

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-13 (2020. 10.)



의료기술재평가보고서 2020

유방암에서의 NK 세포 활성화도 검사 [정밀면역검사]

의료기술재평가사업 총괄

박종연 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

최지은 한국보건의료연구원 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

이진이 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

황성희 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-20-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
2. 평가 대상 의료기술	1
3. 질병 및 현존하는 의료기술	5
4. 선행 연구	7
II. 평가방법	9
1. 체계적 문헌고찰	9
III. 평가결과	13
1. 문헌선정 결과	13
IV. 요약 및 결론	14
1. 평가결과 요약	14
2. 결론 및 제언	14
V. 참고문헌	16
VI. 부록	17
1. 의료기술재평가위원회	17
2. 소위원회	19
3. 문헌 검색 전략	20

표 차례

표 1.1 평가 대상 기술 행위 정의	3
표 1.2 소요장비의 국내 식약처 허가사항	4
표 1.3 유방암 관련 종양 표지자 검사 국내 급여 현황	6
표 1.4 NK 세포 활성화도 검사 신의료기술 평가 경과	7
표 2.1 PICO-TS 세부 내용	10
표 2.2 국내 전자 데이터베이스	10
표 2.3 국외 전자 데이터베이스	11
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	11
표 2.5 권고등급	12

그림 차례

그림 3.1 문헌선택 흐름도	13
-----------------------	----

요약문 (국문)

평가 배경

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 유방암 환자를 대상으로 환자의 혈액을 NK 세포 활성화물질이 첨가된 튜브에서 배양한 후 효소면역분석법으로 인터페론 감마(IFN- γ)를 측정하여 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링을 위해 수행되는 검사이다.

동 기술은 2014년 제4차 신의료기술평가위원회(2014.04.25.)에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 심의 및 신의료기술평가 결과 고시(제2014-89호)되었고, 선별급여로 등재(보건복지부 고시 제 2016-104호)되었으며, 이후 건강보험심사평가원에서는 동 기술에 대한 급여적용 타당성 판단 등의 사결정에 필요한 근거자료를 도출하기 위해 재평가를 본원에 의뢰하였다. 이에 따라 동 기술에 대해 소위원회를 구성하여 안전성 및 유효성 평가를 수행하였다.

위원회 운영

총 11인으로 구성된 소위원회는 2020년 6월부터 8월까지 약 3개월간 총 3회의 소위원회 회의를 진행하였다.

2020년 9차 의료기술재평가위원회(2020.09.11.)에서는 동 기술에 대한 평가결과를 1차로 심의하여 다음 차수에 권고등급까지 심의하기로 결정하였고, 10차 의료기술재평가위원회(2020.10.16.)에서는 본 안전에 대한 평가결과 및 권고등급에 대한 최종 심의가 이루어졌다.

평가방법

본 연구에서는 유방암 환자에 대하여 선별급여로 등재(2016.07.01. 적용)된 「NK 세포 활성화도 검사 [정밀면역검사]」의 안전성 및 유효성에 대한 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

평가 결과

평가대상 문헌 선정

국내외 데이터베이스를 통해 총 3,898편(국외 3,844편, 국내 54편)이 검색되었고, 문헌 검토를 통해 최종 0편의 문헌이 선정되었다.

결론

유방암 환자에 대한 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사] 수행에 대한 체계적 문헌고찰 수행 결과, 최종 선택된 문헌이 없어 해당 기술에 대한 안전성 및 유효성을 확인할 수 없었다.

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 유방암 환자를 대상으로 환자의 상태확인 및 치료경과 모니터링을 위해 수행되는 검사로 안전성과 유효성을 입증하기에는 축적된 문헌적 근거가 부족하여 동 기술의 안전성 및 유효성을 확인할 수 없는 기술로 판단하였다.

이에 의료기술재평가위원회는 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]를 유방암 환자를 대상으로 환자의 상태확인 및 치료경과 모니터링의 목적으로 시행하는 것을 권고하지 않음(권고등급 II)으로 결정하였다(2020.10.16.).

주요어

NK 세포, 인터페론 감마, 유방암

NK cell, Interferon gamma, Breast cancer

1. 평가배경

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]은 유방암 환자를 대상으로 환자의 혈액 검체를 사용하여 NK 세포 활성화물질이 첨가된 튜브에서 배양 후, 상층액에서 효소면역분석법으로 인터페론 감마를 측정하고 수치(pg/ml)로 보고된 검사결과를 바탕으로 환자의 상태를 확인하고 치료경과를 모니터링할 목적으로 도입되었다.

본 기술은 2014년 4월 25일 신의료기술평가위원회에서 기존 NK 세포 측정에 대한 유효성은 입증되어 있고 검사방법만 변경된 것이므로 식약처 허가사항의 사용대상에 준하여 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자에 대해 NK 세포 활성도를 측정하는 검사로서 안전성 및 유효성이 있는 검사로 심의되었고, 2014년 안전성 및 유효성 평가결과가 고시되었다(보건복지부 고시 제 2014-89호). 이후 2016년 보건복지부 고시 제2016-104호에 의하여 선별급여로 등재되었다.

본 재평가 건은 선별급여로 등재(2016.07.01.적용)된 「NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 적합성 평가를 위해 심평원에서 검토 중 안전성 및 유효성에 대한 심층적 검토가 필요하여 한국보건의료연구원으로 “체계적 문헌고찰”이 의뢰되었다.

2. 평가 대상 의료기술

2.1 평가 대상 의료기술

1.1.1 NK 세포와 인터페론 감마

NK 세포(natural killer(NK) cell) 는 ‘자연살해세포’라고도 하며 선천적인 면역을 담당하는 혈액 속 백혈구의 일종으로 바이러스에 감염된 세포나 암세포를 직접 공격해 없애는 것이 주된 기능이다. NK 세포는 인터페론 감마(Interferon gamma, IFN- γ)나 tumor necrosis factor- α (TNF- α) 같은 사이토카인(cytokine) 생성을 통해 염증 및 면역반응을 조절 하는데 핵심적인 역할을 한다(김현식, 2013). 바이러스에 감염된 세포나 암세포는 다른 세포와 달리 세포 표면에 특정단백질(MHC Class I)이 적어지는

것 등의 이상이 생기는데, NK 세포는 이 이상을 감지해 바이러스에 감염된 세포나 암세포를 인지한다고 알려져 있다(Lee et al., 2014; 대한내과학회, 2010). NK 세포는 다른 면역세포와 달리 암세포를 즉각적으로 감지하여 바로 제거할 수 있는데 이것은 NK 세포 표면에 존재하는 다양한 면역 수용체(immune receptor)를 통해 암세포와 정상세포를 구분할 수 있기 때문이다.

많은 암환자에서 NK 세포의 수나 항암활성에 결함이 발견되고 있으며 NK 세포의 기능 이상은 이러한 암의 발생과 밀접한 관련을 가지고 있다고 알려져 있다. 일부 암환자의 혈중 NK 세포 수치가 건강한 정상인에 비해 낮은 것으로 보고되고 있다(Angka et al., 2018; Lee et al., 2017).

NK 세포에서 분비되는 인터페론 감마는 종양세포의 제거와 관찰에서 중요한 역할을 하며, 높은 인터페론 감마의 분비는 낮은 종양발생률을 나타낸다(Kim et al., 2000)

1.1.2 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 NK 세포의 능력을 측정하는 검사이다. 암환자를 대상으로 소량의 혈액을 채취하여 혈액 내에 존재하는 NK 세포를 인위적으로 활성화시킨 후 분비되는 인터페론 감마의 양을 효소결합면역흡착법(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)을 통해 정량적으로 측정하고 수치(pg/ml)로 보고된 검사결과를 활용하여 암환자의 치료 모니터링에 활용하기 위한 검사이다.

이전의 연구들에서 **암환자의 경우 NK 세포가 활성화되어 분비된 인터페론 감마 수치가 정상인에 비해 유의미하게 낮은 수준**이었다고 보고하고 있다 (Lee et al., 2014; Koo et al., 2013). 이러한 사실은 NK 세포에 의해 활성화된 인터페론 감마의 양을 측정하는 것이 암진단에 대한 보조적인 진단법으로 활용될 수 있는 가능성을 제시한다. 따라서 현재 사용하는 유사한 진단검사기술과의 비교를 통하여 해당 기술의 진단학적 가치를 평가할 필요가 있다.

2.2 국내 의료기술 현황

2.2.1 건강보험 급여 현황

본 평가대상 기술에 대한 상세 행위 정의, 관련 급여정보는 아래 표 1.1와 같다.

표 1.1 평가대상 기술 행위 정의

보험분류번호	누763 [†]	보험EDI코드	D7631 [‡]	급여여부	급여
행위명(한글)*	NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]			적용일자	2016-07-01
행위명(영문)*	Natural Killer Cell Activity			선별급여구분	80%
				예비분류코드 구분	아니오
정의 및 적응증	<목적> 세포면역 활성화도 측정을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링 <사용대상> 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자				
실시방법	환자의 검체를 사용하여 NK 세포 활성물질이 첨가된 튜브에서 배양 후, 상층액에서 효소면역분석법으로 인터페론 감마를 측정하고 수치(pg/ml)로 보고된 검사결과를 해석함				

† 누763의 구 보험분류번호는 나525임

‡ D7631의 구 보험 EDI코드는 C5250임

* 구 행위명은 NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마[효소면역측정법](NK Cell Activation Induced Interferon-Gamma [EIA])임

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털(<https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>)

2.2.2 소요장비관련 국내 허가 현황

본 의료기술에 사용되는 NK뷰키트(NK Vue® Kit)는 혈액 내에 존재하는 NK세포를 자사의 특허 물질인 promoca®를 통해 인위적으로 활성화시킨다. 이와 관련된 국내 식품의약품안전처 허가사항은 표 1.2와 같다.

표 1.2 소요장비의 국내 식약처 허가사항

내분비물질검사시약	
허가번호(허가일)	제허 12-1357호 (2012.10.23.)
품목명(모델명)	내분비물질검사시약 (NK Vue Kit, NK Vue Gold, NK Vue ELISA)
분류번호(등급)	D04070.01 (2)
사용목적	본 제품은 사람의 혈액 내에 존재하는 NK 세포를 인위적으로 활성화시킴으로 분비되는 인터페론 감마의 양을 효소면역분석법 (ELISA)의 원리를 이용하여 정량화하기 위한 체외진단분석기용 시약임.
작용원리	Type II 인터페론으로 불리기도 하는 인터페론 감마는 21-24KDa의 분자량을 가지는 두 개의 subunit으로 구성되어 있는 당단백질임. 인간의 인터페론 감마는 12번 염색체에 위치하고 있음. Type I 인터페론(인터페론 알파와 인터페론 베타)가 모든 세포에서 발현되는 것에 비해 인터페론 감마인 경우 T-세포와 NK 세포에 의해 생산되어짐. 또한 인터페론 감마는 Type I 인터페론과 유사한 아미노산 서열을 가지고 있지 않음. 인터페론 감마는 CD8을 가지는 T-세포와 Th1 세포의 소단위에 의해 감염이 되면 생산됨. Th1 세포는 IL-2, IL-3, TNF-beta와 IFN-gamma(인터페론감마)를 분비하는 반면 Th2세포의 경우 IL-3, IL-4, IL-5와 IL-10을 주로 분비하고 IFN-gamma의 분비는 극소량 내지는 거의 분비하지 않음. 또한 인터페론 감마의 경우 Th2 세포의 분열은 억제하지만 Th1 세포의 분열은 억제하지 않음.
비고	최초 허가 시 (2012.10.23.)에도 식약처 허가목적은 동일하나, 사용방법의 '바. 참고치' 란에 임상시험 검체를 이용한 정상인과 4대 암(위암, 유방암, 전립선암, 췌장암) 환자에서의 세포 활성화도 결과를 제시하였으며, 이후 '바. 참고치' 항목이 삭제됨.
진공채혈관	
허가번호(허가일)	경인 제신 15-75호 (2015.02.16.)
품목명(모델명)	진공채혈관 (ATGKF006 NK Vue Tube)
분류번호(등급)	A66070.01 (1)
사용목적	진공 채혈기에 사용되는 진공 채혈관

3. 질병 및 현존하는 의료기술

3.1 유방암¹⁾

유방암이란 유방 밖으로 퍼져서 생명을 위협할 수 있는 악성 종양이며, 발생 부위에 따라 유관과 소엽(小葉) 같은 실질(實質)조직에 생기는 암과 그 외의 간질(間質)조직에 생기는 암으로 나뉘며, 유관과 소엽의 암은 암세포가 주위 조직으로 퍼진 정도에 따라 다시 침윤성 유방암과 비침윤성 유방암으로 나뉜다.

2018년에 발표된 중앙암등록본부 자료에 의하면 2016년에 우리나라에서는 229,180건의 암이 새로이 발생했는데, 그 중 유방암(C50)은 남녀를 합쳐서 21,839건, 전체 암 발생의 9.5%로 5위를 차지했으며, 인구 10만 명당 조(粗)발생률(해당 관찰 기간 중 대상 인구 집단에서 새롭게 발생한 환자 수)은 42.7건이었다. 2016년 기준 유방암 유병자 건수는 여성에서 197,263명, 남녀를 합쳐서 198,006건이었다. 여성에서 유방암의 연령표준화 발생률은 10만 인년당 54.9이었고, 다른 주요 암이 매년 3%씩 감소하고 있는 반면에 유방암은 1999년 이후 꾸준히 증가세를 보이고 있다(Jung et al., 2019).

3.2 유방암의 진단

유방의 병소는 자가검진과 임상 진찰, 방사선 검사(유방촬영술, 유방초음파), 조직검사(생검) 등으로 진단하는데, 유방암으로 진단이 되면 수술 전 상태를 평가하기 위하여 자기공명영상(MRI), 전산화 단층 촬영(CT), 뼈스캔(Bone scan), 양전자 방출단층촬영(PET)등의 검사를 필요에 따라 시행한다. 유방에 종괴나 다른 이상 소견이 있을 때 암을 확진하기 위하여 최종적으로 영상유도하 조직검사를 한다. 과거에는 수술을 하며 시행했으나 최근에는 일부 경우를 제외하고는 침이나 총, 맘모톰(mammotome)²⁾ 등을 이용하여 간단한 방법으로 조직을 채취하는 병리학적 진단을 한다.

3.3 종양 표지자 검사³⁾

종양 표지자(tumor marker)란 종양에 의해 또는 종양에 대한 인체의 반응에 의해 생성된 물질로서 종양의 존재를 확인하는데 이용되는 물질을 지칭한다. 이러한 종양 표지자 검사는 암의 선별 검사, 진단, 예후 판정, 치료효과 판정에 유용하게 사용될 수 있다. 이상적인 종양표지자는 특정 종양에 특이적이어야 하고, 조기 진단 및 선별 검사에 이용할 수 있도록 충분한 민감도를 가져야 한다. 그러나 이런 조건을 만족하는 종양 표지자는 일부에 불과하고, 현재 이용되고 있는 종양 표지자는 대부분 동일 조직의 다른 종양에서도 발견되는 종양 연관성 표지자(tumor-associated marker)이다.

종양표지자를 검사할 때에는 말초 혈관에서 혈액을 채취, 검사실로 보내어 검사하게 된다. 종양표지자의 항목들을 검사하는 데에는 대개 정밀면역검사(immunoassay)법이 이용된다.

1) 출처: 국가암정보센터(<http://www.cancer.go.kr>)

2) 진공 흡입 장치와 회전칼이 부착된 바늘을 이용하여 유방 조직을 적출하는 검사법이자 그 장치의 상품명

3) 출처: 서울대학교병원 의학정보(<http://www.snuh.org>)

종양 표지자는 다양하나, α -Fetoprotein(α -FP 또는 AFP), CA19-9, CA125, CEA, PSA 등이 많이 쓰인다. 암종별로 유용한 종양 표지자는 다르다.

3.4 유방암에서의 종양 표지자 검사

앞에서 설명한대로 유방의 병소는 자가검진과 임상 진찰, 방사선 검사(유방촬영술, 유방초음파), 조직검사(생검) 등으로 진단한다. 유방암 환자들의 추적관찰에 있어, 복잡하고 고비용인 영상 기술들과 혈청 종양 표지자 검사가 이용가능함에 불구하고 유방암 감시 지침에서는 유방암 환자들의 추적관찰에 종양표지자(CA 15-3, CA 27-29, CEA)는 추천되지 않는다(대한내과학회편: 해리슨내과학 2017).

종양 표지자인 cancer antigen 15-3 (CA-15-3)은 유방암 세포에서 분리되는 당단백질의 일종으로 단클로항체 DF3, 115D8을 이용하여 측정하며, 유방암, 대장암, 폐암, 난소암, 췌장암 등의 선암에서 증가된다. 한편 비전이성 유방암 진단 시 양성률이 낮아 유방암 진단에 사용하기 어려운 측면이 있으나, 전이성 유방암에 대한 수술 후 재발 여부 관찰 및 전이성 유방암 환자의 치료 반응 평가 시 유용성이 좋은 종양 표지자로 알려져 있다(대한진단검사의학회, 2009; Hyun et al., 2004). 국내에서는 아래 표 1.3과 같이 보험등재되어 있다.

표 1.3 유방암 관련 종양 표지자 검사 국내 급여 현황

행위명	보험분류번호	급여여부	행위정의
CA-15-3	나433	급여	1. 유방암 환자에서 치료 효과 판정 2. 유방암의 재발 및 전이 여부 판정

4. 선행 연구

4.1 신의료기술평가 결과

NK 세포 활성화도 검사는 2014년도부터 신청이 접수되어 2014년 보건복지부 고시가 되었으며, 이후에도 추가적인 신의료기술평가들이 이루어졌으며, 주요 평가 경과는 표 1.4와 같다.

표 1.4 NK 세포 활성화도 검사 신의료기술 평가 경과

내용	최종평가 차수	내용
NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마 [효소면역분석법]		
<ul style="list-style-type: none"> • 사용대상: 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 • 사용목적: 세포면역 활성화도 측정을 통한 상태 확인 및 치료결과 모니터링 	2014년 제4차 신의료기술 평가위원회 (2014.04.25.)	동 기술은 검체를 채취한 후 체외에서 이루어지므로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않아 안전한 검사임. 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자에 한해 NK 세포 활성화도를 측정하는 검사로서 안전성 및 유효성이 있는 검사로 심의되어 보건복지부 고시됨 (보건복지부 고시 제2014-89호 (2014.6.10.))
NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마 [효소결합면역흡착법]		
<ul style="list-style-type: none"> • 사용대상: 대장암 환자 • 사용목적: 진단을 위한 보조 선별검사, 상태확인 및 치료경과를 모니터링하기 위해 사용 	2017년 제11차 신의료기술 평가위원회 (2017.11.24.)	동 기술은 현재의 문헌적 수준으로 유효성을 평가할 연구결과가 부족하므로 향후 관련된 자료가 축적된 후 재신청토록 안내함. (조기 기술, 기술분류 II-a)
NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마 [효소결합면역흡착법]		
<ul style="list-style-type: none"> • 사용대상: 대장 질환(대장암, 대장용종 환자) • 사용목적: 대장암, 대장용종의 대장 질환 치료 모니터링에 사용할 수 있음. 	2019년 제6차 신의료기술 평가위원회 (2019.07.26.)	동 기술은 현재 문헌적 수준으로 임상적 유용성 및 안전성·유효성을 평가할 연구결과가 부족하여 아직은 연구가 더 필요한 단계의 기술. (기술분류 I)
NK 세포 활성화도 검사 [정밀면역검사]		
<ul style="list-style-type: none"> • 사용대상: 혈구탐식성 림프조직구증 의심 환자 • 사용목적: NK 세포의 활성화도를 확인하여 대상 질환 진단 	2020년 제8차 신의료기술평가 위원회(2020.8.28.)	동 기술은 안전성에는 문제가 없으나 유효성을 입증할만한 연구 결과가 부족하여 아직은 연구가 더 필요한 단계의 기술로 평가함 (근거의 수준 C, 기술분류 I)

2014년도 최초 신의료기술평가를 통하여 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자에 한해 NK 세포 활성도를 측정하는 검사로서 안전성 및 유효성이 있는 검사로 심의되어 보건복지부 고시되었다(보건복지부 고시 제2014-89호(2014.6.10.)). 이후에도 동 검사법에 대한 후속 신의료기술평가 신청이 이루어졌다.

2017년도 대장암 환자에 대한 평가가 수행되어 3편의 문헌을 바탕으로 평가가 진행되어 '조기기술'로 분류된 바 있다. 2019년도에 유사한 적응증 (대장암 및 대장용종환자)에 대하여 재신청되어 평가가 진행되었는데, 이 때 2017년도 평가시 검토된 문헌 3편 이외에 1편이 추가되어 검토가 이루어졌다. 평가 결과, 동 기술은 당시의 문헌적 수준으로 임상적 유용성 및 안전성·유효성을 평가할 연구결과가 부족하여 아직은 연구가 더 필요한 단계의 기술(기술분류 I)로 평가하였고, 추가적으로 향후 동 기술의 재평가가 수행된다면, 환자상태별 임계값에 따른 치료 모니터링 결과가 제시된 문헌을 검토하여 유효성을 평가할 필요가 있다는 의견이 제시되었다.

2020년도에는 혈구탐식성 림프조직구증 의심 환자를 대상으로 안전성 및 유효성을 평가가 수행되었다. 1편의 진단법 평가연구 문헌에 의해 평가가 수행되었다. 평가결과 안전성에는 문제가 없으나 유효성을 입증할만한 연구 결과가 부족하여 아직은 연구가 더 필요한 단계의 기술로 평가하였다(근거의 수준 C, 기술분류 I).

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 연구에서는 유방암에 대한 NK세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 안전성 및 유효성을 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행했다. 문헌검색 시 출판 연도는 과거시점에 대한 제한 없이 현재시점까지 발표된 문헌을 포함하였다. 자세한 연구방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 “일부 암(위암, 유방암, 전립선암, 췌장암)에 대한 NK세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 안전성 및 유효성 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2 PICO-T(timing)S(study design)

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 작성하고 이에 따른 요소를 명확히 규명한 모형을 바탕으로 수행한다. 각 구성요소에 따른 세부사항은 표 2.1와 같다. 문헌 검색에 사용된 검색어는 PICO 형식에 의해 그 범위를 정하여 초안을 작성한 후 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다.

본 평가는 현재 동 기술의 사용목적으로 고시되어 있는 내용인 “세포면역 활성화도 측정을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링”이 타당한지 여부를 판단하고자 진행하므로 유방암 환자에 대한 진단정확성을 평가하는 결과지표는 포함하지 않기로 하였다.

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	유방암 환자
Index test (중재 검사)	NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]
Reference test (참고표준)	조직병리학적 검사, 임상진단 등
Comparators (비교 검사법)	종양 표지자 검사 등
Outcomes (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 안전성 결과 · 검사 관련 부작용 ▪ 유효성 결과 · 치료경과 모니터링 관련 지표 · 질병과의 관련성
Time (추적기간)	제한하지 않음
Study type (연구유형)	제한하지 않음
연도 제한	~ 현재

1.3 문헌검색

1.3.1 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하였다(표 2.2).

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
과학기술정보통합서비스(NDL)	http://www.ndsl.kr/

1.3.2 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 을 이용하였다(표 2.3). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록]에 제시하였다.

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

Ovid MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://www.thecochranelibrary.com

1.4 문헌선정

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

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> - 유방암 환자를 대상으로 한 연구 - NK세포 활성화도 검사(정밀면역검사)를 시행한 연구 - NK세포 활성화도를 인터페론 감마로 측정된 연구 - NK세포 활성화도 검사(정밀면역검사)의 영향을 보고한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구 	<ul style="list-style-type: none"> - 동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구(pre-clinical studies) - 원저가 아닌 연구(체계적 문헌고찰, 리뷰문헌, 가이드라인, 사설, 의견 등) - 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문 등) - 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구 - 사전에 정의한 연구유형이 아닌 연구

1.5 비뚤림 위험 평가

진단법 평가연구의 경우 QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행한다. QUADAS-2는 진단정확성에서 일차 연구들의

질을 평가하기 위해 설계되었으며, 환자선택(patient selection), 중재검사(index test), 참고표준 검사(reference standard), 연구진행과 시점(flow and timing)의 4가지 주요 영역으로 되어 있다.

본 평가에서는 선택된 문헌이 없어서 비뚤림 위험 평가가 수행되지 않았다.

1.6 자료추출 및 자료합성

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 연구자가 독립적으로 자료추출을 수행하고, 의견 불일치가 있을 경우 연구진 회의를 통해 논의하여 합의한다.

본 평가에서는 선택된 문헌이 없어서 자료 추출, 자료합성이 이루어지지 않았다.

1.7 권고등급 제시

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래 표 2.5의 기준에 따라 최종 권고등급을 제시하였다.

표 2.5 권고등급

권고등급	설명	세부등급	설명
I 권고함	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고함	a	권고강도 높음
		b	권고강도 낮음
II 권고하지 않음	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음		

1. 문헌선정 결과

국내외 데이터베이스를 통해 총 3,898편(국외 3,844편, 국내 54편)이 검색되었고, 중복된 문헌을 제거한 후 2,996편이 남았다. 이를 대상으로 제목 및 초록검토를 통해 2,760편을 배제하고 남은 236편에 대해 원문 검토를 통해 총 0편의 문헌이 선정되었다(그림 3.1).

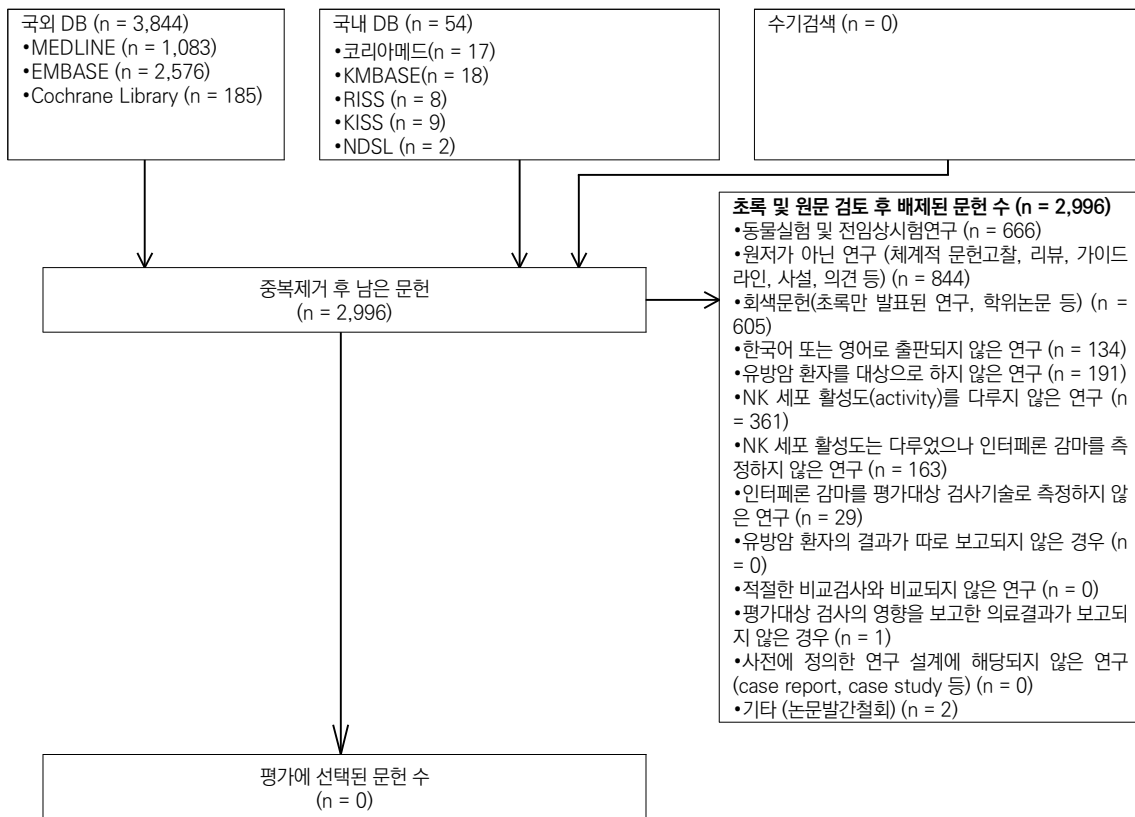


그림 3.1 문헌선택 흐름도

IV

요약 및 결론

1. 평가결과 요약

본 재평가에서는 선별급여로 등재(2016.07.01.)된 「NK세포 활성화도 검사[정밀면역검사]」의 유방암에 대한 안전성 및 유효성을 평가하는 체계적 문헌고찰이 수행되었고, 최종 선택된 문헌이 없었다.

2. 결론 및 제언

유방암 환자에 대한 NK 세포 활성화도 검사의 안전성과 유효성에 대한 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 최종 선택된 문헌이 존재하지 않았다.

소위원회는 선택된 문헌이 없는 이유로는 해당 기술이 유방암 환자에 대하여 널리 사용되고 있지 않거나, 비교적 최근에 국내에서 신의료기술 인정되어 아직까지 널리 보급이 이루어지지 못했을 가능성을 제시하였다.

소위원회는 평가대상 기술은 환자에게서 소량의 혈액을 채취하여 체외에서 검사를 위한 처리가 이루어지는 관계로 검사 수행으로 인한 안전성에 대한 우려는 낮다고 판단하였다. 그러나 선택된 문헌이 존재하지 않아 문헌적 근거에 의하여 안전성을 확인할 수는 없다고 판단하였다.

결론적으로 소위원회는 유방암 환자에 대한 NK세포 활성화도 검사[정밀면역검사] 수행에 대한 체계적 문헌고찰 수행 결과, 선택된 문헌이 없어서 안전성 및 유효성을 확인할 수 없었다.

의료기술재평가위원회는 유방암 환자에게서의 NK세포 활성화도 검사[정밀면역검사]에 대하여 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2020.10.16.).

의료기술재평가위원회는 NK세포 활성화도 검사[정밀면역검사]를 유방암 환자를 대상으로 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링의 목적으로 시행하는 것을 권고하지 않는다(권고등급 II). 권고 사유는 다음과 같다.

NK세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 유방암 환자를 대상으로 환자의 상태확인 및 치료경과 모니터

링을 위해 수행되는 검사로 안전성과 유효성을 입증하기에는 축적된 문헌적 근거가 부족하여 동 기술의 안전성 및 유효성을 확인할 수 없는 기술로 판단하였다.



1. 국가암정보센터. Available from URL : <https://www.cancer.go.kr/>
2. 김현식. 자연살해세포와 항암면역치료. *Hanyang Medical Review* 2013; 33: 59-64.
3. 대한내과학회편. 내과학. MIP. 2010.
4. 대한내과학회편. 해리슨내과학. 서울 MIP. 2017.
5. 대한진단검사의학회. 진단검사의학 (편집 박찬정). 이퍼블릭, 서울 2009.
6. 서울대학교병원 의학정보 Available from URL : <http://www.snuh.org/>
7. 한국보건의료연구원. NK 세포활성자극인터페론감마[효소결합면역흡착법], 2019. 신의료기술평가보고서 BR-2019-8
8. Angka L, Martel AB, Kilgour M, Jeong A, Sadiq M, de Souza CT, Baker L, Kennedy MA, Kekre N, Auer RC. Natural Killer Cell IFN γ Secretion is Profoundly Suppressed Following Colorectal Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018 Nov;25(12):3747-54.
9. Hansen TF, Nederby L, Zedan AH, Mejlholm I, Henriksen JR, Steffensen KD, et al. Correlation Between Natural Killer Cell Activity and Treatment effect in Patients with Disseminated Cancer. *Transl Oncol*. 2019;12(7):968-72.
10. Hyun IY, Kim IH, Lee MH, Kim CS. The role of tumor marker CA 15-3 in detection of breast cancer relapse after curative mastectomy. *Nucl Med Mol Imaging* 2004;38(4):311-7.
11. Jobin G, Rodriguez-Suarez R, Betito K. Association Between Natural Killer Cell Activity and Colorectal Cancer in High-risk Subjects Undergoing Colonoscopy. *Gastroenterology*. 2017;153(4):980-7.
12. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2016. *Cancer Res Treat* 2019;51(2):417-430.
13. Jung YS, Kwon MJ, Park DI, Sohn CI, Park JH. Association Between Natural Killer Cell Activity and the Risk of Colorectal Neoplasia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(4):831-6.
14. Kim S, Iizuka K, Aguila HL, Weissman IL, Yokoyama WM (2000) In vivo natural killer cell activities revealed by natural killer cell-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 Mar 14;97(6):2731-6.
15. Koo KC, Shim DH, Yang CM, Lee SB, Kim SM, Shin TY, Kim KH, Yoon HG, Rha KH, Lee JM. Reduction of the CD16⁺ CD56⁺ bright NK cell subset precedes NK cell dysfunction in prostate cancer. *PLoS One*. 2013; 8:e78049.
16. Lee J, Park KH, Ryu JH, Bae HJ, Choi A, Lee H, Lim J, Han K, Park CH, Jung ES, Oh EJ. Natural killer cell activity for IFN-gamma production as a supportive diagnostic marker for gastric cancer. *Oncotarget*. 2017 Jul 31;8(41):70431-70440.
17. Lee SB, Cha JH, Kim IK, Yoon JC, Lee HJ, Park SW, Cho SJ, Youn DY, Lee HJ, Lee CH, Lee JM, Lee KY, Kim JS. A high-throughput assay of NK cell activity in whole blood and its clinical application. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2014; 445:584-590.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 일부 암(위암, 유방암, 전립선암, 췌장암)에 대한 NK세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 안전성 및 유효성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 3회 개최되었다.

1.1 2020년 제5차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 5월 11일 ~ 5월 15일 (서면)
- 회의내용: 재평가 평가계획서 및 소위원회 구성안 심의

1.2 2020년 제9차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회 분과위원회

- 회의일시: 2020년 9월 1일 ~ 9월 4일 (서면)
- 회의내용: 결론에 대한 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 9월 11일
- 회의내용: 결론검토

1.3 2020년 제10차 의료기술재평가위원회

1.3.1 의료기술재평가위원회 분과위원회

- 회의일시: 2020년 10월 5일 ~ 10월 8일 (서면)
- 회의내용: 권고 결정 및 최종심의 사전검토

1.3.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 10월 16일
- 회의내용: 권고 결정 및 최종심의

2. 소위원회

일부 암(위암, 유방암, 전립선암, 췌장암)에 대한 NK세포 활성화도 검사[정밀면역검사의 안전성 및 유효성 평가 소위원회는 각 분야 전문의 11인(진단검사의학과 1인, 병리학과 1인, 근거기반(예방의학) 1인, 암종별 전문가 2인(총 8인))으로 구성하였다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2020년 7월 2일
- 회의내용: 행위정의, 연구계획서 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2020년 8월 18일 ~ 8월 25일 (서면진행)
- 회의내용: 선택된 문헌에 대한 논의 및 의견 수렴

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2020년 8월 27일
- 회의내용: 분석결과 보고, 결론 논의

3. 문헌 검색 전략

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) ALL (1946 to July 10, 2020) <검색일: 2020. 7. 14.>

구분	No.	검색어	검색 결과
Patients	1	exp Breast Neoplasms/	291,787
	2	breast cancer.mp.	273,547
	3	breast carcinoma.mp.	25,008
	4	mammary cancer.mp.	3,157
	5	breast neoplasm*.mp.	292,621
	6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	376,306
Index test	7	exp Killer Cells, Natural/	42,944
	8	natural killer cell*.mp.	23,381
	9	NK cell*.mp.	37,987
	10	7 or 8 or 9	64,001
P&I	11	6 and 10	1,216
동물 제외	12	animals/	6,633,590
	13	humans/	18,580,144
	14	12 not (12 and 13)	4,682,746
	15	11 not 14	1,083

3.1.2 Ovid-Embase (1974 to 2020 July 13) <검색일: 2020. 7. 14.>

구분	No.	검색어	검색 결과
Patients	1	breast cancer.mp.	507,117
	2	breast carcinoma.mp.	81,684
	3	mammary cancer.mp.	3,724
	4	breast neoplasm*.mp.	16,655
	5	exp breast cancer/	465,530
	6	exp breast carcinoma/	94,646
	7	exp breast tumor/	531,846
	8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	592,147
Index test	9	exp Killer Cells, Natural/	75,799
	10	natural killer cell*.mp.	86,425
	11	NK cell*.mp.	55,396
	12	9 or 10 or 11	94,464
P&I	13	8 and 12	3,132
동물 제외	14	exp animal/	25,701,964
	15	exp human/	21,057,420
	16	14 not (14 and 15)	4,644,544
	17	13 not 16	2,576

3.1.3 Cochrane Library (in Trials) <검색일: 2020. 7. 15.>

구분	No.	검색어	검색 결과
Patients	1	breast	46,786
	2	mammary	1,318
	3	#1 OR #2	47,470
Index test	4	natural killer cell	1,882
	5	NK cell	1,861
	6	#4 OR #5	2,577
P&I	7	#3 AND #6	185

3.2 국내 데이터 베이스

3.2.1 KoreaMed <검색일자: 2020. 6. 17.>

구분	No.	검색어	검색 결과
Index test	1	natural killer cell* OR NK cell*	608
	2	Interferon gamma	486
Total	3	1 and 2	17

3.2.2 한국의학논문데이터 베이스 (KMBASE) <검색일자: 2020. 6. 17.>

구분	No.	검색어	검색 결과
Index test	1	자연살해세포 OR 자연 살해 세포 OR 자연살해 세포 OR 자연 살해세포 OR natural killer cell OR NK cell OR NK 세포 OR NK세포	1,037
	2	인터페론감마 OR 인터페론 감마 OR interferon gamma	389
Total	3	1 and 2	18

※ 띄어쓰기에 따라 검색결과가 상이함에 따라 띄어쓰기를 구분함.

3.2.3 학술연구정보서비스(RISS) <검색일자: 2020. 6. 17.>

구분	No.	검색어	검색 결과
Index test	1	자연 살해 세포 OR NK 세포 OR natural killer cell	1,595
	2	인터페론감마	139
Total	3	1 and 2	8

※ 띄어쓰기에 따라 검색결과가 같아 띄어쓰기를 구분하지 않음. 검색 시, 국내학술논문으로 제한함.

3.2.4 한국학술정보(KISS) <검색일자: 2020. 6. 17.>

구분	No.	검색어	검색 결과
Index test	1	자연 살해 세포 OR NK 세포 OR natural killer cell	1,572
	2	인터페론 감마	104
Total	3	1 and 2	9

※ 띄어쓰기를 한 결과가 띄어쓰기를 하지 않은 결과를 포함함. 검색 시, 의학학분야로 제한함.

3.2.5 국가과학기술정보센터(NDL) <검색일자: 2020. 6. 17.>

구분	No.	검색어	검색 결과
Index test	1	자연 살해 세포 OR NK 세포 OR natural killer cell*	815
	2	인터페론감마	47
Total	3	1 and 2	2

※ 띄어쓰기에 따라 검색결과가 같아 띄어쓰기를 구분하지 않음. 국내문헌으로 제한함.

발행일 2021. 2. 28.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-908-9