택된 문헌의 질 평가 도구는 AMSTAR(Assessment of multiple systematic review)를 채택하였다. AMSTAR는 WHO나 AHRQ, Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service(COMPUS)에서 선호하는 질평가 도구이다. 총 11개 질문으로 되어 있으며 ‘예’, ‘아니오’, ‘대답할 수 없음’, ‘적용할 수 없음(not applicable)’으로 평가하는 체크리스트 방식의 도구이다.

5. 자료추출

평가에 포함된 문헌들의 자료 추출은 필요한 모든 자료를 빠짐없이 추출하기 위하여 우선 기본서식을 작성하여 시범적으로 수행한다. 두 명의 평가자가 미리 정해놓은 자료 추출 양식을 활용하여 각각 독립적으로 자료를 추출하고, 이후 실무 회의를 통해 나타나는 문제점을 토의하고 재차 자료 추출 과정을 수행한다. 주요 자료추출 내용은 기본사항, 대상자 특성, 중재 특성, 비교중재 특성, 주요 결과, 결론, 연구비 출처로 하였다.

표 12. 연속혈당측정기 자료추출 항목

추출항목	내용
연구설계	연구유형 연구기간 연구장소 연구기관 비뮌림 평가 결과
연구대상	연구대상 대상질환, 환자수 및 남/녀 수, 평균 연령, 환자특성
혈당관리 도구	연속혈당측정기 유형 - Professional CGM(retrospective CGM) - Personal CGM(real-time CGM, RT-CGM) - Flash glucose monitoring(FGM, intermittent CGM)
추적관찰	탈락률: %, 명 추적관찰 평균기간(범위) 추적기간 중 수행된 시술 측정시기
안전성 결과	부작용 및 합병증률(%) 부작용 및 합병증 사례: 침습부위 부작용, 기기고장 등
유효성 결과	질환관련 · 혈당관리(저혈당/고혈당 발생정도, 정상혈당 유지/혈당관리 정도) · Glucose 관리(당화혈색소(HbA1c) 변화정도) · 치료결과에의 영향 환자 만족도 및 삶의 질 향상(측정도구)
비용효과성 결과	QALY 당뇨관리 의료비

6. 자료합성

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

이분형 자료일 경우 상대위험비(relative risk, RR)를 구하며, 연속형 자료일 경우에는 가중 평균차이(weighted mean differences)나 표준화 평균 차이(standardized mean difference)로 분석하여 95% 신뢰구간과 함께 제시하였다. 이분형 자료의 경우 관심사건 환자 수는 멘텔-헨젤 방법(Mantel-Haenszel method)을 사용한 변량효과모형(random effect model)을 사용하고, 연속형 자료의 경우 각 결과변수의 평균효과와 95% 신뢰구간은 역-분산방법(inverse-variance method)을 사용한 변량효과모형으로 분석하였다.

이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 forest plot을 확인하고 Cochran Q statistic ($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I² statistic을 사용하였다. I² 통계량 50% 이상일 경우를 실제적으로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로 동 연구에서는 이를 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다.

이질적인 결과의 요인탐색 및 특정 요인에 의한 결과차이를 검토하기 위하여 하위군 분석 및 민감도 분석을 실시하였다. 하위군 분석이 필요한 요인에 대해서는 소위원회의 논의를 통해 결정하였다.

또한, 결과의 특성과 방향에 따라 연구가 출판되거나 출판되지 않는 출판 비뮴(publication bias)을 그래프를 이용한 방법으로 Funnel plot을 활용하며, Funnel plot의 비대칭성 여부는 낮은 검정력 때문에 포함된 연구들이 적어도 10개 이상인 경우에만 사용될 수 있기 때문에 포함연구 수를 고려하여 수행하였다.

통계적 분석은 RevMan5.3을 이용하며 군간 효과차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

표 13. 연속혈당측정기별 하위그룹 분석

연속혈당측정기 사용 연령
<ul style="list-style-type: none"> • 소아청소년 • 성인
연속혈당측정기 유형
<ul style="list-style-type: none"> • Professional CGM(retrospective CGM) • Personal CGM(real-time CGM, RT-CGM)

III

평가결과

1. 연속혈당측정기 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

연속혈당측정기 안전성·유효성 재평가를 위해 실시한 문헌검색 전략에 의해 검색된 문헌은 총 349편으로 국내문헌은 13편이었으며, 국외는 336편이었다. 검색된 문헌 중 중복으로 검색되어 제외된 문헌은 35편(10.03%)이었다. 제목 및 초록을 활용한 1차 문헌선택에서는 검토대상 문헌 329편 중 283편이 배제되었다. 1차 문헌선택에서 평가자간 이견을 보이는 경우는 42편(12.76%)이었다. 이러한 경우에는 평가자간 논의를 통해 선정결과를 합의하였다. 2차 문헌선택을 통해 2차 선택배제 대상 문헌 46편 중 총 35편의 문헌이 배제되었다. 2차 문헌선택에서 평가자간 이견을 보이는 경우는 17편(37.78%)이었다. 이러한 경우에는 평가자간 논의를 통해 선정결과를 합의하였다. 2차 문헌선택을 통해 선정된 문헌은 소위원회에서 최종 검토하여 11편의 문헌을 연속혈당측정기 안전성·유효성 평가를 위한 최종 선정문헌으로 결정하였다(그림 3).

연속혈당측정기 비용효과성 재평가를 위해 실시한 문헌검색 전략에 의해 검색된 문헌은 총 1,322편으로 국내문헌은 13편이었으며, 국외는 1,309편이었다. 검색된 문헌 중 중복으로 검색되어 제외된 문헌은 57개(국외)(4.3%)였다. 제목 및 초록을 활용한 1차 문헌선택에서는 검토대상 문헌 1,265편 중 1,192편이 배제되었다. 1차 문헌선택에서 평가자간 이견을 보이는 경우는 37편(29.24%)이었다. 이러한 경우에는 평가자간 논의를 통해 선정결과를 합의하였다. 2차 문헌선택을 통해 2차 선택배제 대상 문헌 73편 중 총 69편의 문헌이 배제되었다. 2차 문헌선택에서 평가자간 이견을 보이는 경우는 9편(11.39%)이었다. 이러한 경우에는 평가자간 논의를 통해 선정결과를 합의하였고 최종 선택된 문헌은 4편이었다(그림 4).

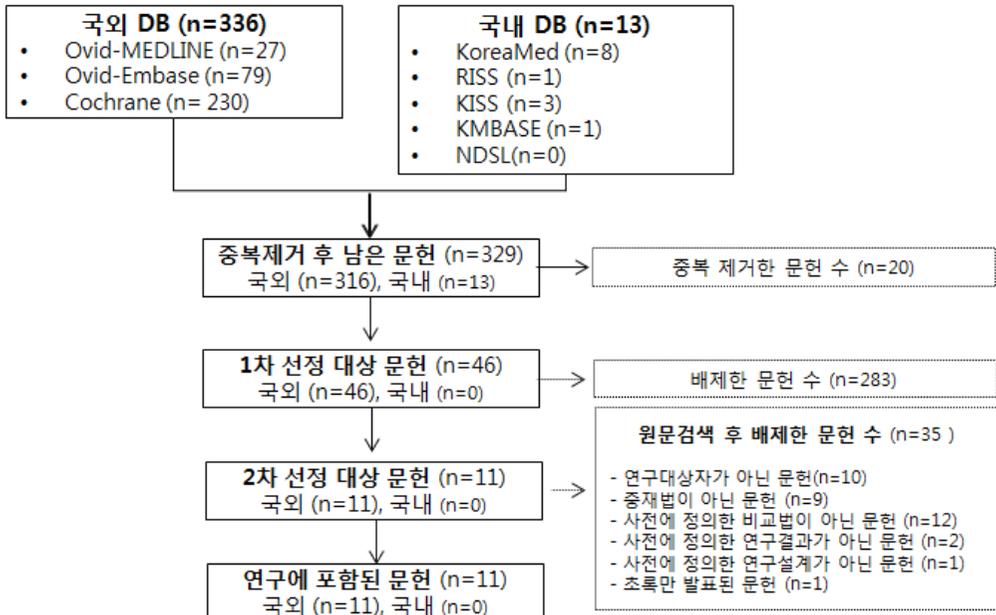


그림 3. 연속혈당측정기 안전성 유효성 문헌선정 흐름도

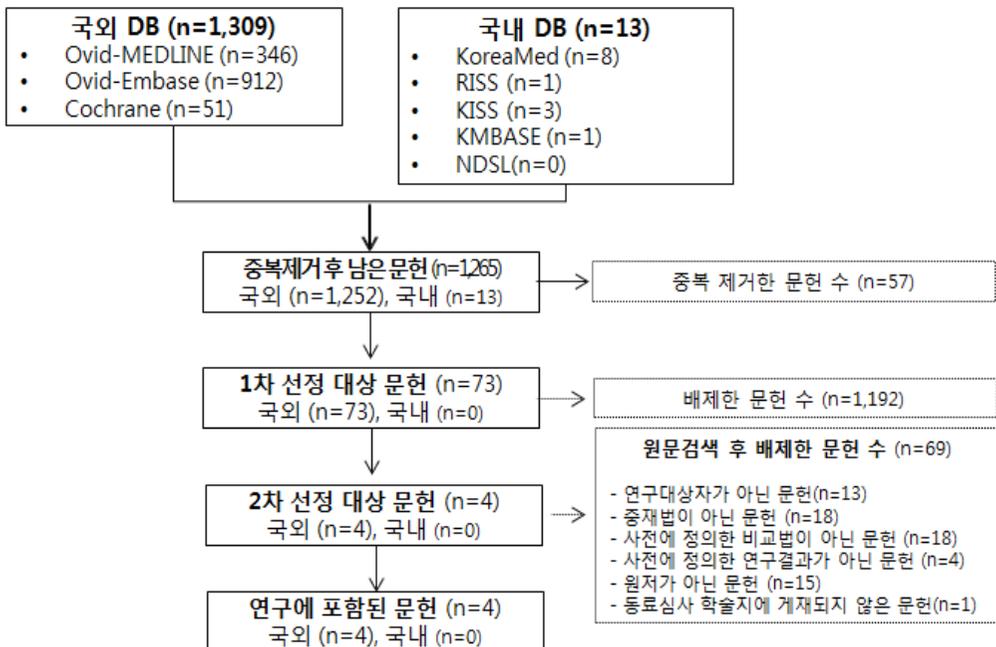


그림 4. 연속혈당측정기 비용효과성 문헌선정 흐름도

1.2. 선정 문헌 특성

연속혈당측정기의 안전성 및 유효성 평가에 대한 문헌은 최종 11편의 체계적 문헌고찰 논문이었다. 평가에 선택된 문헌을 연구유형에 따라 출판연도와 제1저자의 알파벳순으로 제시하면 표 14과 같다.

문헌선정결과로 출판년도로는 2008년 2편, 2011년 4편, 2012년 4편, 2013년 1편이었다. 연구된 국가로는 캐나다 1편, 폴란드 3편, 네덜란드 2편, 영국 1편, 미국 3편, 태국 1편이었다. 대상 질환은 8개 문헌은 제1형 당뇨병만을 포함한 것이고 3개 문헌은 제1형과 2형 당뇨병 모두를 포함한 문헌이었다. 선행문헌(주예일 등., 2018)과 동일하게 선정된 문헌은 10개 였고 새롭게 선정되어 리뷰한 문헌은 1개(Pickup et al., 2011)였다.

연속혈당측정기의 비용효과성을 평가한 문헌은 최종 4편이 선정되었다(표 20). 평가에 선택된 문헌은 미국 2편, 캐나다 1편, 스페인 1편이었다. 분석관점은 모두 지불자 관점에서 수행되었고, 분석기간은 Wan et al.(2018)의 논문을 제외하고 life time을 계산하였으나, 실제 계산된 기간은 33년, 50년 등으로 상이하였다. 중재법은 3개의 문헌(McQueen et al., 2011; Chaugule et al., 2017; Gracia-Lorenzo et al., 2018)은 실시간 연속혈당기와 자가혈당측정을 같이한 군을 중재군으로 자가혈당측정만 한 군을 대조군으로, Wan et al. (2018)의 연구는 연속혈당측정기와 자가혈당측정군을 비교하여 비용효과성을 살펴본 논문이었다. 각 문헌에서 사용한 연속혈당기는 실시간 연속혈당측정이 가능한 기기들을 사용(Guardian Real time, Dexcom G4/G5)하였고 3개 문헌에서는 사용기기를 명시하고 있었으나 스페인 문헌에서는 사용기기를 명시하지 않아서 확인할 수 없었다.

표 14. 선정 문헌의 특성 및 근거 수준

안전성 및 유효성 평가 선정 문헌						
연번	제1저자(년도)	연구국가	연구대상	중재법	비교중재	근거수준
1	Chetty(2008)	캐나다	제1형 당뇨병	CGM	SMBG	높은 질
2	Golicki(2008)	폴란드	제1형 당뇨병	CGM	SMBG	중등도의 질
3	Hoeks(2011)	네덜란드	제1형/ 제2형 당뇨병	CGM	SMBG	중등도의 질
4	Pickup(2011)	영국	제1형 당뇨병	CGM	SBBG	중등도의 질
5	Gandhi(2011)	미국	제1형/ 제2형 당뇨병	CGM	SMBG	중등도의 질
6	Wojciechowski(2011)	폴란드	제1형 당뇨병	CGM	SMBG	높은 질
7	Floyd(2012)	미국	제1형 당뇨병	CGM	SMBG	중등도의 질
8	Langendam(2012)	네덜란드	제1형 당뇨병	CGM	SMBG	높은 질
9	Szypowska(2012)	폴란드	제1형 당뇨병	CGM	SMBG	높은 질
10	Yeh(2012)	미국	제1형/ 제2형 당뇨병	CGM	SMBG	높은 질
11	Poolsup(2013)	태국	제1형 당뇨병	CGM	SMBG	높은 질
비용 효과성 평가 선정 문헌						
연번	제1저자(년도)	연구 국가	분석관점/통화	중재법	비교중재	사용기기
1	McQueen (2011)	미국	사회적 관점 USD	CGM + SMBG	SMBG	Guardian Real-Time, MiniMed Paradigm
2	Chaugule (2017)	캐나다	사회적 관점 CAD	CGM + SMBG	SMBG	Dexcom G5 Mobile
3	Wan (2018)	미국	사회적 관점 USD	CGM	SMBG	Dexcom G4 platinum CGM system
4	Garcia-Lorenzo (2018)	스페인	지불자 관점 EURO	CGM + SMBG	SMBG	Medtronic Inc.

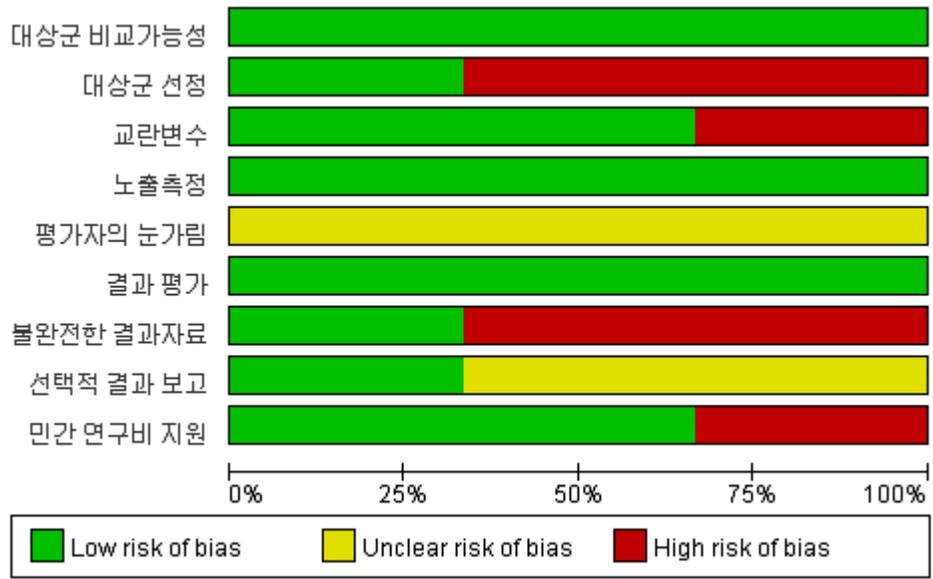


그림 5. Risk of bias graph 비용효과성 선정 문헌

	대상군 비교가능성	대상군 선정	교란변수	노출측정	평가자의 눈가림	결과 평가	불완전한 결과자료	선택적 결과 보고	민간 연구비 지원
Borja Garcia-Lorenzo 2018	+	+	-	+	?	+	-	?	+
R Brett McQueen 2011	+	-	+	+	?	+	-	?	+
Shraddha Chaugule and Claudia Graham 2017	+	-	+	+	?	+	+	+	-

그림 6. 비용효과성 평가 선정 문헌의 Risk of bias summary

2. 문헌검토 결과

2.1. 연속혈당측정기 안전성

연속혈당측정기의 안전성은 연속혈당측정기로 인한 합병증과 부작용 등의 지표를 통해 평가하였다. 선행연구(주예일 등., 2018)과 같이, 당뇨병으로 인해 발생하는 케톤산증, 합병증성 저혈당증, 통증성 저혈당증과 같은 합병증, 부작용 등의 이상반응은 연속혈당측정기와의 연관성이 모호하므로, 유효성 평가에 포함시켜 평가하였다.

분석 결과, 선행문헌과 같이, 선택된 문헌에서 보고된 연속혈당측정기로 인한 합병증과 부작용 결과는 동일하였다. 연속측정혈당기로 인한 부작용으로는 ‘중등도의 질’로 평가된 2편의 연구에서 센서 부착부위의 피부 농양, 피부자극 등을 보고하고 있었다(표 15).

표 15. 연속혈당측정기 안전성 지표(부작용)

저자(연도)	연속혈당측정기 안전성 지표(부작용)
Hoeks et al (2011)	2편의 문헌(Hirsch et al 2008; DirecNet study group 2005)에서 센서 부착부위와 관련하여 피부 농양, 피부 자극(skin irritation) 등을 보고 ¹⁾
Gandhi et al (2012)	선택된 2편의 문헌(O’Connell et al 2009 ²⁾ ; Chase et al 2003 ³⁾)에서 피부 자극 1건, 불편함을 호소하였으나 피부손상 없는 결과 1건을 각각 보고

- 1) Hoeks et al(2011)에서는 선택된 문헌에 대한 기기 종류를 언급하지 않았으나, Wojciechowski et al(2011)의 연구에서 Hirsch et al(2008)의 연구는 Paradigm 722 MiniMed(Medtronic)을 사용한 것을 확인. 기기 성능은 real time 으로 혈당을 모니터링하고 인슐린 혈당 주입이 동시에 되는 기계로 확인함.
- 2) 사용기기는 Medtronic MiniMed Paradigm REAL-time system임.
- 3) 사용기기는 GlucoWatch Biographer(GW2B)임.

2.2. 연속혈당측정기 유효성

연속혈당측정기의 유효성은 선행연구(주예일 등, 2018)에서 사용한 지표에서 당화혈색소(HbA1c) 변화량, 고혈당 발생정도, 저혈당 발생정도, 삶의 질 등의 지표를 활용하여 평가하였다. 단, 소아청소년만 추출한 선행연구와 달리 선택된 일차문헌의 문헌추출은 소아청소년, 성인 대상 연구를 모두 포함하여 추출하였다.

또한 본 연구에서는 소아청소년, 성인 등 연령과 기기 종류(실시간 연속 혈당기기(RT-CGM) 사용 등)에 따른 결과를 중심으로 기술하였고, 선택문헌에서 포함된 일차문헌 중 실시간 연속 혈당기기를 사용한 소아청소년과 성인 대상 연구를 서브 그룹 분석으로 추가 기술하였다.

연속혈당측정기의 유효성에 선택된 문헌은 ‘높은 질’ 6편(Chetty et al., 2008; Wojciechowski et al., 2011; Langendam et al., 2012; Szybowska et al., 2012; Yeh et al., 2012; Poolsup et al., 2013), ‘중등도의 질’은 5편(Golicki et al., 2008; Hoeks et al., 2011; Gandhi et al., 2011; Floyd et al., 2012)이었다. ‘높은 질’로 평가된 6편의 일차문헌 목록은 표 22에, ‘중등도의 질’로 평가된 5편의 연구에 포함된 일차문헌 목록은 표 16과 같다.

표 16. 높은 질 연구에 포함된 일차문헌 목록 및 특성

연구 유형	저자(연도)	대상구분	대상 수	추출 값					
				당화혈 색소 (HbA1c)	고 혈 당	저혈당	QoL ¹⁾		
Chetty(2008)									
RCT	Deiss et al (2005)	소아 청소년	11	CGM	5	변화량%	NR	AUC	NR
				SMBG	6	변화량%	NR	AUC	NR
RCT	Chico et al (2001)	소아 청소년	30	CGM	30	변화량%	NR	변화량%	NR
				SMBG	30	변화량%	NR	NR	NR
RCT	Tanenberg et al (2004)	소아 청소년	36	CGM	19	변화량%	NR	발생시간	NR
				SMBG	17	변화량%	NR	발생시간	NR
RCT	Yates et al (2006)	소아 청소년	27	CGM	27	변화량%	NR	발생건수	NR
				SMBG	27	변화량%	NR	발생건수	NR
RCT	Chase et al (2001)	소아 청소년	27	CGM	18	변화량%	NR	발생건수	NR
				SMBG	9	변화량%	NR	발생건수	NR

RCT	Ludvigsson. et. al (2003)	성인	75	CGM	40	변화량%	NR	발생건수/시간	NR
				SMBG	35	변화량%	NR	NR	NR
Wojciechowski(2011)									
RCT	Battelino et al (2011)	소아 청소년+성인	120	CGM	62	NR	NS	NR	NR
				SMBG	58	NR	NS	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%		변화량%	
RCT	Beck et al (2009)	소아 청소년+성인	129	CGM	67	NR	NS	NR	NR
				SMBG	62	NR	NS	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%		변화량%	
RCT	Chase et al (2001)	소아 청소년	11	CGM	5	NR	NS	NR	NR
				SMBG	6	NR	NS	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Deiss et al (2006)	소아 청소년	30	CGM	15	NR	NR	NR	NR
				SMBG	15	NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Deiss et al (2006)	소아 청소년+성인	54	CGM	106	NR	NR	NR	NR
				SMBG	54	NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Hirsch et al (2008)	소아 청소년+성인	138	CGM	66	NR	NS	NR	NR
				SMBG	72	NR	NS	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%		변화량%	
RCT	Lagarde et al (2006)	소아 청소년	27	CGM	18	NR	NS	NR	NR
				SMBG	9	NR	NS	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%		변화량%	
RCT	Ludvigsson et al (2003)	소아 청소년	32	CGM	13	NR	NR	NR	NR
				SMBG	14	NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	O'connell et al (2009)	소아 청소년+성인	62	CGM	26	NR	NR	NR	NR
				SMBG	29	NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Raccach et al (2009)	소아 청소년+성인	115	CGM	55	NR	NR	NR	NR
				SMBG	60	NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Tamborlane et al (2008)	소아 청소년+성인	322	CGM	162	NR	NR	NR	NR
				SMBG	155	NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			

RCT	Yates et al (2006)	소아 청소년	36	CGM	19	NR	NR	NR	NR
				SMBG	17	NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Chico et al (2001)	성인	758	CGM	40	NR	NR	NR	NR
				SMBG	35	NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Cosson et al.(2009)	성인	9	CGM	3	NR	NR	NR	NR
				SMBG	6	NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
Langendam(2012)									
RCT	Chase et al (2001)	소아	11	CGM	5	변화량%	NR	발생빈도	NR
				SMBG	6	변화량%	NR	발생빈도	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Deiss et al (2006)	소아	30	CGM	15	변화량%	NR	NS	NR
				SMBG	15	변화량%	NR	NS	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Lagarde et al (2006)	소아	27	CGM	18	변화량%	AUC	AUC	NR
				SMBG	9	변화량%	AUC	AUC	NR
				MD(95% CI)		변화량%	변화량 %	변화량%	NR
RCT	Ludvigsson et al (2003)	소아	32	CGM	13	변화량%	NR	발생빈도	NR
				SMBG	14	변화량%	NR	발생빈도	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Yates et al (2006)	소아	36	CGM	19	변화량%	NR	발생빈도	NR
				SMBG	17	변화량%	NR	발생빈도	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Juvenile (2008)	소아	322	CGM	56	변화량%	NR	NS	NR
				SMBG	58	변화량%	NR	NS	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Bergental et al (2010)	소아	485	CGM	78	변화량%	AUC	AUC	NR
				SMBG	78	변화량%	AUC	AUC	NR
				MD(95% CI)		변화량%	변화량%		
RCT	Kordonouri et al (2010)	소아	160	CGM	76	변화량%	NR	NS, 빈도	평균(SD)
				SMBG	78	변화량%	NR	NS, 빈도	평균(SD)
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Hirsch et al (2008)	청소년	40	CGM	17	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	34	변화량%	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Juvenile et al (2008)	청소년	110	CGM	57	변화량%	NR	NS, 빈도	NR
				SMBG	53	변화량%	NR	NS, 빈도	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Cosson et al (2009)	성인	9	CGM	3	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	6	변화량%	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			

RCT	Bergenstal et al (2010)	성인	329	CGM	166	변화량%	AUC	빈도,AUC	NR
				SMBG	163	변화량%	AUC	빈도,AUC	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Hermanides et al (2011)	성인	77	CGM	41	변화량%	AUC	빈도,AUC	평균(SD)
				SMBG	36	변화량%	변화량 %	빈도,AUC	평균(SD)
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Hirsch et al (2008)	성인	98	CGM	49	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	49	변화량%	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Juvenile et al (2008)	성인	98	CGM	52	변화량%	NR	NS, 빈도	평균(SD)
				SMBG	46	변화량%	NR	NS, 빈도	평균(SD)
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Peyrot et al (2008)	성인	27	CGM	14	변화량%	NR	발생빈도	평균(SD)
				SMBG	13	변화량%	NR	발생빈도	평균(SD)
				MD(95% CI)		변화량%			
Szypowska(2012)									
RCT	JDRF (2008)	소아 청소년+성인	322	CGM	165	변화량%	NR	발생빈도	NR
				SMBG	157	변화량%	NR	발생빈도	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Hirsch et al (2008)	소아 청소년+성인	138	CGM	66	변화량%	NR	발생빈도	NR
				SMBG	72	변화량%	NR	발생빈도	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Raccah et al (2009)	소아 청소년+성인	115	CGM	55	변화량%	NR	발생빈도	NR
				SMBG	60	변화량%	NR	발생빈도	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	JDRF (2009)	소아 청소년+성인	129	CGM	67	변화량%	NR	발생빈도	NR
				SMBG	62	변화량%	NR	발생빈도	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Kordonouri et al (2010)	소아 청소년	154	CGM	76	변화량%	NR	발생빈도	NS
				SMBG	78	변화량%	NR	발생빈도	NS
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Peyrot et al (2008)	성인	28	CGM	14	변화량%	NR	발생빈도	NS
				SMBG	14	변화량%	NR	발생빈도	NS
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	O'Connell et al (2009)	소아 청소년+성인	62	CGM	31	변화량%	NR	발생빈도	NR
				SMBG	31	변화량%	NR	발생빈도	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
Yeh(2012)									
RCT	Tamborlane et al (2008)	소아 청소년	322	CGM	162	NR	NR	NR	NR
				SMBG		NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%	변화량 %	변화량%	
RCT	Hirsch et al (2008)	소아 청소년	146	CGM	67	NR	NR	NR	NR
				SMBG	62	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Deiss et al (2006)	소아 청소년	11	CGM	5	NR	NR	NR	NR
				SMBG	6	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			

RCT	Battelino et al (2011)	소아 청소년	120	CGM	62	NR	발생빈 도	NR	NR
				SMBG	58	NR	발생빈 도	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%	NS		
RCT	Mauras et al (2012)	소아 청소년	146	CGM	106	NR	NR	NR	NR
				SMBG	54	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
Poolsup(2013)									
RCT	Chase et al (2001)	소아 청소년	11	CGM	5	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	6	변화량%	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Deiss et al (2006)	소아 청소년	30	CGM	15	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	15	변화량%	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Lagarde et al (2006)	소아 청소년	27	CGM	18	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	9	변화량%	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Yates et al (2006)	소아 청소년	36	CGM	19	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	17	변화량%	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	JDRF (2008)	소아 청소년	114	CGM	56	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	58	변화량%	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Bergental et al (2010)	소아 청소년	156	CGM	78	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	78	변화량%	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Kordonouri et al (2010)	소아 청소년	154	CGM	76	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	78	변화량%	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Batellino et al (2012)	소아 청소년	72	CGM	37	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	35	변화량%	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Bukara-Radujkovic et al (2011)	소아 청소년	80	CGM	40	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	40	변화량%	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Mauras et al (2012)	소아 청소년	137	CGM	69	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	68	변화량%	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			

1) QoL, Quality of life; RCT, Randomized controlled trial; T1DM, Type 1 diabetes mellitus; CGM, Continuous glucose monitoring; SMBG, Self-monitoring of blood glucose; MD, Mean difference; WMD, Weighted mean difference; CI, Confidence interval; NR, Not reported; NS, Not significant.

표 17. 중등도의 질 연구에 포함된 일차문헌 목록 및 특성

연구 유형	저자 (연도)	대상 구분	대상 수	추출 값					
				당화혈색소 (HbA1c)		고혈당	저혈당	QoL ¹⁾	
Golicki(2008)									
RCT	Chase et al (2001)	소아 청소년	11	CGM	5	변화량%	NS	NR	NR
				SMBG	6	변화량%	NS	NR	NR
				WMD(95% CI)		변화량%	NS		
RCT	Deiss et al (2006)	소아 청소년	30	CGM	15	변화량%	NS	NR	NR
				SMBG	15	변화량%	NS	NR	NR
				WMD(95% CI)		변화량%	NS		
RCT	Lagarde et al (2006)	소아 청소년	27	CGM	18	변화량%	NS	NR	NR
				SMBG	9	변화량%	NS	NR	NR
				WMD(95% CI)		변화량%	NS	변화량%	
RCT	Ludvigsson et al (2003)	소아 청소년	27	CGM	13	변화량%	NS	NR	NR
				SMBG	14	변화량%	NS	NR	NR
				WMD(95% CI)		변화량%	NS		
RCT	Yates et al (2006)	소아 청소년	36	CGM	19	변화량%	NS	NR	NR
				SMBG	17	변화량%	NS	NR	NR
				WMD(95% CI)		변화량%	NS		
Hoeks(2011)									
RCT	Beck et al(2009)	소아 청소년 +성인	129	CGM	62	측정값	NR	발생시간	NR
				SMBG	67	측정값	NR	발생시간	NR
				p		p값		NR	
RCT	Deiss et al (2006)	소아 청소년+성인	156	CGM	156	측정값	NR	NS	NR
				SMBG	156	측정값	NR	NS	NR
				p		p값			
RCT	Hirsch et al(2008)	소아 청소년+성인	138	CGM	72	측정값	NR	발생건수	NR
				SMBG	66	측정값	NR	발생건수	NR
				p		NS		p값	
RCT	O'Connell et al(2008)	소아 청소년+성인	62	CGM	31	측정값	NR	발생시간	NR
				SMBG	31	측정값	NR	발생시간	NR
				p		p값			
RCT	Raccach et al(2008)	소아 청소년+성인	115	CGM	60	측정값	NR	NS	NR
				SMBG	55	측정값	NR	NS	NR
				p		p값			
RCT	Tamborlane et al(2008)	소아 청소년+성인	322	CGM	157	측정값	NR	NS	NR
				SMBG	165	측정값	NR	NS	NR
				p		p값			
RCT	DirecNet study group (2005)	소아 청소년+성인	200	CGM	99	측정값	NR	NS	NR
				SMBG	101	측정값	NR	NS	NR
				p		NS	변화량%	변화량%	
Pickup(2011)									
RCT	Deiss et al(2006)	소아 청소년	30	CGM	15	변화량%	NS	NR	NR
				SMBG	15	변화량%	NS	NR	NR
				WMD(95% CI)		변화량%	NS		
RCT	Hirsch et al(2008)	소아 청소년+성인	138	CGM	72	측정값	NR	발생건수	NR
				SMBG	66	측정값	NR	발생건수	NR
				WMD(95% CI)		변화량%	NS	p값	

RCT	JDRF (2008)	소아 청소년	114	CGM	56	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	58	변화량%	NR	NR	NR
				WMD(95% CI)		변화량%	NS		
RCT	JDRF (2009)	소아 청소년+성인	129	CGM	67	NR	NR	NR	NR
				SMBG	62	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%		발생율	
RCT	O'connell et al(2009)	소아 청소년+성인	62	CGM	26	변화량%	NR	NR	NR
				SMBG	29	변화량%	NR	NR	NR
				WMD(95% CI)		변화량%		발생율	
RCT	Racc ah et al(2009)	소아 청소년+성인	115	CGM	55	NR	NR	NR	NR
				SMBG	60	NR	NR	NR	NR
				WMD(95% CI)		변화량%		발생율	
Gandhi(2012)									
RCT	JDRF-CG MSG (2009)	소아 청소년+성인	129	CGM	67	NR	NR	NR	NR
				SMBG	62	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%		변화량%	
RCT	O'Connell et al(2009)	소아 청소년+성인	62	CGM	31	NR	NR	NR	NR
				SMBG	31	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Racc ah et al(2009)	소아 청소년+성인	115	CGM	55	NR	NR	NR	NR
				SMBG	60	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Hirsch et al(2008)	소아 청소년+성인	138	CGM	66	NR	NR	발생건수	NR
				SMBG	72	NR	NR	발생건수	NR
				MD(95% CI)		NS			
RCT	JDRF-CG MSG (2008)	소아 청소년+성인	322	CGM(성인)	57	NR	NR	NR	NR
				SMBG(성인)	53	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
				CGM(아동)	56	NR	NR	NR	NR
				SMBG(아동)	58	NR	NR	NR	NR
RCT	Yates et al(2006)	소아 청소년	36	CGM	19	NR	NR	NR	NR
				SMBG	17	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%		변화량%	
RCT	Lagarde et al(2006)	소아 청소년	27	CGM	18	NR	NR	NR	NR
				SMBG	9	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
RCT	Deiss et al(2006)	소아 청소년+성인	108	CGM	54	NR	NR	NR	NR
				SMBG	54	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%		변화량%	변화량%
RCT	Deiss et al(2006)	소아 청소년	30	CGM	15	NR	NR	NR	NR
				SMBG	15	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)					
RCT	Chase et al(2005)	소아 청소년	200	CGM	99	NR	NR	NR	NR
				SMBG	101	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%		변화량%	
RCT	Tanenberg et al (2004)	성인	95	CGM(T1DM)	51	NR	NR	NR	NR
				SMBG(T1DM)	54	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%		변화량%	
RCT	Ludvigsson et al (2003)	소아 청소년	27	CGM	27	NR	NR	NR	NR
				SMBG	27	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		NS			

RCT	Chase et al (2003)	소아 청소년	40	CGM	20	NR	NR	NR	NS
				SMBG	20	NR	NR	NR	NS
				MD(95% CI)		NS	변화량%		
RCT	Chase et al (2001)	소아 청소년	11	CGM	5	NR	NR	NR	NR
				SMBG	6	NR	NR	NR	NR
				MD(95% CI)		변화량%			
Floyd(2012)									
RCT	Chase et al (2001)	소아청소년+ 성인	11	CGM		NR	NR	NR	NR
				SMBG		NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Ludvigsson et al (2003)	소아청소년	32	CGM		NR	NR	NR	NR
				SMBG		NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Deiss et al (2006)	소아청소년+ 성인	30	CGM	15	NR	NR	NR	NR
				SMBG	15	NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Deiss et al (2006)	소아청소년	30	CGM		NR	NR	NR	NR
				SMBG		NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Lagarde et al (2006)	소아청소년	27	CGM	18	NR	NR	NR	NR
				SMBG	9	NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Yates et al (2006)	소아청소년	36	CGM		NR	NR	NR	NR
				SMBG		NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Chico et al (2001)	소아 청소년+성인	75	CGM		NR	NR	변화량%	NR
				SMBG		NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Tanenberg et al (2004)	소아 청소년+성인	109	CGM		NR	NR	발생시간	NR
				SMBG		NR	NR	발생시간	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Hirsch et al(2003)	소아청소년+ 성인	138	CGM		NR	NR	NR	NR
				SMBG		NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	JDRF et al (2008)	소아청소년+ 성인	322	CGM		NR	NR	NR	NR
				SMBG		NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			
RCT	Cosson et al (2009)	소아청소년+ 성인	41	CGM		NR	NR	NR	NR
				SMBG		NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)		변화량%			

RCT	O'Connell et al (2004)	소아청소년+ 성인	62	CGM	NR	NR	NR	NR
				SMBG	NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)	변화량%			
RCT	Peyrot et al (2009)	소아청소년+ 성인	28	CGM	NR	NR	NR	NR
				SMBG	NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)	변화량%			
RCT	Raccah et al (2009)	소아청소년+ 성인	115	CGM	NR	NR	NR	NR
				SMBG	NR	NR	NR	NR
				WMD (95% CI)	변화량%			

1) QoL, Quality of life; RCT, Randomized controlled trial; T1DM, Type 1 diabetes mellitus; T2DM, Type 2 diabetes mellitus; CGM, Continuous glucose monitoring; SMBG, Self-monitoring of blood glucose; MD, Mean difference; WMD, Weighted mean difference; CI, Confidence interval; NR, Not reported; NS, Not significant; JDRF-CGMSG, Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group.

연속혈당측정기의 유효성 평가를 위해 표 16와 표 17의 일차문헌 중 소아청소년과 성인이 구분이 불가능한 문헌(4개 문헌)과 중재법 중 retrospective CGM 기계를 사용한 문헌을 제외(9개 문헌)하고 정리하였다. 최종 선정된 일차문헌 목록은 소아청소년 대상 일차문헌 6개, 성인 대상 일차문헌 7개였다(표 18).

표 18. 서브 그룹 분석에 사용된 소아청소년, 성인 대상 일차문헌 목록

질 평가				높은 질 연구(선택된 SR 연구)						중등도의 질 연구(선택된 SR 연구)				
선택 문헌 연번(저자, 연도)				1	6	8	9	10	11	2	3	4	5	7
선정 여부	저자(연도)-일차문헌	기기 종류	비교군 대조군	Chetty (2008)	Wojciechowski (2011)	Langendam (2012)	Szypowska (2012)	Yeh (2012)	Poolsup (2013)	Golicki (2008)	Hoeks (2011)	Pickup (2011)	Gandhi (2012)	Floyd (2012)
소아청소년 대상 일차문헌 (개별 연구 n수)														
1	×	Chase et al (2001)	retro	CGM SMBG	18 9	5 6	5 6		5 6		5 6		5 6	5 6
2	×	Chico et al (2001)	retro	CGM SMBG	30 30									75
3	×	Ludvigsson et al (2003)	retro	CGM	40	13	13			13			27	13
				SMBG	35	14	14		14		27	14		
4	×	Tanenberg et al (2004)	retro	CGM	19	19								109
				SMBG	17	17								
5	×	Deiss et al (2005)	retro	CGM	5									
				SMBG	6									
6	×	Deiss et al (2006)	retro	CGM		15	15	5	15	15		15	15	15
				SMBG		15	15	6	15	15		15	15	15
7	○	Chase et al (2005)	RT	CGM									99	
				SMBG										101
8	×	Lagarde et al (2006)	retro	CGM		18	18			18			18	18
				SMBG		9	9			9		9	9	
9	×	Yates et al (2006)	retro	CGM	27		19		19	19			19	
				SMBG	27		17		17	17		17		17
10	○	Hirsch et al (2008)	RT	CGM		66	17	66	62		66	66	66	138
				SMBG		72	72	62	67		72	72	72	

11	○	JDRF (2008)	RT	CGM		56/57*	165		56		56	56	322
				SMBG		58/53*	157		58		58	58	
12	○	Bergenstal et al (2010)	RT	CGM		78			78				
				SMBG		78			78				
13	○	Kordonouri et al (2010)	RT	CGM		76	76		76				
				SMBG		78	78		78				
14	×	Bukara-Radjkovic et al (2011)	retro	CGM					40				
				SMBG					40				
15	○	Mauras et al (2012)	RT	CGM				106	69				
				SMBG				54	68				
성인 대상 일차문헌 (개별 연구 n수)													
1	×	Chico et al (2001)	retro	CGM		40							
				SMBG		35							
2	○	Ludvigsson et al (2003)	RT	CGM	40								
				SMBG	35								
3	×	Tanenberg et al (2004)	retro	CGM									
				SMBG									
4	○	Hirsch et al (2008)	RT	CGM		49							
				SMBG		49							
5	○	Peyrot et al (2008)	RT	CGM		14							26
				SMBG		13							
6	○	JDRF (2008)	RT	CGM		52							322
				SMBG		46							
7	○	Cosson et al (2009)	RT	CGM	3	3							41
				SMBG	6	6							
8	○	Bergenstal et al (2010)	RT	CGM		166							
				SMBG		163							

9	○	Hermanides et al (2011)	RT	CGM			41							
				SMBG			36							

CGM, Continuous Glucose Monitoring; *SMBG*, Self-monitoring of blood glucose; *retro*, retrospective CGM; *RT*, Real-time CGM

2.2.1. 혈당관리(당화혈색소(HbA1c) 변화량)

선택문헌에서 당화혈색소(HbA1c) 변화량은 무작위 임상시험으로부터 기저시점에서의 평균값 대비 연구종료 시점 또는 추적관찰 시점에서의 평균값을 추출하여 평균차이로 보고되었다. 11개 선택문헌을 중심으로 당화혈색소(HbA1c) 혈당관리 지표를 살펴본 결과는 다음과 같다.

선택문헌 중 연령별 혈당관리 차이를 살펴본 연구는 5개였다. Chetty 등(2008)의 연구에서는 아동과 성인을 나누어 당화혈색소(HbA1c) 감소효과를 살펴본 결과, 아동이 성인 대비 감소효과가 있다고 하였다(0.37%, 95% CI[-0.71, -0.02], $p=0.036$). Hoeks 등(2011)의 연구에서는 전 연령층을 대상으로 한 연구(소아청소년, 성인 모두 포함) 6개 중 5개 문헌에서 CGM 군이 SMBG 군에 비해 혈당감소에 유의한 효과를 보였으나, 선택된 7개 문헌 중 소아 대상으로 한 1개 문헌은 CGM과 SMBG의 혈당조절에 유의한 차이를 보이지 않았다. Gandhi 등(2012)의 연구에서도 제1형 성인 당뇨에서 CGM 군이 SMBG 군보다 당화혈색소(HbA1c) 감소효과가 있었으나(-0.5, 95% CI[-0.69, -0.30]), 소아 청소년 군에서는 유의한 효과가 없었다(그림 8, 표 25). Golicki 등(2008) 연구에서도 소아청소년 대상으로 CGM군과 SMBG군의 당화혈색소(HbA1c)(%) 변화량(기저시점-연구종료)차이가 유의하지 않았다(-0.02, 95% CI[-0.29, 0.25], $p=0.87$).

연령을 3그룹(소아청소년, 성인, 소아청소년+성인)으로 나누어 분석한 Wojciechowski 등(2011)의 연구에서는 14개의 선택문헌을 통해 3 연령 그룹 모두에서 CGM군이 SMBG 군에 비해 당화혈색소(HbA1c)가 유의하게 감소하였고(Weighted mean difference(WMD) -0.26%, 95% CI[-0.34;-0.19]), CGM 그룹이 목표 당화혈색소(HbA1c)를 달성한 비율도 더 높았다(Odds ratio(OR) 2.14, 95% CI [1.41; 3.26]). 또한, 소아/청소년과 성인에서는 유사한 경향을 보인다고 하였다(성인 대상 연구: (Weighted mean difference(WMD) -0.33%, 95% CI[-0.46;-0.20], 소아청소년 대상 연구: (WMD -0.25%, 95% CI[-0.43;-0.08], 소아청소년+성인 대상 연구: (Weighted mean difference(WMD) -0.25%, 95% CI[-0.35;-0.15]).

이렇듯 연령별 혈당관리(당화혈색소(HbA1c)) 변화량 차이를 보고한 선택문헌 5개 중 성인에서 효과가 있다고 한 문헌은 3개, 소아청소년에서 효과가 있다고 한 문헌은 2개였다.

Clinical Heterogeneity-Adult vs PaediatricPatients

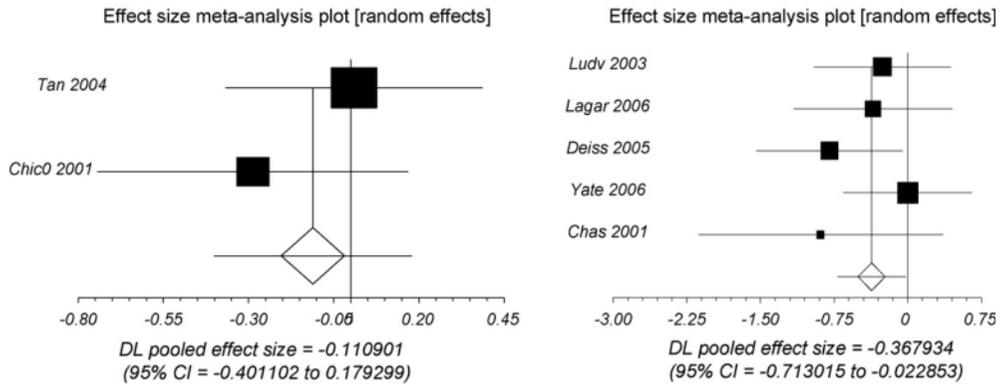


그림 7 . 성인 대비 아동의 당화혈색소(HbA1c) 감소효과(Chetty 등, 2008)

Study or sub-category	N	Intervention mean (SD)	N	Control mean (SD)	WMD fixed 95% CI	Weight %	WMD fixed 95% CI
Chase et al. [17]	5	-1.04 (0.96)	6	-0.62 (1.07)		4.95	-0.42 (-1.62, 0.78)
Deiss et al. [15]	15	0.00 (0.55)	15	-0.10 (0.72)		33.96	0.10 (-0.36, 0.56)
Lagarde et al. [19]	18	-0.61 (0.68)	9	-0.28 (0.78)		19.92	-0.33 (-0.93, 0.27)
Ludvigsson and Hanas [16]	13	-0.45 (0.48)	14	-0.56 (0.82)		28.26	0.11 (-0.39, 0.61)
Yates et al. [18]	19	-0.10 (1.11)	17	-0.10 (1.16)		12.91	0.00 (-0.74, 0.74)
Total (95% CI)	70		61			100.00	-0.02 (-0.29, 0.25)

-4 -2 0 2 4
Favours intervention Favours control

그림 8 . 소아청소년 대상 CGM군과 SMBG군의 당화혈색소(HbA1c)(%) 변화량 (Golicki et al., 2008)

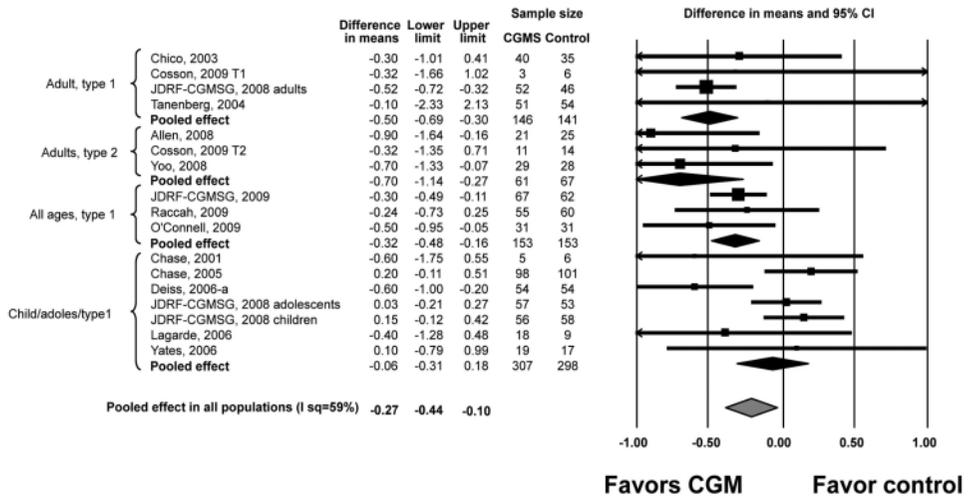


그림 9. 연령에 따른 당화혈색소(HbA1c)(%) 변화량 (Gandhi et al., 2012)

표 19. 제1형 당뇨병에서의 연령에 따른 당화혈색소(HbA1c)(%) 변화량(Gandhi et al., 2012)

구분	저자(연도)	당화혈색소(HbA1c)	대상수		기기 종류
			CGMs	SMBG	
adults /type1	Chico(2003)	-0.30(-1.01~0.41)	40	35	RT-CGM
	Cosson(2009)	-0.32(-1.66~1.02)	3	6	RT-CGM
	JDRF-CGMSG(2008)	-0.52(-0.72~-0.32)	52	46	RT-CGM
	Tanenber(2004)	-0.10(-2.33~2.13)	146	141	RT-CGM
	Pooled effect	-0.50(-0.69~-0.30)	146	141	
Child/adoles /type1	Chase(2001)	-0.60(-1.75~0.55)	5	6	Retro CGM
	Chase(2005)	0.20(-0.11~0.51)	98	101	RT-CGM
	Deiss(2006-a)	-0.60(-1.00~-0.20)	54	54	Retro CGM
	JDRF(2008-ad)	0.03(-0.21~0.27)	57	53	RT-CGM
	JDRF(2008-ch)	0.15(-0.12~0.42)	56	58	RT-CGM
	Lagarde(2006)	-0.40(-1.28~0.48)	18	9	Retro CGM
	Yates(2006)	0.10(-0.79~0.99)	19	17	Retro CGM
	Pooled effect	-0.06(-0.31~0.18)	307	298	

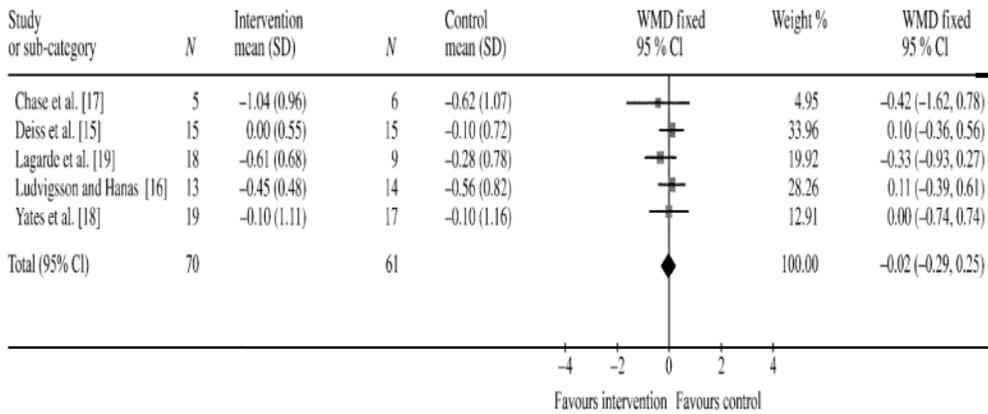


그림 10. 소아청소년 대상 CGM군과 SMBG군의 당화혈색소(HbA1c)(%) 변화량 (Golicki et al., 2008)

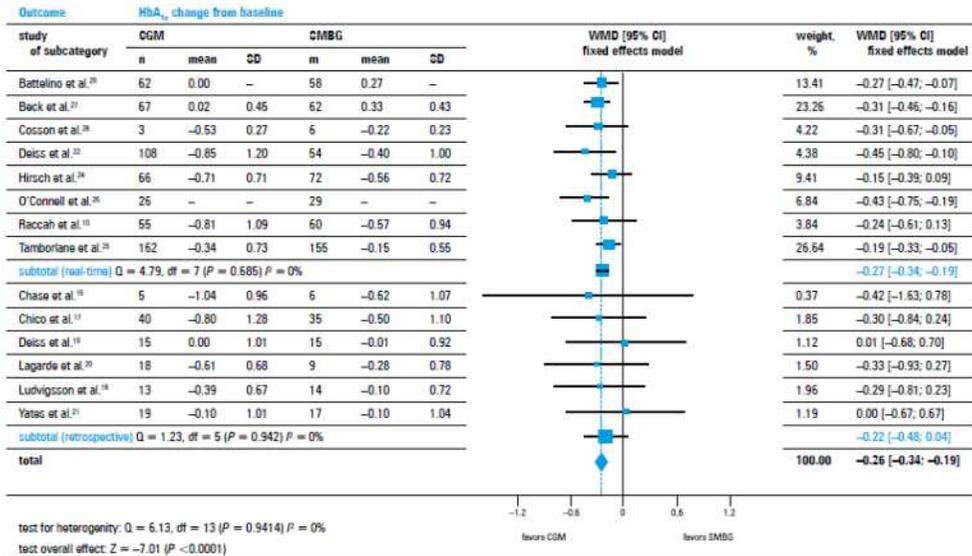


그림 11. 당화혈색소(HbA1c) 변화량(CGM vs SMBG) (Wojciechowski et al., 2011)

기기종류별 혈당관리(HbA1c)

기기 종류에 따른 차이를 살펴본 연구는 5개로, 모든 결과에서 retro 방식의 CGM 보다 RT-CGM 방식의 연속혈당기가 유의한 당화혈색소(HbA1c) 감소 효과를 보이는 것으로 분석되었다. 개별 문헌의 결과는 표 20에서 정리하였다.

표 20. Real-time CGM vs SMBG 혈당관리(당화혈색소(HbA1c)) 차이

1저자(연도) (SR 선택문헌)		Rear-time CGM vs SMBG 혈당관리(HbA1c) 차이
1	Pickup (2011)	<ul style="list-style-type: none"> - 선택된 6개 문헌을 통해 RT-CGM군이 SMBG군에 비해 유의하게 당화혈색소(HbA1c) 감소(-0.30%, 95%CI: -0.43% to -0.17%) - 회귀분석(A best fit model) 결과, real-time CGM에서 측정된 당화혈색소(HbA1c)는 주당 센서 사용량이 증가할 때 0.15% 감소하는 경향(-0.15%, 95% CI: -0.194% to -0.106%)을 보임
2	Wojciecho wski et al (2011)	<ul style="list-style-type: none"> - RT-CGM의 경우 Retro CGM 보다 유의한 혈당 조절 효과보임(WMD -0.27% [-0.34; -0.19])
3	Poolsup et al (2013)	<ul style="list-style-type: none"> - 5개 문헌에서 RT-CGM 군이 SMBG 군에 비해 당화혈색소(HbA1c) 수치가 유의하게 감소(-0.18%, 95% CI [-0.38, 0.1]).

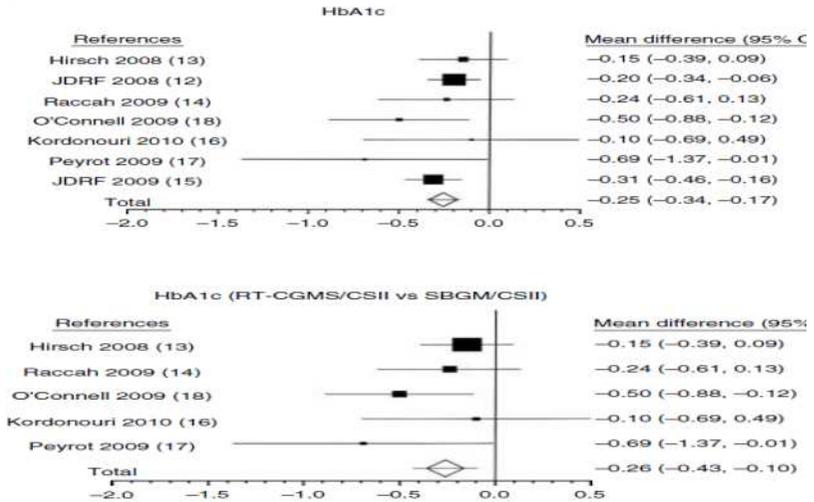
Study or Subgroup	CGM		SMBG		Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Mean	SD			
Batellino 2012	7.94	1.1	8.24	1.2	9.2%	-0.30 [-0.83, 0.23]	
Bergental 2010	7.9	1.1	8.5	1.2	19.9%	-0.50 [-0.96, -0.24]	
JCRF 2008	7.63	1.1	7.89	1.2	14.6%	-0.05 [-0.47, 0.37]	
Kordonouri 2010	7.4	1.2	7.8	1.4	15.3%	-0.20 [-0.61, 0.21]	
Mauras 2012	7.8	0.8	7.8	0.7	41.0%	0.00 [-0.25, 0.25]	
Total (95% CI)	316		317		100.0%	-0.18 [-0.35, -0.02]	
Heterogeneity: Chi ² = 7.72, df = 4 (P = 0.10); I ² = 48%							
Test for overall effect: Z = 2.25 (P = 0.02)							

Figure 6 Mean difference (95% confidence interval) in HbA1c for real-time CGM versus SMBG in T1DM pediatrics.

그림 13. 제1형 소아당뇨에서의 당화혈색소(HbA1c) 변화량 (RT-CGM vs SMBG)

- RT-CGM 군이 SMBG군에 비해 당화혈색소(HbA1c)를 유의미하게 감소
- 인슐린 펌프와 RT-CGM을 적용한 환자가 인슐린 펌프와 SBGM을 적용한 환자에 비해 당화혈색소(HbA1c) 수치 감소 효과 보임.
- RT-CGM의 60~70%이상 사용은 당화혈색소(HbA1c)의 현저한 감소와 관련있음

4 Szybowska et al (2012)



5 Gandhi et al (2012)

구분	저자(연도)	당화혈색소(HbA1c)	대상수		기기 종류
			CGMs	SMBG	
adults /type1	Chico(2003)	-0.30(-1.01~0.41)	40	35	RT-CGM
	Cosson(2009)	-0.32(-1.66~1.02)	3	6	RT-CGM
	JDRF-CGMGS(2008)	-0.52(-0.72~-0.32)	52	46	RT-CGM
	Tanenberg(2004)	-0.10(-2.33~2.13)	146	141	RT-CGM
	Pooled effect	-0.50(-0.69~-0.30)	146	141	
구분	저자(연도)	당화혈색소(HbA1c)	대상수		기기 종류
			CGMs	SMBG	
Child/adoles /type1	Chase(2001)	-0.60(-1.75~0.55)	5	6	Retro CGM
	Chase(2005)	0.20(-0.11~0.51)	98	101	RT-CGM
	Deiss(2006-a)	-0.60(-1.00~-0.20)	54	54	Retro CGM
	JDRF(2008-ad)	0.03(-0.21~0.27)	57	53	RT-CGM
	JDRF(2008-ch)	0.15(-0.12~0.42)	56	58	RT-CGM
	Lagarde(2006)	-0.40(-1.28~0.48)	18	9	Retro CGM
	Yates(2006)	0.10(-0.79~0.99)	19	17	Retro CGM
	Pooled effect	-0.06(-0.31~0.18)	307	298	

- real time CGM이 혈당관리(당화혈색소(HbA1c)) 효과 있음(type of CGM: non real time CGM(WMD -0.22(-0.59, 0.15)), real time CGM(WMD +0.30(-0.49, -0.10))

연령별 혈당관리(당화혈색소(HbA1c))

서브 그룹 분석으로 소아청소년과 성인으로 나누어 살펴본 문헌은 다음 표 21과 같다.

소아청소년 대상 일차문헌 6개를 살펴본 결과, 3개 문헌(Hirsch et al., 2008; JDRF, 2008; Bergenstal et al., 2010)에서 연속혈당측정을 수행한 중재군(이하 RT-CGM군)이 자가혈당측정(이하 SMBG군)을 수행한 대조군에 비하여 추적관찰 이후 당화혈색소(HbA1c)가 감소했으나 유의하지 않았다. 12개월 관찰 연구인 2개 연구(Bergenstal et al., 2010; Kordonouri et al., 2010)에서도 유의한 차이를 보이지 않았다. 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것은 Juvenile 등(2008) 연구에서 기저시점으로부터 3개월 시점에서의 평균 변화량 차이만 유의하였다.

연속혈당기를 사용한 성인 대상 일차문헌 7개를 살펴본 결과, RT-CGM과 SMBG 군의 6개월 추적 조사에서 HbA1c 변화가 Hermanides et al. (2011)과 Juvenile et al. (2008)의 연구에서 RT-CGM 군이 SMBG 군에 비해 유의한 수치감소를 보였고, 2개월 추적 조사한 Bergenstal et al. (2010)의 연구에서는 RT-CGM 군이 SMBG 군에 비해 유의하게 HbA1c가 감소하였다(MD in change in HbA1c -0.6%, 95% CI -0.5% to -0.4%). Hirsch et al. (2008)의 연구에서는 60 % 이상의 센서를 사용할 경우에 HbA1c 감소에 유의하였다($p=0.046$).

표 21. 연령별 연속혈당기(RT-CGM) 유효성 지표 ① 혈당관리(당화혈색소(HbA1c) 변화량)

1저자(연도) (일차문헌)	비교/중재 그룹(n)	연속혈당기(RT-CGM) 유효성 지표 ① 혈당관리(당화혈색소(HbA1c) 변화량)		SR reference (선택문헌)
소아청소년				
1	Chase et al (2005)	CGM (99) SMBG (101)	Mean difference(95%CI) 0.20(-0.11, 0.51)	Gandhi ²⁾ (2012)
2	Hirsch et al (2008)	CGM (17) SMBG (23)	(f/u 6m) -0.79(0.65) (f/u 6m) -0.37(0.95)	Md1)(95%CI) -0.42(-0.92, 0.08) Langendam ¹⁾ (2012)
3	JDRF (2008)	CGM (56) SMBG (58)	(f/u 3m) -0.45(0.75) (f/u 6m) -0.37(0.9) (f/u 3m) -0.21(0.45) (f/u 6m) -0.22(0.54)	(f/u 3m) Md(95%CI) -0.24(-0.47, -0.01) (f/u 6m) Md(95%CI) -0.15(-0.42, 0.12) Langendam ¹⁾ (2012)
4	Bergental et al (2010)	CGM (78) SMBG (78)	(f/u 12m) -0.4(0.9) (f/u 12m) -0.2(1)	(f/u 12m) Md(95%CI) -0.20(-0.50, 0.10) Langendam ¹⁾ (2012)
5	Kordonouri et al (2010)	CGM (76) SMBG (78)	(f/u 6m) -4.2(1.64) (f/u 12m) -3.8(1.6) (f/u 6m) -4.3(1.91) (f/u 12m) -3.9(1.93)	(f/u 6m) Md(95%CI) 0.10(-0.46, 0.66) (f/u 12m) Md(95%CI) 0.10(-0.46, 0.66) Langendam ¹⁾ (2012)
6	Mauras et al (2012)	CGM (69) SMBG (68)	(26 weeks) 7.8(0.8) (26 weeks) 7.8(0.7)	Mean difference(95%CI) 0.00(-0.25, 0.25) Poolsup(2013) ¹⁾
성인				
1	Ludvigsson. et. al (2003)	CGM (40) SMBG (35)	0.80%±1.4(no CSII), -0.5%±1.1(no CSII),	-2.20%±1.7(with CSII) -1.0%±1.2(with CSII) Chetty (2008) ¹⁾
2	Hirsch et al (2008)	CGM (49) SMBG (49)	(f/u 3m) -0.76(0.79) (f/u 6m) -0.69(0.73) (f/u 3m) -0.64(0.5) (f/u 6m) -0.64(0.57)	(f/u 3m) Md(95%CI) -0.12(-0.38, 0.14) (f/u 6m)Md(95%CI) -0.05(-0.31, 0.21) Langendam (2012) ¹⁾
3	JDRF (2008)	CGM (52) SMBG (46)	(f/u 3m) -0.5(0.56) (f/u 6m) -0.49(0.5) (f/u 3m) 0.02(0.45) (f/u 6m) -0.2(0.45)	(f/u 3m) Md(95%CI) -0.52(-0.72, -0.32) (f/u 6m) Md(95%CI) -0.29(-0.48, -0.10) Langendam (2012) ¹⁾

4	Peyrot et al (2008)	CGM (14)	(f/u 3m) -1.71(0.8)	(f/u 3m) Md(95%CI) -0.69(-1.38, 0.00)	Langendam (2012) ¹⁾
		SMBG (13)	(f/u 3m) -1.02(1)		
5	Cosson et al.(2009)	CGM (3)	(f/u 3m) -0.53(0.27)	(f/u 3m) Md(95%CI) -0.31(-0.67, 0.05)	Langendam (2012) ¹⁾
		SMBG (6)	(f/u 3m) -0.22(0.23)		
6	Bergental et al (2010)	CGM (166)	(f/u 12m) -0.1(0.7)	(f/u 12m) Md(95%CI) -0.60(-0.76, -0.44)	Langendam (2012) ¹⁾
		SMBG (163)	(f/u 12m) -0.4(0.8)		
7	Hermanides et al (2011)	CGM (41)	(f/u 3m) -1.17(0.93)	(f/u 3m) Md(95%CI) -1.12(-1.49, -0.75)	Langendam (2012) ¹⁾
			(f/u 6m) -1.23(1.01)		
		SMBG (36)	(f/u 3m) -0.05(0.73)	(f/u 12m) Md(95%CI) -1.10(-1.46, -0.74)	
			(f/u 6m) -0.13(0.56)		

1) 높은 질로 평가된 선택 문헌

2) 중등도의 질로 평가된 선택 문헌

Md: Mean difference(95%CI); CSII, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

2.2.2. 혈당관리(고혈당(hyperglycemia) 발생정도)

고혈당 발생정도는 11개의 선택문헌 중 5개의 문헌에서 고혈당 발생빈도, 발생시간, 발생위험비, AUC 값 등으로 보고하고 있었다. 그 중 발생빈도를 보고한 논문이 2개, 발생시간을 비교한 논문이 3개, 위험비를 계산한 논문이 1개였다.

구체적으로 두 군 간 발생빈도를 비교한 2개 문헌(Wojciechowski et al., 2011; Langendam et al., 2012)과 고혈당 환자와 발생(에피소드) 위험비를 비교한 1개의 문헌(Gandhi et al., 2012)에서는 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

발생시간을 비교한 1개 논문(Wojciechowski et al., 2011)에서는 RT-CGM 군이 SMBG 군에 비해 발생시간이 짧았으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 그러나 발생시간을 비교한 다른 2개 논문(Yeh et al., 2012; Floyd et al., 2012)에서는 두 군 간 유의한 차이가 있었다(RT-CGM군이 더 빨리 고혈당 발생).

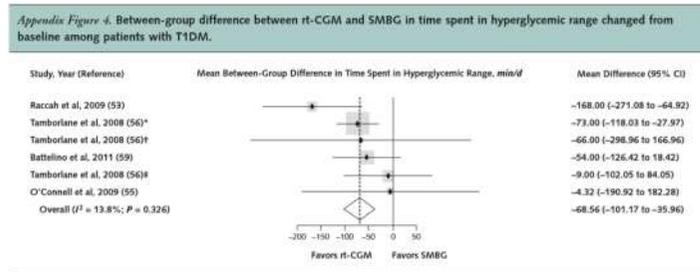
선택된 소아청소년을 대상으로 실시 한 2개의 일차문헌들에서 두 군 간 고혈당 발생시간의 유의한 차이는 없었다고 한 바(Yeh et al., 2012), 연구에 따라 연구 대상에 따라 연속혈당기 사용에 따른 두 군간 고혈당 발생정도는 상이한 결과를 보이고 있었다.

표 22. 연속혈당기(RT-CGM) 유효성 지표 ② 혈당관리 고혈당 발생정도

1저자(연도) (SR 선택문헌)	연속혈당기(RT-CGM) 유효성 지표 요약 ② 고혈당 발생정도																																																															
	- 선택된 6편의 문헌에서 발생빈도를 보고, 3편의 문헌에서 고혈당 발생시간의 두 군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않음																																																															
<p>Wojciechowski et al (2011)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Subgroup</th> <th>WMD (95% CI)</th> <th>P value for interaction</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>continuity of CGM measurement</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> ongoing</td> <td>-0.26 [-0.34, -0.18]</td> <td></td> </tr> <tr> <td> intermittent</td> <td>-0.26 [-0.45, -0.06]</td> <td>0.965</td> </tr> <tr> <td>baseline HbA_{1c} value</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> ≥8.0% HbA_{1c}</td> <td>-0.34 [-0.54, -0.14]</td> <td></td> </tr> <tr> <td> <7.5% HbA_{1c}</td> <td>-0.30 [-0.42, -0.17]</td> <td>0.461</td> </tr> <tr> <td>age group</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> no restriction</td> <td>-0.22 [-0.32, -0.12]</td> <td></td> </tr> <tr> <td> adults</td> <td>-0.33 [-0.46, -0.20]</td> <td></td> </tr> <tr> <td> children and adolescents</td> <td>-0.29 [-0.43, -0.08]</td> <td>0.610</td> </tr> <tr> <td> mixed age</td> <td>-0.29 [-0.39, -0.19]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>reading type</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> real-time reading</td> <td>-0.27 [-0.34, -0.19]</td> <td></td> </tr> <tr> <td> retrospective reading</td> <td>-0.22 [-0.48, 0.04]</td> <td>0.744</td> </tr> <tr> <td>sensor augmentation</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> sensor-augmented pump</td> <td>-0.26 [-0.43, -0.10]</td> <td></td> </tr> <tr> <td> separate real-time sensors</td> <td>-0.31 [-0.47, -0.16]</td> <td></td> </tr> <tr> <td> separate retrospective sensors</td> <td>-0.22 [-0.48, 0.04]</td> <td>0.899</td> </tr> <tr> <td> mixed use of sensors</td> <td>-0.25 [-0.39, -0.14]</td> <td></td> </tr> <tr> <td> mixed use of sensors</td> <td>-0.26 [-0.34, -0.19]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Subgroup	WMD (95% CI)	P value for interaction	continuity of CGM measurement			ongoing	-0.26 [-0.34, -0.18]		intermittent	-0.26 [-0.45, -0.06]	0.965	baseline HbA _{1c} value			≥8.0% HbA _{1c}	-0.34 [-0.54, -0.14]		<7.5% HbA _{1c}	-0.30 [-0.42, -0.17]	0.461	age group			no restriction	-0.22 [-0.32, -0.12]		adults	-0.33 [-0.46, -0.20]		children and adolescents	-0.29 [-0.43, -0.08]	0.610	mixed age	-0.29 [-0.39, -0.19]		reading type			real-time reading	-0.27 [-0.34, -0.19]		retrospective reading	-0.22 [-0.48, 0.04]	0.744	sensor augmentation			sensor-augmented pump	-0.26 [-0.43, -0.10]		separate real-time sensors	-0.31 [-0.47, -0.16]		separate retrospective sensors	-0.22 [-0.48, 0.04]	0.899	mixed use of sensors	-0.25 [-0.39, -0.14]		mixed use of sensors	-0.26 [-0.34, -0.19]	
Subgroup	WMD (95% CI)	P value for interaction																																																														
continuity of CGM measurement																																																																
ongoing	-0.26 [-0.34, -0.18]																																																															
intermittent	-0.26 [-0.45, -0.06]	0.965																																																														
baseline HbA _{1c} value																																																																
≥8.0% HbA _{1c}	-0.34 [-0.54, -0.14]																																																															
<7.5% HbA _{1c}	-0.30 [-0.42, -0.17]	0.461																																																														
age group																																																																
no restriction	-0.22 [-0.32, -0.12]																																																															
adults	-0.33 [-0.46, -0.20]																																																															
children and adolescents	-0.29 [-0.43, -0.08]	0.610																																																														
mixed age	-0.29 [-0.39, -0.19]																																																															
reading type																																																																
real-time reading	-0.27 [-0.34, -0.19]																																																															
retrospective reading	-0.22 [-0.48, 0.04]	0.744																																																														
sensor augmentation																																																																
sensor-augmented pump	-0.26 [-0.43, -0.10]																																																															
separate real-time sensors	-0.31 [-0.47, -0.16]																																																															
separate retrospective sensors	-0.22 [-0.48, 0.04]	0.899																																																														
mixed use of sensors	-0.25 [-0.39, -0.14]																																																															
mixed use of sensors	-0.26 [-0.34, -0.19]																																																															

- RT-CGM 군에서 SMBG 군에 비해 고혈당 발생시간이 평균 68.56분 짧았으며 통계적으로 유의하였음
- 소아청소년에서 고혈당 발생시간을 보고한 2개 문헌(Battellino et al., 2011; Tamborlane et al., 2008)에서는 두 그룹간 고혈당 발생시간 평균 차이 (Battellino et al 2011: -54.00, 95% CI[-126.42, 18.42], Tamborlane et al 2008: -66.00, 95% CI[-298.96, 166.96])는 통계적으로 유의하지 않았음

2 Yeh et al (2012)



3 Langendam et al (2012)

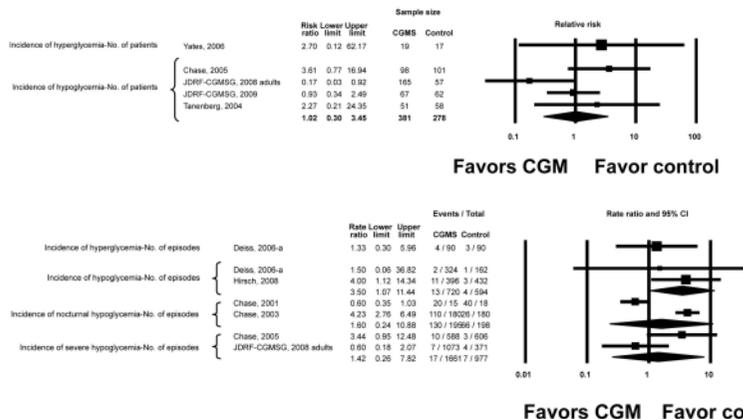
- Bergenstal 등(2010)의 연구(-5.32, 95% CI[-11.86, 1.22])에서 합병증성 고혈당이 보고되었으나 통계적으로 유의하지 않음
- 고혈당 발생시간(분/1일, ≥ 240 mg/dL)이 RT-CGM 군이 SMBG 군에 비해 유의하게 짧았음(-45.3분, $p < .0001$)

4 Floyd et al (2012)

지표	SMBG 값 평균	CGM 값 평균	P value CGM vs. SMBG	P value weighted mean difference [95% CI]
고혈당 기간(분/일, 240이상)	217.53±152.94	172.26±125.90	0.04	-45.3 [-65.5, -25.0]

5 Gandhi et al (2012)

- 고혈당 환자 발생 위험비(Rate ratio of patients) :1개 연구(Yates 등, 2008) 2.70이었으나 통계적 유의성 없음
- 고혈당 발생 위험비(Rate ratio of episodes)는 1.4(95% CI[0.26, 7.82])이나 통계적으로 유의하지 않음



2.2.3. 혈당관리(저혈당(hypoglycemia) 발생정도)

저혈당 발생정도는 10편의 연구에서 정도차이(심각한/경미한/야간/합병증성/통증성)에 따라 발생빈도, 발생시간, 발생 위험비, 발생률, 일정 수준 이하의 혈당 AUC값 등으로 보고하고 있었다.

발생빈도는 5개 문헌(Langendam et al., 2012; Szypowska et al., 2012; Wojciechowski et al., 2011; Floyd et al., 2012; Hoeks et al., 2012) 에서 보고하고 있었고 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 발생시간은 2개 문헌(Yeh et al., 2012; Floyd et al., 2012)에서 RT-CGM 군이 SMBG 군 보다 유의하게 저혈당 발생시간이 짧았다. 발생 위험비는 5개의 문헌(Langendam et al., 2012; Szypowska et al., 2012; Yeh et al., 2012; Gandhi et al., 2012; Pickup et al., 2011)에서 보고하고 있었는데, 모두 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 또한, Chetty et al. (2008)의 연구에서는 야간의 저혈당 발생빈도가 있었던 1개 연구가 있었으나(Chico et al., 2003) 이는 CGMS에 의해 감지되는 무증상 저혈당증으로 임상적 의미가 없는 저혈당 증상이었다고 정리하였다. Pickup et al. (2011)의 연구에서는 RT-CGM와 SMBG 군의 중증 저혈당(hypoglycemia) incidence rate ratio는 1.40(95%CI: 0.87 to 2.25)였으나 통계적 차이는 없었고, 회귀분석에서 AUC 값이 CGM 군에서 유의하게 감소하여 23% 저혈당 노출 시간 감소에 기여와 관련이 있다고 하였으나, random effect 모델에서는 유의하지 않아 일부 케이스에서 유의한 영향을 주었을 것이라 하였다(Fixed effect model, -0.28 , 95%CI: -0.46 , Random effect model, -0.09 - 0.26 , 95%CI: -0.64 , 0.11).

표 23. 연속혈당기(RT-CGM) 유효성 지표 ③ 혈당관리 저혈당 발생정도

1저자(연도) (SR선택문헌)	연속혈당기(RT-CGM) 유효성 지표 요약 ③ 저혈당 발생정도
1 Chetty et al (2008)	<ul style="list-style-type: none"> - 저혈당의 데이터는 정의 및 평가에 이질성이 있어 합성하지 않았고, Chase 등(2001)의 연구 등에서 저혈당 사건에 유의한 차이가 없었다라고 정리하였음 - Chico et al. (2003)의 연구에서 무증상 저혈당증($<3.3\text{mmol}/20\text{분}$이상 지속)이 야간에 환자의 62.5%에서 발견되었다고 했으나 이는 CGMS에 감지되는 무증상 저혈당증은 임상적 의미의 저혈당증이 아닐 수 있다라고 하였음

2 Langendam et al (2012)

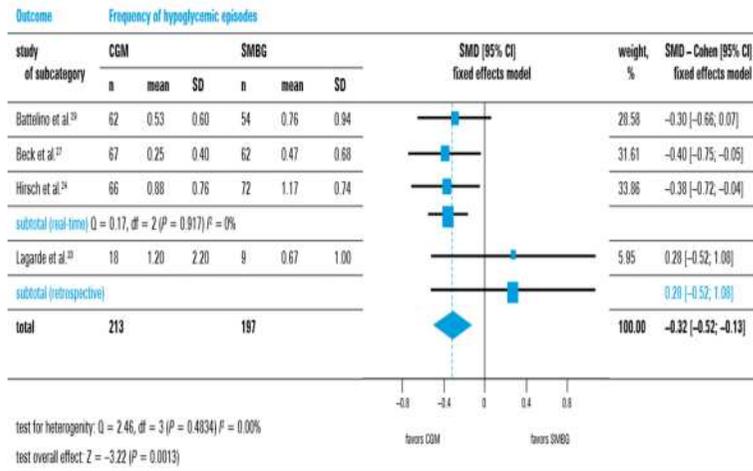
- 심각한 저혈당 관련 보고는 4편에서 수행되었으나 발생빈도는 매우 드물었음
- Juvenile (2008) 연구에서 시작시점으로부터 6개월 시점에서의 추적관찰 수행결과 심각한 저혈당 관련 발생이 CGM 군에 5명(56명), SMBG 군에 7명(58명) 관찰되었음
- Bergenstal et al. (2010) 연구에서 CGM 군에서 4명(78명), SMBG 군에서 4명(81명)이 발생하였으나 추적관찰 결과, 심각한 저혈당은 발생빈도가 낮으며 발생위험비는 0.03으로 통계적으로 유의한 수준은 아니었음

3 Szybowska et al (2012)

- 선택된 6편의 문헌(JDRF 2008; Hirsch et al., 2008; Raccach et al., 2009; JDRF 2009; Kordonouri et al., 2010; Peyrot et al., 2008; O'Connell et al., 2009)로부터 심각한 저혈당 발생을 확인(발생위험비 0.69(95% CI[0.41, 1.14])하였으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었음

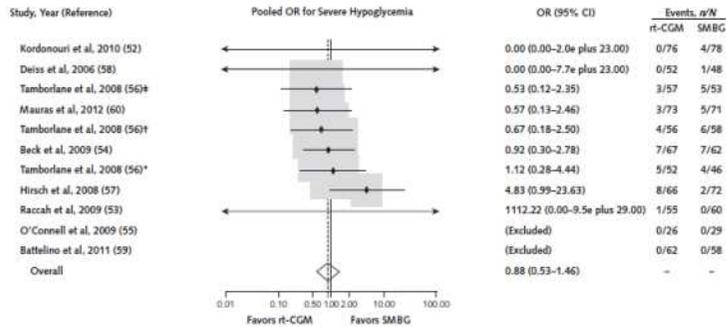
4 Wojciechowski et al (2011)

- 4편의 연구에서 RT-CGM 군이 SMBG 군에 비해 유의하게 저혈당 발생건수(빈도)가 -0.32(95% CI[-0.52, -0.13]) 낮았음

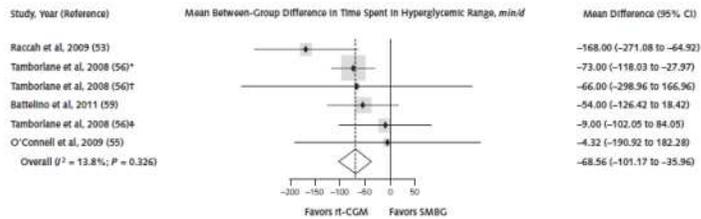


- RT-CGM은 SMBG 군에 비해 심각한 저혈당 발생 위험비(Odds Ratio) 0.88(95% CI[0.53, 1.46])이었으나 유의한 차이는 아니었음
- 저혈당 발생시간에 대한 두 군간 차이는 -68.56 분/일(95% CI[-101.17, -35.96])으로 유의하였고, 25세 이상으로만 수행된 Tamborlane 등(2008)의 연구에서도 유의한 차이를 보였음(RT-CGM 군이 발생시간이 더 짧았음)

5 Yeh et al (2012) 연구



Appendix Figure 4. Between-group difference between rt-CGM and SMBG in time spent in hyperglycemic range changed from baseline among patients with T1DM.



Boxes indicate individual study point estimates. The box size denotes the weight of the study, with larger boxes contributing more to the pooled estimate. The width of the horizontal lines represents the 95% CI for each study. The diamond at the bottom of the figure indicates the 95% CI for the random-effects pooled estimate. Test for heterogeneity: $I^2 = 5.80$ ($P = 0.33$). rt-CGM = real-time continuous glucose monitoring; SMBG = self-monitoring of blood glucose; T1DM = type 1 diabetes mellitus.

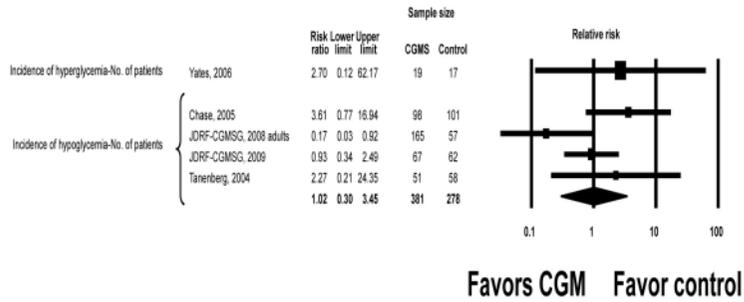
* Patients aged ≥ 25 y.
 † Patients aged 8-14 y.
 ‡ Patients aged 15-24 y.

6 Floyd et al (2012) 연구

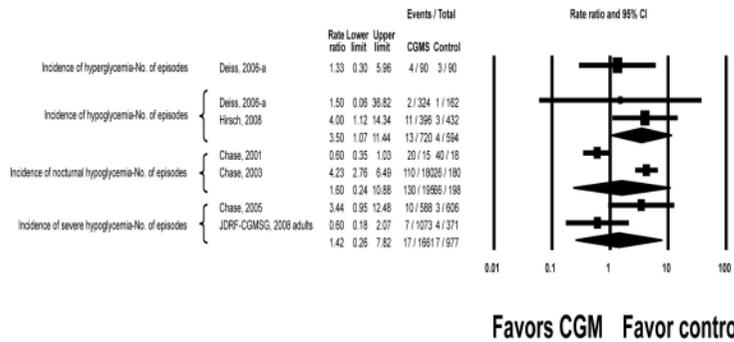
- RT-CGM은 SMBG 군에 비해 저혈당 발생시간이 평균 -15.2 분/일($p < .0001$)로 유의하게 적었고, 심각한 저혈당 시간도 평균 -8.8 분/일($p < .0001$)으로 유의하게 적었음
- 단, 저혈당 발생 건수는 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음

지표	SMBG 값 평균	CGM 값 평균	P value CGM vs. SMBG	P value weighted mean difference [95% CI]
저혈당 발생(건/1, 70 미만)	0.52 ± 0.63	0.52 ± 0.52	0.5	0.01 [-0.21, 0.23]
저혈당 기간(분/일, 80 이하)	89.53 ± 19.22	75.34 ± 39.21	0.1	-15.2 [-20.3, -10.1]
심각한 저혈당 기간(분/일, 550 이하)	30.63 ± 14.09	27.65 ± 31.10	0.2	-8.8 [-11.8, -5.7]

- 저혈당 환자 발생 위험비 1.02(95% CI[0.3, 3.45]), 발생률 1.42(95% CI[0.26, 7.82]) 이었으나 통계적 차이는 없었음
- RT-CGM 군 대비 SMBG 군의 저혈당 발생 위험비는 1.42(0.26, 7.82)이었으나 통계적 유의미한 차이는 아니었음



7 Gandhi et al (2012) 연구

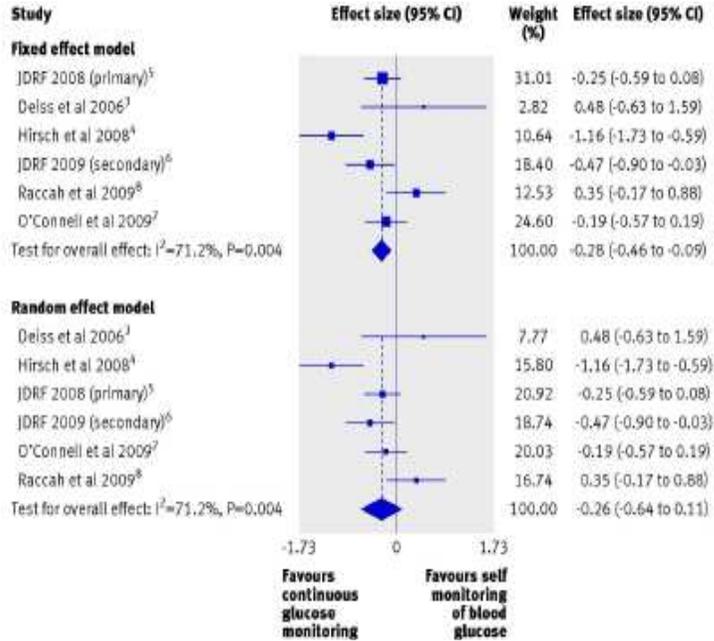


8 Golicki et al (2012) -심각한 저혈당의 경우 발생하지 않았으며, 경미한 저혈당 발생률은 RT-CGM과 SMBG 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(0.53, 95% CI [-0.68, 1.74], p=.39)

9 Hoeks et al (2012) 연구 -선택된 7편의 문헌에서 RT-CGM과 SMBG간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음. -Hirsch et al. (2008)연구에서 CGM군이 SMBG군보다 적게 발생함을 보고

- 회귀분석(A best fit model) 결과, RT-CGM에서 SMBG 군에 비해 저혈당 (hypoglycemia) AUC 값이 0.28 유의하게 감소하였고(Fixed effect model, -0.28, 95%CI: -0.46, -0.09) 이는 환자가 저혈당 중간노출에 23% 감소한 것에 기인한다고 하였음. 그러나 Random effect model 에서는 유의하지 않음(-0.26, 95%CI: -0.64, 0.11)
- RT-CGM와 SMBG 군의 중증 저혈당(hypoglycemia) incidence rate ratio는 1.40(95%CI: 0.87 to 2.25)였으나 통계적 차이는 없었음]

10 Pickup et al (2011)



[Individual patient data two step meta-analysis of difference in ln area under the curve of hypoglycemia during continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose]

연령별 혈당관리(저혈당 발생정도)

실시간 연속혈당기(RT-CGM)에 따른 저혈당 발생정도를 소아청소년과 성인 대상의 일차문헌으로 살펴본 결과는 다음과 같다. 소아청소년 대상 연구는 4개의 문헌(Chase., 2005; JDRF 2008; Bergenstal et al., 2010; Kordonouri et al., 2010)에서 발생빈도, 발생위험비, 일정 수준 이하의 혈당 AUC 값으로 보고하고 있었다. 구체적으로 Juvenile (2008) 연구에서 시작시점으로부터 6개월 시점에서의 추적관찰 수행결과 심각한 저혈당 관련 발생이 CGM 군에 5명(56명), SMBG 군에 7명(58명) 관찰되었고, Bergenstal et al. (2010) 연구에서 12개월 시점에서 CGM 군에서 4명(78명), SMBG 군에서 4명(81명)이 발생하였다. 하지만 추적관찰 결과, 심각한 저혈당은 발생빈도가 낮으며 발생위험비는 0.03으로 통계적으로 유의한 수준은 아니었다. Chase et al.(2005)의 연구에서도 저혈당 환자와 건수 발생 위험비 각각은 3.61, 3.44였으나 유의하지 않았다.

성인 대상의 일차문헌 중 저혈당 발생정도를 보고한 문헌은 5개(Ludvigsson et al., 2003; JDRF, 2008; Peyrot et al., 2008; Bergenstal et al., 2010; Hermanides et al., 2011)로 발생빈도와 발생시간, 발생위험비로 두 구간 차이를 비교하였으며 모든 문헌에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

표 24. 연령별 연속혈당기(RT-CGM) 유효성 지표 ③ 혈당관리(저혈당 발생정도)

1저자(연도) (일차문헌)	비교/ 중재 그룹(n)	연속혈당기(RT-CGM) 유효성 지표 ③ 저혈당 발생정도	SR reference (선택문헌)
소아청소년			
1	Chase et al (2005)	저 혈당 환자 발생 위험비(Risk ratio of patients) MD 3.61 (95% CI, 0.77-16.94)	Gandhi ²⁾ (2012)
		저혈당 발생 위험비(Risk ratio of episodes) Md(95%CI) 3.44 (0.95, 12.48)	
	SMBG (101)	NR	
3	Juvenile JDRF (2008)	(f/u 6m) Severe 5/56	Langendam ¹⁾ (2012)
		(f/u 6m) Severe 7/58	
4	Bergenstal et al (2010)	CGM (78) (f/u 12m)Severe 4/78 CGM-derived 0.26(0.4)	Langendam ¹⁾ (2012)
		SMBG (78) (f/u 12m)Severe 4/81 CGM-derived 0.23(0.44) WMD 0.03(-0.10, 016)	

5	Kordonouri et al (2010)	CGM (76)	(f/u 12m) 0/76		Langendam ¹⁾ (2012)
		SMBG (78)	(f/u 12m) 4/78		
성인					
1	Ludvigsson. et. al (2003)	CGM (40)	58±29 min, 8 episodes/day 132±31 min, 4 episodes/night		Chetty ¹⁾ (2008)
		SMBG (35)	NR		
2	JDRF (2008)	CGM (52)	(f/u 6m) severe 5/52	(f/u 6m) WMD ¹⁾ (95%CI)	Langendam ¹⁾ (2012)
		SMBG (46)	(f/u 6m) severe 7/58	1.11(0.32, 3.87)	
3	Peyrot et al (2008)	CGM (14)	(f/u 3m) 0/14	(f/u 3m) WMD(95%CI)	Langendam ¹⁾ (2012)
		SMBG (13)	(f/u 3m) 3/13	0.13(0.01, 2.36)	
4	Bergental et al (2010)	CGM (166)	(f/u 12m) severe 17/169 CGM-derived 0.25(0.44)	(f/u 12m) WMD(95%CI) 1.29(0.65, 2.58)	Langendam ¹⁾ (2012)
		SMBG (163)	(f/u 12m) severe 13/167 CGM-derived 0.29(0.55)	CGM-derived AUC -0.04(-0.15, 0.07)	
5	Hermandes et al (2011)	CGM (41)	(f/u 6m) severe 4/43 CGM-derived 2.16(12.2)	(f/u 6m) WMD(95%CI) 3.26(0.39, 27.82)	Langendam ¹⁾ (2012)
		SMBG (36)	(f/u 6m) severe 1/35 CGM-derived 38.2(21.5)	CGM-derived AUC -16.60(-25.06, -8.14)	

1) 높은 질로 평가된 선택 문헌

2) 중등도의 질로 평가된 선택 문헌

WMD, Weigited Mean difference(95%CI); CSII, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

2.2.4. 삶의 질 및 만족도

연속혈당기 유효성 평가를 위해 삶의 질(환자 만족도)지표 분석을 위해 ‘높은 질’의 연구 2편(Langendam et al., 2012; Szypowska et al., 2012)에 포함된 5개 일차문헌의 연구 결과를 정리하였다. 소아청소년 대상의 일차문헌은 3편, 성인 대상의 일차문헌은 3편이었고, 소아청소년, 성인 모두 포함된 문헌은 1개(JDRF, 2008), Hermanides 등(2011)의 연구는 2가지 설문도구를 사용하고 있어 삶의 질 도구와 당뇨병에 특화된 환자만족도 조사 결과를 나누어 정리하였다.

연구마다 사용된 설문도구가 상이하였는데, 구체적으로 Chase 등(2005)의 연구는 DCCT(The diabetes control and complications trial) 삶의 질 설문조사를 5점 Likert 척도를 활용하여 수행하였고, Kordonouri et al. (2010)의 연구에서는 WHO-5 설문을, Juvenile et al. (2008)은 당뇨병에 특화된 설문도구인 PedsQL 설문조사(0~100점) 수행하였다.

Chase et al. (2005)의 연구에서는 두 군 간 유의한 차이가 없었다고 하였으나 구체적 수치를 제시하진 않았고, Kordonouri et al. (2010)과 Juvenile et al. (2008)의 두 연구에서는 6개월 시점에서의 CGM 군과 SMBG 군의 가중평균차이(Weighted Mean Difference, WMD)가 크지 않았고(-0.02, 95% CI[-0.34, 0.29]), (0.15, 95% CI[-0.11, 0.41]), 메타분석결과 표준평균차이는 0.08(95% CI[-0.12, 0.28])으로 두 군간 차이가 작았으며 통계적으로 유의하지 않았다(Langendam et al., 2012).

성인 대상의 CGM과 SMBG의 차이를 살펴본 문헌은 3편인데, 사용한 설문도구도 SF 삶의 질 도구를 사용한 문헌 2편(Juvenile et al., 2008; Hermanides et al., 2011), 당뇨병에 특화된 만족도 조사지를 사용한 문헌 2편이었다(Peyrot et al., 2009; Hermanides et al., 2011).

SF-12와 SF-36을 사용하여 삶의 질을 측정한 두 문헌에서는 CGM과 SMBG 그룹의 차이는 통계적으로 유의하지 않았고, 환자 만족을 살펴본 Peyrot et al. (2009)의 연구에서는 3개월 후, CGM 그룹이 유의한 높은 만족도를 보였다(73.8 vs. 41, SMD 1.10, 95% CI 0.29 to 1.92). Hermanides et al. (2011)의 연구에서도 6개월 후 CGM 그룹이 만족도가 높았다고 보고하였다(32.4 vs. 23.8, SMD 1.73, 95% CI[1.20 to 2.26]).

Langendam et al. (2012)의 연구에서는 유의한 차이를 보이는 두 연구가 모두 연구 시작 전에 인슐린 펌프를 사용하지 않아 이후 인슐린 펌프와 CGM을 함께 사용하였기 때문에 환자 만족도를 상승시키는 요인이었을 것이라고 추정하였다.

2.3. 연속혈당측정기 비용효과성

연속혈당측정기 관련 비용효과성 평가 문헌은 4편이 최종 선정되었다. 모두 실시간 연속혈당측정기(RT-CGM)를 사용하여 자가혈당측정(SMBG)과 비교한 논문이었다. 3개 문헌(McQueen et al., 2011; Chaugule et al., 2017; Garcia-Lorenzo et al., 2018)은 CGM과 SMBG(또는 MDI)을 같이 하고 있는 환자를 중재군으로 하여 SMBG 단독 사용군과 비교하였다. 1개 논문(Wan et al., 2018)은 CGM만 사용하는 환자를 중재군으로 하여 SMBG 단독 사용군과 비교하였다. 3개 문헌(McQueen et al., 2011; Chaugule et al., 2017; Wan et al., 2018)은 사회적 관점에서 ICER값을 계산하였고 1개 논문(Garcia-Lorenzo et al., 2018)은 지불자 관점에서 계산하였다.

개별 문헌의 주요 결과를 살펴보면 다음 표 26와 같고 선택 문헌 별 구체적 연구방법, 결과 및 결론은 표 27에 정리하였다. 평균 당화혈색소(HbA1c) 7.6%(±0.5%) 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 McQueen et al. (2011)의 연구에서는 ICER \$45,033(USD)로 CGM(+MDI)은 비용효과적 대안이라고 하였다. 캐나다의 Chaugule et al. (2017)은 조절이 잘 되지 않는 제1형 당뇨 코호트 집단에서의 SMBG 단독 용법과 비교한 실시간 CGM(+SMBG)(G5 Mobile CGM)의 장기(50년) 비용효과성을 평가한 결과, ICER가 \$33,789 CAD(\$ 33,558- \$ 34,079)으로 비용효과적 대안이라고 하였다.

혈당이 잘 조절되지 않는 제1형 당뇨병 환자(당화혈색소(HbA1c) 7.5% 이상)에서 연속혈당측정기를 사용한 그룹(RT-CGM)과 자가혈당측정(SMBG)을 유지한 그룹을 비교한 결과(Wan 등, 2018), 연속혈당측정기를 사용한 군이 대조군 대비 0.54 QALY가 개선되었고, ICER는 \$33,459/QALY로 나타났다.

Garcia-Lorenzo et al. (2018)의 스페인 논문은 지불자 관점에서 개인의 비용과 건강 결과를 시뮬레이션하는 Markov 모델을 사용하여 비용효과성 분석을 수행한 바, RT-CGM은 제1형 당뇨 환자에 대해 ICER가 €2,554,723/QALY로 추정되었고, 다변량 민감도 분석을 시행한 시나리오 4(Multiplicative method for utilities)에서 ICER €880,229/QALY 였으나, 스페인에서의 비용효과적 대안은 아니었다.

표 26. 제1형 당뇨병 환자에서 연속혈당측정기 관련 비용효과성 문헌 요약

중재vs비교중재		Incremental QALY(lifetime) † (중재군, 비교중재군)	ICER4) (Incremental cost- effectiveness ratio)	통화
연속혈당측정기(CGM)				
McQueen 등, 2011(USA)	CGM ¹⁾ +(MDI ²⁾ vs. SMBG ³⁾	0.523 (10.812, 10.289)	\$45,033	USD
Chaugule 등, 2017(USA)	CGM+(SMBG) vs. SMBG	3.354 (8.382, 5.027)	\$ 33,789 (CI: 33,558-34,079)	CAD
Wan 등, 2018 (USA)	CGM vs. SMBG	0.54 (13.32, 12.78)	\$33,459 (Real-world 시나리오)	USD
Garcia-Lorenzo 등, 2018 (Spain)	CGM+(SMBG) vs. SMBG	0.046 (20.11, 20.06)	€ 2,554,723 (basic care) € 880,229 (시나리오 4. Multiplicative method for utilities)	EURO

† Difference (RT-CGM - SMBG)

CGM, Continuous glucose monitoring; MDI, Multiple daily injections; SMBG, Self-monitoring of blood glucose; ICER, Incremental cost-effectiveness ratio; CSII, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

표 27. 선택 문헌별 연속혈당측정기 관련 비용효과성 주요 내용

McQueen 등, 2011(USA)																					
연구 방법	<ul style="list-style-type: none"> - Markov 코호트 분석시, 분석기간 33년, 분석주기 1년, 12개 당뇨 상태를 바탕으로 모델링함 - 단변량 및 다변량 확률 민감도 분석은 10,000 개의 몬테카를로 시뮬레이션을 사용하여 수행 - 대상환자, 평균 20 년 유병, 평균 연령 40 세, 평균 A1c 수준 7.6 % (+ 또는-0.5 %) 인 제 1 형 당뇨병 환자 																				
연구 결과	<ul style="list-style-type: none"> - 총 비용(Total lifetime costs) CGM + SMBG 평균: \$470,583, SMBG 평균: \$494,135 - QALY : RT-CGM, 10.812 vs SMBG, 10.289 (QALY 차이: 0.523 QALYs) - SMBG와 비교하여, 집중적인 인슐린 치료와 함께 CGM을 사용하면 0.52 QALY의 효과가 예상대로 개선되고 \$23,552의 비용이 증가하여 ICER은 약 \$45,033/QALY 로 산출됨. - 지불의사금액이 QALY 당 \$100,000인 경우, 집중적인 인슐린 요법이 포함 된 CGM은 몬테카를로 시뮬레이션의 70 %에서 비용 효과적 <p>Table 2 Expected Cost and Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring (CGM) and Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Strategy</th> <th>Expected Cost in 2007 \$US (range)*</th> <th>Expected Effectiveness QALYs (range)*</th> <th>Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SMBG</td> <td>470,583 (397,782 - 550,598)</td> <td>10.289 (9.615 - 10.957)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CGM and SMBG</td> <td>494,135 (420,381 - 571,631)</td> <td>10.812 (9.894 - 11.887)</td> <td>US \$45,033/QALY</td> </tr> </tbody> </table> <p>*95% credible ranges based on the results from the 10,000 Monte Carlo simulations</p>	Strategy	Expected Cost in 2007 \$US (range)*	Expected Effectiveness QALYs (range)*	Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)	SMBG	470,583 (397,782 - 550,598)	10.289 (9.615 - 10.957)		CGM and SMBG	494,135 (420,381 - 571,631)	10.812 (9.894 - 11.887)	US \$45,033/QALY								
Strategy	Expected Cost in 2007 \$US (range)*	Expected Effectiveness QALYs (range)*	Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)																		
SMBG	470,583 (397,782 - 550,598)	10.289 (9.615 - 10.957)																			
CGM and SMBG	494,135 (420,381 - 571,631)	10.812 (9.894 - 11.887)	US \$45,033/QALY																		
결론	<ul style="list-style-type: none"> - 집중적으로 인슐린 요법이 적용된 CGM은 SMBG 및 기타 사회적 건강 중재에 비해 비용 효과적인 것으로 보임 - 합리적인 교육을 받을 수 있는 제1형 당뇨병과 8% 이상의 당화혈색소(HbA1c)를 가진 당뇨병 환자의 경우 집중적인 인슐린 요법을 받으면서 SMBG의 방법을 사용하는 것보다 집중적인 인슐린 요법과 함께 CGM을 고려하는 것이 비용 효과적 대안임 																				
Chaugule 등, (2017)																					
연구 방법	<ul style="list-style-type: none"> - 조절이 잘 되지 않는 제1형 당뇨 코호트 집단에서의 SMBG 단독 용법과 비교한 실시간 CGM (G5 Mobile CGM)의 장기(50 년) 비용 효과성을 평가 																				
연구 결과	<ul style="list-style-type: none"> - 총 비용(Total lifetime direct costs, CAD), CGM+SMBG 평균: \$339,196, SMBG 평균: \$225,862 - QALY : RT-CGM, 8.382 vs SMBG, 5.027 - Diff 3.354 QALY - G5 Mobile CGM과 SMBG의 ICER는 QALY당 \$33,789 CAD(\$ 33,558- \$ 34,079) <p>Table 4. Base case cost-effectiveness results for G5 Mobile RTCGM vs SMBG alone for individuals with Type 1 diabetes in Canada (list price).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>CGM + SMBG, Mean</th> <th>SMBG, Mean</th> <th>Difference, Mean</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Life expectancy (years)</td> <td>23.233 (CI: 23.216-23.25)</td> <td>23.197 (CI: 23.18-23.213)</td> <td>0.037 (CI: 0.013-0.061)</td> </tr> <tr> <td>Quality-adjusted life years (QALYs)</td> <td>8.382 (CI: 8.375-8.388)</td> <td>5.027 (CI: 5.023-5.032)</td> <td>3.354 (CI: 3.346-3.326)</td> </tr> <tr> <td>Total lifetime direct costs (CAD)</td> <td>339,196 (CI: 338,567-339,825)</td> <td>225,862 (CI: 225,278-226,447)</td> <td>113,334 (CI: 112,468-114,199)</td> </tr> <tr> <td>Incremental costs/QALY gained (CAD)</td> <td></td> <td></td> <td>33,789 (CI: 33,558-34,079)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CGM, continuous glucose monitoring; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year; SMBG, self-monitoring of blood glucose.</p>	Outcomes	CGM + SMBG, Mean	SMBG, Mean	Difference, Mean	Life expectancy (years)	23.233 (CI: 23.216-23.25)	23.197 (CI: 23.18-23.213)	0.037 (CI: 0.013-0.061)	Quality-adjusted life years (QALYs)	8.382 (CI: 8.375-8.388)	5.027 (CI: 5.023-5.032)	3.354 (CI: 3.346-3.326)	Total lifetime direct costs (CAD)	339,196 (CI: 338,567-339,825)	225,862 (CI: 225,278-226,447)	113,334 (CI: 112,468-114,199)	Incremental costs/QALY gained (CAD)			33,789 (CI: 33,558-34,079)
Outcomes	CGM + SMBG, Mean	SMBG, Mean	Difference, Mean																		
Life expectancy (years)	23.233 (CI: 23.216-23.25)	23.197 (CI: 23.18-23.213)	0.037 (CI: 0.013-0.061)																		
Quality-adjusted life years (QALYs)	8.382 (CI: 8.375-8.388)	5.027 (CI: 5.023-5.032)	3.354 (CI: 3.346-3.326)																		
Total lifetime direct costs (CAD)	339,196 (CI: 338,567-339,825)	225,862 (CI: 225,278-226,447)	113,334 (CI: 112,468-114,199)																		
Incremental costs/QALY gained (CAD)			33,789 (CI: 33,558-34,079)																		
결론	<ul style="list-style-type: none"> - 캐나다의 지불의사금액 한계치가 QALY당 \$50,000 CAD라는 가정 하, G5 Mobile CGM이 MDI를 사용하는 제1형 당뇨 성인 집단 내에서 비용 효과적 - 이 연구는 다른 연구가 RT-CGM 과 인슐린 펌프를 함께 사용한 환자에서의 비용효과성을 살펴본 연구라면 독립적인 RT-CGM의 비용효과성을 살펴본 논문임 - CGM 성능이 지속적으로 개선된다면 환자의 신뢰도가 높아짐에 따라 분석에서 볼 수 있는 ICER이 유리할 것으로 생각됨 																				

Wan 등, 2018(USA)

- 연구 방법
- 당화혈색소(HbA1c) 7.5% 이상인 제 1형 당뇨병 환자 158 명을 CGM과 대조군에 각각 2:1로 무작위 배정
 - 각 환자들은 기준 시점과 6개월 이후 시점에 임상시험과 더불어 비용효과성 조사

- 6개월간의 총 비용은 CGM에서 \$11,032, 대조군에서 \$7,236 임
- (세부 임상적 결과) CGM은 대조군과 비교했을 때 당화혈색소(HbA1c)의 감소 ($0.606 \pm 0.74\%$ difference in difference [DiD]), $P(0.01)$, 심각하지 않은 저혈당의 일일 발생 비율 감소 (0.07 DiD, $P=0.013$), 일일스트립 사용 감소(0.55 ± 1.5 DiD, $P=0.04$)

Clinical outcomes: reduction from baseline					P value ^b
HbA _{1c}	-0.39 (0.70)	-0.30 (-3.20, 0.90)	-0.99 (0.77)	-1.00 (-3.00, 0.70)	<0.01
Daily strip tests	0.1 (1.5)	0 (-4, 3)	-0.5 (1.5)	0 (-5, 3)	0.04
Insulin dose	1.0 (11)	1 (-23, 25)	-2.3 (22)	0 (-145, 52)	0.31
Daily rate of NSHEs	-0.06 (0.27)	0 (-0.93, 0.47)	-0.12 (0.29)	-0.08 (-1.07, 0.63)	0.02^c
BMI	0.27 (1.07)	0.15 (-2.22, 2.80)	0.59 (1.38)	0.56 (-3.42, 5.28)	0.16
Patients having severe hyperglycemic events, n (%)	1 (2)		0 (0)		0.34
Patients having severe hypoglycemic events, n (%)	2 (4)		2 (2)		0.6
Subgroup analyses: reduction from baseline					P value ^c
In the subgroup with high baseline HbA _{1c} ($\geq 8.5\%$)					
HbA _{1c}	-0.53 (0.60)	-0.50 (-1.5, 0.8)	-1.29 (0.77)	-1.30 (-3, 0.3)	0.02
Daily rate of NSHEs	-0.10 (0.29)	-0.07 (-0.93, 0.47)	-0.08 (0.27)	-0.07 (-1.03, 0.63)	0.27
In the subgroup with low baseline HbA _{1c} ($< 8.5\%$)					
HbA _{1c}	-0.22 (0.78)	-0.10 (-3.20, 0.90)	-0.63 (0.59)	-0.60 (-1.80, 0.70)	0.01
Daily rate of NSHEs	-0.02 (0.25)	0.01 (-0.86, 0.32)	-0.17 (0.32)	-0.14 (-1.07, 0.44)	0.03

All costs data were summarized by interquartile range (IQR) and other continuous outcomes were summarized by range. Bold P values indicate statistical significance ($P < 0.05$). ^aBoth total indirect costs and total costs did not include the costs from diabetes self-management due to its 20% missing data and huge variability; that is, ~20% patients reported unknown daily number of hours of self-management and seven patients from both groups reported ≥ 12 h/day and two of CGM users reported 24 h/day. ^bP value was from the Wilcoxon rank sum test to compare the two groups. ^cP value was from an ANCOVA model adjusting for its baseline outcome and site as a random effect.

연구 결과

- QALY : RT-CGM, 13.32 SMBG, 12.78 - Diff 0.54 QALY : CGM은 1형 당뇨병의 합병증 위험을 줄여 QALY를 0.54 증가시킬 것으로 예상
- 기본 사례(Base case)에서 ICER의 평균(95% 신뢰구간)은 \$98,108/QALY (\$90,298-\$105,144/QALY)

Expected life-years	24.29	25.01
Difference in expected life-years		0.72
Discounted QALYs, means	12.78	13.32
Difference in QALYs, mean		0.54
Discounted total costs, mean	305,278	360,486
Difference in costs, mean		55,208
ICER, mean (95% CI*)	98,108 (90,298-105,144)	

*CI of the mean. The CI was calculated by bootstrapping simulation samples (each simulation scenario consists of 2,000,000 simulation samples (1,000,000 for each study arm), which were created by first generating 1,000 sample patients and then simulating their lifetime each 1,000 times per study arm).

- 실제 임상(Real-World) 시나리오(센서 사용을 7일에서 10일로 합리적으로 적용)에서 연비용은 \$3,271, ICER는 \$33,459/QALY
- 이때, ICER은 G4의 경우 \$ 3,459/QALY, G5의 경우에는 \$41,464/QALY, CGM 가격이 25% 증가한 경우 \$159,679/QALY 증가

- 결론
- 주사요법을 사용하며 적절한 혈당조절이 되지 않는(suboptimal) 제 1형 당뇨병을 가진 성인의 경우, CGM은 혈당 조절 개선, 심각하지 않은 저혈당의 감소와 더불어 지불의사금액 한계치 \$100,000 의 비용효과성을 가짐

Garcia-Lorenzo 등, 2018(SPAIN)

- 연구 방법**
- 개인의 비용과 건강 결과를 시뮬레이션하는 Markov 모델을 사용
 - 스페인 보건국의 관점에서 비용 효과성 분석 수행 하였으며 효과성 변수로 QALY 사용. 확률적 민감도 분석을 포함한 광범위한 민감도 분석

	Cost (2017 Eur)	QALY	ICER (€/QALY)
T1DM base case			
RT-CGM	391 273	20.11	
SMBG	273 137	20.06	
Difference (RT-CGM - SMBG)	118 135	0.046	
ICER (RT-CGM vs SMBG)	-		2 554 723
Base case ICERs T1DM; T2DM			
New ICERs T1DM; T2DM			
Scenario 1. Transition probabilities (95% CI)			
Lower limit	2 554 723; 180 533		2 445 634; 227 020
Upper limit			2 852 571; 182 767
Scenario 2. Disutilities (95% CI)			
Lower limit	2 554 723; 180 533		2 562 092; 180 798
Upper limit			2 547 671; 180 269
Scenario 3. Complication costs (95% CI)			
Lower limit	2 554 723; 180 533		2 252 375; 173 189
Upper limit			2 857 072; 187 877
Scenario 4. Multiplicative method for utilities	2 554 723; 180 533		880 229; 123 651

연구 결과

RT-CGM, real-time continuous glucose monitoring; SMBG, self-monitoring of blood glucose; QALY, quality-adjusted life years; ICER, incremental cost-effectiveness ratio (ICER = ΔCosts/ΔEffectiveness); CI, confident interval; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus

^aLower and upper limits/ICERs are not applicable.

- 비용 : RT-CGM, € 391,273, SMBG, €273,137 (2017 EURO)
- QALY : RT-CGM, 20.11 vs SMBG, 20.06 - Diff 0.046 QALY
- 제1형 당뇨병에서 유의한 당화혈색소(HbA1c) 감소(13 studies; weighted mean difference (WMD) = -0.23%, 95% CI: -0.35, -0.11)
- 중증 저혈당 발생 유의미한 차이 없음(9 studies; OR = 1.16, 95% CI: 0.78, 1.72)
- RT-CGM 당화혈색소(HbA1c) 가중평균차이(13개 연구; weighted mean difference, WMD)는 -0.23%, 95% 신뢰구간은(-0.35, -0.11) 로 당화혈색소(HbA1c)의 감소와 심각한 저혈당 발생률의 오즈비는 1.16, 95%(0.78, 1.72)
- RT-CGM은 제 1형 당뇨 환자에 대해 QALY 당 증가한 점증적 비용 효과비가 €2,554,723/QALY로 추정. 시나리오 4(Multiplicative method for utilities)적용시 IECR €880,229/QALY

- 결론**
- 스페인의 SMBG와 비교할 때 RT-CGM은 비용 효과적인 기술이 아니었음. 다른 연구들이 사회적 관점에서 고려하여 잠재적 비용을 고려한 반면, 스페인 지불자 관점(NHS)으로 평가 한 것임
 - 단, 당뇨병의 하위 그룹 또는 적응증에 대한 제한적 적용은 권장될 수 있어 저혈당 증상을 인식하는데 어려움이 있는 어린이나 임신 및 저혈당 환자와 같은 하위 그룹의 추가적 연구를 권고하였음

IV

결론 및 토의

연속혈당측정기의 안전성·유효성·비용효과성 평가는 연속혈당측정기로 인한 합병증과 부작용 등의 지표를 통해 평가하였다. 선행연구(주예일 등., 2018)와 같이, 당뇨병으로 인해 발생하는 케톤산증, 합병증성 저혈당증, 통증성 저혈당증과 같은 합병증, 부작용 등의 이상반응은 연속혈당측정기와의 연관성이 모호하므로, 유효성 평가에 포함시켜 평가하였다.

안전성 분석 결과, 선택된 문헌에서 보고된 연속혈당측정기로 인한 합병증과 부작용 결과는 선행연구(주예일 등., 2018)과 동일하게, 연속측정혈당기로 인한 부작용으로는 '중등도의 질'로 평가된 2편의 연구에서 센서 부착부위의 피부 농양, 피부자극 등을 보고하고 있었다. 이에 본 연구에서는 연속혈당측정기로 인한 부작용은 보고된 사례가 드물고 관련된 이상반응이 미미한 것으로 보고 피부관련 부작용이 발생할 수 있으나 사용에는 큰 문제가 없는 것으로 평가하였다.

연속혈당측정기의 유효성은 선행연구(주예일 등., 2018)에서 사용한 지표에서 당화혈색소(HbA1c) 변화량, 고혈당 발생정도, 저혈당 발생정도, 삶의 질 등의 지표를 활용하여 평가하였다. 단, 소아청소년만 추출한 선행연구와 달리 선택된 일차문헌의 문헌추출은 소아청소년, 성인 대상 연구를 모두 포함하여 추출하였다. 또한 본 연구에서는 소아청소년, 성인 등 연령과 기기 종류(실시간 연속 혈당기기(RT-CGM) 사용 등)에 따른 결과를 중심으로 기술하였고, 선택문헌에서 포함된 일차문헌 중 실시간 연속 혈당기기를 사용한 소아청소년과 성인 대상 연구를 서브 그룹 분석으로 추가 기술하였다.

연속혈당측정기의 유효성에 선택된 문헌은 '높은 질' 6편(Chetty et al., 2008; Wojciechowski et al., 2011; Langendam et al., 2012; Szybowska et al., 2012; Yeh et al., 2012; Poolsup et al., 2013), '중등도의 질'은 5편(Golicki et al., 2008; Hoeks et al., 2011; Gandhi et al., 2011; Floyd et al., 2012)이었다. '높은 질'로

평가된 6편의 일차문헌 목록은 표 22에, '중등도의 질'로 평가된 5편의 연구에 포함된 일차문헌 목록은 표 23과 같다. 연속혈당측정기의 유효성 평가를 위해 표 22와 표 23의 일차문헌 중 소아청소년과 성인이 구분이 불가한 문헌(4개 문헌)과 중재법 중 retrospective CGM 기계를 사용한 문헌을 제외(9개 문헌)하고 정리하였다. 최종 선정된 일차문헌 목록은 소아청소년 대상 일차문헌 6개, 성인 대상 일차문헌 7개였다.

연령별 혈당관리(HbA1c) 변화량 차이를 보고한 선택문헌 5개 중 성인에서 효과가 있다고 한 문헌은 3개, 소아청소년에서 효과가 있다고 한 문헌은 2개였다. 3그룹(소아청소년, 성인, 소아청소년+성인)으로 나누어 분석한 Wojciechowski et al. (2011)의 연구에서는 14개의 선택문헌을 통해 3 연령 그룹 모두에서 CGM군이 SMBG군에 비해 당화혈색소(HbA1c)가 유의하게 감소하였다. 기기 종류에 따른 차이를 살펴본 연구는 5개로, 모든 결과에서 retro 방식의 CGM 보다 RT-CGM 방식의 연속혈당기가 유의한 당화혈색소(HbA1c) 감소 효과가 있다고 하였다.

연속혈당기를 사용한 성인 대상 일차문헌 7개를 살펴본 결과, RT-CGM 군이 SMBG 군에 비해 유의한 당화혈색소(HbA1c)가 감소를 보고한 문헌이 다수 였고, Hirsch et al. (2008) 연구에서는 60 % 이상의 센서를 사용할 경우에는 당화혈색소(HbA1c) 감소에 유의한 결과를 보였다고 하였다($p=0.046$). 연령별 혈당관리(당화혈색소(HbA1c)) 차이를 소아청소년 대상 일차문헌 6개를 살펴본 결과, 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것은 Juvenile et al. (2008) 연구에서 기저시점으로부터 3개월 시점에서의 평균 변화량 차이만 유의하였다.

그러나 서브 그룹 분석에 사용된 소아청소년 일차 문헌은 Wojciechowski et al. (2011)의 연구에서 비침습적인 연속혈당측정기를 포함하여 분석한 연구임에 따라 대조군과의 차이가 크지 않았을 것이라 하였고, 최근 수행된 무작위임상연구 결과에서 소아청소년 대상의 유효성을 유의하게 평가하고 있다.

앞서 수행된 제1형 당뇨의 소아청소년 대상 주예일 등.(2018)의 연구에서는 '높은 질'로 평가된 6편의 문헌 모두에서 연속혈당측정으로 인한 당화혈색소(HbA1c) 변화량은 자가혈당측정에 비교하여 통계적으로 유의한 감소효과를 보고하고 있었고, '중등도의 질'로 평가된 5편의 연구에서 대부분 통계적으로 유의하지는 않으나 감소효과가 있는 것으로 보고한 바, 연속혈당측정법이 소아 제1형 당뇨에서 자가혈당측정법에 비교하여 동등이상의 당화혈색소(HbA1c) 감소효과를 보고하고 있으므로 유용한 것으로 평가하였다. 이에 본 연구에서는 제1형 당뇨 소아청소년과 성인에서 연속혈당측정법이 자가혈당측정법에 비교하여 동등이상의 당화혈색소(HbA1c) 감소효과 보고하고 있음에 따라 유용한 것으로 평가하였다.

고혈당 발생정도는 발생빈도와 발생시간을 비교한 논문이었다. 발생빈도를 비교한 2개 문헌(Wojciechowski et al., 2011; Langendam et al., 2012)과 고혈당 환자와 발생(에피소드) 위험비를 비교한 1개의 문헌(Gandhi et al., 2012)에서는 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 발생시간을 비교한 1개 논문(Wojciechowski et al., 2011)에서는 유의한 차이가 없었으나, 2개 논문(Yeh et al., 2012; Floyd et al., 2012)에서는 두 군 간 유의한 차이가 있었다. 연속혈당측정기 사용에 따른 고혈당 발생정도는 연구에 따라 상이한 결과를 보이고 있음에 따라 결론을 도출하기에는 근거가 부족한 것으로 평가하였다.

저혈당 발생정도는 발생빈도와 발생시간, 발생위험비 등으로 비교되었다. 발생빈도는 5개 문헌(Langendam et al., 2012; Szybowska et al., 2012; Wojciechowski et al., 2011; Floyd et al., 2012; Hoeks et al., 2012)에서 보고하고 있었고 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 발생시간은 2개 문헌(Yeh et al., 2012; Floyd et al., 2012)에서 RT-CGM 군이 SMBG 군 보다 유의하게 저혈당 발생시간이 짧았다. 발생 위험비는 5개의 문헌(Langendam et al., 2012; Szybowska et al., 2012; Yeh et al., 2012; Gandhi et al., 2012; Pickup et al., 2011)은 모두 통계적으로 유의한 차이는 아니었다.

Chetty et al. (2008)의 연구에서는 야간의 저혈당 발생 빈도를 보고한 1개의 일차문헌이 있었으나, CGMS에 의해 감지되는 무증상 저혈당증으로 임상적 의미가 없는 저혈당 증상이었다고 하였다. 실시간 연속혈당기(RT-CGM)에 따른 저혈당 발생정도를 소아 청소년과 성인 대상의 일차문헌 검토 결과에서도 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. Pickup et al. (2011)의 연구에서는 RT-CGM와 SMBG 군의 중증 저혈당 발생위험비는 1.40(95%CI: 0.87 to 2.25)였으나 통계적 차이는 없었고, 회귀분석에서 AUC 값이 CGM 군에서 유의하게 감소하여 일부 케이스에서 저혈당의 노출 사건 감소에 기여할 수 있을 것이라고 하였다. 이에 우리 연구에서도 선행연구(주예일 등., 2018)와 같이 소아청소년 및 성인에서 연속혈당측정으로 인한 저혈당 발생정도를 감소시킬 수 있다는 결론을 도출하기에는 근거가 부족한 것으로 평가하였다.

연속혈당측정기 사용에 따른 삶의 질을 비교하기 위해 정상 '높은 질'의 연구 2편(Langendam et al., 2012; Szybowska et al., 2012)에 포함된 5개 일차문헌의 연구 결과를 정리하였다. 성인 대상의 CGM과 SMBG의 차이를 살펴본 문헌 3편, SF 삶의 질 도구를 사용한 문헌 2편(JDRF et al., 2008; Hermanides et al., 2011), 당뇨병에 특화된 만족도 조사지를 사용한 문헌 2편(Peyrot et al., 2009; Hermanides et al.,

2011)이었다. 구체적으로 삶의 질(SF-12, SF-36)을 측정한 두 문헌에서는 CGM과 SMBG 그룹의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 환자 만족을 살펴본 Peyrot et al. (2009)의 연구에서는 3개월 후, CGM 그룹이 유의한 높은 만족도, Hermanides et al. (2011)의 연구에서도 6개월 후 CGM 그룹이 만족도가 높았다.

‘높은 질’로 평가된 Langendam et al. (2012)의 연구에서는 유의한 차이를 보이는 두 연구가 모두 연구 시작 전에 인슐린 펌프를 사용하지 않아 이후 인슐린 펌프와 CGM을 함께 사용하였기 때문에 환자 만족도를 상승시키는 요인으로 해석하였다. 이에, 우리 연구도 선행연구(주예일 등., 2018)와 같이 소아청소년과 성인에서 연속혈당측정기 자가혈당측정을 수행하는 것보다 삶의 질을 향상시킬 수 있는 결론을 도출하기에는 근거가 부족한 것으로 평가하였다. 단, 최근에 평가한 제1형 당뇨병 성인에서의 삶의 질을 평가한 DIAMOND 연구(2017년)에서는 당뇨병에 대한 저혈당 관련 신뢰도가 유의하게 증가하고 스트레스 감소와 웰빙, 건강상태, 저혈당 공포 등의 개선. 특히, 수면이나 운전 중 심각한 저혈당 문제로부터 안전에 도움을 준다고 한 바, 추가 연구를 통해 재평가될 필요가 있겠다¹⁴⁾.

본 연구에서 효과성에 포함된 총 11편의 연구들을 종합적으로 판단하여 볼 때, 선행연구(주예일 등., 2018)의 연구결과와 같이 1차 당뇨 성인에서의 연속혈당측정은 자가혈당측정을 수행하는 것과 동등 이상의 임상적 안전성과 유효성을 가진 것으로 볼 수 있다. 다만, 지속적인 측정을 위해 연속혈당측정기의 센서를 피부에 부착함으로써 발생할 수 있는 피부 부작용에 대하여 고려해야하며, 유효성과 관련하여 당화혈색소(HbA1c) 감소효과는 0.1%~0.5% 정도 있다고 할 수 있으나, 저혈당 및 고혈당에 대한 발생정도를 줄여주는 효과, 정상혈당 유지 정도와 치료결과에의 영향, 삶의 질 등은 현존하는 근거를 기반으로 판단하기 어려운 실정인 것으로 결론낼 수 있겠다. 연속혈당측정기의 최근 문헌들을 종합적으로 정리한 논문에서는 CGM이 임상적으로 가치있는 것으로 입증되어 저혈당 및 고혈당, 혈당 변동성 및 삶의 질을 향상시키며, 특히, 당화혈색소(HbA1c) 수치 관리에 도움이 된다고 하였다¹⁵⁾. 특히, 최근 인슐린 주입법에 관계없이 제1형 당뇨병 성인환자에서 RT-CGM이 SMBG에 비

14) William H et al. The Impact of continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Future Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2017;40:736-741.

15) David Rodbard. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic outcomes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2017;19(supplement 3):s25-37.

해 혈당조절(당화혈색소(HbA1c)와 평균 혈당 조절)과 저혈당 발생에 우월한 효과를 보였다는 논문이 발표된 바 있어 CGM의 유효성이 있는 것으로 판단된다¹⁶⁾. 그러나 현존하는 국내 데이터가 없는 상황임으로 국내 데이터를 통한 결과를 확인할 필요가 있을 것으로 사료된다.

연속혈당측정기 관련 비용효과성 평가 문헌은 4편이 최종 선정되었다. 2개 문헌은 미국에서 수행한 논문이었고 1개 문헌은 캐나다, 1개 문헌은 스페인에서 수행한 문헌이었다. 분석관점은 3개는 사회적 관점이었고 1개의 문헌만 지불자 관점이었다. 분석 결과, 사회적 관점으로 수행된 연구 3개 문헌(McQueen et al., 2011; Chaugule et al., 2017; Wan et al., 2018)은 연속혈당측정기는 비용효과적 대안인 것으로, 지불자 관점에서 수행된 1개 연구(Garcia-Lorenzo et al., 2018)에서만 비용효과적 대안이 아닌 것으로 평가되었다. 비용효과적이라고 평가한 3개 문헌의 ICER는 \$45,033(USD), \$33,789(CAD), \$33,459(USD)였고, 비용효과적이지 않은 1개 문헌의 ICER는 €880,229/QALY 이었다.

비용효과적이지 않다고 보고한 스페인 연구(Garcia-Lorenzo et al., 2018)는 Jesus (2019)¹⁷⁾에 의해 최근 문헌을 미포함하고 저혈당 및 케톤산증 등에 의한 응급실 방문 또는 입원 비용을 미고려한 점, 최근 기기 사용을 포함하지 않음 등을 문제점으로 지적된 바 있다. 또한, Jesus et al(2019) 연구에서는 제안한 쟁점에 따라 스페인 연구를 수행한다면, 비용효과적 대안으로 결정될 수 있을 것이라고 제안한 바, 우리나라에서 비용효과성을 판단할 때 한국적 상황을 고려한 정책적 의사결정이 필요할 것으로 사료된다.

추가적으로 몇몇 논문에서는 실시간 연속혈당측정기의 추가적 이득(저혈당 에피소드

16) Jan Soupal et al. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method:3 Years of Follow-Up From the COMISAIR Study. *Diabetes Care* 2019;17:1-7

17) Jesus Moreno-Fernandez. Comments on García-Lorenzo et al. Cost-effectiveness analysis of real-time continuous monitoring glucose compared to selfmonitoring of blood glucose for diabetes mellitus in Spain. *J Eval Clin Pract.* 2019;1-1.

(1) 당화혈색소(HbA1c) 감소효과에 대한 분석에 있어 2017년 2월 이전에 발표된 자료들을 바탕으로 분석함에 따라 최근 연구를 포함한 값을 사용하지 못하였음. 두 연구 모두 제1형 당뇨병 환자에서 당화혈색소(HbA1c) 감소가 현저했기 때문에 그 연구들이 포함된다면 내용이 달라졌을 수도 있었을 것임.

(2) 저혈당이나 케톤산증으로 인한 응급실 방문 또는 입원에 대한 단기적 비용을 고려하지 않았음. DIAMOND와 GOLD연구에서 보였던 추가적인 저혈당에 대한 이득이 포함된다면 efficacy에 대한 평가가 달라질 수도 있을을 제안

(3) 경제적 평가에서 오직 메드트로닉사의 제품만을 가지고 평가했지만 스페인에서는Dexcom사의 G5가 허가되어 있고 DIAMOND 연구에서 비용 효과분석을 시행했을 때 ICER가 98 108\$ (86 247유로) per QALY로 센서를 7일에서 10일정도까지 연장해 사용했을 때를 고려하면 33 459\$ (29 414 유로) 까지 감소할 것이라 하였음.

감소, 라이프 스타일 자가 모니터링 가능, 약리학적 개입과 라이프 스타일 개입 둘 다를 위한 지원 도구로 활용 가능성)¹⁸⁾¹⁹⁾을 설명하고 있다. 구체적으로 Poolsup et al. (2013)과 Langendam et al. (2012)연구에서는 센서 사용량과 혈당조절과의 관련성을 살펴본 결과, 젊은 연령층의 환자보다 성인에서 연속혈당측정기의 혈당관리 효과가 좋게 나타나는 것은 성인이 센서 사용이 많기 때문일 수 있다고 하였다. 구체적으로 Langendam et al. (2012)의 연구에서는 JDRF (2008)연구에서 일주일에 6일 이상 센서를 사용하는 비율이 어린이 50%, 청소년 30%, 성인 83%이었고 센서 일주일 6일 이상 사용하는 경우에 당화혈색소(HbA1c) 평균 0.6% 감소하였다고 한 바 연령의 센서 사용 차이가 연속혈당측정기의 연령별 효과와 관련성이 있다고 언급하였다.

특히, Poolsup et al. (2013)은 나이가 많은 환자가 젊은 환자보다 혈당 조절을 위해 치료 및 생활습관 중재를 조정하려고 지속적으로 모니터링함에 따라 센서 사용이 증가하는 것임에 따라, 소아청소년에서 나온 혈당 조절을 위해서는 부모의 협력이 요구된다고 하였다. 뿐만 아니라, Poolsup et al. (2013)은 연속혈당측정기의 경우, 부모의 보조가 없을 때 혈당 조절이 악화된다는 논문이 보고된 바, 부모와 함께 자녀가 주의 깊게 교육을 받고 수행할 경우 제1형 소아청소년 당뇨에 보다 더 혈당 조절에 유용한 도구가 될 수 있을 것이다 하였다.

이에 최근 논문들에서 저혈당의 효과와 삶의 질 등의 개선, 센서 사용량에 따른 효과 등과 함께 환자 생활습관 중재에 있어서 편익이 있음을 보고하고 있는 바, 정책적으로 환자 중심의 편익을 고려한 의사결정을 수행할 필요가 있을 것이다. 뿐만 아니라 Wojciechowski et al. (2011)의 제안에 따라 현재 연속혈당측정기 기술이 발전하고 있음으로 간헐적 판독 방법이 가능한 기계를 사용함으로써 센서 비용 감소와 장치 착용 불편함 감소가 가능한 형태를 고려하는 환자의 편익을 극대화하는 방향으로 정책적 의사결정이 필요할 것으로 사료된다.

연구의 제한점으로는 정책결정을 위해 짧은 연구기간에 맞추어 수행한 review of systematic reviews이기 때문에 다음과 같은 한계점이 존재하여 해석에 주의를 필요로 한다. 첫 번째는 선행연구(주예일 등., 2018)의 연구와 같이, 연구유형을 체계적 문헌고찰로 제한했기 때문에 1) 각 체계적 문헌고찰에서 선택된 연구들이 서로 1회 이상 중첩되어 있다는 점, 2) 중첩된 연구들이 가지는 통계적 효과가 과대 해석

18) Wojciechowski et al, 2011 : 실시간 연속혈당측정기 사용 저혈당 에피소드 감소에 기여

19) Poolsup et al, 2013 : RT-CGM 은 의사가 CGM 데이터를 기반으로 치료를 조정하는 동시에 환자가 라이프 스타일 개선 등의 중재에 관한 자가 모니터링이 가능 : RT-CGM 은 약리학적 개입과 라이프 스타일 개입 둘 다를 위한 지원 도구로 활용 가능.(이것이 Retro cgm과 차이)

될 수 있으므로 해석에 유의해야 한다는 점, 3) 포함된 일차 연구들에 대한 결과 결합과정을 별도로 수행하여야 한다는 점 등이 주요 한계점으로 볼 수 있다. 그러나, 포함된 일차 연구들은 연구 간의 이질성이 커서 결과를 합성하기 어려웠다. 향후 고혈당, 저혈당(야간 저혈당 포함)을 비롯한 삶의 질, 비용효과성 분석 등을 향후 수행된 일차문헌 등을 토대로 한국인의 특성에 맞는 근거 마련 연구가 수행될 필요가 있겠다.

제 2 부

인슐린펌프 (Insulin pump)

1. 개요

인슐린펌프는 인슐린을 24시간 지속적으로 투여하기 위해 개발된 의료기기로 인체에서 분비되는 인슐린과 거의 흡사한 혈중농도를 유지하여 혈당을 보다 더 정상에 가깝게 조절할 수 있다. 인슐린펌프의 사용은 당뇨병을 가진 모든 사람에게 해당되는 것이 아니라 제1형 당뇨병과 임신성 당뇨병이 주사용 대상자이다(대한당뇨병학회, 2011).

제1형 당뇨병과 같이 인슐린이 거의 분비되지 않는 경우에는 정상적으로 인체에서 인슐린이 분비되는 패턴과 유사하게 인슐린을 공급해 주어야 혈당 조절이 정상에 가깝게 유지될 수 있다. 인슐린펌프는 지속적인 기저인슐린(basal insulin) 주입과 함께 매 식사 시작 전에 식사량과 음식 칼로리 등을 고려한 양의 일회 분량 식사인슐린(bolus insulin)을 주입하여 혈당을 조절하기 때문에 식사량이나 운동량에 따라 유동적으로 식사인슐린 양을 조정할 수 있다는 장점이 있다(대한당뇨병교육간호사회, 2011; 한경아, 2015).

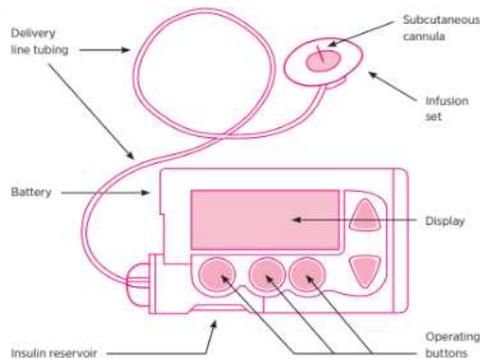


그림 1. 인슐린펌프 구성

(출처: Paldus B, Lee H, O'Neal DN. Insulin pumps in general practice. Available from URL: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber>)

2. 인슐린과 인슐린펌프

2.1. 인슐린

제1형 당뇨병의 기본적인 치료는 인슐린 주입이다. 인슐린펌프에 사용할 수 있는 인슐린은 속효성 인슐린(regular insulin, RI) 또는 초속효성 인슐린(rapid acting insulin)만 가능하므로 인슐린 선택 시 주의가 필요하다. 중간형(NPH) 인슐린은 인슐린 작용 시간 때문에 인슐린펌프에는 사용 할 수 없다.

속효성 인슐린은 주로 정맥주사로 사용되고 인슐린펌프용으로 이용 시에는 효능이 느리고 작용시간이 길어서 초속효성 인슐린으로 대체되고 있다. 초속효성 인슐린으로 인슐린 Lispro, Aspart, Glulisine, Fiasp (fasting acting insulin aspart) 등이 미국 FDA 승인을 받아 국내에서도 판매되고 있다(김성래, 2013). 인슐린의 종류와 효과는 표 1과 같다.

표 1. 인슐린의 종류와 효과

인슐린 종류	상품명	Onset	Peak	Duration	혈당관리 역할
Rapid-Acting	Fast acting aspart (Fiasp)	5-10min	30-90 min	3-5 hours	Rapid-acting insulin covers insulin needs for meals eaten at the same time as the injection. This type of insulin is often used with longer-acting insulin.
	Lispro (Humalog)	15-30min	30-90 min	3-5 hours	
	Aspart (Novolog, Novorapid)	10-20min	40-50 min	3-5 hours	
Short-Acting	Glulisine (Apidra)	20-30min	30-90 min	1-2 1/2 hours	Short-acting insulin covers insulin needs for meals eaten within 30-60 minutes.
	Regular (R) or novolin	30min -1hour	2-5 hours	5-8 hours	
Intermediate-Acting	NPH (N)	1-2 hours	4-12 hours	18-24 hours	Intermediate-acting insulin covers insulin needs for about half the day or overnight. This type of insulin is often combined with a rapid- or short-acting type.
Long-Acting	Insulin glargine (Basaglar, Lantus, Toujeo)	60-90min	No peak time	20-24 hours	Long-acting insulin covers insulin needs for about one full day. This type is often combined, when needed, with rapid- or short-acting insulin.
	Insulin detemir (Levemir)	1-2 hours	6-8 hours	Up to 24 hours	
	Insulin degludec (Tresiba)	30-90min	No peak time	42 hours	
Pre-Mixed ²⁰⁾	Humulin 70/30	30min	2-4 hours	14-24 hours	These products are generally taken two or three times a day before mealtime.
	Novolin 70/30	30min	2-12 hours	Up to 24 hours	
	Novolog 70/30	10-20min	1-4 hours	Up to 24 hours	
	Humulin 50/50	30min	2-5 hours	18-24 hours	

출처: 홈페이지 Webmd, Types of Insulin for Diabetes Treatment Available from URL:
<https://www.webmd.com/diabetes/diabetes-types-insulin#1>

20) Premixed insulins combine specific amounts of intermediate-acting and short-acting insulin in one bottle or insulin pen(The numbers following the brand name indicate the percentage of each type of insulin)

2.2. 인슐린펌프의 치료원리

다회인슐린주사(패널 A)는 식사 전에 초속효성 인슐린 주사와 1일 1~2회 주사하는 지속형 인슐린 주사를 투여한다. 혈당 수치의 큰 변화, 예측할 수 없는 저혈당(야간포함), 새벽에 혈당 수치가 증가(새벽현상), 공복 시 고혈당, 당화혈색소(HbA1c) 수치가 상승하는 등 최선의 노력에도 불구하고 혈당 조절이 미흡한 경우 인슐린펌프 치료를 권장한다. 인슐린펌프치료(패널 B)는 휴대용펌프에서 일반적으로 초속효성 인슐린의 일정하지만 가변적인 기저 주입으로 구성된다. 인슐린 주입 비율은 하루 중 그 시간에 환자의 인슐린 요구량에 근거하여 증가하거나 감소하도록 미리 설정하여 인슐린을 주입 할 수 있다 (Pickup et al., 2012). 인슐린펌프의 치료원리를 도식화하면 그림 2와 같다.

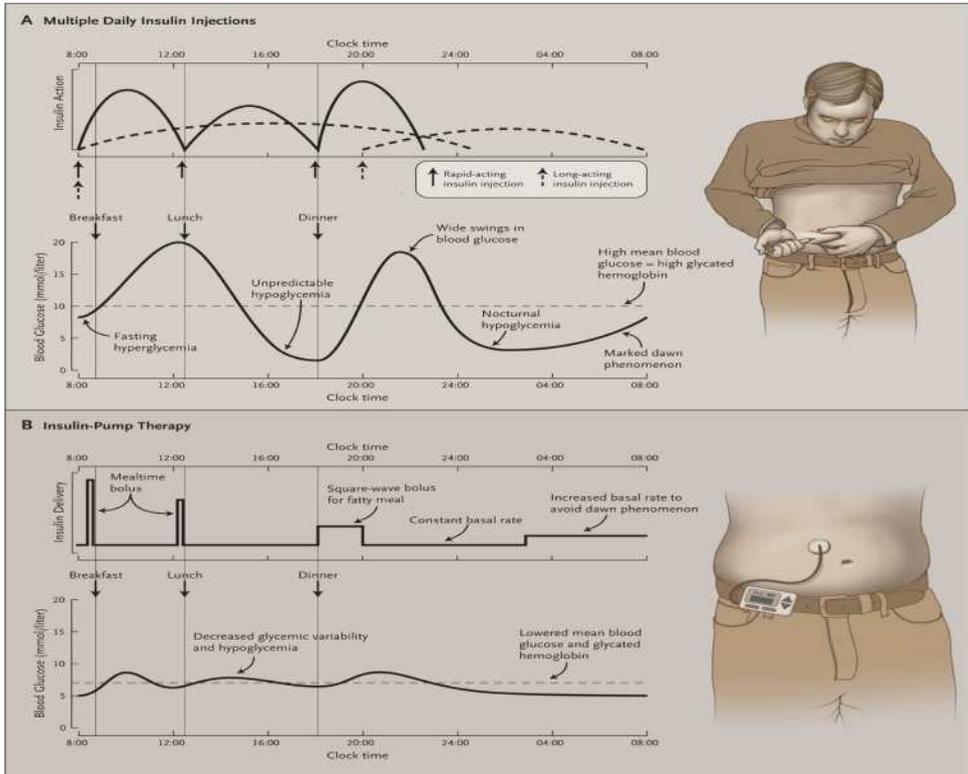


그림 2. 인슐린펌프 치료원리 도식화(Clinical Problems Associated with Multiple Daily Insulin Injections and the Insulin-Pump Solution)

(출처: Pickup J C. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med 2012; 366:p.1618.)

3. 시판제품 현황

국내 식품의약품안전처의 인슐린펌프 관련 허가사항은 표2~표4와 같다.

표 2. 인슐린펌프 허가품목 세부사항 (총 13항목, 취소/취하 제외)

번호	품목 허가번호	제품명/모델명	허가/ 신고일	사용목적	모델 외형
1	제허 18-569호	Pendiq 2.0	2018.8.10.	미량의 인슐린을 체내에 정량 적으로 투입하는 기구	N/A
2	제허 17-959호	EOPatch	2017.12.1 9.	당뇨병 치료를 위해서 체외에 서 자동적으로 인슐린을 주입 해 혈당치를 조절하는 기기	
3	수허 16-264호	MiniMed 640G Insulin Pump	2016.5.11.	당뇨병 치료를 위해서 체외에 서 자동적으로 인슐린을 주입 해 혈당치를 조절하는 기기	
4	제허 15-1336호	EOPatch	2015.8.25.	2번과 동일	N/A
5	제허 12-1187호	SmartPlus	2012.9.17.	미량의 인슐린을 체내에 정량 적으로 투입하는 기구	
6	수허 08-763호	MiniMed Paradigm® Real-Time Insulin Pump	2008.8.11.	미량의 인슐린을 체내에 정량 적으로 투입하는 기구	N/A
7	제허 08-201호	DANA Diabecare R	2008.4.10.	미량의 인슐린을 체내에 정량 적으로 투입, 혈당측정	N/A
8	제허 07-545호	HEALLIFE H-500	2007.10.2.	본 제품은 미량의 인슐린을 체 내에 정량적으로 투입하는데 사용하는 기구이다	N/A
9	제허 07-419호	i-jet	2007.8.1.	당뇨병 환자의 인슐린 주입	N/A
10	제허 06-539호	DANA Diabecare IIS	2006.7.26.	미량의 인슐린을 체내에 정량 적으로 투입하는 기구	N/A
11	수허 05-711호	MiniMed Paradigm®512/712 Insulin Pump (MMT-512,MMT-712)	2005.7.29.	본 제품은 연속적 또는 설정된 값에 따라 변화된 비율로 인슐 린을 주입하여 혈액 내 포도당 을 조절하기 위한 목적으로 만 들어졌다.	N/A
12	제허 05-391호	BEST LIFE-1외 1건	2005.5.11.	미량의 인슐린을 체내에 정량 적으로 투입하는 기구	N/A
13	제허 03-546호	월케어외 1건	2003.6.25.	인체 내 인슐린주입	N/A

N/A, not available

(출처: 식품의약품안전처. 품목 상세 정보 Available url: <https://emed.mfds.go.kr/#!CECAB01F010>)

표 3. 인슐린펌프 허가사항

품목명(한글/영문)	분류번호	등급
체외용인슐린주입기 (Insulin infusion pump)	A79050.01	4

표 4. 인슐린펌프 소모품 현황

구분		판매 단가	사용일수 (1개당)	품목명(분류기호)
인슐린	주사기	1,000원~3,000원	3일	주사기(A54000)
펌프용	주사바늘	2,500원~12,000원	3일	의약품주입기(A79000)

(출처: 보건복지부 보도자료, 2018)

4. 국내외 보험등재 현황

4.1. 국내

최근 인슐린 주사에 사용되는 소모성 재료(이하 “당뇨병 소모성 재료”) 가운데 ①인슐린펌프용 주사기와 ②인슐린펌프용 주사바늘이 보험급여 항목에 포함되었으며 2019년 1월 1일부터 시행 및 적용 되었다(건강보험심사평가원, 2018).

4.2. 국외

보험등재 및 급여방식은 아래 표 5와 같다.

표 5. 인슐린펌프 국외 보험등재 및 급여방식 현황

국가	보험등재 (세부내용 포함)	급여방식
미국	-사 보험에 따라 상이하나, 펌프와 소모품(주사기, 주입세트) 모두 평균적으로 80% 급여, 20% 환자부담 -오바마케어(Obama care, Affordable Care Act) 펌프 50% 급여, 50% 환자 부담 -Medicare(메디케어): 펌프와 소모품에 대해 80% 급여, 20% 환자부담	의사가 처방전에 특정 펌프 제품을 명시, 제조사로부터 제품을 직접 공급받아 환자에게 제공
영국	보험급여 됨(세부내용 없음)	-
호주	-당뇨병 유형에 상관없이 사 보험에 의해 보장됨 -사 보험에 가입할 경제적 능력이 없는 소아 환자의 경우 18세까지 소아당뇨 연구재단(JDRF)의 인슐린펌프 프로그램 하에 보장됨 -제1형 당뇨병의 경우 펌프 소모품은 National Diabetes Services Scheme 하에 보장됨 -제1형 당뇨병의 경우 펌프 소모품에 대해 환자부담 A\$30/월, 제2형 당뇨병의 경우 소모품 전액 환자부담하며 혈당 조절이 경우 사례별로 NDSS에 의해 소모품 급여가 인정되는 경우 있음	내분비내과전문의 또는 당뇨교육전문가가 병원에서 펌프를 주문하여 환자에게 제공
독일	-건강보험(Statutory Health Insurance)에서 90% 급여, 10% 환자 부담 ※ 환자부담은 가계 총수입의 2%를 넘지 않으며, 초과분의 경우 시 환급 -소모품은 90% 급여, 10% 환자부담(최대 €10/월까지)	부담 신청 -
이탈리아	의사가 펌프를 처방한 당뇨병 환자로 사전심사에 의해 사례별로 결정	-
스위스	보험급여 됨(세부내용 없음)	-
일본	70% 급여, 30% 환자부담	병원을 통해 환자에게 펌프 임대

(출처: 김재현 등. 당뇨병 환자 자가관리 건강보험 지원제도 효과 평가 및 개선방안 제안. 국민건강보험공단, 2018.)

II

평가방법

1. 개요

Ovid-MEDLINE에서 간략 검색으로 검색식(exp Diabetes Mellitus, Type 1/or Insulin dependent diabetes.mp.) AND {(insulin pump.mp. or exp insulin infusion systems)or(continuous subcutaneous insulin infusion.mp.)or(insulin infusion devices.mp.)or(artificial pancreas device systems.mp.)}을 통해 확인된 문헌에서(english language and humans) AND (full text and “humans only(remove records about animals)”로 제한을 두고 검색된 초록 459편, Ovid-EMBASE 에서간략 검색으로 검색식(exp insulin dependent diabetes mellitus/ or diabeted mellitus type1.mp.) AND {(insulin pump. mp. or exp insulin pump/or exp infusion pump)or(continuous subcutaneous insulin infusion.mp.)or(insulin infusion devices.mp.)or(exp. artificial pancreas/ or artificial pancreas device systems.mp.)}을 통해 확인된 문헌에서(english language and humans) AND (full text) 로 제한을 두고 검색된 초록 966편 중 중복제거 후 총 720편을 참고하여 평가질문 초안을 마련하였다.

2. PICO-TS

이 평가를 수행하기 위한 핵심질문은 ‘제1형 당뇨병 환자가 인슐린펌프를 활용하여 혈당관리를 하는 것은 다회인슐린주사요법과 비교하여 안전성, 유효성 및 비용효과성이 있는가?’이다. 핵심질문은 아래의 표6과 같이 연구대상자, 중재법, 비교치료법, 결과변수를 선정하였다.

표 6. PICO-TS(인슐린펌프)

구분	세부내용	
Patients (연구대상자)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 제1형(인슐린 의존형) 당뇨병 (소아/청소년, 성인, 임신부) ▪ Type 1 diabetes mellitus (T1DM) ▪ Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) ▪ Juvenile diabetes mellitus 	
Intervention (중재법)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 인슐린펌프 ▪ 체외용인슐린주입기(식약처허가명칭) ▪ Continuous subcutaneous insulin infusion(CSII) ▪ Insulin infusion pump ▪ Insulin infusion systems ▪ Sensor-augmented pump ▪ low glucose suspend 	
Comparator (비교치료법)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 다회인슐린주사요법 ▪ Multiple daily insulin injection(MDI) ▪ Multiple insulin injections(MI) 	
Outcomes (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> - 안전성결과 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 심한 저혈당(severe hypoglycemia) ▪ 심하지 않은 저혈당 (non-severe, minor/moderate hypoglycemia) ▪ 야간(nocturnal) 저혈당 ▪ 당뇨병케톤산증 (Diabetic keto acidosis, DKA) ▪ 고혈당(hyperglycemia) 등 - 유효성결과 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 당화혈색소(HbA1c)(%) ▪ 혈당조절(공복 혈당, 식후 혈당 등) - 기타 결과 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 교육관련 결과 ▪ 삶의 질(QoL, quality of life) ▪ 인슐린 필요량 변화(하루) 등 ▪ 부작용(주사부위 자극, 피부문제 등) 	<ul style="list-style-type: none"> - 비용효과성 결과 <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICER (Incremental cost-effectiveness ratio) ▪ QALY (Quality-adjusted life year) ▪ DALY (Disability-adjusted life year) - 기타 결과 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 교육관련 결과
Time (추적기간)	최소 3개월(12주) 이상	
Study type (연구유형)	<ul style="list-style-type: none"> - 안전성·유효성 분석용 ▪ 체계적 문헌고찰(SR)로 제한 (메타분석 포함) 	<ul style="list-style-type: none"> - 비용효과성 분석용 ▪ 체계적 문헌고찰(SR)(메타분석 포함) ▪ 무작위배정 임상시험 (RCT) ▪ 비무작위연구(비무작위임상시험, 코호트연구, 환자-대조군 연구)

3. 문헌검색

문헌검색은 현재 가용할 수 있는 데이터베이스의 범위 내에서 국내와 국외로 나누어 수행한다. 또한, 전문가와의 논의를 통해 국내외 문헌에서 인용한 참고문헌을 검토하고 필요한 경우 수기검색을 수행한다. 사용된 데이터베이스는 다음과 같으며 각 데이터베이스의 검색 내역은 부록 2. 문헌검색 전략에 자세히 기술하였다.

3.1. 문헌검색데이터베이스

가. 국내

국내 문헌은 아래에 기술된 5개의 문헌검색 데이터베이스로 검색하였다. 일차 검색일은 2019년 5월 8일~22일이었으며, 이후 데이터베이스별 특성을 파악하여 사용할 검색어를 확정하여 2019년 7월 15일 최종 검색을 완료하였다.

표 7. 국내 문헌검색 데이터베이스

DB 명	web 주소
코리아메드	http://www.koreamed.org
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com
한국과학기술정보연구원(NDSL)	http://www.ndsl.kr
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr

나. 국외

국외 문헌은 Ovid-Medline, EMBASE, Cochrane Library를 이용하였다. 검색어 선정 및 문헌검색 전략을 구축하기 위한 일차 검색은 2019년 5월 8일~22일에 시행하였다. 이후 소위원회에서 심의된 검색어를 토대로 2019년 7월 10일 최종 검색을 완료하였다. 검색에 활용한 데이터베이스는 다음과 같다.

표 8. 국외 문헌검색 데이터베이스

DB 명	web 주소
Ovid-Medline	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	http://www.thecochranelibrary.com

3.2. 검색어 및 검색전략

이 기술을 재평가하기 위하여 문헌검색 데이터베이스에서 활용한 검색어는 아래의 표9와 같다. 국내 및 국외 데이터베이스의 특성에 따라 사용한 검색어와 제한된 기능에 대해서는 국내 및 국외 문헌으로 구분하여 부록. 문헌검색현황에 자세히 기술할 예정이다.

표 9. 데이터베이스 활용 검색어

구분	검색어
Patients	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 제1형(인슐린 의존형) 당뇨병(병) (소아, 청소년, 성인, 임신부) ▪ Type 1 diabetes mellitus (T1DM) ▪ Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) ▪ Juvenile diabetes mellitus
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 인슐린펌프 ▪ 인슐린자동주입기 ▪ 체외용인슐린주입기(식약처허가명칭) ▪ Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) ▪ Insulin infusion pump ▪ Insulin infusion devices ▪ Insulin infusion systems ▪ Insulin patch pump therapy ▪ Sensor-augmented pump ▪ Closed loop systems ▪ Low glucose suspend

가. 국내

국내 문헌검색 데이터베이스는 검색기능이 논문의 제목, 발행처나 주제어 등으로 간단하여 연구문제에 맞는 문헌을 검색하는데 어려움이 있었다. 따라서 민감하지 못한 검색어 사용으로 필요한 문헌이 검색되지 않는 문제를 방지하기 위해 주 대상 환자와 중재법인 ‘제1형 당뇨병’와 ‘인슐린펌프’에 초점을 맞추어 광범위하게 실시하고, 이후 검색된 범위 내에서 불필요한 문헌을 수작업으로 제외하였다. 각 데이터베이스별 사용된 검색어와 검색된 문헌 수는 부록에 자세히 기술하였다.

나. 국외

국외 데이터베이스는 검색어를 다양하게 사용할 수 있기 때문에 각 데이터베이스별 특성에 따라 핵심질문의 세부 내용을 고려하여 검색어를 선정하였으며, 검색어 선정은 MeSH 용어와 각 데이터베이스의 색인 구조 특성을 고려하여 선정하였다. 부록에 데이터베이스에 따라 핵심질문의 세부 내용을 중심으로 검색한 자료를 기술하였다.

3.3. 검색기간

본 연구에서 제1형 당뇨병환자의 인슐린펌프 사용 연구에 대한 검색기간은 제한을 두지 않았다.

3.4. 출판 형태

문헌은 출판여부와 상관없이 회색문헌을 포함하여 검색하되 회색문헌은 보완자료를 참고하였고, 선택문헌의 출판형태는 소위원회 논의를 거쳐 각 학술지의 심의기준에 따라 동료심사를 거쳐 공식적으로 게재된 경우만 포함하였다.

3.5. 연구 유형

인슐린펌프의 평가목적은 이 기술의 안전성과 유효성, 비용효과성을 재평가하는 것으로, 연구유형은 호주 국립보건의료연구위원회의 권고(National Health and Medical Research Council (NHMRC), 1999)를 고려하여 안전성·유효성 분석용은 체계적 문헌고찰만 포함하였고, 비용효과성 분석용은 체계적 문헌고찰, 무작위 임상시험, 코호트연구, 환자-대조군 연구까지 포함하였다. 이 평가를 위한 문헌으로 선택되지 않았으나 학술지 등에 게재된 문헌 중 의학종설, 사설 및 초록 등은 평가배경에 대한 근거로 활용하기로 하였다.

3.6. 언어의 제한

문헌을 검색하는 과정에서는 언어를 제한하지 않았다. 비록 영어권이 아닌 나라의 학술지라도 영어로 쓰여지기도 하며, 또한 평가 자체에는 포함하지 않으나 다소 번거롭더라도 이 기술에 대한 국가별 관심도나 평가배경 등에 활용할 수 있는 문헌들을 전반적으로 포함하기 위함이었다. 이후 검색된 논문을 선택하는 과정에서 대부분의 연구가 영어로 출판된 현실을 고려하여 한국어나 영어로 기술된 문헌을 포함하였다.

선택기준에는 적합하나 단지 언어적 제한에 의해 해당 문헌을 배제할 경우, 학술지를 중심으로 판단하게 되면 학술지에 주로 사용하는 언어와 달리(예를 들어, 해당 학술지는 독일어로 되어있을지라도) 어떤 문헌은 영어로 출판되는 경우가 있어 오류를 범할 수 있는 바, 검색된 데이터베이스별로 각각의 문헌을 일일이 찾아 원문에 사용된 언어를 확인하고 적용하였다.

4. 문헌선정

4.1. 문헌선택 및 배제기준

문헌선택 및 배제기준은 다음과 같다. 문헌의 선택기준은 제1형 당뇨병 환자 또는 인슐린 의존형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구, 인슐린펌프를 사용하여 인슐린 주입치료를 실시한 연구, 인슐린펌프 사용과 다회인슐린주사요법을 비교한 연구, 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구, 기기사용 또는 혈당관리 관련 안전성, 유효성 및 비용효과성에 대해 평가한 연구로 하였다. 배제기준은 제1형 당뇨병 환자 또는 인슐린 의존형 당뇨병 환자를 대상으로 하지 않은 연구, 인슐린펌프를 사용하여 인슐린 주입치료를 수행하지 않은 연구, 다회인슐린주사요법과 비교하지 않은 연구, 체계적 문헌고찰이 아닌 연구(안전성·유효성 분석용), 체계적 문헌고찰, 무작위 임상시험연구, 비무작위연구(비무작위 임상시험, 코호트, 환자-대조군 연구) 형태가 아닌 연구(비용효과성 분석용), 경제성 평가결과가 하나 이상 보고되지 않은 연구(비용효과성 분석용), 원저(original article)가 아닌 연구(reviews, editorial, conference abstract, letter and etc.), 국문이나 영문으로 출판되지 않은 연구, 회색문헌, 동물실험(non-human) 및 전임상시험 연구로 하였다.

표 10. 문헌선택 및 배제기준

구분	내용
선택기준	제1형 당뇨병 환자 또는 인슐린 의존형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구 인슐린펌프를 이용하여 인슐린 주입치료를 실시한 연구 인슐린펌프치료와 다회인슐린주사요법 치료를 비교한 연구 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구
배제기준	제1형 당뇨병 환자 또는 인슐린 의존형 당뇨병 환자를 대상으로 하지 않은 연구 인슐린펌프를 이용하여 인슐린 주입치료를 실시하지 않은 연구 다회인슐린주사요법과 비교하지 않은 연구 체계적 문헌고찰이 아닌 연구(안전성·유효성 분석용에 국한) 체계적 문헌고찰, 무작위 임상시험연구, 비무작위연구(비무작위 임상시험, 코호트, 환자-대조군 연구) 형태가 아닌 연구(비용효과성 분석용에 국한) 경제성 평가결과가 하나 이상 보고되지 않은 연구(비용효과성 분석용에 국한) 원저(original article)가 아닌 연구(reviews, editorial, conference abstract, letter and opinion pieces, etc.) 국문이나 영문으로 출판되지 않은 연구 회색문헌 동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구 중복문헌

4.2. 문헌선정

문헌선택은 두 가지 방법으로 구분하여 실시하였다. 문헌 선택과정은 최종 문헌검색이 완료된 일자로부터 최종자료를 추출할 때까지 반복적으로 실시하였다.

가. 중복 검색된 문헌

문헌선택의 첫 번째 과정은 국내 및 국외 문헌검색 데이터베이스에서 검색된 문헌의 중복여부를 배제하는 것이다. 데이터베이스별로 소장하고 있는 문헌들이 중복되며, 경우에 따라 동일한 데이터베이스 내에서도 중복 문헌이 검색된다.

국내 문헌검색 데이터베이스는 검색결과를 모아 수기로 중복문헌을 배제하였다. 국외 데이터베이스는 서지관리 프로그램(ENDNOTE)의 기능을 이용하여 중복문헌을 배제하고, 일부는 수작업을 통해 중복문헌을 배제하였다.

나. 문헌선택기준에 따른 문헌선정 과정

두 번째 과정으로 문헌선택기준에 따라 문헌을 선정한다. 문헌선택기준에 의한 문헌선정은 중복문헌을 배제한 후 실시하였다. 1차적으로 제목과 초록을 중심으로 2명의 평가자가 독립적으로 문헌선정을 실시하였다. 제목과 초록을 중심으로 1차 과정을 실시하는 것은 현실적으로 전문(full-text)을 모두 검토하기 어렵고 많은 시간이 소모되기 때문이다. 제목과 초록만으로 문헌 선택을 결정하기 어려운 경우, 웹사이트를 통해 문헌정보를 얻거나 전문을 찾아 검토하였다. 웹사이트를 통해 문헌의 전문을 얻기 어려운 것은 전문을 찾을 때까지 결정을 보류한다.

2차 문헌선택은 초록과 원문을 중심으로 2명의 평가자가 독립적으로 문헌선택 기준에 따라 실시하였다.

5. 비뚤림위험 평가

비뚤림위험 평가도구는 문헌의 연구 설계에 따라 적합한 도구를 활용하였다. 체계적 문헌고찰의 경우 AMSTAR (Assessment of multiple systematic review), 무작위 임상연구는 Cochrane의 Risk of Bias(RoB), 비무작위 임상연구 및 코호트 연구, 환자대조군 연구는 Risk of Bias for Non-randomized Studies를 활용하였다.

AMSTAR는 WHO나 AHRQ, Canadian Optimal Medication Prescribing and

Utilization Service (COMPUS)에서 선호하는 질평가 도구이다. 총 11개 질문으로 되어 있으며 ‘예’, ‘아니오’, ‘대답할 수 없음’, ‘적용할 수 없음(not applicable)’으로 평가하는 체크리스트 방식의 도구이다. CoChrane의 RoB 도구는 총 7개의 문항으로 구성되어 있다. 각 문항에 대하여 비뚤림 위험 낮음/불확실/높음으로 평가한다. 비무작위 연구의 비뚤림 위험 평가는 RoBANS를 사용한다. 총 8개 문항으로 문헌의 질을 평가하고, RoB와 유사하게 각 문항에 대하여 비뚤림 위험을 낮음/불확실/높음으로 평가한다. 연구유형별 비뚤림 위험 평가 도구는 부록에 그 내용을 제시하였다.

최종 선정된 문헌의 비뚤림 위험 평가 수행은 2명의 평가자가 독립적으로 시행하였다. 두 명의 평가자가 평가결과에 대한 이견이 있는 경우 논의를 통해 평가결과를 합의하고 소위원회에서의 논의를 통해 결과를 도출하였다.

표 11. 비뚤림위험 평가 도구(RCT, non-RCT 문헌용)

비뚤림 유형	Cochrane RoB 평가항목(RCT)	RoBANS 평가항목	평가결과
선택 비뚤림 (Selection bias)	무작위배정 순서생성(Sequence generation)	대상군 비교가능성 대상군 선정	낮음/ 불확실/ 높음
	배정은폐(Allocation concealment)	교란변수	
실행비뚤림 (Performance bias)	눈가림 수행(Blinding of participants, personnel)	노출 측정	
결과확인비뚤림 (Detection bias)	결과 평가에 대한 눈가림 수행(Blinding of outcome assessment)	평가자의 눈가림 결과 평가에 대한 눈가림	
탈락 비뚤림 (Attrition bias)	불완전한 결과자료(Incomplete outcome data)	불완전한 결과자료	
보고 비뚤림 (Reporting bias)	선택적 결과보고(Selective outcome reporting)	선택적 결과보고	
기타 비뚤림(Other bias)	기타 잠재적 비뚤림(Other bias): 병용치료법, Industrial funding source		
RCT, randomized controlled trial			

6. 자료추출

평가에 포함된 문헌들의 자료 추출은 필요한 모든 자료를 빠짐없이 추출하기 위하여 우선 기본서식을 작성하여 시범적으로 수행한다. 두 명의 평가자가 미리 정해놓은 자료 추출 양식을 활용하여 각각 독립적으로 자료를 추출하였고, 이후 실무 회의를 통해 나타나는 문제점을 토의하고 재차 자료 추출 과정을 수행하였다. 주요 자료추출 내용은 기본 사항, 대상자 특성, 중재 특성, 비교중재 특성, 주요 결과, 결론, 연구비 출처로 하였다.

표 12. 인슐린펌프 자료추출 항목

추출항목	내용
연구설계	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 연구국가 ▪ 연구대상자(세 그룹 분류: 소아/청소년, 성인, 임신부) ▪ 연구목적 ▪ 연구기관
연구대상 및 방법	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 문헌검색 결과 ▪ PICO ▪ 선택/배제 기준 ▪ 자료추출 방법 ▪ 비둘림 위험평가 ▪ 선택 문헌 간 이질성 평가
추적관찰	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 탈락률: %, 명 ▪ 추적관찰기간 ▪ 측정시기
연구결과 (안전성·유효성)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SR에 포함된 문헌 특성 ▪ 안전성 결과 <ul style="list-style-type: none"> · 저혈당(심한/심하지 않은/경증/ 중등도 포함) · 야간 저혈당 · 당뇨병케톤산증 · 고혈당 · 기타 부작용(인슐린 주사부위 문제, 피부자극 등) · 사망률, 당뇨 만성 합병증 등 ▪ 유효성 결과 <ul style="list-style-type: none"> · 당화혈색소(HbA1c)(%) 변화 · 기타 혈당변화(식전, 식후혈당 등) ▪ 기타 결과 <ul style="list-style-type: none"> · 실습/교육(training/education) 관련 · 삶의 질(QoL) · BMI · 총 인슐린 주입량/Day 등
연구결과 (비용효과성)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 비용효과성 결과 <ul style="list-style-type: none"> · ICER · QALY · DALY
비고(제한점)	
비둘림 위험평가 결과	

BMI, body mass index; *DALY*, disability-adjusted life year; *ICER*, incremental cost-effectiveness; *QALY*, quality-adjusted life year

7. 자료분석 및 합성

연구결과는 양적 분석(quantitative analysis)이 가능한 경우 양적분석(메타분석)을 수행하였으며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

이분형 자료일 경우 상대위험비(relative risk, RR)를 구하며, 연속형 자료일 경우에는 가중 평균차이(weighted mean differences)나 표준화 평균 차이(standardized mean difference)로 분석하여 95% 신뢰구간과 함께 제시하였다. 이분형 자료의 경우 관심사건 환자 수는 멘텔-헨젤 방법(Mantel-Haenszel method)을 사용한 변량효과모형(random effect model)을 사용하였고, 연속형 자료의 경우 각 결과변수의 평균효과와 95% 신뢰구간은 역-분산방법(inverse-variance method)을 사용한 변량효과모형으로 분석하였다.

이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 forest plot을 확인하고 Cochran Q statistic ($P < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 statistic을 사용하였다. I^2 statistic 50% 이상일 경우를 실제로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로 동 연구에서는 이를 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다.

또한, 결과의 특성과 방향에 따라 연구가 출판되거나 출판되지 않는 출판 비뮴림(publication bias)을 그래프를 이용한 방법으로 Funnel plot을 활용하며, Funnel plot의 비대칭성 여부는 낮은 검정력 때문에 포함된 연구들이 적어도 10개 이상인 경우에만 사용될 수 있기 때문에 포함연구 수를 고려하여 수행한다.

통계적 분석은 RevMan5.3을 이용하며 군간 효과차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단한다.

8. 소위원회 운영

인슐린펌프의 안전성, 유효성 및 비용효과성을 평가하기 위한 소위원회 구성은 대한내분비학회, 대한당뇨병학회 및 대한 소아내분비학회의 추천을 받아 당뇨병 치료관련 임상 전문가 3인으로 구성하였다. 소위원회는 모두 3회 개최되었으며(2회 대면, 1회 서면), 위원들은 본 연구의 연구설계 기준인 PICO를 바탕으로 문헌의 선택 또는 배제여부, 자료 추출, 자료 분석 및 합성, 비뮴림위험 평가, 결론 도출 등 모든 평가에 참여하여 자문을 수행하였다. 소위원회 개최 내용은 부록에 별도로 제시하였다.

III

평가결과

1. 문헌선택 개요

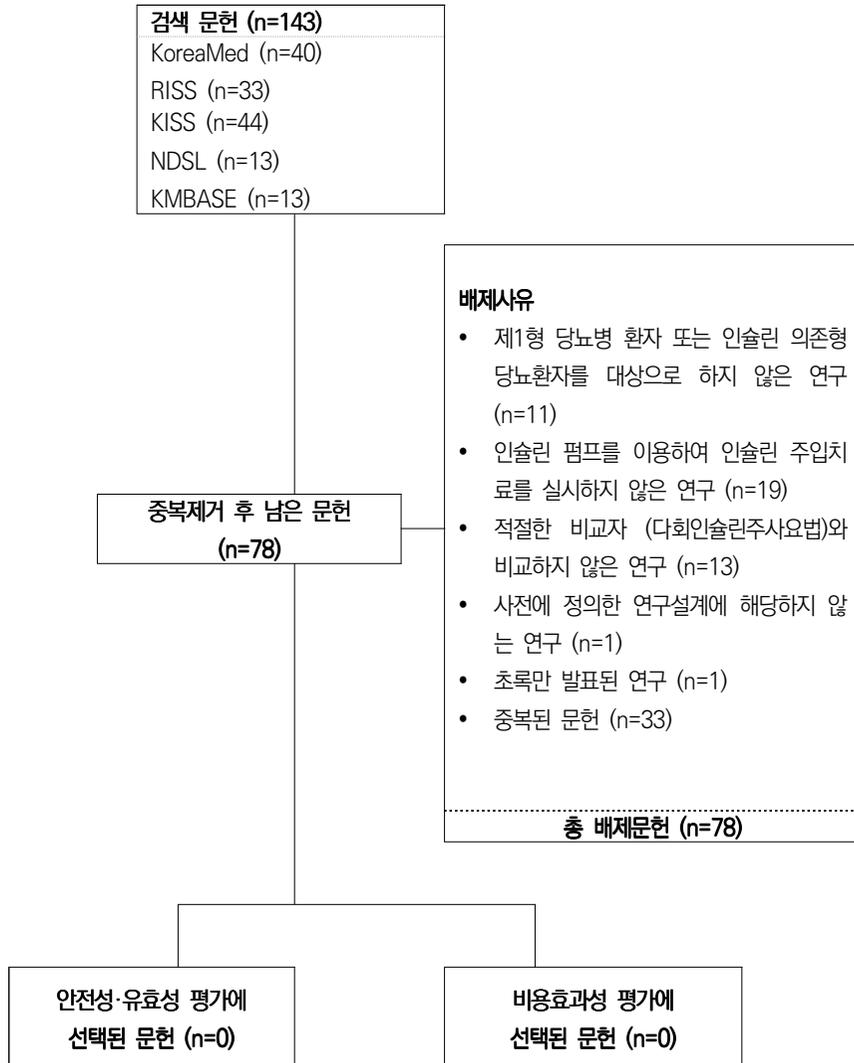


그림 3. 인슐린펌프 국내문헌 선정 흐름도

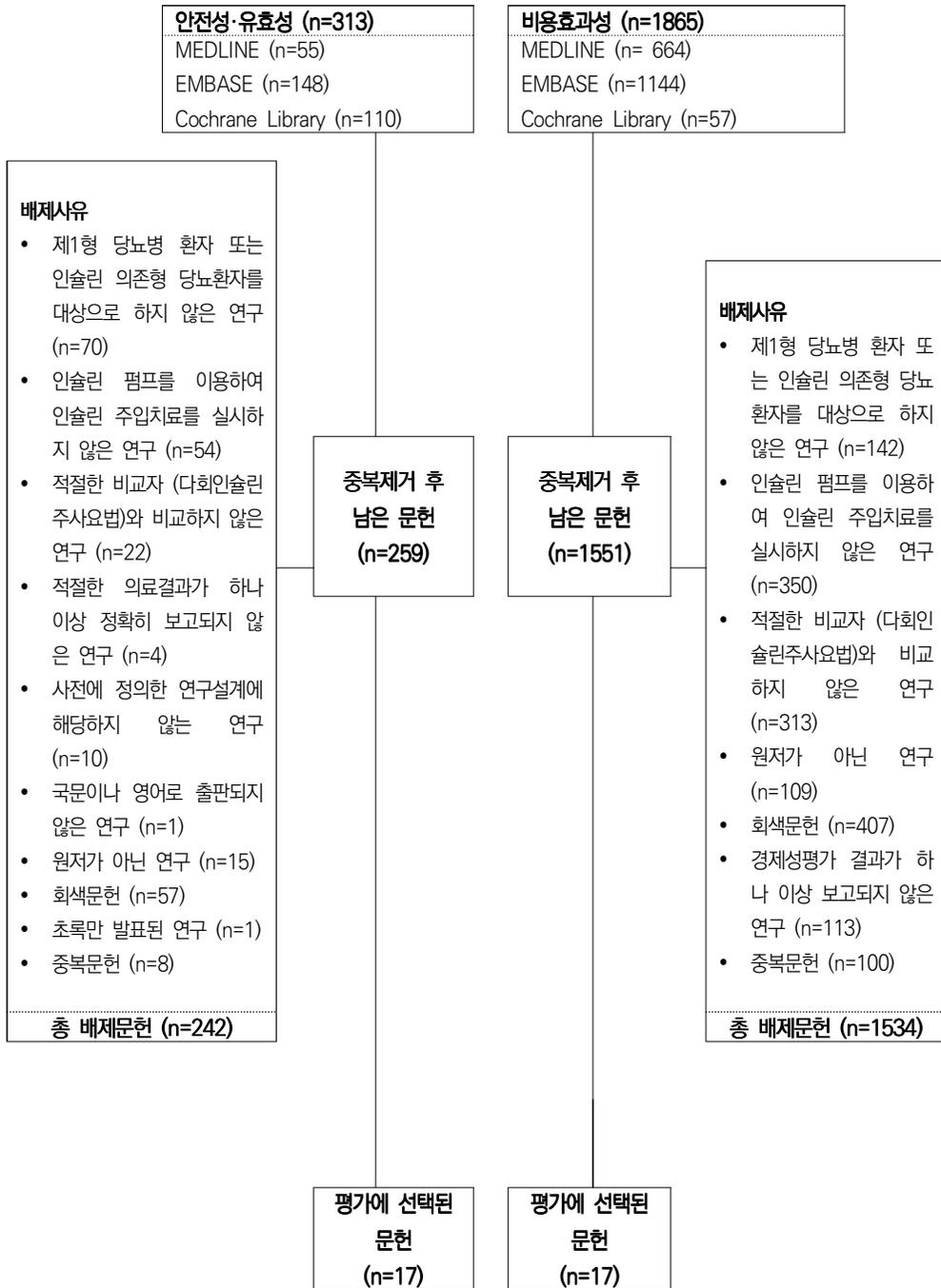


그림 4. 인슐린펌프 국외문헌 선정 흐름도

2. 문헌선택 과정 및 결과

국내외 데이터베이스를 통해 검색된 안전성·유효성 분석용 관련문헌은 총 313편(국내 0편, 국외 313편)이었으며, 이 중 중복 검색문헌(54편)을 제외한 259편을 대상으로 제목, 초록 및 원문을 검토하였다. 선택/배제 기준에 따라 최종적으로 배제된 문헌은 총 242편이었고, 안전성·유효성 분석에 최종 선택된 문헌은 총 17편이었다. 선택된 문헌의 목록은 부록에 별도로 제시하였다. 국내외 데이터베이스를 통해 검색된 비용효과성 분석용 관련문헌은 총 1,865편(국내 0편, 국외 1,865편)이었으며, 이 중 중복 검색문헌(314편)을 제외한 1,551편을 대상으로 제목, 초록 및 원문을 검토하였다. 선택/배제 기준에 따라 최종적으로 배제된 문헌은 총 1,534편이었고, 비용효과성 분석에 최종 선택된 문헌은 총 17편이었다. 선택된 문헌의 목록은 부록에 별도로 제시하였다.

3. 선택문헌 특성

제1형 당뇨병 환자에게 있어 인슐린펌프의 안전성, 유효성, 비용효과성 분석에 최종 선택된 문헌은 총 34편(안전성·유효성용 17편, 비용효과성용 17편)이었다. 안전성, 유효성 분석에 선택된 문헌 17편은 표 6에 PICO-TS(인슐린펌프)에 제시한 연구설계 기준에 따라 모두 체계적 문헌고찰(systematic review, SR) 문헌이었다. 비용효과성 분석에 최종 선택된 문헌은 총 17편으로 SR 4편, RCT 4편, Pilot study 1편, 기타연구 8편(시물레이션 코호트, 가설 코호트 연구 등)이었다.

3.1. 안전성 및 유효성 평가에 선택된 문헌

안전성 및 유효성 분석에 선택된 총 17편의 문헌은 체계적 문헌고찰(SR)로 모두 국외 문헌이었다. 선택된 문헌은 표 13에 자료추출 번호 및 출판연도의 역순 기준으로 제시하였다. 선택문헌을 연구대상자 별로 나누어 보면 소아(6세 이하)만을 대상으로 한 연구는 1편(Churchill et al., 2009), 소아/청소년(21세 이하) 및 성인을 대상으로 한 연구 13편, 제1형 당뇨병 임신부만을 대상으로 한 연구 2편(Rys et al., 2018; Ranasinge et al., 2015), 임신부를 제외한 성인만을 대상으로 한 연구는 1편(Retnakar et al., 2004)이었다. 증재법과 비교법을 살펴보면 16편은 CSII (continuous subcutaneous insulin infusion) vs. MDI (multiple daily injections)를 비교한 연구이고, 단 1편(Yeh et al., 2012)의 문헌만 증재법과 비교법을 세 군(CSII vs. MDI; CGM vs. SMBG; SAP

vs. MDI+SMBG)으로 나누어 분석하였다. 따라서 본 체계적 문헌고찰 연구결과에는 인슐린펌프에 대해 수행한 연구 결과만 부분적으로 추출하여 제시하였다.

표 13. 평가에 선택된 문헌(안전성·유효성 분석용)(17편)

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자	중재법 vs 비교법	비동일위험 평가 결과
1 (#7)	Pala (2019)	이탈리아	소아/청소년(18세미만) 성인(임신부제외)	CSII vs. Traditional injections	5
2 (#21)	Rys (2018)	폴란드	임신부(IDDM)	CSII vs. MDI	6
3 (#23)	Qin (2018)	중국	18세 이하 소아	CSII vs. MDI	8
4 (#80)	Benkhadra (2017)	미국	소아(children) 성인(임신부 제외)	CSII vs. MDI	7
5 (#114)	Ranasinge (2015)	미국	임신부(IDDM)	CSII vs. MDI	6
6 (#164)	Yeh (2012)	미국	소아/청소년, 성인	① CSII vs. MDI ② CGM vs. SMBG ③ SAP vs. MDI+SMBG	4
7 (#195)	Monami (2010)	이탈리아	소아/청소년, 성인(임신부 제외)	CSII(with analogs) vs. MDI	4
8 (#196)	Misso (2010)	호주	소아/청소년 성인, 임신부	CSII vs. MI (multiple insulin injection(3회 이상/day))	9
9 (#200)	Cummins (2010)	영국	소아(children)/청소년 성인, 임신부	CSII vs. MDI	4
10 (#202)	Pankows (2009)	폴란드	소아(children)/청소년	CSII vs. MDI	6
11 (#208)	Fatourechi (2009)	미국	소아/청소년, 성인	CSII vs. MDI	5
12 (#209)	Churchill (2009)	미국	소아(6세 이하)	CSII vs. MDI	6
13 (#213)	Pickup (2008)	영국	소아/청소년 성인(임신부 제외)	CSII vs. MDI	6
14 (#214)	Jeitler (2008)	오스트리아	소아/청소년 성인(임신부 제외)	CSII vs. MDI	8
15 (#230)	Nahata (2006)	미국	소아/청소년(21세 이하)	CSII vs. MDI	3
16 (#240)	Retnakar (2004)	캐나다	성인(임신부 제외)	CSII vs. MDI	5
17 (#252)	Pickup (2002)	영국	소아/청소년 성인(임신부 제외)	CSII vs. MDI	8

CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; IDDM, insulin dependent diabetes mellitus; MDI, multiple daily injections; SAP, sensor-augmented pump, SMBG, self-monitoring blood glucose;

표 14. 각 문헌별 연구결과 내용(안전성·유효성 분석용)

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	연구대상자	연구결과			
			안전성	유효성	교육관련	기타
1 (#7)	Pala (2019)	소아/청소년 (18세미만) 성인(임신부 제외)	심한 저혈당 DKA	HbA1c	NR	NR
2 (#21)	Rys (2018)	임신부(IDDM)	심한 저혈당 DKA	HbA1c	NR	인슐린 용량 당뇨병 만성 합병증, 모성측 관련 태아측 관련
3 (#23)	Qin (2018)	18세 이하 소아(children)	심한 저혈당 DKA	HbA1c	NR	하루 총 인슐린주입량
4 (#80)	Benkhadra (2017)	소아(children) 성인 (임신부 제외)	심한 저혈당 야간저혈당 경증 저혈당	HbA1c	NR	NR
5 (#114)	Ranasinge (2015)	임신부(IDDM)	심한 저혈당 DKA	HbA1c	NR	모성측 관련 태아측 관련
6 (#164)	Yeh (2012)	소아/청소년 성인	심한 저혈당 고혈당	HbA1c	2개 문헌 교육내용제시	QoL
7 (#195)	Monami (2010)	소아/청소년 성인 (임신부 제외)	심한 저혈당	HbA1c	NR	BMI 총인슐린주입량
8 (#196)	Misso (2010)	소아/청소년 성인, 임신부	심한 저혈당 심하지 않은 저혈당	HbA1c	NR	QoL
9 (#200)	Cummins (2010)	소아(children)/ 청소년 성인, 임신부	심한 저혈당	HbA1c	NR	QoL 인슐린 주입량
10 (#202)	Pankows (2009)	소아(children)/ 청소년	심한 저혈당	HbA1c	NR	QoL 인슐린 주입량
11 (#208)	Fatourech (2009)	소아/청소년 성인	심한 저혈당 야간저혈당 경증 저혈당	HbA1c	교육내용제시	NR
12 (#209)	Churchill (2009)	소아(6세 이하)	저혈당	HbA1c	2개 문헌 교육내용제시	QoL
13 (#213)	Pickup (2008)	소아/청소년 성인 (임신부제외)	심한 저혈당	HbA1c	NR	NR
14 (#214)	Jeitler (2008)	소아 /청소년 성인(임신부 제외)	<u>Mortality</u> 주사부위 이상반응 심한 저혈당 경증/중등도 저혈당	HbA1c	NR	인슐린 필요량
15 (#230)	Nahata (2006)	소아/청소년 (21세 이하)	심한 저혈당 DKA	HbA1c	교육내용제시	QoL, 인슐린주입량 체중변화, 심리적 결과, 인슐린 종류

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	연구대상자	연구결과			
			안전성	유효성	교육관련	기타
16 (#240)	Retnakar (2004)	성인 (임신부 제외)	심한 저혈당 DKA	HbA1c	NR	총 인슐린 주입량, 인슐린 종류
17 (#252)	Pickup (2002)	소아/청소년 성인(임신부 제외)	NR	HbA1c 혈당관리	NR	총인슐린주입량 인슐린 종류, 펌프 종류

DKA, diabetic ketoacidosis; *IDDM*, insulin dependent diabetes mellitus; *NR*, not reported; *QoL*, quality of life;

3.2. 비용효과성 평가에 선택된 문헌

비용효과성 분석용에 선택된 총 17편의 문헌은 모두 국외 문헌으로, 연구 유형을 살펴 보면 체계적 문헌고찰(SR) 4편, 무작위배정 임상연구(RCT) 4편, 파일럿 연구 1편, 기타 연구(시뮬레이션 또는 가설연구 등) 8편이었다. 총 17편의 연구 중 HTA 보고서는 5편으로 확인되었다. HTA 보고서 가운데 Cummins et al. (2010)의 연구는 이전 Colquitt et al. (2004)의 연구에 대한 업데이트된 보고서로 확인되었고, Colquitt et al. (2004)의 연구결과에는 비용효과성에 대한 연구결과가 제시되어 있지 않아 자료추출을 수행하지 않았다. 하지만 당뇨병 교육과 관련된 비용은 제시하고 있어 Cummins et al. (2010) 연구의 자료추출 결과에 함께 제시하였다. 최종 선택된 17편의 문헌은 표 15에 자료추출 번호 및 출판연도의 역순 기준으로 제시하였다.

선택문헌을 연구대상자 별로 나누어 보면 소아(6세 이하)만을 대상으로 한 연구는 1편(Charles et al., 2009), 소아/청소년(21세 이하)을 대상으로 한 연구 3편(Blair et al., 2019; Kamble et al., 2012; Roze et al., 2005) 소아/청소년 및 성인(임신부 제외)을 대상으로 한 연구 6편, 성인(임신부 제외)만을 대상으로 한 연구 3편, 제1형 당뇨병 임신부만을 대상으로 한 연구 1편(Heller et al., 2017), 소아/청소년, 성인 및 임신부를 대상으로 한 연구 2편(Roze et al., 2015; Petkova et al., 2013), 임신부를 제외한 성인만을 대상으로 한 연구는 1편(Colquitt et al., 2004)이었다. Colquitt et al. (2004)의 문헌은 HTA 보고서로 Cummins et al. (2010)의 문헌의 업데이트 전 문헌으로 비용효과성 평가에 대한 결과는 제시하지 않아 본 체계적 문헌고찰 연구에서는 결과추출을 시행하지 않았다.

선택 문헌의 증재법과 비교법을 살펴보면 총 17편 중 13편은 CSII (continuous subcutaneous insulin infusion) vs. MDI (multiple daily injections)를 비교한 연구

이고, 1편(Wan et al., 2018)은 CSII+CGM vs. MDI+CGM 연구이고, Gomez et al. (2016)연구는 Integrated pump/CGM vs. MDI, Kamble et al. (2012) 연구는 SPA vs. MDI 연구, Riemsma et al. (2016)의 연구는 중재법과 비교법을 세 군(CSII vs. MDI; CGM vs. SMBG; SAP vs. MDI+SMBG)으로 나누어 분석하였다. 따라서 본 체계적 문헌고찰 연구결과에는 인슐린펌프에 대해 수행한 연구 결과만 부분적으로 추출하여 제시하였다.

표 15. 평가에 선택된 문헌(비용효과성 분석용)(17편)

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자	중재법 vs 비교법	비돌림 위험평가 결과
1 (#46)	Blair (2019)	영국	소아/청소년 (7M~15세)	CSII vs. MDI	Low
2 (#66)	Wan (2018)	영국	성인	CSII+CGM vs. MDI+CGM	Low
3 (#106)	Pollard (2018)	영국	성인	CSII+DAFNE vs. MDI+DAFNE	NA
4 (#205)	Blair (2018)	UK	소아(children) 성인(임신부 제외)	중재법: CSII, MDI 비교법 없음	Low
5 (#315)	Heller (2017)	UK	임신부(IDDM)	중재법: CSII, MDI 비교법 없음	Low
6 (#425)	Riemsma (2016)	UK	소아/청소년 성인	① CSII vs. MDI ② CGM vs. SMBG ③ SAP vs. MDI+SMBG	5 (Mod)
7 (#483)	Gomez (2016)	Colombia	소아/청소년 성인(임신부 제외)	Integrated pump/CGM vs. MDI	NA
8 (#579)	Roze (2015)	UK	소아/청소년 성인, 임신부	CSII vs. MI (multiple insulin injection(3회 이상/day))	4 (Mod)
9 (#840)	Petkova (2013)	Bulgaria	소아(children)/ 청소년 성인, 임신부	CSII vs. Insulin analogue therapy(주입회수/하루 제시 안 함)	Low
10 (#957)	Kamble (2012)	USA	소아(children)/ 청소년	SAP vs. MDI	NA
11 (#1102)	Cummins (2010)	UK	소아/청소년 성인	CSII vs. MDI	6 (Mod)
12 (#114)	Charles ^① (2009)	Canada	소아(6세 이하)	CSII vs. MDI	NA
13 (#1115)	Charles ^② (2009)	USA	소아/청소년 성인(임신부 제외)	CSII vs. MDI	NA
14 (#1217)	Cohen (2007)	Australia	소아 /청소년 성인(임신부 제외)	CSII vs. MDI	NA

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자	중재법 vs 비교법	비뿔림 위험평가 결과
15 (#1273)	Roze (2005)	UK	소아/청소년(21세 이하)	CSII vs. MDI	NA
16 (#1305)	Colquitt (2004)	UK	성인(임신부 제외)	CSII vs. MDI	NA
17 (#1309)	Scuffham (2003)	UK	소아/청소년 성인(임신부 제외)	CSII vs. MDI	NA

CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; IDDM, insulin dependent diabetes mellitus; MDI, multiple daily injections; NA, not applicable; SAP, sensor-augmented pump, SMBG, self-monitoring blood glucose

4. 안전성 결과

인슐린펌프의 안전성은 심한 저혈당(severe hypoglycemia), 야간 저혈당 (nocturnal hypoglycemia), 당뇨병케톤산증(Diabetic ketoacidosis, DKA)을 주요 결과지표로 평가하였다. 또한 2차적으로 심하지 않은(non-severe), 경증/중등도의(mild/moderate)저혈당, 고혈당(hyperglycemia), 사망과 같은 중대한 이상반응을 포함하여 인슐린펌프관련 이상반응(인슐린 주입부위 문제, 인슐린 기기관련 문제 등) 등 문헌에 보고한 내용이 있으면 포함하여 제시하였다. 심한 저혈당에 대한 결과는 대부분의 연구에서 주요 결과지표로 보고하고 있으며, 총 16개의 문헌에서 결과를 제시하였다. 심한 저혈당을 결과지표로 제시하지 않은 문헌은 1편(Pickup et al., 2002)이었다.

야간 저혈당에 대해 보고한 문헌은 2편(Benkhadadra et al., 2017; Fatourechi et al., 2009)이었다. Benkhadadra et al. (2017)의 연구는 심한 저혈당에 대해서는 CSII와 MDI 간 유의한 차이 없음(RR 0.85; 95% CI, 0.6-1.2)으로 보고하였고, 성인의 경우 (RR 0.88; 95% CI, 0.56-1.37), 소아의 경우(RR 0.80; 95% CI, 0.44-1.45) 로 두 군 간 유의한 차이는 없으므로 보고하였다. 반면 전반적으로 CSII 사용에서 MDI 대비 야간 저혈당 사건 발생이 적게 나타났으므로 보고하였다. Fatourechi et al. (2009)의 연구에서는 RCT 13편에 대해 검토한 결과, 심한 저혈당에 대해서는 CSII 선호도 면, 인슐린 종류별 비교에서 두군 간 유의한 차이는 없었으므로 보고하였다. 또한 야간 저혈당에서도 CSII 선호도, 인슐린 사용, 혈당 조절 면에서 두군 간 유의한 차이는 없었으므로 보고하였다.

심한 저혈당에 대해 보고한 나머지 14편의 연구결과에서도 대부분 두 군간 유의한 차

이는 없다고 보고하였다. Misso et al. (2010)의 연구에서는 MDI 대비 CSII에서 감소하는 것처럼 나타나기는 했으나 이는 SR에 포함하여 검토한 문헌 23편 중 15개 연구에서 보고된 결과이며, 각 연구들이 각기 다른 scale을 이용하였기 때문에 메타분석을 수행하기에 적합하지 않았다고 보고하였다. Churchill et al. (2009)의 연구결과에 따르면 Quasi-experimental 연구인 Weinzimer et al. (2004)의 연구에서는 부모 외에 daytime care를 받는 어린이에서 심한 저혈당 발생의 감소를 나타냈다고 보고하였다 ($p=0.02$). 심한 저혈당 및 야간 저혈당을 포함한 저혈당 관련결과를 보고한 문헌은 표 16에 제시하였다.

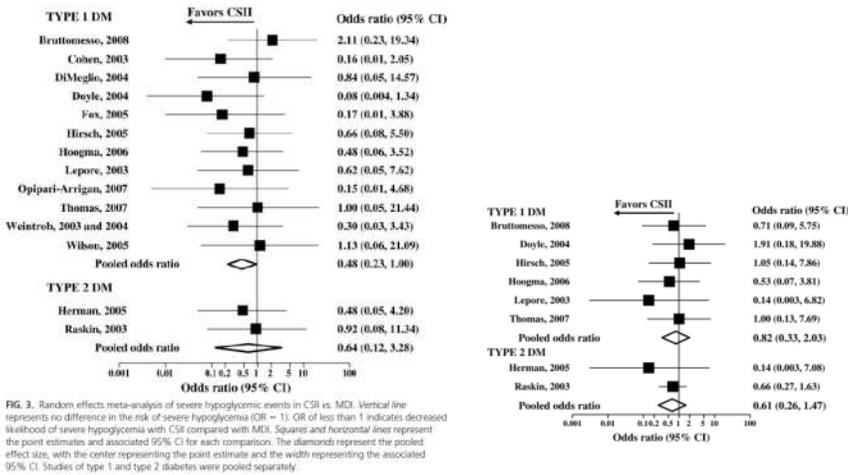


FIG. 3. Random effects meta-analysis of severe hypoglycemic events in CSII vs. MDI. Vertical line represents no difference in the risk of severe hypoglycemia (OR = 1). OR of less than 1 indicates decreased likelihood of severe hypoglycemia with CSII compared with MDI. Squares and horizontal lines represent the point estimates and associated 95% CI for each comparison. The diamonds represent the pooled effect size, with the center representing the point estimate and the width representing the associated 95% CI. Studies of type 1 and type 2 diabetes were pooled separately.

그림 5. 심한 저혈당, 야간 저혈당 두 군간 비교(Fatourechi et al., 2009)

따라서 심한 저혈당 및 야간 저혈당을 포함한 저혈당 발생과 관련해서는 소아/청소년, 성인 모두에서 CSII와 MDI 군 간 유의한 차이가 없음으로 평가되었다.

임신부 대상 문헌 중 Ranasinge et al. (2015)의 연구 결과에 따르면 4개의 문헌에서 결과를 보고하였으며 모성 측(maternal)의 경우 실제로 CSII 군에서 MDI 군 대비 임신 중 심한 저혈당 감소가 유의하게 나타나기는 했으나, 최저 포도당 수치(minimal glucose level)는 두 군이 비슷했다고 제시하였다. 신생아 측(neonatal)의 경우 6개 문헌에서 결과를 보고하였고, 4개의 문헌이 저혈당의 기준을 혈당수치 2.2 mmol/L(40 mg/dL)로 정의하였고 2개 문헌은 규정짓지 않았다고만 제시하였다. 두 군 간의 유의성 결과는 제시되지 않았다.

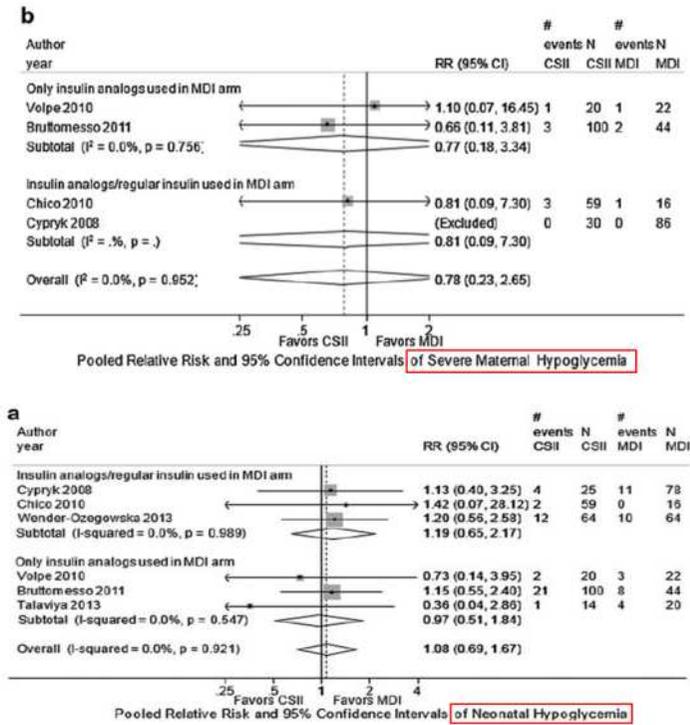


그림 6. 심한 저혈당(모성 측, 상) 및 저혈당(신생아 측, 하) 두 군간 비교(Ranasinghe et al., 2015)

따라서 임신부에 대한 심한 저혈당 및 야간 저혈당을 포함한 저혈당 발생관련 결과는 단 2편에서 제시한 결과만을 가지고는 두 군간 유의성을 판단하기 어려웠지만 유의한 차이는 없는 것으로 보였다.

당뇨병케톤산증(DKA)에 대해 보고한 문헌은 총 6편(Pala et al., 2019; Rys et al., 2018; Qin et al., 2018; Ranasinghe et al., 2015; Nahata et al., 2006; Retnakar et al., 2004)이었으며, 이 중에는 임신부만을 대상으로 한 연구 2편(Rys et al., 2018; Ranasinghe et al., 2015)이 포함되어 있다. Rys et al. (2018)의 연구결과에 따르면 17개 연구(2,087임신)에서 DKA 발생 결과를 제시하였으며 DKA 발생률은 대체로 낮았고, 두 군간 유의한 차이 없이(RR 1.27, 95%CI 0.72, 2.24) 비슷했으므로 보고하였고 메타분석에서 유의한 이질성은 관찰되지 않았다고 제시하였다. Ranasinghe et al. (2015)의 연구결과에 따르면 SR에 포함하여 분석한 코호트 연구 7편 중 1편의 연구에서만 결과를 보고하였으며, CSII 군에서 1건(1.1%) MDI 군에서 2건(4.7%) 발생하였다고만 제시하였다.

따라서 DKA 발생과 관련해서는 소아/청소년, 성인, 임신부 모두에서 CSII와 MDI 군 간 유의한 차이는 없으므로 평가되었다.

이 외에 심하지 않은(non-severe) 저혈당, 경증/중등도(mild/moderate)의 저혈당에 대해 보고한 문헌은 총 4편(Benkhadra et al., 2017; Misso et al., 2010; Fatourehchi et al., 2009; Jeitler et al., 2008) 이었으며, 대부분 MDI 대비 CSII 군에서 유의한 차이는 없었다고 보고하였다. Benkhadra et al. (2017)의 연구에 따르면 분석에 포함한 소아 및 성인대상 RCT 25편 가운데 성인 대상으로 시행한 5개 연구에서 경증 저혈당에 대해서는 두 군간 유의한 차이가 없었음(OR 0.93; 95% CI, 0.633-1.37)으로 제시하였다. Misso et al. (2010)의 연구는 RCT 23편에 대한 SR 문헌으로 17개 연구에서 심하지 않은(non-severe) 저혈당 결과를 보고하였으나, 각기 다른 scale을 이용했기 때문에 메타 분석을 수행하기에 적합하지 않았다고 제시했다. 하지만 중재법(CSII)과 비교법(MDI) 두 군간 유의한 차이는 없었다고 제시하였다.

17편의 문헌 중 고혈당(hyperglycemia)에 대한 결과를 제시한 문헌은 단 1편(Yeh et al. 2012)으로 소아/청소년 및 성인을 대상으로 중재법과 비교법을 세 군(CSII vs. MDI; CGM vs. SMBG; SAP vs. MDI+SMBG)으로 나누어 분석한 SR 이었다. SR에 포함한 연구 중 Bergenstal et al. (2010), Hermanides et al. (2011) 두 개의 연구에서 고혈당 지속시간이 MDI 대비 SAP에서 훨씬 짧았다고 제시하였다($p < 0.001$).

인슐린 주사부위 문제 또는 기타 이상반응 등 인슐린펌프 사용관련 이상반응을 보고한 문헌은 1편(Jeitler et al., 2008)이었으며, 이 연구에서 포함한 23편의 RCT 문헌 중 CSII 군에서 환자 사망을 보고한 문헌은 1편(Nosadini et al., 1988) 이었다. 연구 결과에 따르면 이 사망환자는 사망 2일 전부터 고혈당, 발열 및 케톤뇨가 있었으며 인슐린 양을 증가하여 주입했음에도 불구하고 당수치의 변화가 없었다고 제시하였다. 또한 인슐린 주입부위 관련문제(infusion site problem)를 보고한 문헌은 2편(Hoogma et al., 2006; Schottenfeld-Naor et al., 1985)이었다. Schottenfeld-Naor et al. (1985)의 연구에서 제시한 주입부위 관련 문제의 세부사항을 보면 인슐린주입 카테터 문제(catheter problems), 펌프기 성능관련 문제(pump arrest or dosage errors), 펌프 배터리 문제(battery problems), 인슐린 주사기 위치 어긋남(syringe dislocation) 등이었다. 이외에 기타 이상반응을 보고한 문헌은 2편(Hoogma et al., 2006; Ziegler et al., 1990)이었고 이상반응에 대한 세부 사항은 제시되지 않았다.

표 16. 안전성 관련결과 보고문헌 및 문헌별 연구결과

연번	제1저자 (연도)	연구대상자	안전성 결과(심한저혈당, DKA, 야간저혈당, 경증/중등도 저혈당)
1	Pala (2019)	소아/청소년 (18세미만) 성인(임신부제외)	<ul style="list-style-type: none"> 심한 저혈당(severe hypoglycemia): 전통적 주사법 대비 CSII에서 유의한 감소는 나타나지 않음 당뇨병케톤산증(DKA): CSII 군은 보고된 DKA 발생의 유의한 증가 관련이 있었음 <p>특히, DKA 위험 발생의 증가는 CSII 와 conventional insulin therapy를 비교한 연구에서 유의하게 나타났고, 단지 basal-bolus MDI와 비교한 연구에서는 유의하지 않은 경향만 관찰되었음</p>
2	Rys (2018)	임신부(IDDM)	<ul style="list-style-type: none"> 심한 저혈당(severe hypoglycemia): -18개 연구(3,431임신)에서 결과를 제시하였으며 CSII vs. MDI 두 군간 유의한 차이는 없었음(RR 0.85, 95%CI 0.67, 1.07). - 연구결과들은 매우 동질적이었음(very homogeneous) ($I^2 = 0\%$). 당뇨병케톤산증(DKA): - 17개 연구(2087임신)에서 결과를 제시, DKA 발생률은 낮았으며, 두 군이 비슷했음(RR 1.27, 95%CI 0.72, 2.24). - 메타분석에서 유의한 이질성은 관찰되지 않았음.
3	Qin (2018)	18세 이하 소아(children)	<ul style="list-style-type: none"> 심한 저혈당(severe hypoglycemia): 두 군간 유의한 차이는 없었음. 당뇨병케톤산증(DKA)발생: 두 군간 유의한 차이는 없었음. 심한 저혈당: CSII와 MDI 간 유의한 차이는 없었음. (RR 0.85; 95% CI, 0.6-1.2)
4	Benkhadra (2017)	소아(children) 성인(임신부 제외)	<ul style="list-style-type: none"> -성인의 경우(RR 0.88; 95% CI, 0.56-1.37), 소아의 경우(RR 0.80; 95% CI, 0.44-1.45) 두 군간 유의한 차이는 없었음 야간 저혈당: 전반적으로 CSII 사용은 MDI 대비 야간 저혈당 사건 발생이 더 적게 나타났음. 경증 저혈당: 성인 대상으로 시행한 5개 연구는 경증 저혈당에서 유의한 차이가 없음을 보여줌 (OR 0.93; 95% CI, 0.633-1.37). 저혈당에 소요된 총시간(total time spent in hypoglycemia): 성인 및 소아에서 그리고 전반적으로 두 군간 유의한 차이는 없었음.
5	Ranasinge (2015)	임신부(IDDM)	<ul style="list-style-type: none"> 심한 저혈당(severe hypoglycemia) <ul style="list-style-type: none"> - 모성 측(maternal): 4개의 문헌에서 결과를 보고하였으며, 실제로 CSII에서 임신 중 심한 저혈당 감소가 유의하게 감소하기는 했으나, 최저 포도당 수치(minimal glucose level)는 두 군이 비슷하였음. 저혈당(hypoglycemia): <ul style="list-style-type: none"> - 신생아 측(neonatal): 6개 문헌에서 결과를 보고하였음. - 4개의 문헌이 저혈당을 혈당수치 2.2 mmol/L(40 mg/dL) 로 정의하였고, 2개 문헌은 규정짓지 않았음. 당뇨병성케톤산증(DKA): 1개의 문헌에서 결과를 보고하였으며, 결과는 CSII 군에서 1건(1.1%) MDI 군에서 2건(4.7%)이었음.
6	Yeh (2012)	소아/청소년, 성인	<ul style="list-style-type: none"> 심한 저혈당(severe hypoglycemia): 소아 또는 성인 대상에서 CSII vs. MID 는 유사한 결과를 보였음 당뇨병케톤산증(DKA): 제시되지 않음

연번	제1저자 (연도)	연구대상자	안전성 결과(심한저혈당, DKA, 야간저혈당, 경중/중등도 저혈당)
			<ul style="list-style-type: none"> 고혈당(hyperglycemia): Bergenstal(2010), Hermanides(2011) 두 개의 연구에서 고혈당 지속시간이 MDI 대비 SAP 에서 훨씬 짧았음 ($P < 0.001$)
7	Monami (2010)	소아/청소년, 성인(임신부 제외)	<ul style="list-style-type: none"> 심한 저혈당(severe hypoglycemia) <ul style="list-style-type: none"> - CSII(16명), MDI(21명)에서 최소 1회 이상 심한 저혈당을 경험하였으나 두 군간 유의한 차이는 없었음 (MH-OR* 0.80[0.39;1.63]; $P = 0.53$) * Mantel-Haenszel odds ratio for 95% confidence interval(MH-OR)
8	Misso (2010)	소아/청소년, 성인, 임신부	<ul style="list-style-type: none"> 심한 저혈당(severe hypoglycemia) <ul style="list-style-type: none"> : MI 대비 CSII에서 감소하는 것처럼 나타남. - 15개 연구에서 결과를 보고하였으나, 각기 다른 scale을 이용했기 때문에 메타분석을 수행하기에 적합하지 않았음. 심하지 않은(non-severe) 저혈당 <ul style="list-style-type: none"> : 17개 연구에서 결과를 보고하였으나, 각기 다른 scale을 이용했기 때문에 메타분석을 수행하기에 적합하지 않았음. 하지만 중재군과 비교군 간 유의한 차이는 없었음. 당뇨병케톤산증(DKA): 제시되지 않음.
9	Cummins (2010)	소아(children) 청소년 성인, 임신부	<ul style="list-style-type: none"> 심한 저혈당(severe hypoglycemia): 두 군간 유의한 차이는 없었음. 당뇨병케톤산증(DKA): 1개 문헌(Doyle, 2004)만 결과 보고함. 심하지 않은(non-severe) 저혈당: 제시되지 않음.
10	Pankows (2009)	소아(children) 청소년	<ul style="list-style-type: none"> 심한 저혈당(severe hypoglycemia): Wilson(2005), DiMeglio(2004), Doyle(2004), Weintrob(2003)연구들에서 MDI 에서보다 CSII에서 심한 저혈당의 발생이 줄어듦 (4 vs.10).
11	Fatourech (2009)	소아/청소년, 성인	<ul style="list-style-type: none"> 심한 저혈당(severe hypoglycemia): CSII 선호도 면, 인슐린 종류별 비교에서 연구 군 간의 유의한 차이는 없었음. 야간 저혈당(nocturnal hypoglycemia): CSII 선호도, 인슐린 사용, 혈당 조절 면에서 연구 군 간의 유의한 차이는 없었음.
12	Churchill (2009)	소아(6세 이하)	<ul style="list-style-type: none"> 저혈당(hypoglycemia): 본 연구에서 저혈당 발생 감소는 통계적으로 유의하지 않지만 감소자체는 임상적으로 중요함.
13	Pickup (2008)	소아/청소년, 성인(임신부 제외)	<ul style="list-style-type: none"> 심한 저혈당(severe hypoglycemia): 메타분석에서 심한 저혈당 발생률은 MDI에 비해 CSII에서 현저하게 줄어든 것으로 나타남.
14	Jeitler (2008)	소아 /청소년, 성인(임신부 제외)	<ul style="list-style-type: none"> 심한 저혈당(severe hypoglycemia): 심한 저혈당 발생 비율은 환자당 CSII 군에서 0-0.13, MDI 군에서 0-0.4로 나타남. 경중/중등도(mild/minor symptomatic) 저혈당: DeVries(2002); Hanaire-Broutin(2000);Oslo study(1985-1988); Schottenfeld-Naor(1985); Hoogma(2006) 연구들에서는 CSII군에서

연번	제1저자 (연도)	연구대상자	안전성 결과(심한저혈당, DKA, 야간저혈당, 경중/중등도 저혈당)
			저혈당의 발생률은 0.9~3.1 weekly events/patients, MDI군에서 1.1~3.3 weekly events/patients로 나타남.
15	Nahata (2006)	소아/청소년(21세 이하)	<ul style="list-style-type: none"> 심한 저혈당(severe hypoglycemia): 포함문헌 (RCT 5편) 가운데 MDI대비 CSII에서 50% 적게 발생했다고 보고한 문헌은 1편(Boland(1999)) 이었음.
16	Retnakar (2004)	성인(임신부 제외)	<ul style="list-style-type: none"> 심한 저혈당(severe hypoglycemia): 종합적으로 볼 때, CSII 군에서 2.2 events/week 저혈당이 발생하였으며, MDI 군에서는 2.0 events/week 발생하였음. 저혈당 위험의 차이 (CSII-MDI)는 9.7% 였음. 두 군 간의 저혈당의 통계적 유의성은 없었음. 당뇨병케톤산증(DKA): 전체 연구를 종합하여 볼 때, 각 그룹에서 1건씩의 당뇨병성 케톤산증이 발생하였음.
17	Pickup (2002)	소아/청소년 성인(임신부 제외)	<ul style="list-style-type: none"> 포함문헌 (RCT 12편)에서 심한 저혈당, 야간 저혈당의 두 군간 유의성은 제시되지 않음. △혈당농도(CSII-MDI)만 제시함.

CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; DKA, diabetic ketoacidosis; IDDM, insulin dependent diabetes mellitus; MDI, multiple daily injections

5. 유효성 결과

인슐린펌프의 유효성은 당화혈색소(HbA1c)(%) 수치 변화를 주요 결과지표로 보았으며, 이 외에 혈당수치(blood glucose level), 식전 또는 식후 혈당수치 결과도 문헌에서 보고한 내용은 자료추출 결과에 제시하였으며, 연구대상자 별로 세 그룹(소아/청소년, 성인, 임신부)으로 나누어 결과를 제시하였다.

당화혈색소(HbA1c) 변화량은 선택된 17편 모두에서 주요 결과지표로 보고하였으며, 총 13편의 문헌에서 CSII(중재법) 치료는 MDI(비교법) 대비 당화혈색소(HbA1c) 수치의 감소를 보였다 보고하였다. MDI 대비 CSII 에서의 당화혈색소(HbA1c) 수치변화 비교를 보고하지 않거나, 유의하지 않다고 보고한 문헌은 4편(Nahata et al., 2006; Retnakaran et al., 2004; Rys et al., 2018; Ranasinghe et al., 2015)이었다. 4편 가운데 2편(Rys et al., 2018; Ranasinghe et al., 2015)은 임신부만을 연구대상자로 연구한 문헌으로 임신부의 경우 임신주수에 따른 기간(first, second, third trimester) 별로 차이를 보였다(그림 7).

TABLE 2. DIFFERENCES IN HbA_{1c} BY TRIMESTER IN THE CSII AND MDI ARMS IN WOMEN WITH PREEXISTING TYPE 1 DIABETES

Author, year	Intervention arms (n)	HbA _{1c} (%) first trimester	HbA _{1c} (%) second trimester	HbA _{1c} (%) third trimester	Statistical difference between groups
Volpe et al., 2010 ¹⁸	MDI, 22	7.4	-	6.1	NS
	CSII, 20	6.9	-	6.3	
Cypryk et al., 2008 ¹⁷	MDI, 86	7.8	6.7	6.8	NS
	CSII, 30	7.4	6.5	6.4	
Kernaghan et al., 2008 ¹⁶	MDI, 18	7.3	6.6	6.44	NS
	CSII, 24	6.95	6.3	6.63	
Bruttomesso et al., 2011 ¹⁹	MDI, 44	7.2	6.7	6.5	NS
	CSII, 100	6.6	6.1	6.2	
Chico et al., 2011 ²⁰	MDI, 16	6.1	5.8	5.9	NS
	CSII, 59	6.3	6.0	6.3	
Talaviya et al., 2013 ²¹	MDI, 20	7.8	7.5	7.2	NS
	CSII, 14	7.8	7.2	6.7	
Wender-Ozegowska et al., 2013 ²²	MDI, 64	7.1	6.2	6.3	NS
	CSII, 64	7.5	6.6	6.3	

그림 7. 당화혈색소(HbA1c)(%) 비교(First, Second, Third Trimester)(Ranasinghe et al., 2015)

Ranasinghe et al. (2015) 연구에서는 모성 측에 대한 결과(maternal outcomes)에 대해 SR에 포함한 7개 문헌 모두에서 결과를 보고하였다고 기술하였고, 임신기간 및 first, second, three trimester 전 기간에 있어 두 군간 유의한 차이 없이 두 군에서 모두 당화혈색소(HbA1c) 수치가 향상되었다고 제시하였다.

6세 이하 소아만을 대상으로 수행한 Churchill et al. (2009) 연구는 7편의 문헌에 대해 검토한 결과를 보고하였으며, 유사실험(Quasi-experimental)연구인 Weinzimer et al. (2004) 문헌은 부모 이외에 daytime care를 받는 어린이에서 당화혈색소(HbA1c) 수치 감소를 나타냈다고 보고하였다($p=0.002$).

따라서 소아/청소년, 성인에서 CSII(중재법) 치료는 MDI(비교법) 대비 당화혈색소(HbA1c) 수치의 유의한 감소를 보이는 것으로 평가되었다. 반면 임신부 대상의 경우 연구 문헌이 2편으로 적었고, 2편의 문헌에서 임신주수에 따른 기간(first, second, third trimester)별로 차이가 있다고 제시하였다. Rys et al. (2018) 문헌의 경우 First trimester(임신 첫 3 개월)때는 CSII 에서 MDI 대비 더 낮게(WMD : -0.45 %; 95 % CI : -0.62, -0.27) 나타났으나 이러한 차이는 후속 trimesters(임신중기, 임신후기)에 감소하였다고 보고하였기 때문에 두 군간 유의성 여부는 평가하기 어려웠다.

표 17. 당화혈색소(HbA1c)의 유효성 결과 보고문헌 및 문헌별 연구결과

연번	제1저자 (연도)	유효성(당화혈색소(HbA1c)) 결과
1	Pala (2019)	• 전반적으로 CSII는 전통적 주사요법(traditional injections) 대비 당화혈색소(HbA1c) 에서 유의하게 큰 감소와 관련이 있음.
2	Rys (2018)	• 당화혈색소(HbA1c): - First trimester(임신 첫 3 개월)때는 CSII 에서 MDI대비 더 낮게 나타났음 (WMD : -0.45 %; 95 % CI : -0.62, -0.27).

연번	제1저자 (연도)	유효성(당화혈색소(HbA1c)) 결과
		<ul style="list-style-type: none"> - 이러한 차이는 후속 trimesters(임신중기, 임신후기)에 감소하였음. - 24개의 연구에서 MDI대비 CSII에서 first trimester에 당화혈색소(HbA1c) 수치가 거의 0.5% 감소함을 보여주었으나 24개 연구들 간의 이질성이 컸음($I^2 = 78\%$).
3	Qin(2018)	<ul style="list-style-type: none"> • 당화혈색소(HbA1c)(%): MDI 대비 CSII 사용 후 유의하게 낮게 나타남($P = 0.007$). • 당화혈색소(HbA1c)(%)변화: 두 군간 유의한 차이는 없었음.
4	Benkhadra (2017)	<ul style="list-style-type: none"> • MDI에 비해 CSII치료 환자에서 절대 당화혈색소(absolute 당화혈색소(HbA1c))가 0.37% 감소하였음(95% CI, 0.24-0.51; $P = 0.000$). • 성인의 경우: MDI에 비해 CSII치료 환자에서 당화혈색소(HbA1c) 가 0.42% 감소함. (95 % CI, 0.23-0.61; $P = 0.001$) • 어린이의 경우: MDI에 비해 CSII치료 환자에서 당화혈색소(HbA1c) 가 0.32% 감소함. (95% CI, 0.13-0.51; $P = 0.002$)
5	Ranasinge (2015)	<ul style="list-style-type: none"> • 당화혈색소(HbA1c): 모성 측 결과(maternal outcomes): 7개 연구 모두에서 결과를 보고하였으며, 임신 기간 및 first, second, three trimester 전 기간에 있어 두 군 간 유의한 차이 없이 두 군에서 모두 당화혈색소(HbA1c) 수치가 향상되었음.
6	Yeh (2012)	<ul style="list-style-type: none"> • 당화혈색소(HbA1c) levels : 소아 또는 성인 대상에서 CSII vs. MID 는 유사한 결과를 나타냈음. - 제1형/성인: CSII 에서 MDI 대비 더 많은 감소를 보였음. - 제1형/소아: 제시되지 않음. - 제1형/SAP vs. MDI+SMBG : SAP 에서 MDI+SMBG 대비 더 많은 감소를 나타냈음. (between-group difference of change, -0.68%(CI, -0.81% to -0.54%))
7	Monami (2010)	<ul style="list-style-type: none"> • 당화혈색소(HbA1c): 전통적인 인슐린 치료법 대비 CSII에서 유의하게 낮았음. - MDI와 비교하여 당화혈색소(HbA1c) 수치의 큰 개선은 CSII와 관련이 있음. (standardized difference in mean: $-0.3 [-0.4;-0.1]\%$; $P < 0.001$) - 연구에 참여한 평균 연령이 10세보다 많은 경우에서 CSII 사용으로 당화혈색소(HbA1c) 감소는 분명했지만, 어린아이(younger children)에서는 그렇지 않았음.
8	Misso (2010)	<ul style="list-style-type: none"> • 당화혈색소(HbA1c)(%): CSII에서 당화혈색소(HbA1c)수치의 유의한 감소를 보임. Mean difference: -0.3% (95% CI -0.4 to -0.1, $P=0.001$) • 20편 문헌에서 당화혈색소(HbA1c) 결과를 분석 하였고, cross-over 연구 5편: (Cohen(2003); Hanaire-Broutin(2000); Hoogma(2005); Saurbrey(1988); Weintrob(2004)) 은 부적절한 통계방법을 이용하였음.
9	Cummins (2010)	<ul style="list-style-type: none"> • 당화혈색소(HbA1c)(%): 전반적으로 MDI 대비 CSII에서 유의한 감소를 보임.
10	Pankows (2009)	<ul style="list-style-type: none"> • 당화혈색소(HbA1c): 5개의 연구에서 CSII군이 MDI군보다 유의하게 낮은 당화혈색소(HbA1c)의 수치를 보여줌. Data 가 제시되어 있지 않은 1개의 연구에 대해서 저자에게 요청하였으나 답을 얻지 못함.
11	Fatourechi (2009)	<ul style="list-style-type: none"> • 당화혈색소(HbA1c): MDI와 비교하였을 때, CSII군이 0.2% 감소하였음. 하지만 CSII와 MDI 군간 baseline 당화혈색소(HbA1c)와 당화혈색소(HbA1c) 차이에서 유의한 결과를 얻지 못함($r^2=0.15$, $P=0.3$).
12	Churchill (2009)	<ul style="list-style-type: none"> • 당화혈색소(HbA1c): 모든 연구에서 펌프치료를 시작한 후 당화혈색소(HbA1c) 수치의 감소를 보고함. - Quasi-experimental 연구에서는 펌프치료 군에서 통계적으로 유의한 당화혈색소(HbA1c) 수치의 감소를 보고하였으나, RCT 연구에서는 연구기간 동안 MDI군에 비해 CSII 군이 낮은

연번	제1저자 (연도)	유효성(당화혈색소(HbA1c)) 결과
		평균의 당화혈색소(HbA1c)의 수치를 보고함. - Weinzimer(2004) 연구결과: 부모 외에 daytime care를 받는 어린이에서 당화혈색소(HbA1c) 수치 감소($P = .002$)와 심한 저혈당 감소($P = .02$)를 나타냈음.
13	Pickup (2008)	• 당화혈색소(HbA1c): MDI와 CSII 군 사이에 당화혈색소(HbA1c) 수치의 평균 차이를 나타내기 위한 메타 분석에서는 인슐린펌프치료기간 동안 더 나은 혈당조절을 보임. (당화혈색소(HbA1c) difference 0.21%)
14	Jeitler (2008)	• 당화혈색소(HbA1c): 성인을 대상으로 한 17개의 연구 중 5개의 연구는 제외하고 12연구만 메타분석을 시행함. - 청소년을 대상으로 한 Doyle(2004)와 Schiffrin(1983) 연구들에서는 CSII군의 당화혈색소의 수치가 현저하게 낮았으며, 소아를 포함한 Wilson(2005) 연구는 통계적으로 유의하지 않으나 CSII군에서 당화혈색소 수치가 미미하게 높은 수치를 보였음.
15	Nahata (2006)	• 당화혈색소(HbA1c): 포함문헌(RCT 5편) 가운데 MDI 대비 CSII에서 유의하게 감소했다고 보고한 문헌은 2편 (Doyle, 2004; DiMeglio, 2004) 이었음
16	Retnakar (2004)	• 포함문헌 (RCT 3 편)에서 당화혈색소(HbA1c) 의 두 군간 유의성은 제시되지 않음
17	Pickup (2002)	• 당화혈색소(HbA1c): 전체 연구를 살펴본 결과 펌프치료에서 더 낮은 수치를 보였음.

DKA, diabetic ketoacidosis

비뚤림위험 평가결과 ‘높음’ 으로 평가된 문헌 총 4편(Qin et al., 2018; Misso et al., 2010; Jeitler et al., 2008; Pickup et al., 2002)에서 보고한 당화혈색소(HbA1c) 변화결과 내용은 표 18과 같다. 4편의 문헌 모두에서 MDI 대비 CSII 사용에서 당화혈색소(HbA1c)(%) 수치에 유의한 감소가 있었다고 보고하고 있지만, Qin et al. (2018) 연구의 경우 SR에 포함된 연구의 수가 8편에 불과했고 표본의 크기도 작았으며, 연구간의 이질성이 상당했음을 제한점으로 제시하였다. 유일하게 평가점수 9점으로 평가된 Misso et al. (2010) 연구는 Cochrane review 문헌으로 소아/청소년, 성인, 임신부 모두를 연구대상자로 수행한 문헌으로 RCT 23편에 대해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. RCT 23편 중 임신부를 대상으로 한 연구는 단 1편(n=10)의 1986년 연구로 당화혈색소(HbA1c) 결과는 보고하지 않았다.

표 18. 비뚤림위험(RoB)이 높은 문헌의 당화혈색소(HbA1c) 결과

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	연구대상자	RoB 결과	당화혈색소(HbA1c) 결과
3 (#23)	Qin (2018)	18세 이하 소아(children)	8	당화혈색소(HbA1c)(%): MDI 대비 CSII 사용 후 유의하게 낮게 나타남 ($P = 0.007$) 당화혈색소(HbA1c)(%)변화: 두 군간 유의한 차이는 없었음

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	연구대상자	RoB 결과	당화혈색소(HbA1c) 결과
8 (#196)	Misso (2010)	소아/청소년 성인, 임신부	9	당화혈색소(HbA1c)(%): CSII에서 당화혈색소(HbA1c)수치의 유의한감소를 보임. Mean difference: -0.3% (95% CI -0.4 to -0.1, $P=0.001$)
14 (#214)	Jeitler (2008)	소아 /청소년 성인(임신부 제외)	8	CSII 치료법은 제 1형 당뇨병 성인과 청소년에서 당화혈색소 (HbA1c) 수치의 현저한 감소를 보임
17 (#252)	Pickup (2002)	소아/청소년 성인(임신부 제외)	8	CSII 치료에서 MDI 대비 더 낮은 수치를 나타냄

RoB : risk of bias

6. 비용효과성 결과

인슐린펌프의 비용효과성 결과는 경제성지표인 ICER, QALY, DALY 등을 주요 결과 지표로 분석하였다. 비용효과성 분석에 최종 선택된 17편의 문헌 중 1편(Colquitt et al., 2004)은 비용효과성 연구결과를 제시하지 않아 결과분석에는 포함하지 못했다. 비용효과성 결과분석에 포함한 문헌 16편에서 제시한 결론을 살펴보면 CSII가 MDI 대비 비용 효과적이라는 문헌은 8편(Gomez et al., 2016; Roze et al., 2015; Petkova et al., 2013; Cummins et al., 2010; Charles et al., 2009^①; Charles et al., 2009^②; Cohen et al., 2017; Roze et al., 2005)이었으며, 비용효과성이 낮거나 없다고 보고한 문헌은 6편(Blair et al., 2019; Wan et al., 2018; Pollard, et al., 2018; Blair et al., 2018; Heller et al., 2017; Riemsma et al., 2016) 이었다. 나머지 2편에서는 비용효과성에 대한 결론을 명확히 제시하지 않았다.

Gomez et al. (2016)의 연구에 따르면 MDI 군 대비 CSII 군에서 당뇨병 치료비용이 증가했지만 당뇨병 관련 합병증에 대한 지출이 감소하여 비용이 절감되었고, SAP와 비교할 경우에는 QALY 당 44,893,950 페소(USD \$ 23,200)의 이익이 발생하였다고 제시하였다. 또한 WHO의 권고에 따르면 1인당 GDP의 3배에 달하는 임계값을 지불 할 의향이 있다면 Integrated pump/CGM 치료법은 콜롬비아에서 비용 효과적으로 여겨질 확률이 99% 임을 제시하였다. 아울러 Integrated pump/CGM과 관련한 혈당 조절의 개선은 당뇨병 관련 합병증의 발생률을 감소시키고 MDI에 대비 기대 수명을 향상시킨다고 보고하였다.

Roze et al. (2015)의 연구는 소아/청소년 및 성인을 대상으로 수행한 SR로 8개 국

가에서 수행한 11개의 코호트 연구에 대한 결과를 제시하였다. 연구 결과에 따르면 CSII는 MDI에 비해 MDI로 혈당조절이 잘 되지 않거나/저혈당 발생에 따른 문제가 많은 제1형 당뇨병 환자에게 비용 효과적이라고 보고하였다. 또한 CSII는 더 많은 치료비용으로 인해 더 많은 평생직접비(lifetime direct costs)가 소요됨과 관련이 있지만, 이는 당뇨병 관련 합병증의 발생 감소로 인한 비용 절감으로 부분적으로 상쇄(offset)된다고 보고하였다.

Petkova et al. (2013)의 연구에서는 CSII 치료는 불가리아의 제1형 당뇨병 소아환자와 보건의료시스템에 더 비용효과적인 것으로 나타났다고 제시하였다. Charles(2009^①) 연구에서는 \$30,000/QALY를 임계값으로 설정하였을 경우, 약 73%의 환자가 CSII를 사용하는 것이 비용 효과적이며, \$50,000/QALY로 설정하였을 경우에는 약 97%정도의 환자가 CSII를 사용하는 것이 비용 효과적이라고 제시하였다. 또한 Charles(2009^②) 연구에서는 \$50,000/QALY로 임계값을 설정하였을 경우에 약 93.8%정도의 소아/청소년 당뇨병 환자가 CSII를 사용하는 것이 비용 효과적이고, \$50,000/QALY로 임계값을 설정하였을 경우에는 성인 당뇨병 환자의 100%가 CSII를 사용하는 것이 비용 효과적이라고 제시하였다.

Cohen et al. (2007)의 연구에서는 CSII는 AUS \$ 53,022~259,646/QALY의 ICER를 가지고 있으며 이 수치는 호주에서 좋은 가치를 의미한다고 제시하였고, CSII와 관련된 기타 치료비용은 MDI와 비교하였을 때 당뇨 합병증 감소와 부분적으로 상쇄한다고 보고하였다. Roze et al. (2005)의 연구는 MDI에 비해 CSII와 연관된 혈당조절의 개선은 당뇨병성 합병증 발생률이 감소함으로써 Quality adjusted life expectancy (QALE)가 증가하였고, CSII에서의 ICER는 £25,648/QALY로 이는 영국의 현재 기준으로 보았을 때 좋은 수치라고 보고하였다. 또한 CSII와 관련된 추가 치료비용은 MDI와 비교하였을 때 당뇨합병증 감소와 부분적으로 상쇄한다고 제시하였다.

Kamble et al. (2012)의 연구에서는 SAPT (sensor-augmented pump therapy)는 MDI 대비 임상적 유용성이 우수함에도 불구하고, 미국의 제1형 당뇨병 환자에게 경제적 측면으로 주목을 받고 있지는 않아 보이며 현재 개발 상태에 있다고 하였다. 하지만 SAP 사용관련 일회용 소모품 가격 절감을 위한 추가적 임상개발을 통해 경제적 측면의 관심이 크게 개선될 수 있다고 제시하였다.

표 19. 비용효과성 관련 문헌의 기초특성

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	Perspective (관점)	Time horizon	Threshold (임계값)	연간 할인율	비용효과성 결과
1 (#46)	Blair (2019)	NHS costing perspective	NR	£20 000 per QALY	NR	QALY
2 (#66)	Wan (2018)	Societal perspective	NR	NR	3%	QALY
3 (#106)	Pollard (2018)	National Health Service and personal social services perspective	평생 2년	£ 20 000의 비용 효과성 임계값	3.5%	QALY
4 (#205)	Blair (2018)	UK NHS perspective	12 개월	NR	3.5%	QALY
5 (#315)	Heller (2017)	UK NHS and Personal Social Services perspective	2년	All costs and health benefits at a rate of 3.5%	3.5%	QALY ICER
6 (#425)	Riemsma (2016)	Health-care perspective	4년	£30,000 per quality-adjusted life-year	3.5%	QALY ICER
7 (#483)	Gomez (2016)	A healthcare payer perspective	55년	NR	5%	QALY, Costs, ICER
8 (#579)	Roze (2015)	NR	NR	NR	NR	QALY, ICER
9 (#840)	Petkova (2013)	Perspective of the Bulgarian National Health Insurance Fund (NHIF) and patients	NR	NR	NR	CER, ICER
10 (#957)	Kamble (2012)	Perspective of the US health care system	60년	NR	3%	ICER QALY
11 (#1102)	Cummins (2010)	NR	NR	NR	NR	ICER QALY
12 (#114)	Charles (2009)	Perspective of a Canadian provincial government	60년	\$30,000/QALYs \$50,000/QALYs	5.0%	ICER QALY
13 (#1115)	Charles (2009)	A third-party US payer perspective	60년	\$50,000/QALYs	3.0%	ICER QALY
14 (#1217)	Cohen (2007)	Australian single-payer healthcare system perspective	60년	AUS\$ 76,000/LYG	5.0%	ICER QALY
15 (#1273)	Roze (2005)	Third-party (National Health Service, NHS) payer perspective	60년	£ 30,000 /QALYs	3.0%	ICER QALY
16 (#1305)	Colquitt (2004)	NR				
17	Scuffham	NHS perspective	8년	£12,500/QALYs	costs at 6.0%	ICER

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	Perspective (관점)	Time horizon	Threshold (임계값)	연간 할인율	비용효과성 결과
(#1309)	(2003)					QALY

CER, cost-effectiveness ratio; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; NR, not reported; LYG, life-year gained; QALE: Quality adjusted life expectancy; QALYs, quality-adjusted life years

표 20. 비용효과성 보고문헌 결과

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	임계값	연간 할인율	비용효과성 결과
1 (#46)	Blair (2019)	£20 000 per QALY	NR	<ul style="list-style-type: none"> • QALYs: 두 군간 유의한 차이는 없었음. CSII(0.910)vs. MDI(0.916: mean difference -0.006, 95% confidence interval -0.031 to 0.018) • CSII가 MDI 보다 더 비싸고 덜 비용효과적일 가능성은 0.69였음. £20 000 per QALY(at a threshold of £20 000 per QALY)의 임계값에서 비용효과적일 가능성은 없음. • 평균 총 비용 MDI 보다 CSII에서 £1863 까지(95% confidence interval £1620 to £2137)더 많이 들었으며, 가장 큰 차이(£1177)는 소모품과 기기 (undiscounted annual cost of £600 for CSII versus £80 for MDI) 비용임.
2 (#66)	Wan (2018)	NR	3% annual discount rate 적용(costs and health utilities)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1인당 28주비용: \$8,272 (CGM+CSII) vs. \$5,623 (CGM+MDI) - 비용의 차이는 주로 펌프 사용(\$2,644)에 기인함. ▪ 평생 CEA: CGM+CSII 는 총 비용을 \$112,045 DiD 까지 증가시키고, QALYs는 0.71까지 감소, 기대수명(life expectancy)은 0.48년(years)까지 감소시킴.
3 (#106)	Pollard (2018)	£ 20 000의 비용 효과성 임계값	discounted costs and QALYs at 3.5% per annum	<ul style="list-style-type: none"> - MDI+DAFNE 대비 CSII+DAFNE는 점진적으로 줄어든 incremental discounted lifetime cost of + £ 18853 (95 % CI £ 6175 ~ £ 31645) 및 discounted lifetime QALYs of + 0.13 (95% CI -0.70 to +0.96) 증가와 관련이 있음. - 기본인 경우 평균 ICER 는 QALY 당 £ 142 195 증가함. - £ 20 000의 비용 효과성 임계값을 사용하여 CSII+DAFNE 가 비용효과적일 가능성은 QALY 당 14.0 % 증가했음. - 모든 시나리오 및 하위 그룹 검사 결과, ICER 는 QALY 증가 당 £ 30 000 이하로 떨어짐. ▪ Costs and Utilities - 모든 비용은 2013/2014 prices로 보고됨.
4 (#205)	Blair (2018)	NR	discounted at 3.5% per annum	<ul style="list-style-type: none"> - NHS 관점에서 CSII는 추가적인 QALY gains (- 0.006 QALY, 95 % CI - 0.031~0.018 QALYs)없이 MDI mean total cost(£1863, 95% CI £1620-£2137) 보다 더 비쌌.
5 (#315)	Heller (2017)	all costs and health benefits at a	all costs and health benefits at a rate of 3.5%	<ul style="list-style-type: none"> - 인슐린펌프는 base case 및 모든 민감도 분석에서 비용 효과적이지 않았음. ▪ QALYs, ICER : Pump+DAFNE 는 MDI+ DAFNE 대비 더 많은 QALYs - 0.1260 QALYs(95% CI -0.7381 to 0.9705 QALYs)를 발생시킴.

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	임계값	연간 할인율	비용효과성 결과
		rate of 3.5%		<ul style="list-style-type: none"> - at a higher incremental cost of £18,832(95% CI £535 to £34,978) ▪ Pump+DAFNE 관련 ICER 는 £149,483 per QALY 증가함. - 이는 NICE가 일반적으로 비용 효과적이라고 보는 £20,000-30,000 per QALY 증가 범위를 벗어남
6 (#425)	Riemsma (2016)	£30,000 per quality-adjusted life-year	All costs and effects 3.5%	<ul style="list-style-type: none"> -integrated CSII+CGM 시스템과 Veo 시스템이 각각 stand-alone, non-integrated CSII+CGM 으로 우세하고 지배적이긴 하지만, 비용효과성 분석에 따르면 MDI+SMBG가 현재의 £30,000 per quality-adjusted life-year gained 임계값을 고려해 볼 때 비용효과성이 가장 높은 옵션임.
7 (#483)	Gomez (2016)	NR	연간 5% 적용	<ul style="list-style-type: none"> - integrated pump/CGM는 MDI 대비 평균 수명을 3.51년 향상 시켰음(95% CI: 3.47-3.55). • QALYs: mean quality-adjusted life expectancy도 추가적인 3.81 quality-adjusted life years(QALY)로 유사한 증가가 있었음. • ICER: MDI에 비해 당뇨병 치료비용이 증가했지만, 당뇨병 관련 합병증에 대한 지출이 감소하여 비용이 절감되었음. SAP에 대한 추정 증가 비용 효율성 비율 (ICER)은 QALY당 콜롬비아 페소(COP) 44,893,950(약 USD \$ 23,200) 이득임
8 (#579)	Roze (2015)	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> - CSII는 8개국 11개 연구에서 제1형 당뇨병 환자에게 있어 MDI 대비 mean(95%CI) incremental cost effectiveness ratio of €30 862 (17 997-43 727), US\$40 143(23 409-56 876) per quality adjusted life year(QALY) gained 으로 비용 효과적인 것으로 생각됨. - CSII는 MDI에 비해 낮은 당화혈색소(HbA1c) 수치 및 저혈당 발생빈도 저하를 가져와 기대 수명 및 quality-adjusted life expectancy(0.4-1.1 QALYs in adults) 개선과 관련이 있음. - CSII는 더 많은 치료비용으로 인해 더 많은 평생직접비(lifetime direct costs)가 소요됨과 관련이 있지만, 이는 당뇨병 관련 합병증의 발생 감소로 인한 비용 절감으로 부분적으로 상쇄됨(offset).
9 (#840)	Petkova (2013)	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> • CSII군(인슐린펌프)의 총 치료비용이 인슐린펌프와 관련 소모품 때문에 더 많이 소요됨
10 (#957)	Kamble (2012)	NR	연간 3 %	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cost, QALYs(quality-adjusted life-years) - 연구 참여기간 내 두 치료 군에서 재원일, 응급실 방문, 외래 방문에 있어 유의한 차이는 없었음. - sensor를 3일간 사용이 65%라고 가정했을 때 1년차 치료관련 비용은 SAPT(\$10,760), MDI(\$5,072)로 추정됨. - Discounted lifetime은 SAPT에 대한 직접 의료비(\$253,493), 10.794 QALYs, MDI에 대한 직접의료비(\$167,170), 10.418 QALYs 로 추정됨. ▪ ICER(incremental cost-effectiveness ratio) • 3-day sensor의 경우: \$229,675 per QALY(95% confidence interval \$139,071-\$720,865) • 6-day sensor의 경우: \$168,104 per QALY(95% confidence interval \$102,819-\$523,161) - 이 비율의 범위는 SAP 사용으로 저혈당에 대한 두려움 감소와 같은

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	임계값	연간 할인율	비용효과성 결과																																																																																																				
				<p>사용상 장점을 포함한 다른 전략으로 QALY 당 \$ 69,837 에서 \$211,113 까지였음.</p> <ul style="list-style-type: none"> Costs, QALYs, Incremental cost-effectiveness - 3-day sensor를 사용하면 SAPT의 직접 의료비는 \$ 253,493 QALY는 10.794이며, MDI의 경우 직접 의료비는 \$ 167,170 QALY는 10.418. - 해당 ICER은 QALY 당 \$ 229,675(95 % CI \$ 139,071- \$ 720,865). - 6-day sensor SAPT의 경우 직접 의료비는 \$230,352 또는 QALY 당 \$168,104(95 % CI \$ 102,819 - \$ 523,161). 																																																																																																				
11 (#1102)	Cummins (2010)	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> Core modeling을 시행한 논문들 (초록포함)을 통합한 결과를 제시함. <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>CSII</th> <th>MDI</th> <th>Difference</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Trial-based analysis</td> </tr> <tr> <td>Life expectancy</td> <td>21.29</td> <td>20.36</td> <td>0.93</td> </tr> <tr> <td>Life expectancy (discounted)</td> <td>13.97</td> <td>13.55</td> <td>0.42</td> </tr> <tr> <td>QALYs (discounted)</td> <td>9.19</td> <td>8.69</td> <td>0.50</td> </tr> <tr> <td>Treatment costs (discounted) (£)</td> <td>40.074</td> <td>17.211</td> <td>22.863</td> </tr> <tr> <td>Other costs (discounted) (£)</td> <td>36.977</td> <td>42.682</td> <td>-5705</td> </tr> <tr> <td>Total costs (discounted) (£)</td> <td>77.051</td> <td>59.893</td> <td>17.158</td> </tr> <tr> <td>ICER: cost per QALY (£)</td> <td>34.330</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">UK analysis</td> </tr> <tr> <td>Life expectancy</td> <td>22.34</td> <td>20.36</td> <td>1.99</td> </tr> <tr> <td>Life expectancy (discounted)</td> <td>14.44</td> <td>13.55</td> <td>0.89</td> </tr> <tr> <td>QALYs (discounted)</td> <td>9.64</td> <td>8.69</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>Treatment costs (discounted) (£)</td> <td>41.329</td> <td>17.211</td> <td>24.118</td> </tr> <tr> <td>Other costs (discounted) (£)</td> <td>34.550</td> <td>42.682</td> <td>-8132</td> </tr> <tr> <td>Total costs (discounted) (£)</td> <td>75.879</td> <td>59.893</td> <td>15.986</td> </tr> <tr> <td>ICER: cost per QALY (£)</td> <td>16.842</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Conservative UK analysis</td> </tr> <tr> <td>Life expectancy</td> <td>21.80</td> <td>20.36</td> <td>1.44</td> </tr> <tr> <td>Life expectancy (discounted)</td> <td>14.20</td> <td>13.55</td> <td>0.65</td> </tr> <tr> <td>QALYs (discounted)</td> <td>9.41</td> <td>8.69</td> <td>0.72</td> </tr> <tr> <td>Treatment costs (discounted) (£)</td> <td>40.683</td> <td>17.211</td> <td>23.472</td> </tr> <tr> <td>Other costs (discounted) (£)</td> <td>35.613</td> <td>42.682</td> <td>-7069</td> </tr> <tr> <td>Total costs (discounted) (£)</td> <td>76.296</td> <td>59.893</td> <td>16.403</td> </tr> <tr> <td>ICER: cost per QALY (£)</td> <td>22.897</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		CSII	MDI	Difference	Trial-based analysis				Life expectancy	21.29	20.36	0.93	Life expectancy (discounted)	13.97	13.55	0.42	QALYs (discounted)	9.19	8.69	0.50	Treatment costs (discounted) (£)	40.074	17.211	22.863	Other costs (discounted) (£)	36.977	42.682	-5705	Total costs (discounted) (£)	77.051	59.893	17.158	ICER: cost per QALY (£)	34.330			UK analysis				Life expectancy	22.34	20.36	1.99	Life expectancy (discounted)	14.44	13.55	0.89	QALYs (discounted)	9.64	8.69	0.95	Treatment costs (discounted) (£)	41.329	17.211	24.118	Other costs (discounted) (£)	34.550	42.682	-8132	Total costs (discounted) (£)	75.879	59.893	15.986	ICER: cost per QALY (£)	16.842			Conservative UK analysis				Life expectancy	21.80	20.36	1.44	Life expectancy (discounted)	14.20	13.55	0.65	QALYs (discounted)	9.41	8.69	0.72	Treatment costs (discounted) (£)	40.683	17.211	23.472	Other costs (discounted) (£)	35.613	42.682	-7069	Total costs (discounted) (£)	76.296	59.893	16.403	ICER: cost per QALY (£)	22.897		
	CSII	MDI	Difference																																																																																																					
Trial-based analysis																																																																																																								
Life expectancy	21.29	20.36	0.93																																																																																																					
Life expectancy (discounted)	13.97	13.55	0.42																																																																																																					
QALYs (discounted)	9.19	8.69	0.50																																																																																																					
Treatment costs (discounted) (£)	40.074	17.211	22.863																																																																																																					
Other costs (discounted) (£)	36.977	42.682	-5705																																																																																																					
Total costs (discounted) (£)	77.051	59.893	17.158																																																																																																					
ICER: cost per QALY (£)	34.330																																																																																																							
UK analysis																																																																																																								
Life expectancy	22.34	20.36	1.99																																																																																																					
Life expectancy (discounted)	14.44	13.55	0.89																																																																																																					
QALYs (discounted)	9.64	8.69	0.95																																																																																																					
Treatment costs (discounted) (£)	41.329	17.211	24.118																																																																																																					
Other costs (discounted) (£)	34.550	42.682	-8132																																																																																																					
Total costs (discounted) (£)	75.879	59.893	15.986																																																																																																					
ICER: cost per QALY (£)	16.842																																																																																																							
Conservative UK analysis																																																																																																								
Life expectancy	21.80	20.36	1.44																																																																																																					
Life expectancy (discounted)	14.20	13.55	0.65																																																																																																					
QALYs (discounted)	9.41	8.69	0.72																																																																																																					
Treatment costs (discounted) (£)	40.683	17.211	23.472																																																																																																					
Other costs (discounted) (£)	35.613	42.682	-7069																																																																																																					
Total costs (discounted) (£)	76.296	59.893	16.403																																																																																																					
ICER: cost per QALY (£)	22.897																																																																																																							
12 (#114)	Charles (2009)	\$30,000 /QALY \$50,000 /QALY	5.0% /year	<ul style="list-style-type: none"> \$30,000/QALY로 임계값으로 설정하였을 경우, 약 73%정도의 환자가 CSII를 사용하는 것이 비용 효과적이며, \$50,000/QALY로 설정하였을 경우에는 약 97%정도의 환자가 CSII를 사용하는 것이 비용효과적임. 																																																																																																				
13 (#1115)	Charles (2009)	\$50,000 /QALY	3.0% / year	<ul style="list-style-type: none"> \$50,000/QALY로 임계값을 설정하였을 경우에는 성인 당뇨병 환자의 100%가 CSII를 사용하는 것이 비용효과적임. \$50,000/QALY로 임계값을 설정하였을 경우에는 약 93.8%정도의 소아/청소년 당뇨병 환자가 CSII를 사용하는 것이 비용효과적임. 																																																																																																				
14 (#1217)	Cohen (2007)	AUS\$ 76,000/ LYG	5.0% /year	<ul style="list-style-type: none"> -CSII와 관련된 추가 치료비용은 MDI와 비교하였을 때 당뇨병증 감소와 부분적으로 상쇄함 CSII는 A\$ 53,022~259,646/QALY의 ICER를 가지고 있으며 이 수치는 호주에서 좋은 가치를 의미함. 																																																																																																				
15 (#1273)	Roze (2005)	£ 30,000 /QALY	3.0% / year	<ul style="list-style-type: none"> -CSII와 관련된 추가 치료비용은 MDI와 비교하였을 때 당뇨병증 감소와 부분적으로 상쇄함. MDI에 비해 CSII와 연관된 혈당조절의 개선은 당뇨병성 합병증 발생률을 감소함으로써 QALE가 증가하였음. CSII에서의 ICER는 £25,648/QALY로 이는 영국의 현재 기준으로 보았을 때 좋은 수치임. 																																																																																																				
16 (#1305)	Colquitt (2004)			제시되지 않음.																																																																																																				

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	임계값	연간 할인율	비용효과성 결과
17 (#1309)	Scuffham (2003)	£12,500/QALY	Health outcomes at 1.5% costs at 6.0%	▪£12,500/QALY로 임계값으로 설정하였을 경우, 70.1%정도의 환자가 CSII를 사용하는 것이 비용 효과적이며, £15,000/QALY로 설정하였을 경우에는 81.4%정도의 환자가 CSII를 사용하는 것이 비용효과적임.

CER, cost-effectiveness ratio; D, discounting; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; LYG, life-year gained; NR, not reported; QALYs, quality-adjusted life years

7. 교육(인슐린펌프 사용법 포함)관련 결과

안전성·유효성 분석용 선택문헌 17편 중 인슐린펌프 사용관련 교육(인슐린펌프기기 사용법 포함)관련 연구 결과를 제시한 연구는 4편(Yeh et al., 2012; Fatourech et al., 2009; Churchill et al., 2009; Nahata et al., 2006)이었으며, MDI 대비 CSII 사용에 따른 유의성은 제시되지 않았다.

Yeh et al. (2012)의 연구는 중재법과 비교법을 세 군(CSII vs. MDI; CGM vs. SMBG; SAP vs. MDI+SMBG)으로 나누어 분석한 연구로, SAP vs. MDI+SMBG 연구 4편에서 MiniMed 패러다임 REALtime Revel System (Medtronic, Northridge, California)을 사용하였고 기기 사용법에 대한 교육을 제공했다고만 제시하였다. 두 군 간 교육 제공에 따른 유의성 결과는 제시하지 않았다. Fatourech et al. (2009) 연구에서 검토한 RCT 13편은 CSII 군 대비 MDI 군의 기기 사용법에 대한 교육시간을 제시하였으며 인슐린펌프 종류와 사용 인슐린 종류도 함께 제시하였다.

Churchill et al. (2009) 연구는 리뷰에 포함된 7편의 문헌 중 6편의 RCT에서 교육 관련 결과를 제시하였으나 교육시간 및 유의성은 보고하지 않았다. Nahata et al. (2006) 연구 또한 리뷰에 포함된 5편의 RCT 중 2편에서만 교육제공 여부만을 표시하고 교육시간 또는 유의성에 대한 결과는 제시하지 않았다.

표 21. 교육관련 연구결과 (Fatourech et al., 2009)

연구 유형	제1저자 (연도)	F/U 기간	결과지표	중재군(CSII)		대조군(MDI)		유의성 (S/NS)
				Mean	SD	Mean	SD	
RCT	Bruttomesso (2008)	16W	기타	교육	4wk of basal-bolus optimization	-	-	-
				펌프 종류	Animas, D-Tron, H-Tron V-100, Minimed 508	-	-	-
				인슐린 종류	Lispro	Lispro with glargine	-	-

연구 유형	제1저자 (연도)	F/U 기간	결과지표		중재군(CSII)		대조군(MDI)		유의성 (S/NS)
					Mean	SD	Mean	SD	
RCT	Cohen (2003)	24W	기타	교육	2wk + 3days		2wk		-
				펌프 종류	Tayco, Disetronic pump		-		-
				인슐린 종류	Lispro		Regular insulin, NPH (at bed time)		-
RCT	DiMeglio (2004)	26W	기타	교육	2 training sections. 2wk/section		-		-
				펌프 종류	Medtronic MinMed 508		-		-
				인슐린종류	Lispro		Lispro, NPH, Lente (2 patients), glargine (1 patient)		-
RCT	Doyle (2004)	16W	기타	교육	2wk		2wk		-
				펌프 종류	Medtronic Minimed 508 or Paradigm 511 aspart		-		-
				인슐린 종류	(with multiple basal rates)		aspart, glargine		-
RCT	Fox (2005)	24W	기타	교육	2~4wk		-		-
				펌프 종류	Medtronic MiniMed 508		-		-
				인슐린 종류	Lispro or aspart		Lispro or aspart, NPH		-
RCT	Hoogma (2006)	26W	기타	교육	8wk		8wk		-
				펌프 종류	Disetronic H-Tron V100, or H-TRON plus V100		-		-
				인슐린 종류	Lispro		Lispro, NPH		-
RCT	Lepore (2003)	52W	기타	교육	+		+		-
				펌프 종류	Minimed 508, H-Tron plus Disetronic		-		-
				인슐린 종류	Lispro		Lispro, glargine		-
RCT	Opipari-Arrigan (2007)	24W	기타	교육	4wk +3hr		4wk (for AE)		-
				펌프 종류	Aminas pump		-		-
				인슐린 종류	Lispro		Lispro, NPH, lispro+glargine (1patient)		-
RCT	Pozzilli (2003)	24W	기타	교육	+		+		-
				펌프 종류	Medtronic Minimed 507C		-		-
				인슐린종류	Lispro		Regular insulin, NPC (at bed time)		-
RCT	Thomas (2007)	24W	기타	교육	+		+		-
				펌프 종류	Medtronic 508		-		-
				인슐린종류	Lispro		Lispro, glargine		-

연구 유형	제1저자 (연도)	F/U 기간	결과지표	중재군(CSII)		대조군(MDI)		유의성 (S/NS)
				Mean	SD	Mean	SD	
RCT	Weintrob (2003, 2004)	12W	기타	교육	2wk		2wk	-
				펌프 종류	Medtronic MiniMed 508		-	-
				인슐린 종류	Lispro		Regular insulin, NPH (at bed time)	-
RCT	Wilson (2005)	52W	기타	교육	before randomized +2wk (after randomized)	before randomized +2wk (after randomized)	-	
				펌프 종류	Medtronic MiniMed 508		-	-
				인슐린 종류	Lispro		Lispro or aspart, several insulins used as basal insulin	-

Wk, weeks

비용효과성 결과를 제시한 16편의 문헌 중 CSII vs. MDI에 대한 교육(인슐린펌프기기 사용법 포함) 관련 결과를 제시한 문헌은 총 4편(Blair et al., 2019; Blair et al., 2018; Pollard et al., 2018; Heller et al., 2017)이었으나 중재법과 비교법을 비교하여 교육 효과 및 유의성 등을 보고한 문헌은 없었다.

Blair et al. (2019)의 연구는 모든 환자는 체계적 교육 프로그램을 이수하였고 의료진과의 연락과 관련해서는 CSII(21.2회)에서 MDI(16.9회)에 비해 문자, 이 메일 전화 등을 이용하여 4.3회(95% confidence interval 0.6 to 8.0)더 많이 연락했다고 제시하였다.

Pollard et al. (2018)의 연구는 임상적으로 지체 없이 인슐린펌프 사용이 필요한 경우가 아닌 한, NHS 의료진은 제1형 당뇨병 환자에게 인슐린펌프 사용을 고려하기 전에 이점(benefit)이 입증된 체계적 교육과정을 제공해야 한다고 제시하였다. Heller(2017) 연구는 CSII 및 MDI 두 그룹 모두 체계화된 훈련을 받은 후에 당뇨병 조절이 개선되었다고 제시하였고, 체계화된 훈련 이전에 인슐린펌프의 광범위한 사용은 당뇨병 관리를 개선하거나 비용 효과적일 것 같지 않다고 제시하였다.

8. 선택문헌 기초 특성표

표 22. 선택문헌 기초 특성표 (출판연도 역순 기준)(34편)

안전성·유효성 분석용(17편)

연번 (추출 #)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자(P)			중재법(I)	대조법(C)	연구결과(지표) (O)	비고
			문헌 수 (출판연도)	포함 연구설계 타입(수)	환자타입 (명)				
1 (#7)	Pala (2019)	Italy	(1984~ 2017)	non-RCT	1형+2형 혼재	CSII	MDI		
2 (#21)	Rys (2018)	Poland	47개 (1993~ 2015)	RCT (47개) non-RCTs (43개) Retrospective (39개) Unclear(4)	임신부 (7,824)	CSII	MDI	-당화혈색소(HbA1c), Episode of severe hypoglycemia, Diabetic Ketoacidosis, -Maternal, Fetal, Neonatal outcomes	
3 (#23)	Qin (2018)	China	8개 (2003~ 2014)	All RCT	Children : 18세 미만 (310)	CSII	MDI	-당화혈색소(HbA1c): significant lower after CSII compared with MDI (P=0.007) -No significant difference; Total daily insulin doses, incidence of Ketoacidosis, severe hypoglycemia	
4 (#80)	Benkhad (2017)	USA	25개 (2003~ 2014)	All RCTs at moderate risk of biase	Both Children and Adults	CSII	MDI	-Glycemic control :당화혈색소(HbA1c) reduction -Hypoglycemia (Severe hypo, Nocturnal hypo, Minor Hypo) -Time in hypoglycemia	

연번 (추출 #)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자(P)			중재법(I)	대조법(C)	연구결과(지표) (O)	비고
			문헌 수 (출판연도)	포함 연구설계 타입(수)	환자타입 (명)				
5 (#114)	Ranasinge (2015)	USA	7개 (2008~ 2013)	Cohort(7개)	임신부 with pre-existing DM	CSII	MDI	당화혈색소(HbA1c), Maternal O: C/sec, maternal hypoglycemia, wt gain, Ketoacidosis Fetal O:	
6 (#164)	Yeh (2012)	USA	37개 (2003~ 2012)	RCT	1형+2형 혼재	CSII (19개) CSII+ RT-CGM (4개)	MDI(19개) MDI+SMBG (4개)	· Control of blood glucose (HbA1c), · Hypoglycemia	with CGM 연구이며 중재군 vs 비교군이 3 종류로 나뉨 · CSII vs MDI (19개) · RT-CGM vs SMBG (10개) · CSII+ RT-CGM vs MDI+SMBG(4개)
7 (#195)	Monami (2010)	Italy	11개	All RCT	적어도 12주 이상 CSII or MDI 사용	CSII	MDI	당화혈색소(HbA1c) 유의한 감소(CSII) : CSII was associated with a significant improvement of HbA1c in comparison with MDI (standardized difference in mean: -0.3 [-0.4;-0.1]%; P< 0.001) No significant difference was observed in the rate of severe hypoglycemic episodes	RI 사용, 임신부는 배제

연번 (추출 #)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자(P)			중재법(I)	대조법(C)	연구결과(지표) (O)	비고
			문헌 수 (출판연도)	포함 연구설계 타입(수)	환자타입 (명)				
8 (#196)	Misso	Australia	23개 (~2009)	RCT	1형 모든 연령	CSII	MDI (3회 이상/ Day)	<ul style="list-style-type: none"> Control of blood glucose (HbA1c), Hypoglycemia (Severe, not severe) Quality of life 	[2차 결과지표] 체중, 혈당조절 유지를 위한 인슐린 필요량 부작용 발생 회수 및 심각도(케톤산증, 국소감염) 당뇨 만성(late) 합병증, 사망률(mortality, 비용(cost))
9 (#200)	Cummins (2010)	UK	74 (2002~ 2007)	<ul style="list-style-type: none"> RCT (8편) RCT (8편) 관찰연구 (48편) SR(8편) 	<ul style="list-style-type: none"> 1형 (8편) 1형 또는 2형 (8편) 임신부(6편) 	CSII vs MDI CSII 단독 CSII (임신부)	Analogue-based MDI (8편) NPH-based MDI(8편)	<ul style="list-style-type: none"> Control of blood glucose (HbA1c), Hypoglycemic episodes, Reduction of insulin dose Quality of life 	선택 문헌 간 이질성이 큼 - HTA 보고서 (비용효과성 문헌 #1102 동일)
10 (#202)	Pankows (2009)	Poland	6편 2003(1) 2004(3) 2005(2)	All RCT (minimum 8-wk study duration)	Children/ Adolescent (1~21세) (165명)	CSII	MDI	<ul style="list-style-type: none"> Control of blood glucose (HbA1c) QOL(Quality of life) -No differences in the incidences of ketoacidosis and severe hypoglycemic events were found 	
11 (#208)	Fatourech (2009)	USA	15편 (2003~ 2008)	RCT (Parallel trials 포함)	1형+2형 혼재 Adolescent/ Adult	CSII	MDI	<ul style="list-style-type: none"> Control of blood glucose : HbA1c Hypoglycemia (Severe, Nocturnal, minor) 	Pump 모델명, 인슐린 명 제시됨
12 (#209)	Churchill (2009)	USA	7편 (2002~ 2005)	RCT(3) Quasi-experimental(4)	Children 6 years of age or younger	CSII	MDI	Control of blood glucose (HbA1c), Hypoglycemic episodes	

연번 (추출 #)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자(P)			중재법(I)	대조법(C)	연구결과(지표) (O)	비고
			문헌 수 (출판연도)	포함 연구설계 타입(수)	환자타입 (명)				
13 (#213)	Pickup (2008)	UK	22 (1996~ 2006)	RCT (Before/after design대다수)	Child/Adult	CSII	MDI	HbA1c Severe hypoglycemia	The I2 statistic of 84.2% showed that there was considerable heterogeneity amongst studies We therefore performed a meta-regression to explore this (Fig. 4a),
14 (#214)	Jeitler (2008)	Austria	22개	All RCT	1형+2형 혼재 (총 33명) -1형(17) -2형(2) -Children (3명)	CSII 기기 명 제시되어있음(확인필요)	MDI	Control of blood glucose (HbA1c), The incidence of mild hypoglycemic events.	The only study performed in younger children did not provide enough data for conclusive inferences No beneficial effect of CSII therapy could be detected for patients with type 2 diabetes mellitus
15 (#230)	Nahata (2006)	USA	5개 1999(1) 2003(1) 2004(2) 2005(1)		소아 및 청소년	CSII	MDI	Glycemic control : HbA1c Insulin dosage Adverse Events DKA Episode, Wt gain Psychosocial outcomes	5개 연구에 대해 case 별로 각각 기술함

연번 (추출 #)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자(P)			중재법(I)	대조법(C)	연구결과(지표) (O)	비고
			문헌 수 (출판연도)	포함 연구설계 타입(수)	환자타입 (명)				
16 (#240)	Retnakar (2004)	Canada	3개 2000(1) 2001(1) 2002(1)		139명	CSII	MDI	HbA1c, Hypoglycemic events	인슐린 연구결과 있음 -RCT 3개로 SR
17 (#252)	Pickup (2002)	UK	12개 (1982~ 2000)	RCT	1형 당뇨 (301명)	CSII	MDI	Glycemic control mean blood glucose concentration percentage of glycated haemoglobin	Type of Pump, 인슐린 종류 제시되어있음 기기명 제시됨

CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; DiD, difference in difference; MDI, multiple daily injection; SAPT, Sensor-augmented pump therapy

임신부 대상연구

비용효과성 분석용(17편)

연번 (추출 N)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자(P)		연구방법	중재법(I)	대조법(C)	연구결과 (자료)(O)	비고
			연구 설계	환자타입(명)					
1 (#46)	Blair (2019)	UK	RCT	소아 (7M~15세) (294명)		CSII	MDI	-QALY	
2 (#66)	Wan (2018)	USK	DIAMOND RCT	Adult(75)	-In the second phase of the DIAMOND trial, 75 adults using CGM were randomized to either CGM+CSII or CGM+MDI (control) and surveyed at baseline and 28 weeks	CSII + CGM	MDI + CGM	- CEA (Cost-effectiveness analysis), -Total cost, QALYs CGM+CSII vs CGM+MD	adults with T1DM already using CGM
3 (#106)	Pollard (2018)	UK	RCT	Adult		Pumps + DAFNE	MDI + DAFNE	-ICER -QALY -Education 언급만 있고 방법은 상세하게 제시 안 되어 있음	-Structured education 제공함 -REPOSE trail population(260) v Simulated cohort(5,000) 비교제시 하였음

연번 (추출 N)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자(P)		연구방법	중재법(I)	대조법(C)	연구결과 (지표)(O)	비고
			연구 설계	환자타입(명)					
4 (#205)	Blair (2018)	UK	A pragmatic, open-label randomised controlled trial with an internal pilot and 12-month follow-up	Children/ Young people		CSII	MDI	QALY QoL(Quality of Life)	HTA 보고서
5 (#315)	Heller (2017)	UK	Pragmatic, multicentre, open-label, parallel-group cluster randomised controlled trial			CSII	MDI	ICER economic and psychosocial evaluations	HTA 보고서
6 (#425)	Riemsma (2016)	UK			Sensor-aug pump + CGM(G4) vs MDI+SMBG vs CSII + SMBG	CSII	MDI	QALY Cost 부분은 특정 pump 와 특정 CGM 기기를 비교하였음	HTA 보고서
7 (#483)	Gomez (2016)	Colombia			-The CORE Diabetes Model was used to simulate a hypothetical cohort of patients with T1D. - Mean baseline characteristics were taken from a clinical study conducted in Colombia and a healthcare payer perspective was adopted	Integrated Pump+C GM	MDI	ICER QALYs (quality-adjusted life years)	with CGM 연구

연번 (추출 N)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자(P)		연구방법	중재법(I)	대조법(C)	연구결과 (지표)(O)	비고
			연구 설계	환자타입(명)					
8 (#579)	Roze (2015)	UK			11 cost-effectiveness analyses were included in the final review, of which nine used the CORE Diabetes Mode	CSII	MDI	ICER QALY	Systematic Review
9 (#840)	Petkova (2013)	Bulgaria		Pediatric pts (34명)	A total of 34 pediatric type-1-diabetes patients were observed for 7 months, divided into 2 groups - on pumps and on insulin analogue therapy.	Pumps	Insulin analogue Therapy	The incremental cost-effectiv eness ratio was below the threshold value of gross domestic product per capita	<u>선택여부확인(V)</u>
10 (#957)	Kamble (2012)	USA		Adults	-undertook a cost-effectiveness analysis combining estimates from the trial and the literature to populate the previously validated Center for Outcomes Research (CORE) Diabetes Model. -Results represent the use of 3-day sensors, as in the trial, and 6-day sensors, approved in most markets but not yet approved in the United States.	SAP	MDI	-QALYs -corresponding ICER	

연번 (추출 N)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자(P)		연구방법	중재법(I)	대조법(C)	연구결과 (지표)(O)	비고
			연구 설계	환자타입(명)					
11 (#1102)	Cummins (2010)	UK		1형+2형 혼재		CSII	MDI	QALY	HTA 보고서
12 (#114)	Charles (2009)	Canada		Adult	A health economic model was used to determine the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of CSII compared with MDI from the perspective of a Canadian provincial government.	CSII	MDI	ICER QALY	
13 (#1115)	Charles (2009)	USA		Adult Child/young adult	A previously validated health economic model was used to determine the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of CSII compared with MDI using published clinical and cost data	CSII	MDI	ICER QALYs, Long-term cost-effectiv eness (modeling)	adult와 Children/young adults와 분리함
14 (#1217)	Cohen (2007)	Australia		Adult/ and adolescent	The study was a modelling analysis utilising a lifetime horizon in adult and adolescent specialty care T1DM patient populations from Australia. -Published Australian diabetes complication costs (adjusted to Australian dollars [A\$], year 2006 values), treatment costs and discount rates of 5.0% per annum were applied to costs and clinical outcomes.	CSII	MDI	ICER QALY	Long-term cost and modeling Adult and adolescent patients QALY

연번 (추출 N)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자(P)		연구방법	중재법(I)	대조법(C)	연구결과 (지표)(O)	비고
			연구 설계	환자타입(명)					
15 (#1273)	Roze (2005)	UK			The CORE Diabetes Model is a peer-reviewed, validated model which employs standard Markov/Monte Carlo simulation techniques to describe the long-term incidence and progression of diabetes-related complications	CSII	MDI	QALE, QALY, ICER	Long-term cost and modeling Adult and adolescent patients QALY
16 (#1305)	Colquitt (2004)	UK				CSII	MDI	QALY	<u>선택여부확인(V)</u>
17 (#1309)	Scuffham (2003)	UK			We constructed a Markov model to estimate the costs and outcomes for patients with insulin-dependent diabetes (IDDM) treated with CSII using an insulin pump compared with MDI.	CSII	MDI	ICER QALY	

CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; DiD, difference in difference; MDI, multiple daily injection; SAPT, Sensor-augmented pump therapy

임신부 대상연구

9. 비뚤림위험 평가결과

안전성·유효성 평가에 선택된 최종 17편은 모두 체계적 문헌고찰(SR)로 AMSTAR(Assessment of multiple systematic review) 도구를 이용하여 비뚤림위험(risk of bias) 평가를 시행하였으며 그 결과는 표 23~24와 같다. 17편의 문헌 중 평가 결과가 8점 이상으로 판정결과 High로 평가된 문헌은 총 4편(Qin et al., 2018; Misso et al., 2010; Jeitler et al., 2008; Pickup et al., 2002)이었다. 반면 평가 결과가 3점 이하로 판정결과 Low로 평가된 문헌은 단 1편(Nahata et al., 2006)이었으며, 나머지 12편은 모두 4~7점으로 Moderate로 평가되었다. AMSTAR 평가 판정결과 및 판정 기준 세부내용은 표 25에 제시하였다.

표 23. 안전성 및 유효성 평가에 선택된 문헌들의 비뚤림위험 평가결과

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자	비뚤림위험 평가결과	판정결과
1 (#7)	Pala (2019)	이탈리아	소아/청소년 (18세미만) 성인(임신부제외)	5	Moderate
2 (#21)	Rys (2018)	폴란드	임신부(IDDM)	6	Moderate
3 (#23)	Qin (2018)	중국	18세 이하 소아(children)	8	High
4 (#80)	Benkhad (2017)	미국	소아(children) 성인(임신부 제외)	7	Moderate
5 (#114)	Ranasinge (2015)	미국	임신부(IDDM)	6	Moderate
6 (#164)	Yeh (2012)	미국	소아/청소년 성인	4	Moderate
7 (#195)	Monami (2010)	이탈리아	소아/청소년 성인(임신부 제외)	4	Moderate
8 (#196)	Misso (2010)	호주	소아/청소년 성인, 임신부	9	High
9 (#200)	Cummins (2010)	영국	소아(children)/ 청소년 성인, 임신부	4	Moderate
10 (#202)	Pankows (2009)	폴란드	소아(children)/ 청소년	6	Moderate
11 (#208)	Fatourechi (2009)	미국	소아/청소년 성인	5	Moderate
12 (#209)	Churchill (2009)	미국	소아(6세 이하)	6	Moderate

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자	비뚤림위험 평가결과	판정결과
13 (#213)	Pickup (2008)	영국	소아/청소년 성인(임신부 제외)	6	Moderate
14 (#214)	Jeitler (2008)	오스트리아	소아 /청소년 성인(임신부 제외)	8	High
15 (#230)	Nahata (2006)	미국	소아/청소년(21세 이하)	3	Low
16 (#240)	Retnakar (2004)	캐나다	성인(임신부 제외)	5	Moderate
17 (#252)	Pickup (2002)	영국	소아/청소년 성인(임신부 제외)	8	High

비용효과성 평가에 선택된 최종 문헌은 총 17편으로 SR 문헌은 안전성·유효성 평가용과 마찬가지로 AMSTAR(Assessment of multiple systematic review) 도구를 이용하여 비뚤림위험(risk of bias) 평가를 시행하였고, RCT 문헌은 Cochrane의 Risk of Bias(RoB)를, non-RCT 문헌은 Risk of Bias for Non-randomized Studies을 이용하였다. Simulated cohort (Charles et al., 2009) 또는 theoretical cohort(Roze et al., 2005) 연구와 같은 기타 유형의 연구 8편에 대해서는 연구 설계가 비뚤림 위험평가 기준에 부합하지 않아 시행하지 않고 NA(not applicable, 해당사항 없음)로 표기하였고, 업데이트 버전 이전의 HTA 보고서로 비용효과성 연구결과가 없어 자료 추출이 불가능했던 SR문헌 1편(Colquitt et al., 2004)에 대해서는 자료추출 및 비뚤림위험 평가를 실시하지 않았다.

비뚤림위험 평가를 수행한 비용효과성 문헌 8편에 대한 평가결과는 표 24와 같다. SR 문헌 3편은 판정결과가 4~5점으로 Moderate로 평가되었고, 나머지 RCT 문헌 3편과 Pilot 연구 1편은 모두 비뚤림위험 Low로 평가되었다. Low로 평가된 이 문헌들은 비뚤림위험평가 평가항목에 대한 내용이 문헌에 명확히 제시되어 있지 않아 불확실로 평가한 항목이 다수였다.

표 24. 비용효과성 분석에 선택된 문헌들의 비뚤림위험 평가결과

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자	연구유형	비뚤림위험 평가결과	비고
1 (#46)	Blair (2019)	영국	소아/청소년 (7M~15세)	RCT	Low	
2 (#66)	Wan (2018)	영국	성인	RCT	Low	
3 (#106)	Pollard (2018)	영국	성인	Simulated RCT	NA	

연번 (추출#)	제1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자	연구유형	비돌림위험 평가결과	비고
4 (#205)	Blair (2018)	UK	소아(children) 성인(임신부 제외)	RCT	Low	HTA report
5 (#315)	Heller (2017)	UK	임신부(IDDM)	RCT	Low	HTA report
6 (#425)	Riemsma (2016)	UK	소아/청소년 성인	SR	5	HTA report
7 (#483)	Gomez (2016)	Colombia	소아/청소년 성인(임신부 제외)	Simulated Cohort	NA	
8 (#579)	Roze (2015)	UK	소아/청소년 성인, 임신부	SR	4	
9 (#840)	Petkova (2013)	Bulgaria	소아(children)/청소년 성인, 임신부	Pilot study	Low	
10 (#957)	Kamble (2012)	USA	소아(children)/청소년	기존 코호트 데이터 이용연구	NA	
11 (#1102)	Cummins (2010)	UK	소아/청소년 성인	SR	6	HTA report
12 (#114)	Charles (2009)	Canada	소아(6세이하)	Simulated Cohort	NA	
13 (#1115)	Charles (2009)	USA	소아/청소년 성인(임신부 제외)	Simulated Cohort	NA	
14 (#1217)	Cohen (2007)	Australia	소아 /청소년 성인(임신부 제외)	Hypothetical Cohort	NA	
15 (#1273)	Roze (2005)	UK	소아/청소년 (21세 이하)	Theoretical Cohort	NA	
16 (#1305)	Colquitt (2004)	UK	성인(임신부 제외)	SR †	자료추출에 서 배제함	HTA report
17 (#1309)	Scuffham (2003)	UK	소아/청소년 성인(임신부 제외)	Simulated study	NA	

HTA, health technology assessment; NA, not applicable; RCT, randomized controlled trial; SR, systematic review; †, 연번 11(#1102)에 대한 이전 보고서로 경제성평가결과 없어 추출에서 배제함

표 25. AMSTAR 평가 판정기준

평가결과	판정결과	기준
8-11점	High	거의 모든 또는 모든 기준이 충족됨. 연구나 검토의 미 충족된 부분으로 인해 연구의 결론이 바뀌지 않을 것으로 확신될 경우
4-7점	Moderate	몇 가지 기준이 충족됨. 부적절하거나 미 충족된 부분으로 인해 연구의 결론이 바뀌지 않을 것으로 생각되는 경우
0-3점	Low	거의 모든 또는 모든 기준이 충족되지 않음. 이 연구의 결론은 바뀔 것으로 생각되는 경우

IV

결론 및 토의

1. 평가결과 요약

제1형 당뇨병환자를 대상으로 인슐린펌프 사용관련 문헌 총 34편(안전성·유효성 분석용 SR연구 17편, 비용효과성 연구 17편)의 문헌적 근거로 안전성, 유효성 및 비용효과성에 대한 분석 및 평가를 수행하였다.

안전성 관련 결과는 심한 저혈당(severe hypoglycemia), 야간 저혈당 (nocturnal hypoglycemia), 당뇨병케톤산증(DKA, diabetic ketoacidosis)을 주요 결과지표로 평가하였다. 또한 2차 지표로 심하지 않은(non-severe), 경증/중등도(mild/moderate)의 저혈당, 고혈당(hyperglycemia)도 문헌에서 제시한 경우 함께 분석하였다.

심한 저혈당을 주요 결과지표로 제시한 문헌은 총 16편 이었으며, 야간 저혈당에 대해 보고한 문헌은 2편이었다. 심한 저혈당 및 야간 저혈당을 포함한 저혈당 발생과 관련해서는 소아/청소년, 성인 모두에서 CSII와 MDI 군 간 유의한 차이가 없음으로 평가되었다. 임신부에 대한 심한 저혈당 및 야간 저혈당을 포함한 저혈당 발생관련 결과는 CSII와 MDI 군 간 유의한 차이는 없음으로 평가되었으나, 단 2편의 문헌에서 제시한 결과만을 가지고 두 군간 유의성을 판단하기는 어려웠다.

당뇨병케톤산증(DKA)에 대해 보고한 문헌은 임신부만을 대상으로 한 연구 2편을 포함하여 총 6편 이었다. 6편에 대한 분석 결과 DKA 발생은 소아/청소년, 성인, 임신부 모두에서 CSII와 MDI 두 군간 유의한 차이는 없음으로 평가되었다.

이 외에 심하지 않은(non-severe) 저혈당, 경증/중등도(mild/moderate)의 저혈당에 대해 보고한 문헌은 총 4편이었고, MDI 대비 CSII 군에서 유의한 차이가 없다고 보고하였다.

고혈당(hyperglycemia)에 대한 결과를 제시한 문헌은 단 1편(Yeh et al., 2012)으로 소아/청소년 및 성인을 대상으로 중재법과 비교법을 세 군(CSII vs. MDI; CGM vs. SMBG; SAP vs. MDI+SMBG)으로 나누어 수행한 SR 연구이다. 이 문헌에서 포함한 두 개의 연구(Bergenstal et al., 2010; Hermanides et al., 2011) 결과에서 고혈당 지속 시간이 MDI 대비 SAP에서 유의하게 짧았다고 제시하였다($p < 0.001$).

인슐린 주사부위 문제 또는 기타 이상반응 등 인슐린펌프 사용관련 이상반응을 보고한 문헌은 1편(Jeitler et al., 2008)이었으며, 이 연구에 포함한 23편의 RCT 문헌 중 CSII 군 환자 사망을 보고한 문헌은 1편(Nosadini et al., 1988)이었으며 이 사망환자는 사망 2일 전부터 고혈당, 발열 및 케톤뇨가 있었으며 인슐린 주입량을 증가했음에도 불구하고 당수치의 변화가 없었다고 제시하였다. 인슐린 주입부위 관련문제(infusion site problem)를 보고한 문헌은 2편(Hoogma et al., 2006; Schottenfeld-Naor et al., 1985)이었다. Schottenfeld-Naor et al. (1985)의 연구에서 제시한 주입부위 관련 문제의 세부사항을 보면 인슐린주입 카테터 문제(catheter problems), 펌프기기 성능관련 문제(pump arrest or dosage errors), 펌프 배터리 문제(battery problems), 인슐린 주사기 위치 어긋남(syringe dislocation) 등이었다. 이외에 기타 이상반응을 보고한 문헌은 2편(Hoogma et al., 2006; Ziegler et al., 1990)이었고 이상반응 세부사항은 제시되지 않았다.

유효성 관련 결과로는 당화혈색소(HbA1c)(%) 수치 변화를 주요 결과지표로 보았으며, 이 외에 혈당수치(blood glucose level), 식전 또는 식후 혈당수치 등의 결과도 문헌에서 보고한 내용은 자료추출 결과에 제시하였다.

당화혈색소(HbA1c) 변화량은 17편 모두에서 주요 결과지표로 보고하였으며, 총 13편의 문헌에서 CSII(중재법) 치료는 MDI(비교법) 대비 당화혈색소(HbA1c) 수치의 유의한 감소를 보였다 보고하였다. 13편의 결과 분석을 토대로 소아/청소년, 성인에서 CSII(중재법) 치료는 MDI(비교법) 대비 당화혈색소(HbA1c) 수치의 유의한 감소를 보이는 것으로 평가되었다. 반면 임신부 대상의 경우 연구 문헌이 2편으로 적었고, 2편의 문헌에서 임신주수에 따른 기간(first, second, third trimester)별로 차이가 있다고 제시하였다. 따라서 두 군간 유의성 여부는 평가하기 어려웠다.

비용효과성 관련 결과로는 경제성지표인 ICER, QALY, DALY 등을 주요 결과지표로 분석하였다. 비용효과성 관련 결과를 제시한 총 16편의 문헌 중 CSII 가 MDI 대비 비용 효과적이라는 문헌은 8편, 비용효과성이 낮거나 없다고 보고한 문헌은 6편, 비용효과성에 대한 결론을 명확히 제시하지 않은 문헌은 2편이었다.

CSII가 MDI 대비 비용 효과적이라고 보고한 문헌들의 결과를 살펴보면 Gomez et al. (2016) 연구는 Integrated pump/CGM과 관련한 혈당조절 개선은 당뇨병 관련 합병증의 발생률을 감소시키고 MDI에 대비 기대 수명을 향상시킨다고 보고하였다. 소아/청소년 및 성인을 대상으로 수행한 Roze et al. (2015)의 연구는 CSII 는 MDI에 비해 MDI로 혈당조절이 잘 되지 않거나, 저혈당 발생에 따른 문제가 많은 제1형 당뇨병 환자 에게 비용 효과적이라고 보고하였다. 또한 CSII는 더 많은 치료비용으로 인해 더 많은 평생직접비(lifetime direct costs)가 소요됨과 관련이 있지만, 이는 당뇨병 관련 합병증의 발생 감소로 인한 비용 절감으로 부분적으로 상쇄(offset)된다고 보고하였다. Cohen et al. (2007)의 연구에서는 CSII는 AUS \$ 53,022~259,646/QALY의 ICER를 가지고 있으며 이 수치는 호주에서 좋은 가치를 의미한다고 제시하였고, CSII와 관련된 기타 치료비용은 MDI와 비교하였을 때 당뇨 합병증 감소와 부분적으로 상쇄한다고 보고하였다. Roze et al. (2005)의 연구는 MDI에 비해 CSII와 연관된 혈당조절의 개선은 당뇨병성 합병증 발생률을 감소함으로써 QALE가 증가하였고, CSII에서의 ICER는 £25,648/QALY로 이는 영국의 현재 기준으로 보았을 때 좋은 수치라고 보고하였다. 또한 CSII와 관련된 추가 치료비용은 MDI와 비교하였을 때 당뇨합병증 감소와 부분적으로 상쇄한다고 제시하였다.

따라서 인슐린펌프의 사용이 단기적 측면으로 보면 비용 효과적이지 않게 분석될 수 있으나, 3편(Roze et al., 2015; Cohen et al., 2007; Roze et al., 2005)의 연구에서 제시 하였듯이 정상에 가까운 혈당유지 및 혈당조절을 통해 당뇨병성 합병증 발생률을 줄이는 것은 장기적 관점으로 보았을 때 합병증 관련 치료비용 절감 효과를 기대할 수 있어 비용 효과적 이라고 평가 할 수 있을 것이다.

교육(인슐린펌프 사용법 포함)관련 결과를 제시한 문헌은 안·유 분석용 문헌 4편, 비용 효과성 분석용 문헌 4편에서 확인 되었으나, 8편 모두 당뇨병 관련 실습 또는 교육제공 여부만을 제시하고 중재법과 비교법을 비교하여 유의성을 평가한 연구는 없었다. 비용효과성 평가 문헌 중 Heller et al. (2017)의 연구는 CSII 및 MDI 두 그룹 모두 체계화

된 훈련을 받은 후에 당뇨병 조절이 개선되었다고 제시하였고, 체계화된 훈련 이전에 인슐린펌프의 광범위한 사용은 당뇨병 관리를 개선하거나 비용 효과적일 것 같지 않다고 제시하였다. Pollard et al. (2018)의 연구는 임상적으로 지체 없이 인슐린펌프 사용이 필요한 경우가 아닌 한, NHS 의료진은 제1형 당뇨병 환자에게 인슐린펌프 사용을 고려하기 전에 이점(benefit)이 입증된 체계적 교육과정을 제공해야 한다고 제시하였다. 따라서 CSII 사용에 있어 선행적이고 지속적인 실습 또는 교육은 혈당개선과 함께 장기적 측면의 비용효과성도 기대할 수 있을 것이라고 판단 할 수 있을 것이다.

2. 평가범주 및 제한점

국내의 데이터베이스를 통해 검색한 결과 본 연구 설계에 부합하여 CSII와 MDI의 안전성, 유효성 및 비용효과성을 비교한 국내문헌은 검색되지 않았다. 인슐린펌프는 현재 국내에 수입되어 시판 허가된 제품에 국한하였으며 연구 설계에 제시한 PICO를 기반으로 관련문헌 검색을 수행하였다. 따라서 인슐린을 자동으로 주입해주는 기능이 내제된 인공췌장기(Artificial pancreas)(제품명 예시, *MiniMed 670G*)는 본 체계적 문헌고찰에서 배제하였다.

아울러 인슐린펌프는 고가의 의료기기로 사용자의 기기 사용관련 인지도 및 숙련도 등이 중요한 변수로 작용하는 만큼 인슐린펌프 사용을 통한 당뇨관리의 효과를 얻기 위해서는 인슐린펌프 사용법을 포함한 당뇨병 관리에서 교육의 중요성이 소위원회 논의에서 여러 번 강조되었다. 따라서 본 체계적 문헌고찰 연구결과에는 CSII 대비 MDI 치료와 관련하여 당뇨병 교육에 대해 선택된 문헌에서 제시한 연구결과도 함께 제시하였다.

문헌에 따라 인슐린펌프 기기 명을 제시한 문헌이 있는 경우 예는 그 내용도 자료추출 결과에 함께 작성하였으나, 본 연구의 주요 목적이 인슐린펌프 기기의 성능 및 사양에 따른 결과 비교가 아닌 제1형 당뇨병 환자에게 있어 기존 인슐린 다회 주사법(MDI) 대비 인슐린펌프(CSII) 사용의 안전성, 유효성, 비용효과성을 검토하기 위함이므로 인슐린펌프 기기명은 고려하지 않고 CSII 또는 SAP 두 군으로만 나누어 결과를 분석하였다.

3. 결론 및 제언

현 상황에서는 기존 인슐린 다회 주사법(MDI) 대비 인슐린펌프(CSII) 치료는 인슐린펌프 가격 및 관련 소모품 가격으로 인해 단기적으로는 비용 효과적이라고 제시하기는 어렵다고 판단된다.

하지만 본 연구에서 선택된 SR 문헌들의 연구결과들을 토대로 볼 때 인슐린펌프는 올바른 사용법 교육 및 훈련이 반드시 필요하며, CSII 치료에서 MDI 치료 대비 혈당관리의 중요 지표인 당화혈색소(HbA1c)(%) 변화에서 유의한 감소를 보인다는 점은 매우 큰 의미를 갖는 것으로 보인다. 지속적으로 안정적인 혈당유지 및 관리를 통해 당뇨병 환자는 당뇨병으로 인한 미세혈관 합병증인 망막병증(retinopathy), 신장병증(nephropathy), 신경병증(neuropathy)과 거대혈관 합병증인 심장/뇌혈관/말초혈관 질환 등의 발생을 예방하거나 진행을 늦출 수 있을 것이다. 또한 이러한 결과는 합병증 발현관련 문제 감소로 의료기관의 이용 빈도나 횡수를 줄이는 효과를 가져 올 수 있을 것이며, 이로 인해 환자는 병원 입원 또는 외래방문 횡수 감소를 통해 장기적으로는 의료비 지출 감소효과를 기대할 수 있을 것으로 판단된다.

II

참고문헌

- 건강보험심사평가원. 요영기관업무포털-심사기준종합서비스-행위정의. [updated 2005 Feb 27; cited 2019 Jun 12]. Available from URL: <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>.
- 건강보험심사평가원. 의료급여 실무편람. 2018.
- 국무조정실. 어린이집, 학교 내 소아당뇨 어린이 보호대책. 2017.
- 김성래. 당뇨병 치료제. PG Course 2013 Non Alcoholic Fatty Liver Disease. 2013.
- 김재현, 류옥현, 허지혜, 김규리, 심강희, 광솔이. 당뇨병환자 자가관리 건강보험 지원제도 효과 평가 및 개선방안 제안. 국민건강보험공단. 2018.
- 대한당뇨병교육간호사회 홈페이지. Available from URL: https://www.kadne.or.kr/bbs/board.php?bo_table=infos&wr_id=29.
- 대한당뇨병학회. 치료 및 관리[updated 2011]. Available from URL: <http://www.diabetes.or.kr/general/class/medical.php?mode=view&number=323&idx=1>
- 대한의학회. 일차 의료용 근거기반 당뇨병 임상진료지침. 2019. 서울특별시.
- 보건복지부. 보도자료. 2019년 건강보험료율 인상률 3.49%로 결정. 2018.
- 신충호. 1형 당뇨병. 소아과. 2002;45(10):1181-91.
- 식품의약품안전처. 업체/제품정보. [updated 2005 May 15]. Available from URL: <https://emed.mfds.go.kr/#!/CECAB01F010>.
- 양여리 & 조재형. 제1형 당뇨병에서의 New Technology. The Journal of Korea Diabetes 2015;16:123-9.
- 연합뉴스. 7월부터 소아당뇨 치료비 부담 줄어든다...건보적용 확대. 2018.03.09. Available from URL: <https://www.yna.co.kr/view/AKR20180308100100017?input=1195m>.
- 한경아. 제1형 당뇨병 환자에서의 집중적인 인슐린 치료법. The Journal of Korean Diabetes, 2015;16(2): 108-16.
- 한국보건의료연구원. 연속혈당측정기를 이용한 소아청소년 당뇨병 환자에서 당뇨관리의 효과성 및 비용효과성 분석. 2018.

- ADA(American Diabetes Association). Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes–2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl.1):S1–193.
- ADA(American Diabetes Association). 7. Diabetes Tecnology: Standards of Medical Care in Diabetes–2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl.1):S71–80.
- AIHW(Australian Institute of Health and Welfare). Diabetes among young Australians. Diabetes Series no. 18. Cat. no. CVD 59, Canberra. 2012.
- Bergental RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(4):311–320.
- Chase HP, Beck R, Tamborlane W, Buckingham B, Maurus N, Tsalikian E, et al. A randomised multicenter trial comparing the GlucoWatch Biographer with standard glucose monitoring in children with Type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2005;28:1101–1106.
- Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC, Cheung NW, Cameron FJ, Conn J, et al. National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults, Australian Government Department of Health and Ageing, Canberra 2011.
- Diabetes UK Position Statements A Type 1 diabetes technology pathway: consensus statement for the use of technology in Type 1 diabetes *Diabet. Med.*2019;36: 531–8.
- Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan C, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2011;28:1158–1167.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well–controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(8):1378–81.
- Kim JH, Lee CG, Lee YA, Yang SW, Shin CH. Increasing incidence of type 1 diabetes among Korean children and adolescents: analysis of data from a nationwide registry in Korea. *Pediatric Diabetes*. 2016;17:519–24.
- Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: Results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia*, 2010;53(12):2487–2495.
- Lee YB, Han KD, Kim BS, Jin SM, Lee SE, Jun JE, et al. High Proportion of Adult Cases and Prevalence of Metabolic Syndrome in Type 1 Diabetes Mellitus Population in Korea: A Nationwide Study. *Diabetes Metab J*. 2019;43:76–89.

- Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003;111:933-8.
- NICE(National Institute for Health and Care Excellence). Type 1 diabetes in adults:diagnosis and management. 26 August 2015. Available from URL: nice.org.uk/guidance/ng17.
- NICE(National Institute for Health and Care Excellence). Diabetes(type 1 and type 2) in children and young people:diagnosis and management. 26 August 2015. Available from URL: nice.org.uk/guidance/ng18.
- NICE(National Institute for Health and Care Excellence). Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. 23 July 2008. Available from URL: nice.org.uk/guidance/ta151.
- Peyrot M, Rubin RR, Polonsky WH. Diabetes distress and its association with clinical outcomes in patients with type 2 diabetes treated with pramlintide as an adjunct to insulin therapy. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(6):461-466.
- Pickup J C. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366:p.1618.
- WHO(World Health Organization). Diabetes. [updated 2018 Oct 30]. Available from URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- WHO(World Health Organization). Diabetes fact sheet No. 312, Geneva, accessed 12 November 2013.

제1부 연속혈당측정기 평가에 사용된 참고문헌

[안전성 & 유효성]

1. Chetty VT, Almulla A, Odueyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in Type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 2008;81(1):79-87
2. Golicki DT, Golicka D, Groele L, Pankowska E. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 2008;51(2):233-40
3. Hoeks LB, Greven WL, de Valk HW. Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine*, 2011;28(4):386-94
4. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*, 2011;343:1-14
5. Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Walsh K, Elamin MB, Beers M, et al. Efficacy of Continuous Glucose Monitoring in Improving Glycemic Control and Reducing Hypoglycemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Diabetes Sci Technol*, 2011;5(4):952-65.
6. Wojciechowski P, Ryś P, Lipowska A, Gawęska M, Małeckı MT. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2011;121(10):333-43
7. Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema-Mensah E, Strayhorn G, et al. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus *Journal of Diabetes. Science&Technology*, 2012;6(5):1094-102
8. Langendam M, Luijf YM, Hooft L, Devries JH, Mudde AH, Scholten RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012
9. Szypowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, Golicki D. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *European Journal of Endocrinology*, 2012;166(4):567-74
10. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 2012;157(5):336-47
11. Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetologia and Metabolic Syndrome*, 2013;5(39):1-14
12. Willian H, Polinsky, Danielle Hessler, Katrina J, Ruedy, and Roy w. Beck, for the DIAMOND Study Group. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on

Markers Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2017;40:736-741.

[비용효과성]

1. McQueen RB, Ellis SL, Campbell JD, Nair KV, Sullivan PW. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring and intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2011;9(13):1-8
2. Chaugule S, Graham C. Cost-effectiveness of G5 Mobile continuous glucose monitoring device compared to self-monitoring of blood glucose alone for people with type 1 diabetes from the Canadian societal perspective. *Journal of Medical Economics*, 2017;20(11):1128- 35
3. Wan W, Skandari MR, Minc A, Nathan AG, Winn A, Zarei P, et al. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring for adults with type 1 diabetes compared with self-monitoring of blood glucose: the DIAMOND randomized trial. *Diabetes care*, 2018;41(6):1227-34
4. García-Lorenzo B, Rivero-Santana A, Vallejo-Torres L, Castilla-Rodríguez I, García-Pérez S, García-Pérez L, et al. Cost-effectiveness analysis of real-time continuous monitoring glucose compared to self-monitoring of blood glucose for diabetes mellitus in Spain. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 2018;24(4):772-81

제2부 인슐린펌프 평가에 사용된 참고문헌

[안전성 & 유효성 분석용]

1. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol.* 2019;56(9):973-80.
2. Rys PM, Ludwig-Slomczynska AH, Cyganek K, Malecki MT. Continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(5):545-63.
3. Qin Y, Yang LH, Huang XL, Chen XH, Yao H. Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs. Multiple Daily Injections on Type 1 Diabetes Children: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(4):316-23.
4. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, McCoy RG, Prokop LJ, Murad MH. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017 ;55(1):77-84.
5. Ranasinghe PD, Maruthur NM, Nicholson WK, Yeh HC, Brown T, Suh Y, et al. Comparative effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs and multiple daily injections in pregnant women with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2015 ;24(3):237-49.
6. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD. et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(5):336-47.
7. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2010;47(Suppl 1):S77-81.
8. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):1-150.
9. Cummins E1, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 ;14(11):1-181.
10. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(1):52-8.
11. Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):729-40.

12. Churchill JN, Ruppe RL, Smaldone A. Use of continuous insulin infusion pumps in young children with type 1 diabetes: a systematic review. *J Pediatr Health Care.* 2009;23(3):173-9.
13. Pickup JC and Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* 2008;25(7):765-74.
14. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2008;51(6):941-51.
15. Nahata L. Insulin therapy in pediatric patients with type I diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *Clin Pediatr.* 2006 ;45(6):503-8.
16. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-BROUTIN H, Heine RJ, Melki V, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2590-6.
17. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2002;324:1-6.

[비용효과성 분석용]

1. Blair JC, McKay A, Ridyard C, Thornborough K, Bedson E, Peak M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ.* 2019;365:1-12.
2. Wan W, Skandari MR, Minc A, Nathan AG, Zarei P, Winn AN, et al. Cost-effectiveness of Initiating an Insulin Pump in T1D Adults Using Continuous Glucose Monitoring Compared with Multiple Daily Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Trial. *Med Decis Making.* 2018;38(8):942-53.
3. Pollard DJ, Brennan A, Dixon S, Waugh N, Elliott J, Heller S, et al. Cost-effectiveness of insulin pumps compared with multiple daily injections both provided with structured education for adults with type 1 diabetes: a health economic analysis of the Relative Effectiveness of Pumps over Structured Education (REPOSE) randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2018;8(4):1-15.
4. Blair J, McKay A, Ridyard C, Thornborough K, Bedson E, Peak M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIPi RCT. *Health Technol Assess.* 2018 ;22(42):1-112.
5. Heller S, White D, Lee E, Lawton J, Pollard D, Waugh N, et al. A cluster randomised trial, cost-effectiveness analysis and psychosocial evaluation of insulin pump therapy compared with multiple injections during flexible intensive insulin therapy for type 1 diabetes: the REPOSE Trial. *Health Technol Assess.* 2017 ;21(20):1-278.
6. Riemsma R, Corro Ramos I, Birnie R, Büyükkaramikli N, Armstrong N, Ryder S, et al. Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed® Paradigm™

- Vevo system and the Vibe™ and G4® PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016 ;20(17):1-251.
7. Gomez AM, Alfonso-Cristancho R, Orozco JJ, Lynch PM, Prieto D, Saunders R, et al. Clinical and economic benefits of integrated pump/CGM technology therapy in patients with type 1 diabetes in Colombia. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(9):466-74.
 8. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, de Portu S, Nørgaard K, Pickup JC. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2015 ;32(11):1415-24.
 9. Petkova E, Petkova V, Konstantinova M, Petrova G. Economic evaluation of continuous subcutaneous insulin infusion for children with diabetes - a pilot study: CSII application for children - economic evaluation. *BMC Pediatr.* 2013;13(155):1-6.
 10. Kamble S, Schulman KA, Reed SD. Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes in the United States. *Value Health.* 2012 ;15(5):632-8.
 11. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 ;14(11):1-181.
 12. St Charles ME, Sadri H, Minshall ME, Tunis SL. Health economic comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin for the treatment of adult type 1 diabetes in Canada. *Clin Ther.* 2009 ;31(3):657-67.
 13. St Charles M, Lynch P, Graham C, Minshall ME. A cost-effectiveness analysis of continuous subcutaneous insulin injection versus multiple daily injections in type 1 diabetes patients: a third-party US payer perspective. *Value Health.* 2009 ;12(5):674-86.
 14. Cohen N, Minshall ME, Sharon-Nash L, Zakrzewska K, Valentine WJ, Palmer AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(10):881-97.
 15. Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med.* 2005;22(9):1239-45.
 16. Colquitt, JL Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technology Assessment.* 2004;8(43):1-192.
 17. Scuffham P & Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med.* 2003;20(7):586-93.



발행일 2020. 05. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건건의료연구원

이 책은 한국보건건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-462-6