

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-14 (2020. 10.)



의료기술재평가보고서 2020

# 전립선암에서의 NK 세포 활성화도 검사

[정밀면역검사]

## 의료기술재평가사업 총괄

---

박종연 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

## 연구진

---

### 담당연구원

노운미 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

### 부담당연구원

전미혜 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

## 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
<b>I. 서론</b> .....	1
1. 평가배경 .....	1
2. 평가대상 의료기술 .....	1
3. 질병 및 현존하는 의료기술 .....	7
4. 관련 선행연구 .....	7
<b>II. 평가 방법</b> .....	10
1. 체계적 문헌고찰 .....	10
<b>III. 평가결과</b> .....	15
1. 문헌선정 결과 .....	15
1.1 문헌선정 개요 .....	15
1.2 선정 문헌 특성 .....	16
1.3 비뚤림위험 평가 결과 .....	17
2. 분석결과 .....	18
2.1 안전성 .....	18
2.2 유효성 .....	18
<b>IV. 요약 및 결론</b> .....	25
1. 평가결과 요약 .....	25
2. 요약 및 제언 .....	26
3. 결론 .....	27
<b>V. 참고문헌</b> .....	28
<b>VI. 부록</b> .....	29
1. 의료기술재평가위원회 .....	29
2. 소위원회 .....	30
3. 문헌 검색 전략 .....	31
4. 최종 선택 문헌 .....	33
5. 배제문헌 목록 .....	34
6. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 결과 .....	34

## 표 차례

표 1.1	소요장비의 국내 식약처 허가사항	2
표 1.2	건강보험심사평가원 고시항목 상세	3
표 1.3	신의료기술의 안전성·유효성 평가결과	4
표 1.4	NK 세포 활성화도 검사의 급여항목 경과과정	5
표 1.5	요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항	5
표 1.6	연도별 환자 추이	6
표 1.7	입원외래별 내원일수	6
표 1.8	연도별 요양급여 총액	6
표 1.9	미국 CPT 코드	7
표 1.10	NK 세포 활성화도 검사 신의료기술 평가 경과	8
표 1.11	2014년 평가 위원회 자료 발췌	9
표 2.1	PICO-TS 세부 내용	10
표 2.2	국내 전자 데이터베이스	11
표 2.3	국외 전자 데이터베이스	12
표 2.4	문헌의 선택 및 배제 기준	12
표 2.5	권고등급	14
표 3.1	선택문헌 기본특성 표	16
표 3.2	선택문헌 상세 표	16
표 3.3	전립선암 환자와 비전립선암 환자 간 임계값별 환자 수 차이	19
표 3.4	전립선암 환자와 비전립선암 환자 또는 건강대조군 간 NKA 측정결과 차이	19
표 3.5	Gleason score 별 NK 세포 활성화도 결과	20
표 3.6	전립선암 중증도별 NKA 측정결과 차이	20
표 3.7	전립선암 진단 오즈비	21
표 3.8	NK 세포 활성화도 임계값별 오즈비, 절대위험도 및 상대위험도	22
표 3.9	전립선암 등급 구분(high grade vs low grade) 관련 오즈비	23
표 3.10	수술 전·후의 NK 세포 활성화도 검사와 PSA 검사 결과	24
표 3.11	negative margin 그룹과 positive margin 그룹의 수술 전후 NK 세포 활성화도 변화 비교	24

## 그림 차례

그림 3.1	문헌 선정 흐름도	15
--------	-----------	----

# 요약문 (국문)

## 평가 배경

NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사]는 전립선암 환자를 대상으로 환자의 혈액을 NK 세포 활성물질이 첨가된 튜브에서 배양한 후 효소면역분석법으로 인터페론 감마(Interferon gamma, IFN- $\gamma$ )를 측정하여 환자의 상태 확인 및 치료경과모니터링을 위해 수행되는 검사이다.

동 기술은 2014년 제4차 신의료기술평가위원회(2014.4.25.)에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 심의 및 신의료기술평가 결과 고시(제2014-89호)되었고, 선별급여로 등재(보건복지부 고시 제 2017-151호)되었으며, 이후 건강보험심사평가원에서는 동 기술에 대한 급여적용 타당성 판단 등의 사결정에 필요한 근거자료를 도출하기 위해 재평가를 의뢰하였다. 이에 따라 동 기술에 대해 소위원회 구성하여 안전성 및 유효성 평가를 수행하였다.

## 위원회 운영

총 11인으로 구성된 소위원회는 2020년 5월 27일부터 2020년 8월 31일까지 약 3개월간 총 3회의 소위원회(대면 2회, 서면 1회)의 운영을 하였다. 소위원회 의견을 바탕으로 2020년 제10차 의료기술재평가위원회(2020.10.16)에서는 전립선암에서의 NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사]에 대한 안전성 및 유효성의 재평가 결과를 최종 심의하였다.

## 평가 목적 및 방법

NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사]가 전립선암 환자에서 상태 확인 및 치료경과 모니터링을 목적으로 수행 시 임상적 안전성 및 유효성이 있는지에 대한 의과학적 근거를 체계적 문헌고찰을 수행하여 재평가 하고자 하였다.

## 평가 결과

동 평가에 선택된 문헌은 총 6편(단면연구 5편, 환자대조군 1편)으로 대상자별로는 전립선암 의심환자 5편, 전립선암 환자 및 건강대조군 환자대상 1편이었으며, 검사방법은 6편 모두 ELISA 방법을 이용하였다.

소위원회에서는 동 검사가 실제 전립선암 환자를 대상으로 수행되는 검사이므로 전립선암 의심환자를 대상으로 수행되는 문헌을 평가에 포함시키지에 대해 논의하였다. 그 결과, 동 검사와 관련된 근거가 충분하지 않은 상태이기 때문에 동 기술을 수행한 문헌들을 모두 평가에 포함하여 현재의 문헌적 수준을 확인하기로 하였다. 6편 중 4편에서는 전립선암 구분에 대한 진단정확성 및 높은 글리슨 등급의 전립선암과 낮은 글리슨 등급의 전립선암 및 전립선암이 발생하지 않은 그룹간의 구분 관련 진단정확성을 보고하고 있었다. 하지만 소위원회에서는 해당 내용이 동 검사의 목적인 세포면역 활성화 측정용을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링에 부합하지 않기 때문에 동 평가에 적합하지 않다는 의견으로 결과 분석에서 제외시켰다.

동 검사의 안전성에 대해 보고한 문헌은 없었다. 이에 소위원회에서는 동 검사가 혈액을 채취하여 체외에서 수행되는 검사이므로 혈액채취 외에 수행에 따른 안전성에는 문제가 없다는 의견이었다.

유효성은 질병 및 질병 중증도와와의 관련성 및 치료경과모니터링을 주요지표로 평가하였다.

질병 및 질병중증도와와의 관련성은 전립선암 발생군(또는 전립선암 환자)과 전립선암이 발생하지 않은 군(또는 건강대조군) 간의 NK 세포 활성화도 차이를 활용하여 군간 통계적 유의성이나 질병중증도(Gleason score 또는 stage)에 따른 NK 활성화도 차이를 최종 선택된 문헌 6편 모두 보고하였다. 연구결과에서는 전립선암 환자와 건강대조군 간에는 건강대조군에서 NK 세포 활성화도가 유의하게 높음이 확인되었으나, 전립선암 중증도별로는 유의한 차이를 확인하지 못했다. 전립선암 진단관련 오즈비를 제시한 연구 일부에서도 유의한 결과를 나타내지 못하였다.

이에 소위원회에서는 유효성 관련 의료결과가 NK 세포 활성화도와 전립선암과의 관련성 및 전립선암 중증도와와의 관련성을 충분히 설명하지는 못하며, 보고된 의료결과에서도 유의하지 않은 결과가 확인되어 해당 내용만으로 동 검사의 유효성을 입증하기는 어렵다는 의견이었다.

치료경과 모니터링은 1편에서 전립샘 수술 전후의 NK 세포 활성화도 결과, 수술 후 수술부위의 positive margin과 negative margin을 보이는 그룹 간 NK 세포 활성화도를 PSA와 비교한 결과 및 NK 세포 활성화도의 임계값을 650pg/ml 이상인 그룹에서 생화학적 무재발 생존율을 확인한 결과가 보고되었다.

소위원회에서는 단순히 수술 전후의 NK 세포 활성화도를 측정한 결과값을 확인하는 것만으로 환자의 상태 확인이나 치료경과를 모니터링하는데 있어 유용성이 있다고 보기 어려우며, 무재발 생존율의 결과도 통계적으로 유의하지 않아 동 검사의 유효성을 확인할 수 없다고 판단하였다. 아울러, 환자 상태 확인이나 치료 모니터링에 있어 유효성을 확인하기 위해서는 전립선암 환자의 재발이나 합병증 또는 부작용과 이로 인한 사망과의 연관성을 보여주는 의료결과가 필요하다는 의견이었다.

## 결론 및 제언

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사] 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 전립선암 환자를 대상으로 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링을 위해 수행되는 검사로 검사 수행에 있어서의 안전성에 대한 우려는 낮으나, 안전성과 유효성을 입증하기에는 그 문헌적 근거가 부족하여 동 기술의 안전성 및 유효성을 확인할 수 없다는 의견이었다.

의료기술재평가위원회는 전립선암 환자에게서의 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]에 대하여 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2020.10.16.).

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 전립선암 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 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]를 전립선암 환자를 대상으로 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링의 목적으로 시행하는 것을 권고하지 않음(권고등급 II)으로 결정하였다(2020.10.16.).

## 주요어

전립선암, 자연살해세포, 인터페론 감마

Prostatic neoplasms, Natural killer cell, Interferon gamma

## 1. 평가배경

자연살해세포(natural killer cell, NK 세포) 활성화도 검사[정밀면역검사]는 전립선암 환자를 대상으로 환자의 혈액을 NK 세포 활성화물질이 첨가된 튜브에서 배양 후, 효소결합면역분석법으로 인터페론 감마(interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )를 측정하여 환자의 상태 확인 및 치료경과모니터링을 위해 수행되는 검사이다.

동 기술은 2014년 제4차 신의료기술평가위원회(2014.4.25.)에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 심의 및 신의료기술평가 결과 고시(제2014-89호)되었고, 선별급여(80%)로 등재(보건복지부 고시 제2017-151호)되었으며, 이후 건강보험심사평가원에서는 동 기술에 대한 급여적용 타당성 판단 등 의사결정에 필요한 근거자료를 도출하기 위해 재평가를 의뢰하였다.

2020년 제5차 의료기술재평가위원회(2020.5.11~15.)에서는 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사] (위암, 유방암, 전립선암, 췌장암)의 안전성 및 유효성 평가 소위원회를 총 11인(진단검사의학과 1인, 병리학과 1인, 근거기반(예방의학) 1인, 암종별 전문가 2인(총 8인))으로 구성하도록 심의함에 따라 해당 소위원회에서 동 기술에 대한 안전성 및 유효성 평가를 수행하였다.

## 2. 평가대상 의료기술

### 2.1 NK 세포 활성화도 검사

NK 세포 활성화도 검사는 암환자를 대상으로 효소결합면역흡착법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 이용하여 혈중 IFN- $\gamma$ 를 정량적으로 측정하여 암환자들의 상태 확인 및 치료경과를 모니터링하기 위한 검사이다.

#### 2.1.1 NK 세포와 IFN- $\gamma$

NK 세포는 선천면역반응의 일부로 암세포나 바이러스에 감염된 세포를 사멸시키는 역할을 한다. 병원체 세포는 건강한 세포와 비교하였을 때 표면 단백질의 변화가 있다. 이 변화된 표면 단백질을 NK 세포가 인식함으로써 NK 세포의 활성화와 억제제를 조절하게 된다(Biassoni et al., 2001). 보통의 경우, 자가 NK



세포는 억제 신호가 우세적인 상태이다. 이 우세한 상태는 활성화 NK 세포 수용체(세포 독성 수용체를 포함)에 의해 NK 세포가 활성화 된다(Veronica et al., 2014).

종양면역에서의 NK 세포는 종양세포에서 구조적 적합 복합체 I형(major histocompatibility complex class I, MHC class I)의 발현이 감소 또는 상실되거나, 세포독성 T 세포(cytotoxic T lymphocyte, CTL)에 의한 용해를 피할 수 있는 종양세포를 살해하는데 용이하다. 이런 파괴성능은 IFN- $\gamma$ 와 같은 사이토카인(cytokine)에 의해 증가하게 된다(진단검사의학회, 2009).

IFN- $\gamma$ 는 활성화된 NK 세포에서 분비되는 주된 사이토카인으로 암세포와 바이러스에 감염된 세포 등에 대하여 면역반응을 행사한다(Martin-Fontecha et al., 2004). 보통의 경우에는 발병하지 않았더라도 낮은, 중간의, 그리고 높은 농도들이 변하지 않고 안정화 되어 있다(Whiteside et al., 1998). 하지만 폐암 및 전립선암 환자의 혈청 IFN- $\gamma$ 의 농도가 감소하는 경향을 보였다(Potzl et al., 2017; Tarle et al., 1993).

## 2.2 소요장비 현황

본 의료기술에 사용되는 소요장비의 국내 식품의약품안전처 허가사항은 표 1.1과 같다.

표 1.1 소요장비의 국내 식약처 허가사항

내분비물질검사시약	
구분	내용
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 정량화 하기 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 감마의 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(인터페론 감마)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 활성화 결과를 제시하였으며, 이후 '바. 참고치' 항목이 삭제됨.
진공채혈관	
구분	내용
허가번호 (허가일)	경인 제신 15-75호 (2015.02.16.)
품목명 (모델명)	진공채혈관 (ATGKF006 NK Vue Tube)

내분비물질검사시약	
구분	내용
분류번호 (등급)	A66070.01 (1)
사용목적	진공 채혈기에 사용되는 진공 채혈관

### 2.3 국내 급여 현황

현재 NK 세포 활성화도 검사 관련 건강보험심사평가원에 등재되어 있는 고시항목 상세내용은 다음과 같다.

표 1.2 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	누763 <sup>†</sup>	보험EDI코드	D7631 <sup>‡</sup>	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 활성화물질이 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 홈페이지

본 재평가 건은 (구) NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마[효소면역분석법]에 대한 신의료기술 평가결과에 기반한 2014년 보건복지부 고시(보건복지부 고시 제 2014-89호)에 기초하고 있다(표 1.3). 해당 사안이 이후 선별급여(80%)로 등재(2017.08.25.)되었다.

표 1.3 신의료기술의 안전성·유효성 평가결과: 보건복지부고시 제2014-89호 (2014.06.10.)

<p><b>가. 기술명</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 한글명 : NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마[효소면역분석법]</li> <li>○ 영문명 : NK Cell Activation Induced Interferon-Gamma [EIA]</li> </ul> <p><b>나. 사용목적</b></p> <p>세포면역 활성화도 측정을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링</p> <p><b>다. 사용대상</b></p> <p>위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자</p> <p><b>라. 검사방법</b></p> <p>환자의 검체를 사용하여 NK 세포 활성물질이 첨가된 튜브에서 배양 후, 상층액에서 효소면역분석법으로 인터페론 감마를 측정하고 수치(pg/ml)로 보고된 검사결과를 해석함</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>※ 기술분류 : 정량</li> <li>※ 검체 : 전혈</li> </ul> <p><b>마. 안전성·유효성 평가결과</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마[효소면역분석법]은 검체를 채취한 후 체외에서 이루어지므로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않아 안전한 검사임</li> <li>○ NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마[효소면역분석법]은 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자의 세포면역 활성화도 측정을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링에 유효한 검사임</li> <li>○ 따라서, NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마[효소면역분석법]은 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자의 세포면역 활성화도 측정을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링에 있어 안전하고 유효한 검사임(권고등급 없음)</li> </ul>
---

표 1.4 NK 세포 활성화도 검사의 급여항목 경과과정

고시 번호	내용
제2016-104호 (2016.06.23.)	[세포면역검사] 나-525 NK 세포 활성화 유발 인터페론 감마 C5250 [효소면역측정법] NK Cell activation Induced Interferon Gamma [EIA] 주: 「요양급여비용의 100분의 100미만의 범위에서 본인 부담률을 달리 적용하는 항목 및 부담률의 결정 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용
제2017-151호 (2017.08.25.)	[세포면역검사] 나-525 NK 세포 활성화 유발 인터페론 감마 C5250 [효소면역측정법] NK Cell Activation Induced interferon-Gamma [EIA] 주: 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표 2에 따른 요양급여 적용
제2017-222호 (2017.12.08.)	누-763 NK 세포 활성화도 검사 Natural Killer Cell Activity D7631 [정밀면역검사] 주: 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표 2에 따른 요양급여 적용

요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침(2019년 8월판)에 제시되어 있는 유사 기술의 요양급여의 적용기준에 대한 세부사항은 아래 표와 같다.

표 1.5 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항

항목	제목	세부인정사항
행위		
나516 림프구 유약화검사	NK cell assay 검사의 준용 항목	NK cell assay 검사는 NK cell 활성화도 검사와 동일하므로 나516 림프구 유약화검사의 소정금액에 준용산정함

\* 나600아 임파구 유약화검사 → 나516 림프구 유약화검사(2015년)

\*\* 나477 T세포 접세트 단세포군 항체법 → 나512 세포표지검사[단세포항체별로 각각 산정](2015년)

※ 신의료기술의 안전성·유효성 평가결과

432. NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마[효소면역분석법] (보건복지부 고시 제2014-89호, 2014.06.10)

## 2.4 국내외 이용 현황

### 2.4.1 국내 이용 현황<sup>1)</sup>

NK 세포 활성화도 검사의 국내 이용 현황은 다음과 같다. 하지만 전립선암에서의 NK 세포 활성화도 검사의 국내 이용현황은 알 수 없었다.

1) 보건의료빅데이터개방시스템, <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapDiagBhvInfo.do>

### 2.4.1.1 연도별 환자 추이

연도별 환자 추이는 2016년부터 2019년까지는 표 1.6과 같다.

표 1.6 연도별 환자 추이

단위: 명				
구분	2016년	2017년	2018년	2019년
C5250	1,453	8,020	3,080	40
D7631	-	-	19,415	8,703
계	1,453	8,020	22,495	8,743

### 2.4.1.2 입원외래별 내원일수 (2019년 기준)

2019년 기준으로 외래와 입원은 다음 표 1.7과 같다.

표 1.7 입원외래별 내원일수

단위: 일		
구분	외래	입원
C5250	41	22
D7631	19,415	8,703
계	19,456	8,725

### 2.4.1.3 연도별 요양급여총액

연도별 요양급여 총액현황은 다음 표 1.8과 같다.

표 1.8 연도별 요양급여 총액

단위: 천원				
구분	2016년	2017년	2018년	2019년
C5250	84,505	581,558	192,798	3,068
D7631	-	-	843,929	1,507,458
합계	84,505	581,558	1,036,727	1,510,526

## 2.4.2 국외 보험 및 행위 등재현황

미국과 일본에서 본 기술인 NK 세포 활성화 검사에 대한 국외 보험 및 행위 등재현황은 검색되지 않았다. 하지만 미국 CPT에서 NK 세포 개수가 등재되어 있음을 확인할 수 있었다.

표 1.9 미국 CPT 코드

CPT 코드	행위명
86357	Natural killer (NK) cells, total count

### 3. 질병 및 현존하는 의료기술

#### 3.1 전립선암

전립선암은 전립선에서 발생하는 암으로 대부분은 전립선 세포에서 발생하는 선암(샘세포의 암, adenocarcinoma)이다. 2019년에 발표된 중앙암등록본부 자료에 의하면 2017년 기준으로 전체 암 중 7번째로 많은 발생자수(5.5%)를 기록하였으며, 해당 관찰 기간 중 대상 인구 집단에서 새롭게 발생한 환자 수는 인구 10만명 당 25.0명이었다. 우리나라 2000년 주민등록연앙인구를 표준인구로 사용한 연령표준화발생률은 10만명 당 12.9명이 발생하였다. 성별 중 암발생 현황을 보면 남성에게서 전립선암은 4.9%로 4위를 기록하였다(중앙암등록본부, 2019년).

전립선암의 발생 추이를 살펴보면 1999년 이후로 지속적인 발생률 증가 추세를 보이고 있지만, 2002년과 2009년 이후로는 연 평균 1.6%의 증가율을 보이고 있다. 또한 2017년 기준으로 한국 남성의 전립선암 연령 표준화 발생률은 28.9%로 일본(35.4%), 미국(75.7%), 영국(80.7%)에 비하여 일본과는 비슷하지만 미국, 영국과는 큰 차이를 보이고 있다(국립암정보센터).

#### 3.2 관련 의료기술

직장수지검사, 혈중 전립선특이항원(prostate specific antigen, PSA)검사, 경직장 초음파검사, 전립선 생검, 골 스캔(bone scan), 복부 전산화단층촬영(computer tomography, CT) 또는 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 등을 시행하여 종합적으로 전립선암의 진단 및 병기를 확인한다. 국소 전립선암의 치료로는 근치적 수술방법과 방사선 및 안드로젠 억제(androgen deprivation therapy, ADT) 병용 요법이 있으며, 전이 전립선암의 치료로는 호르몬 치료, 고환절제술, 호르몬 제제 등이 있다(국립암정보센터).

### 4. 관련 선행연구

#### 4.1 기존 신의료기술평가 요약

NK 세포 활성화도 검사는 여러 적응증으로 지속적으로 신의료기술 평가가 이루어지고 있다. 주요 평가 경과를 아래 표와 같다.

표 1.10 NK 세포 활성화도 검사 신의료기술 평가 경과

신청	내용	결과	내용
<b>NK 세포 활성화도 정량검사 [효소면역측정법, ELISA method] 1차 신청</b>			
2014. 03.05	<ul style="list-style-type: none"> <li>●신청명칭: NK 세포의 활성을 측정하는 활성을 측정하는 새로운 방법</li> <li>●사용대상: 악성종양, 대상포진, 백혈병, 원발성혈구탐식증후군 등 세포 면역 검사가 필요한 환자</li> <li>●사용목적: 악성종양, 대상포진, 백혈병, 원발성혈구탐식증후군 등의 진단 및 치료경과를 모니터링하기 위함.</li> <li>●사용방법: 환자의 전혈 검체를 사용하여 효소면역측정법으로 인터페론 감마의 양을 측정함.</li> </ul>	2014년 제4차 신의료기술 평가위원회 (2014.04.25.)	기존 NK 세포 측정에 대한 유효성은 입증되어 있고 검사방법만 변경된 것이므로 식약처 허가사항의 사용대상에 준하여 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자에 한해 NK 세포 활성도를 측정하는 검사로서 안전성 및 유효성이 있는 것으로 심의됨.
<b>NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마 [효소면역분석법, EIA] 2차 신청</b>			
2017. 10.12	<ul style="list-style-type: none"> <li>●신청명칭: NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마 [효소면역분석법]</li> <li>●사용대상: 대장암 환자</li> <li>●사용목적: 진단을 위한 보조 선별검사, 상태확인 및 치료경과를 모니터링하기 위해 사용</li> <li>●사용방법: 환자의 전혈 검체를 사용하여 효소면역측정법으로 인터페론 감마의 양을 측정함.</li> </ul>	2017년 제11차 신의료기술 평가위원회 (2017.11.24.)	동 기술은 현재의 문헌적 수준으로 유효성을 평가할 연구결과가 부족하므로 향후 관련된 자료가 축적된 후 재신청토록 안내함. (조기기술, 기술분류 II-a)
<b>NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마 [효소면역분석법, EIA] 3차 신청</b>			
2019. 04.30	<ul style="list-style-type: none"> <li>●신청명칭: NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마 [효소면역분석법]</li> <li>●사용대상: 대장 질환(대장암, 대장용종 환자)</li> <li>●사용목적: 대장암, 대장용종의 대장 질환 치료 모니터링에 사용할 수 있음.</li> <li>●사용방법: 환자의 전혈 검체를 사용하여 효소면역측정법으로 인터페론 감마의 양을 측정함.</li> </ul>	2019년 제6차 신의료기술 평가위원회 (2019.05.29.)	동 기술은 현재 문헌적 수준으로 임상적 유용성 및 안전성·유효성을 평가할 연구결과가 부족하므로 향후 관련된 자료가 축적된 후 재신청토록 안내함. (연구단계, 기술분류 I)
<b>NK 세포 활성화도 검사 [정밀면역검사] 4차 신청은 현재 혈구탐식성 림프조직구증 환자를 대상으로 진행.</b>			

#### 4.1.1 2014년도 평가 문헌 요약

2014년도 신의료기술평가에서 검토한 관련 문헌은 총 2편이었으며, 각각 환자대조군연구, 진단법평가연구였다. 그 중 진단법평가연구에서는 전립선환자 51명, 정상대조군 54명을 대상으로 NK

세포 활성화도 측정의 방법 중 NK Vue-kit와 biopsy를 비교하였다. 두 방법에서 모두 정상대조군에 비해 암 환자에서 NK 세포 활성화도가 유의미하게 낮았다(각 p value < .0001). NK Vue-kit를 이용한 진단정확성은 민감도 72%(95% CI), 특이도 74%(95% CI)로 biopsy와 유사한 수치를 보였다(Koo et al., 2013).

표 1.11 2014년 평가 위원회 자료 발췌

<p><b>신의료기술평가위원회 신속평가 자료 중 일부발췌</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>대장암 환자군과 전립선암 환자군에서 각각 정상인과의 NK Vue Kit를 이용한 세포 활성화도 비교 논문 2편으로 평가</b></li> </ul> <p>□ <b>평가내용</b>                      악성종양, 대상포진, 백혈병, 원발성 혈구탐식증후군 등으로 세포면역 검사가 필요한 환자의 전혈을 사용하여 ELISA법으로 NK 세포 활성화도를 정량적으로 측정하여 진단 및 치료경과를 모니터링하기 위한 검사로 신의료기술평가 여부</p> <p>□ <b>검토결과</b>                      - 기존 NK 세포 측정에 대한 유효성은 입증되어 있고 검사방법만 변경된 것이므로 식약처 허가사항의 사용대상에 준하여 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자에 한해 NK 세포 활성화도를 측정하는 검사로서 안전성 및 유효성이 있는 검사로 심의됨.</p>
---

#### 4.1.2 2019년도 평가 문헌 요약

2019년도 신의료기술평가에서는 대장암, 대장 용종 환자를 대상으로 평가를 진행하였다. 체계적 문헌고찰 결과 2017년 기평가 시 검토된 문헌이 3편이었고, 추가된 문헌이 1편이었다. 관련 문헌 중 진단법 평가연구는 1편, 환자대조군연구는 2편, 코호트연구가 1편이었다. 모든 문헌에서 중재검사는 NK Vue kit를 이용한 NK 세포 활성화 자극 인터페론감마[효소결합면역흡착법]를 사용하였다. 검토한 문헌에서는 대장암의 진단정확성, 질병과의 관련성(환자와 대조군간 인터페론 감마 수치 차이 비교), NK 활성화도에 따른 질환 발생 관련 오즈비에 대해 보고하였다. 신의료기술평가위원회는 대장암, 대장 용종 환자에서의 NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마[효소결합면역흡착법]은 평가 당시 문헌적 수준으로 임상적 유용성 및 안전성, 유효성을 평가하기에는 연구결과가 부족하여 연구가 더 필요한 단계의 기술로 평가하였다.



## 1. 체계적 문헌고찰

### 1.1 개요

본 연구에서는 전립선암에 대한 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 문헌검색 시 출판 연도는 과거시점에 대한 제한 없이 검색일(국내: 2020년 7월 2일, 국외: 2020년 7월 14일)까지 발표된 문헌을 포함하였다. 자세한 연구방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 “전립선암에 대한 NK 세포 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 2.1과 같다. 문헌 검색에 사용된 검색어는 PICO 형식에 의해 그 범위를 정하여 초안을 작성한 후 1차 소위원회 심의에서 논의하였다. 기술의 목적에 환자의 상태확인이라는 내용을 포함하고 있어 해당 목적을 확인하기 위해 의료결과에 질병 및 질병 중증도와의 관련성을 포함하여 평가하였다.

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	전립선암(의심) 환자
Index test (중재 검사)	NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사] 또는 [효소면역분석법] (NK Cell Activation Induced Interferon-Gamma [EIA])
Reference test (참고표준)	조직병리검사 및 임상진단 등
Comparators (비교 검사법)	제한하지 않음

구분	세부내용
Outcomes (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 안전성 결과               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 검사관련 부작용</li> </ul> </li> <li>▪ 유효성 결과               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 질병 및 질병 중증도와의 관련성</li> <li>• 치료경과 모니터링</li> </ul> </li> </ul>
Time (추적기간)	제한하지 않음
Study type (연구유형)	무작위배정 비교임상시험연구, 비무작위연구(코호트연구, 단면연구, 전후비교연구)
연도 제한	~ 현재

## 1.3 문헌검색

### 1.3.1 국내

국내 문헌검색은 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMBASE), 학술연구정보서비스(RISS), 한국학술정보(KISS), 국가과학기술정보센터(NDSL) 5개의 전자 데이터베이스를 사용하여 각 데이터베이스별 특성을 고려하여 수행하였다(최종검색일: 2020.07.02.).

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

KoreaMed	<a href="http://www.koreamed.org/">http://www.koreamed.org/</a>
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	<a href="http://kmbase.medic.or.kr/">http://kmbase.medic.or.kr/</a>
학술데이터베이스검색(KISS)	<a href="http://kiss.kstudy.com/">http://kiss.kstudy.com/</a>
한국교육학술정보원(RISS)	<a href="http://www.riss.kr/">http://www.riss.kr/</a>
과학기술정보통합서비스	<a href="http://www.ndsl.kr/">http://www.ndsl.kr/</a>

### 1.3.2 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)를 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.3). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 검색의 민감도를 높이기 위하여 표 2.1에서 제시한 PICO-TS에서 대상 질병인 전립선암과 기술명인 NK 세포 활성도를

중심으로 하는 키워드를 활용하여 검색을 하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록]에 제시하였다(최종검색일: 2020.07.15.).

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

Ovid MEDLINE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Ovid EMBASE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Cochrane Central Register of Controlled Trials	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">http://www.thecochranelibrary.com</a>

## 1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 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 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 논의를 통해 의견일치를 이루었다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 표 2.4와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 전립선암 환자 및 의심환자를 대상으로 한 연구</li> <li>- NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사를 시행한 연구</li> <li>- NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사의 영향을 보고한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구(pre-clinical studies)</li> <li>- 원저가 아닌 연구(체계적 문헌고찰, 리뷰논문, 가이드라인, 사설, 의견 등)</li> <li>- 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문 등)</li> <li>- 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구</li> <li>- 다른 진단법이 혼용되어 NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사]만의 결과를 구별하기 곤란한 경우</li> <li>- 평가대상 암 환자를 대상으로 하지 않은 경우</li> <li>- NK 세포 활성도를 다루지 않는 연구</li> <li>- NK 세포 활성도를 다루었으나, 인터페론 감마를 보고하지 않은 연구</li> <li>- NK 세포 활성화 측정 시 인터페론 감마를 평가대상 검사기술로 측정하지 않은 연구(예: NK 세포 활성물질이 첨가된 튜브를 사용하지 않았거나, ELISA를 이용하지 않은 연구)</li> <li>- 평가대상 암환자의 결과를 따로 보고하지 않은 경우</li> <li>- 평가대상 검사의 영향을 보고한 의료결과가 보고되지 않은 경우</li> <li>- 사전에 정의한 연구유형이 아닌 연구</li> </ul>

## 1.5 비뿔림위험 평가

비뿔림위험 평가도구는 문헌의 연구 설계에 따라 적합한 도구를 활용하였다.

무작위 임상연구는 Cochrane의 Risk of Bias(RoB)를 사용한다. Cochrane의 RoB 도구는 선택 비뚤림, 실행 비뚤림, 결과 학인 비뚤림, 탈락 비뚤림, 보고 비뚤림 등 총 5개의 영역으로 구성되어 있다. 각 영역에 대하여 높음/ 낮음/ 불확실로 평가한다.

선택된 문헌의 연구설계가 비무작위연구, 코호트연구, 환자대조군연구인 경우에는 비무작위 연구의 비뚤림 위험을 평가하는 도구인 Risk of Bias for Non-randomized Studies(RoBANS) 2.0을 적용한다. 평가영역으로는 대상군 비교가능성, 대상군 선정, 교란변수, 노출 측정, 평가자의 눈가림, 결과 평가, 불완전한 결과지표, 선택적 결과보고, 민간연구비 지원의 9가지 주요 영역으로 구성되어 있다. 각 영역에 대하여 높음/ 낮음/ 불확실로 평가한다.

진단정확성을 결과로 제시한 연구의 비뚤림 위험 평가로 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2(QUADAS-2)를 적용한다. 하지만 동 평가에서는 소위원회 의견에 따라 동 검사의 목적인 세포면역 활성화 측정을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링에 부합하지 않기 때문에 진단정확성을 결과 분석에서 제외하였기에 적용하지 않았다.

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. 연구에 사용된 비뚤림위험 평가 양식은 [부록]에 제시하였다.

## 1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 연구자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 의견 불일치가 있을 경우 연구진 회의를 통해 논의하여 합의하였다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행검사, 안전성 결과, 유효성 결과 등이 포함되었다. 본 연구에 사용된 자료추출 양식은 [부록]에 제시하였다.

## 1.7 자료합성

최종 선택된 문헌의 결과변수가 자료를 합성 할 수 있을 정도로 충분히 많을 경우에는 양적분석(quantitative analysis)을 수행하고, 양적 분석이 불가능한 경우의 자료 분석은 질적 검토(qualitative review) 방법으로의 수행을 계획하였다.

하지만, 최종 선택된 문헌의 결과변수가 자료를 합성 할 수 있을 정도로 충분히 많지 않아 양적 분석(quantitative analysis)이 불가능하였다. 따라서 본 연구인 전립선암에서의 NK 세포 활성화도 검사관련 자료의 분석은 질적 검토(qualitative review) 방법을 사용하였다.

## 1.8 근거수준 평가

본 재평가의 근거수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근방법으로 평가하는 것을 계획하였다. 본 연구가 질적 검토(qualitative review) 방법을 사용함에 따라 근거수준 평가를 수행하지 않았다.

## 1.9 위원회 운영

소위원회 구성은 제5차 의료기술재평가위원회(2020.5.11.~15.)의 심의결과에 따라 NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사](위암, 유방암, 전립선암, 췌장암)의 안전성 및 유효성 평가 소위원회를 총 11인(진단검사의학과 1인, 병리학과 1인, 근거기반(예방의학) 1인, 암종별(위암, 유방암, 전립선암, 췌장암) 전문가 2인 (총 8인))으로 구성하였다.

소위원회는 평가방법에 대한 프로토콜 수립부터 문헌선정, 결과 도출까지 모든 평가 과정에 참여하여 객관적인 전문가 자문을 수행하였다. 본 연구에서의 위원회 운영에 대한 세부사항은 [부록]에 자세히 기술하였다.

## 1.10 권고결정

본 평가의 소위원회의 평가결과를 토대로 재평가위원회에서 최종심의(권고결정)을 진행하였다. 권고결정은 다음의 권고 체계 및 정의에 따른다.

표 2.5 권고등급

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

### 1. 문헌선정 결과

#### 1.1 문헌선정 개요

국내의 데이터베이스를 통하여 총 1,440편(국외 1,387편, 국내 53편)이 검색되었으며, 이 중 286편(국외 285편, 국내 1편)이 중복제거 되었다. 중복제거가 완료된 문헌 총 1,154편(국외 1,102편, 국내 52편)으로 제목 및 초록 검토를 수행하였다. 제목 및 초록을 검토하여 배제 사유에 해당하는 문헌은 총 1,148편(국외 1,096편, 국내 52편)이었다. 선정대상 문헌은 총 6편(국외 6편, 국내 0편)이었으며, 6편 모두 최종선정 되어 연구에 포함되었다.

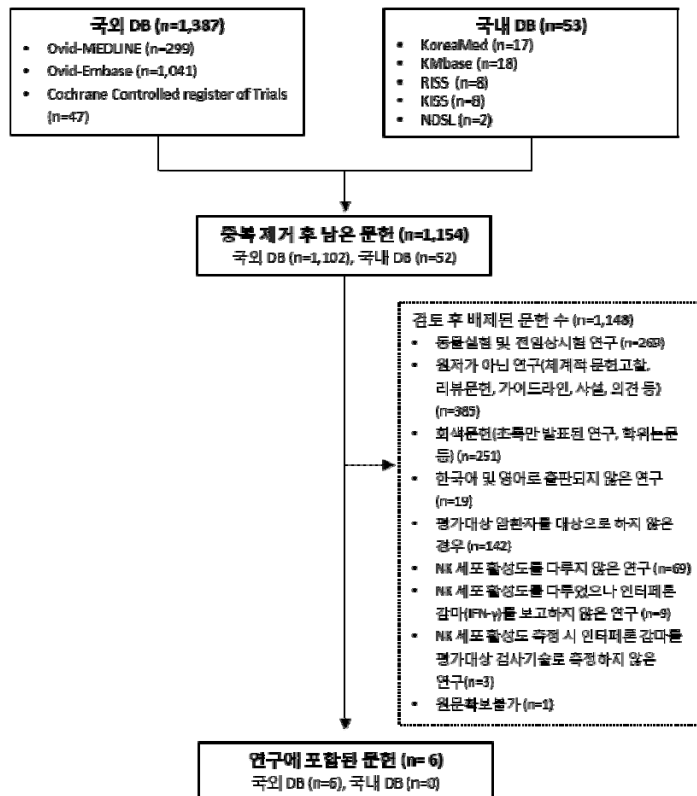


그림 3.1 문헌 선정 흐름도

## 1.2 선정 문헌 특성

최종 선택된 문헌은 총 6편으로 연구유형별로는 단면연구 5편 및 환자대조군연구 1편이었다. 대상자별로는 전립선암 의심환자 대상 5편, 전립선암 환자 및 건강대조군 1편이었다.

선택문헌 기본특성 표 및 상세 표는 표 3.1과 표 3.2에 제시하였다.

표 3.1 선택문헌 기본특성 표

연번	1저자 (출판연도)	연구 국가	연구유형	연구대상 (P)	N	중재검사 (I)	비교검사 (C)
1	Tae (2020)	한국	단면연구	전립선암 의심환자	102	NKA	FTR PSAD, DRE
2	Lu (2019)	대만	단면연구	전립선암 수술환자* 건강대조군	51 10	NKA	PSA
3	Vidal (2019)	미국	단면연구	전립선암 의심환자	94	NKA	-
4	Song (2018)	한국	단면연구	전립선암 의심환자	221	NKA	-
5	Barkin (2017)	캐나다	단면연구	전립선암 의심환자	43	NKA	PSA
6	Koo (2013)	한국	환자대조군연구	전립선암 의심환자 건강대조군	51 54	NKA	PSA

\* 전립샘 절제술을 시행한 환자를 대상으로 함.

PSA, Prostate specific antigen; NKA, Natural killer cell activity; FTR, Free PSA to Total PSA ratio; PSAD, Prostate specific antigen density; DRE, Digital rectal examination

표 3.2 선택문헌 상세 표

연번	제1저자 (출판연도)	특성
1	Tae (2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 연구설계 : 후향적 단면연구설계</li> <li>○ 연구대상 특성 : 2017.05.~2018.05. 기간 동안 비뇨기과에 방문한 환자 (n=102)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18세 이상</li> <li>• PSA 수치 2.5 초과 and/or DRE 이상소견</li> </ul> </li> <li>○ 중재검사 : NKA (ELISA 이용)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• NK vue kit 이용</li> <li>• Promoca 이용</li> </ul> </li> <li>○ 의료결과 : 질병 및 질병 중증도와의 관련성</li> </ul>
2	Lu (2019)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 연구설계 : 전향적 단면연구설계</li> <li>○ 연구대상 특성 : 2017.05.~2018.05. 기간 동안 국립대만병원에서 로봇수술을 받은 전립선암 환자 (n=51)</li> <li>○ 중재검사 : NKA (ELISA 이용)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• NK vue kit 이용</li> <li>• Promoca 이용</li> </ul> </li> <li>○ 의료결과 : 질병 및 질병 중증도와의 관련성, 치료과정 모니터링</li> </ul>

연번	제1저자 (출판연도)	특성
3	Vidal (2019)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 연구설계 : 전향적 단면연구설계</li> <li>○ 연구대상 특성 : 2015.10~2016.07. 기간 동안 상승한 PSA and/or 비정상적인 DRE 소견으로 전립선 생검을 진행한 환자 (n=94) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18세 이상</li> <li>• 연구참여 12개월 전에 PSA 검사결과가 있는 환자</li> </ul> </li> <li>○ 중재검사 : NKA(ELISA 이용) <ul style="list-style-type: none"> <li>• NK vue kit 이용</li> </ul> </li> <li>○ 의료결과 : 질병 및 질병 중증도와의 관련성</li> </ul>
4	Song (2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 연구설계 : 전향적 단면연구설계</li> <li>○ 연구대상 특성 : 2016.11~2017.07. 기간 동안 전립선암 진단을 받은 환자 또는 PSA 2.5 초과 and/or 비정상적인 DRE 소견으로 TRUS를 이용한 생검을 받은 환자 (n=221)</li> <li>○ 중재검사 : NKA(ELISA 이용) <ul style="list-style-type: none"> <li>• NK vue kit 이용</li> <li>• Promoca 이용</li> </ul> </li> <li>○ 의료결과 : 질병과의 관련성</li> </ul>
5	Barkin (2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 연구설계 : 전향적 단면연구설계</li> <li>○ 연구대상 특성 : 2015.09.~2016.05. 기간 동안 전립선암의 의심으로 인하여 TRUS를 이용한 생검을 받은 환자 (n=43) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18세 이상</li> </ul> </li> <li>○ 중재검사 : NKA (ELISA 이용)</li> <li>○ 의료결과 : 질병 및 질병 중증도와의 관련성</li> </ul>
6	Koo (2013)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 연구설계 : 환자대조군연구</li> <li>○ 연구대상 특성 : 2012.03.~2012.12. 기간 동안 건강검진에서 PSA수치의 상승으로 인하여 전립선암 진단을 위한 생검을 받은 환자 (n=51) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 환자와의 연령이 비슷하고 자발적으로 연구에 참여한 건강한</li> </ul> </li> <li>○ 중재검사 : NKA(ELISA 이용) <ul style="list-style-type: none"> <li>• NK vue kit 이용</li> <li>• Promoca 이용</li> </ul> </li> <li>○ 의료결과 : 질병 및 질병 중증도와의 관련성</li> </ul>

PSA, Prostate specific antigen; NKA, Natural killer cell activity; DRE, Digital rectal examination; ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent assay; TRUS, Transrectal ultrasound

### 1.3 비뿔림위험 평가 결과

비뿔림위험 평가에 해당되는 문헌은 최종 선택된 문헌 중 1편(환자대조군연구)이 있었으며, RoBANS 2.0을 이용하여 평가하였다. 대상군 비교가능성, 대상군 선정, 노출측정, 선택적 결과보고 영역에서 '낮음'으로 평가되었다. 교란변수, 평가자의 눈가림, 결과평가, 불완전한 결과자료 영역에서는 '불확실'로 평가되었다. 민간연구비지원 영역에서는 '높음'으로 평가되었다. 자세한 평가 결과는 [별첨]에 제시하였다.



## 2. 분석결과

### 2.1 안전성

선택된 문헌들에서 본 검사의 수행으로 인한 안전성 관련 결과가 보고되지 않았다.

### 2.2 유효성

유효성은 질병 및 질병중증도와와의 관련성과 치료결과 모니터링으로 평가하였다.

선택된 문헌 6편 중 4편에서는 전립선암 구분에 대한 진단정확성, 높은 글리슨 등급의 전립선암과 낮은 글리슨 등급의 전립선암 및 전립선암이 발생하지 않은 그룹간의 구분 관련 진단정확성을 보고하고 있었다. 하지만 소위원회에서는 해당 내용이 동 검사의 목적인 세포면역 활성화도 측정을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링에 부합하지 않기 때문에 동 평가에 적합하지 않다는 의견으로 결과 분석에서 제외시켰다.

#### 2.2.1 질병 및 질병 중증도와와의 관련성

질병 및 질병중증도와와의 관련성은 선택된 문헌에서는 전립선암 의심환자 또는 전립선암 환자 중 1) 전립선암 환자 그룹과 전립선암 환자가 아닌 그룹 간 임계값별 환자 수 비율 및 NK 세포 활성화도 결과차이, 2) 전립선암 중증도별 NK 세포 활성화도 차이, 3) 전립선암 진단 관련 오즈비, 4) 전립선암 글리슨등급 구분 관련 오즈비로 확인되었다.

##### 2.2.1.1 임계값 별 환자 수 비율 및 NK 세포 활성화도 결과 차이(전립선암 환자 vs 비(非)전립선암 환자 또는 건강대조군)

전립선암 환자군과 비(非)전립선암 환자군에서 NK 세포 활성화도 검사의 임계값 별 환자 수 비율을 보고한 문헌은 1편(Tae et al., 2020)으로 NK 세포 활성화도가 200pg/mL 미만일 경우 비(非)전립선암 환자군은 23.1%, 전립선암 환자군은 36.0%로 보고하였다. 200-500pg/mL 일 경우 비(非)전립선암 환자군은 3.8%, 전립선암 환자군은 32.0%였다. NK 세포 활성화도가 500pg/mL 초과일 경우는 비(非)전립선암 환자군은 73.1%, 전립선암 환자군은 32.0%가 해당되었다.

전립선암 환자와 비(非)전립선암 환자의 NK 세포 활성화도 검사 결과 차이를 보고한 문헌은 3편(Lu et al., 2019; Song et al., 2018; Koo et al., 2013)이었다. Lu et al.(2019)에서는 수술 전 전립선암 환자군은 건강대조군에 비해 더 유의하게 NK 세포 활성화도가 낮았다(수술 전 전립선암 환자: 484.66pg/mL, 건강대조군 1550pg/mL). Koo et al.(2013) 연구 또한 전립선암 환자군이 건강대조군에 비해 더 유의하게 NK 세포 활성화도가 낮았다( $p < 0.001$ ). 하지만, Song et al.(2018)에서는 NK 세포 활성화도 검사결과가 전립선암 환자군에서는  $1,267.6 \pm 742.8$ pg/ml, 비(非)전립선암 환자군에서는  $1,198.9 \pm 687.6$ pg/ml로 전립선암 환자군에서 더 높은 NK 세포 활성도를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다( $p = 0.491$ ).

표 3.3 전립선암 환자와 비전립선암 환자 간 임계값별 환자 수 차이

제1저자	연구대상	NKA 임계값 (pg/ml)	환자수(비율, %)		p
			전립선암 환자	비전립선암 환자	
Tae (2020)	전립선암 의심환자 (102)	<200	18(36.0)	12(23.1)	0.001
		200-500	16(32.0)	2(3.8)	
		>500	16(32.0)	38(73.1)	

NKA, Natural killer cell activity

표 3.4 전립선암 환자와 비전립선암 환자 또는 건강대조군 간 NKA 측정결과 차이

제1저자	연구대상	NK 세포 활성화도 측정결과, pg/mL		p
		전립선암 환자	비전립선암 환자 (또는 건강대조군)	
Lu(2019)	전립선암 수술환자 (51) 건강대조군(10)	484.66 (246.32-818.70)	1,550	<0.0001
Song(2018)	전립선암 의심환자 (221)	1,267.6±742.8	1,198.9±687.6	0.491
Koo(2013)	전립선암 확진환자(51) 건강대조군(54)	546.1±136.8* 427.8±87.9† 194.5±73.8‡	975.2±85.7	<0.001

\*stage II에 해당하는 전립선암 환자

† stage III에 해당하는 전립선암 환자

‡ stage IV에 해당하는 전립선암 환자

### 2.2.1.2 전립선암 중증도별 NK 세포 활성화도 차이

전립선암 중증도별 NK 세포 활성화도 차이를 보고한 문헌은 총 2편(Song et al., 2018; Koo et al., 2013)이었다. Song et al.(2018)에서는 Gleason grade 별 NK 세포 활성화도를 보고하였으나 통계학적으로 유의하지 않았으며(p=0.893), Gleason score가 증가하는 경우에도 NK 세포 활성화도 수치는 증가 또는 감소하는 것으로 보고되었다. Koo et al.(2013)에서는 전립선암이 중증일수록 NK 세포 활성화도가 낮아지는 경향성이 확인되었으며 건강대조군과 각 중증도별 그룹 간 NK 세포 활성화도를 비교하였을 때 건강대조군이 유의하게 높게 보고되었다.

표 3.5 Gleason score 별 NK 세포 활성화도 결과

제1저자 (연도)	연구대상	Gleason score	NK 세포 활성화도 결과, pg/mL	
			중앙값(범위)	평균(표준편차)
Song (2018)	전립선암 의심환자 (221)	6	1394.9 (56.3-2000.0)	1349.6(697.2)
		7(3+4)	1519.5 (72.7-2000.0)	1246.3(786.8)
		7(4+3)	2000.0 (57.4-2000.0)	1311.3(860.2)
		8	1329.1 (40.0-2000.0)	1173.3(720.9)
		9-10	1505.7 (146.3-2000.0)	1206.5 (752.7)
		p		0.893
		6	1747.2 (56.3-2000.0)	1375.8 (713.9)
		7(3+4)	1375.1 (75.6-2000.0)	1246.5 (783.4)
		7(4+3)	720.7 (57.4-2000.0)	977.1 (924.2)
		8	1277.5 (40.0-2000.0)	1082.0(809.2)
		9-10	1724.6 (311.3-2000.0)	1285.9 (812.6)
		p		0.672

PSA, Prostate specific antigen

표 3.6 전립선암 중증도별 NKA 측정결과 차이

제1저자 (연도)	연구대상	Control (pg/mL)	Patients (pg/mL)				p
			Stage II	Stage III	Stage IV	Total	
Koo (2013)	전립선암 확진환자(51) 건강대조군(54)	975.2 ±85.7	546.1 ±136.8	427.8 ±87.9	194.5 ±73.8	430.9 ±67.1	<0.001

stage II vs control, p<0.01  
stage III vs control, p<0.01  
stage IV vs control, p<0.01

## 2.2.1.3 전립선암 진단 오즈비

전립선암 오즈비는 총 4편(Tae et al., 2020; Vidal et al., 2019; Song et al., 2018; Barkin et al., 2017)에서 보고되었다. NK 세포 활성화도 임계값이 200pg/mL일 경우(Vidal et al., 2019; Barkin et al., 2017) 3 이상, 임계값이 500pg/mL일 경우(Tae et al., 2020) 5 이상으로 모두 유의하게 높게 보고되었다. Tae et al.(2020)에서는 PSAD(PSA density, >0.15)는 유의하지 않았으며(단변량 분석 시 p=0.570, 다변량 분석 시 p=0.582), PSA와 유리 PSA의 비율(ratio of total PSA to free PSA, FTR, <0.10)에 대한 오즈비는 2~4로, 직장수지검사(digital rectal exam, DRE)의 오즈비는 10 이상으로 유의하게 높았다, 다른 1편(Barkin et al., 2017)에서는 PSA의 전립선암 오즈비는 첫 번째 검사에서는 유의하지 않았고 두 번째 검사(최신의 검사결과)에서는 1.29(95%CI 1.02-1.60)으로 유의하게 높게 보고되었다.

표 3.7 전립선암 진단 오즈비

제1저자 (연도)	연구대상	NKA 임계값 (pg/ml)	검사	Odds ratio (95%CI)	p	
Tae (2020)	전립선암 의심환자 (102)	500	NKA	단변량분석 5.769 (2.457~13.543)	0.010	
				다변량분석 7.547 (2.717~20.964)	0.001	
		NA	PSAD>0.15	단변량분석 0.795 (0.364~1.1753)	0.570	
				다변량분석 1.215 (0.479~3.525)	0.582	
		NA	FTR <0.10	단변량분석 2.437 (1.085~5.474)	0.031	
				다변량분석 3.269 (1.058~10.264)	0.040	
		NA	DRE	단변량분석 10.222 (3.199~32.666)	0.001	
				다변량분석 12.626 (3.452~46.1777)	0.001	
Vidal (2019)	전립선암 의심환자 (94)	continuous	NKA	단변량분석 1.11 (0.99~1.25)	0.069	
				다변량분석 1.16 (1.01~1.32)	0.031	
		200		단변량분석 3.59 (1.10~11.6)	0.033	
				다변량분석 4.89 (1.34~17.8)	0.016	
Barkin (2017)	전립선암 의심환자 (43)	200	NKA	NR	S	
		NA	PSA (1st)	NR	1.06 (0.9~1.2)	NS
			PSA (2nd)	NR	1.29 (1.02~1.60)	S

PSA, Prostate specific antigen; NKA, Natural killer cell activity; PSAD, PSA density; FTR, Free PSA to total PSA ratio; DRE, Digital rectal examination; S, Significant; NS, non-significant

NK 세포 활성화도 검사 임계값별로 오즈비와 절대위험도 및 상대위험도를 보고한 1편(Song et al., 2018)에서는 모두 유의하지 않았다. 나머지 1편(Barkin et al., 2017)에서는 NA 세포 활성화도 임계값이 200pg/mL 이하일 때 오즈비는 13.33, 상대위험도는 2.76으로 보고하였다(표 3.8).

표 3.8 NK 세포 활성화도 임계값별 오즈비, 절대위험도 및 상대위험도

제1저자 (연도)	연구대상	NK활성도 임계값 (pg/ml)	Odds ratio (95% CI)	Absolute risk, (%)	Relative risk (95% CI)		
Song (2018)	전립선암 의심환자 (221)	<200	1.10 (0.42~2.91)	63.2	1.04 (0.72~1.49)		
		<300	1.40 (0.62~3.13)	67.7	1.13 (0.86~1.48)		
		<500	1.37 (0.71~2.64)	66.7	1.12 (0.89~1.41)		
		<800	1.06 (0.60~1.87)	62.0	1.02 (0.82~1.27)		
		<1,000	0.76 (0.44~1.31)	57.1	0.90 (0.72~1.12)		
		<1,300	0.70 (0.40~1.20)	56.6	0.87 (0.70~1.07)		
		<1,500	0.73 (0.42~1.26)	57.7	0.88 (0.72~1.09)		
		total		61.9			
		<200	1.20 (0.41~3.54)	60.0	1.08 (0.70~1.67)		
		<300	1.60 (0.67~3.84)	65.4	1.21 (0.88~1.66)		
	PSA 2.5-10.0ng/mL 인 환자	<500	1.35 (0.65~2.83)	61.5	1.14 (0.84~1.53)		
		<800	0.95 (0.50~1.82)	55.2	0.98 (0.73~1.30)		
		<1,000	0.73 (0.38~1.39)	51.5	0.87 (0.65~1.16)		
		<1,300	0.77 (0.41~1.44)	52.6	0.89 (0.67~1.18)		
		<1,500	0.80 (0.43~1.51)	53.5	0.91 (0.69~1.20)		
		total		56.0			
		Barkin † (2017)	전립선암 의심환자 (43)	<200	13.33	86*	2.76
				<300	4.33	68*	2.05
	<400			3.5	64*	1.91	
	<500			1.38	52*	1.19	
<700	0.94			48*	0.97		
<1,000	0.94			48*	0.97		

\*number of biopsy positive/number of total subjects biopsied

† 해당 연구의 결과에서는 95% 신뢰구간을 제시하고 있지 않음

### 2.2.1.4 전립선암 글리슨 등급 구분 관련 오즈비

Vidal, et al.(2019)는 전립선암 환자 중 Gleason grade를 바탕으로 high grade 군과 low grade 군으로 분류하여 오즈비를 보고하였다. 하지만 이는 통계적으로 유의하지 않았다.

표 3.9 전립선암 등급 구분(high grade vs low grade) 관련 오즈비

제1저자 (연도)	연구대상	NKA 임계값 (pg/ml)	검사	Odds ratio (95%CI)	p	
Vidal (2019)	전립선암 의심환자 (94)	————— 200	NKA	단변량분석	1.05 (0.95~1.17)	0.358
				다변량분석	1.11 (0.98~1.26)	0.115
				단변량분석	1.63 (0.64~4.10)	0.304
				다변량분석	2.51 (0.85~7.40)	0.095

NKA, Natural killer cell activity

### 2.2.2 치료경과 모니터링

치료경과 모니터링은 1편(Lu, et al., 2019)에서 전립샘 수술 전후의 NK 세포 활성화도 결과 및 수술 후 수술부위의 positive margin(수술 후 수술부위에 암세포가 남아있는 상태)과 negative margin(수술 후 수술부위에 암세포가 없는 상태)을 보이는 그룹 간 NK 세포 활성화도를 PSA와 비교한 결과 및 NK 세포 활성화도의 임계값을 650pg/ml 이상인 그룹에서 생화학적 무재발 생존율을 확인한 결과가 보고되었다. 전립선암 수술환자를 대상으로 전립샘 절제술 전 후 NK 세포 활성화도는 유의하게 증가하였으며(수술 전 484.66pg/ml, 수술 후 1054pg/ml, p=0.011), PSA는 수술 전후 유의하게 감소하였다(p<0.001)(표 3.10).

수술 전후 positive margin 그룹과 negative margin 그룹 간 NK 세포 활성화도 비교결과 positive margin 그룹이 negative margin 그룹보다 수술 전후 NK 활성화도 증가량이 유의하게 더 적었으며(p=0.001), PSA의 경우 positive margin 그룹과 negative 그룹 간 수술 전후 PSA 감소량은 균간 유의한 차이가 없었다(p=0.073)(표 3.11).

재발예측과 관련하여 수술 후 NK 세포 활성화도 비율(수술 후/수술 전)이 2 이상인 그룹과 수술 후 NK 세포 활성화도가 650pg/ml 이상인 그룹에서 생화학적 무재발 생존율(biochemical recurrence-free survival)이 더 나은 경향성을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(각각 p=0.213, p=0.158).

표 3.10 수술 전·후의 NK 세포 활성화도 검사와 PSA 검사 결과

제1저자 (연도)	연구대상		수술 전	수술 후	p
Lu (2019)	전립선암 수술환자 (51)	NK 세포 활성화도 (pg/ml)	484.66 (246.32~818.70)	1054 (495.86~2000)	0.011
		PSA (ng/ml)	9.78 (7.38~14.76)	0.016 (0.011~0.026)	<0.001
	건강대조군 (54)	NK 세포 활성화도 (pg/ml)	1550pg/mL	NA	NA
	NK 세포활성도 비교 (전립선암 수술 전 환자 VS 건강대조군), p		<0.0001	NA	NA

PSA, Prostate specific antigen

표 3.11 negative margin 그룹과 positive margin 그룹의 수술 전후 NK 세포 활성화도 변화 비교

제1저자 (연도)	연구대상		positive margin(n=24)	negative margin(n=27)	p	
Lu (2019)	전립선암 수술환자 (51)	Gleason Score	6	3		
		NK 세포 활성화도 (pg/ml)	수술 전	448.45 (190.75~591.25)	527 (253~1087.3)	0.275
			수술 후	557 (282.25~1027.5)	1921 (1133~2318)	< 0.001
			△	76 (-216.5~434.5)	1375 (508.75~1758)	0.001
		PSA (ng/ml)	수술 전	10.52 (7.79~19.21)	9.24 (6.72~12.14)	0.07
			수술 후	0.023 (0.014~0.07)	0.014 (0.009~0.017)	0.007
			△	-10.49 (-19.18~-7.77)	-9.22 (-12.12~-6.71)	0.073

PSA, Prostate specific antigen

## 1. 평가결과 요약

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 전립선암 환자를 대상으로 환자의 혈액을 NK 세포 활성물질이 첨가된 튜브에서 배양한 후 효소결합면역분석법으로 IFN- $\gamma$ 를 측정하여 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링을 위해 수행되는 검사이다.

동 기술은 2014년 제4차 신의료기술평가위원회(2014.4.25.)에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 심의 및 신의료기술평가 결과 고시(제2014-89호)되었고, 선별급여로 등재(보건복지부 고시 제 2017-151호)되었다. 이후 건강보험심사평가원에서는 동 기술에 대한 급여적용 타당성 판단 등 의사 결정에 필요한 근거자료를 도출하기 위해 재평가를 본원에 의뢰하였다. 이에 따라 동 기술에 대해 소 위원회를 구성하여 안전성 및 유효성 평가를 수행하였다.

동 평가에 선택된 문헌은 총 6편(단면연구 5편, 환자대조군 1편)로 대상자별로는 전립선암 의심환자 5편, 전립선암 환자 및 건강대조군 환자대상 1편이었으며, 검사방법은 6편 모두 ELISA 방법을 이용하였다.

### 1.1 안전성 결과

최종 선택된 문헌 총 6편에서 검사 수행으로 인한 안전성 관련 결과를 보고하지 않았다.

### 1.2 유효성 결과

#### 1.2.1 질병 및 질병 증증도와의 관련성

질병 및 질병 증증도와의 관련성을 보고한 문헌은 최종 선택한 6편(Tae et al., 2020; Vidal et al., 2019; Lu et al., 2019; Song et al., 2018; Barkin et al., 2017; Koo et al., 2013)으로 전립선암 환자와 전립선암이 아닌 환자 간 NK 세포 활성화도 결과값, 전립선암 진단 관련 오즈비, 전립선암 증증도별(Gleason score별, stage별), NK 세포 활성화도 임계값 별 NK 세포 활성화도 결과값으로 제시하였다. 대부분의 연구에서는 전립선암과 건강대조군 혹은 전립선암이 아닌 환자간의 NK 세포 활성화도는 유의하게 차이가 나지만 전립선암 증증도별로는 유의하게 차이가 나지 않았으며, 전립선암 오즈비는 유의하게 높다는 결과와 유의한 차이가 없다는 결과가 같이 혼재해 있었다.



## 1.2.2 치료경과 모니터링

치료경과 모니터링을 보고한 문헌은 1편으로 전립샘 절제술을 받은 환자에서 NK 세포 활성화도는 수술 전후 유의하게 증가하였으며, positive margin 그룹이 negative margin 그룹보다 수술 전후 NK 활성화도 증가량이 유의하게 더 적게 보고되었다. 비교검사인 PSA의 경우는 수술 전후 유의하게 감소되었으며, positive margin 그룹과 negative 그룹 간 수술 전후 PSA 감소량은 군간 유의한 차이가 없었다. 재발예측과 관련하여 수술 후 NK 세포 활성화도 비율(수술 후/수술 전)이 2 이상인 그룹과 수술 후 NK 세포 활성화도가 650pg/ml 이상인 그룹에서 생화학적 무재발 생존율이 더 나은 경향성을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

## 2. 요약 및 제언

NK 세포 활성화도 [정밀면역검사]는 전립선암 환자를 대상으로 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링을 위해 수행되는 검사이다.

동 검사의 평가를 위해 선택된 문헌은 총 6편으로 전립선암 의심환자 및 전립선암 환자를 대상으로 하고 있었다. 소위원회에서는 동 검사가 실제 전립선암 환자를 대상으로 수행되는 검사이므로 전립선암 의심환자를 대상으로 수행되는 문헌을 평가에 포함시킬지에 대해 논의한 결과 동 검사와 관련된 근거가 충분하지 않은 상태이기 때문에 동 기술을 수행한 문헌들을 모두 평가에 포함하여 현재의 문헌적 수준을 확인하기로 하였다. 6편 중 4편에서는 전립선암 구분에 대한 진단정확성 및 높은 등급의 전립선암과 낮은 등급의 전립선암 및 전립선암이 발생하지 않은 그룹간의 구분 관련 진단정확성을 보고하고 있었다. 하지만 소위원회에서는 해당 내용이 동 검사의 목적인 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링에 부합되지 않기 때문에 동 평가에 적합하지 않다는 의견으로 결과 분석에서 제외시켰다.

동 검사의 안전성에 대해 보고한 문헌은 없었다. 이에 소위원회에서는 동 검사가 혈액을 채취하여 체외에서 수행되는 검사이므로 혈액채취 외에 수행에 따른 신체에 직접적으로 미치는 안전성에 대한 문제가 없다는 의견이었다.

유효성은 질병 및 질병 중증도와와의 관련성 및 치료경과 모니터링을 주요지표로 평가하였다.

질병 및 질병중증도와와의 관련성은 전립선암 발생군과 전립선암이 발생하지 않은 군 혹은 전립선암 환자와 건강대조군 간의 NK 활성화도 차이를 활용하여 군간 통계적 유의성이나 질병중증도(Gleason score 또는 stage)별 NK 활성화도 차이를 최종 선택된 문헌 6편 모두 보고하였다. 연구결과에서는 전립선암 환자와 건강대조군 간에는 유의한 차이(건강대조군에서 NK 세포 활성화도가 유의하게 높은 결과가 확인)가 확인되었으나, 전립선암 중증도별로는 유의한 차이를 확인하지 못했으며, 전립선암 오즈비를 제시한 연구 일부에서도 유의한 결과를 나타내지 못하였다.

이에 소위원회에서는 해당 의료결과가 NK 세포 활성화도와 전립선암과의 관련성 및 전립선암 중증도와와의 관련성을 충분히 설명하지는 못하며, 보고된 의료결과에서도 유의하지 않은 결과가 확인되어 해당

내용만으로 동 검사의 유효성을 입증하기는 어렵다는 의견이었다.

치료경과 모니터링은 1편에서 전립샘 수술 전후의 NK 세포 활성화도 결과, 수술 후 수술부위의 positive margin과 negative margin을 보이는 그룹 간 NK 세포 활성화도를 PSA와 비교한 결과 및 NK 세포 활성화도의 임계값을 650pg/ml 이상인 그룹에서 생화학적 무재발 생존율을 확인한 결과가 보고되었다.

소위원회에서는 단순히 수술 전후의 NK 세포 활성화도를 측정된 결과값을 확인하는 것만으로 환자의 상태 확인이나 치료경과를 모니터링하는데 있어 유용성이 있다고 보기 어려우며, 무재발 생존율의 결과도 통계적으로 유의하지 않아 동 검사의 유효성을 확인할 수 없다고 판단하였다. 아울러, 환자 상태 확인이나 치료 모니터링에 있어 유효성을 확인하기 위해서는 전립선 암환자의 재발이나 합병증 또는 부작용과 이로 인한 사망과의 연관성을 보여주는 의료결과가 필요하다는 의견이었다.

### 3. 결론

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사] 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다.

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 전립선암 환자를 대상으로 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링을 위해 수행되는 검사로 본 기술을 사용함에 따른 신체에 직접적으로 미치는 안전성에 대한 문제가 없어 보이나, 안전성과 유효성을 입증하기에는 그 문헌적 근거가 부족하여 동 기술의 안전성과 유효성을 확인할 수 없다는 의견이었다.

의료기술재평가위원회는 전립선암 환자에게서의 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]에 대하여 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2020.10.16.).

의료기술재평가위원회는 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]를 전립선암 환자를 대상으로 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링의 목적으로 시행하는 것을 권고하지 않는다(권고등급 II). 권고사유는 다음과 같다.

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 전립선암 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.



1. 국가암정보센터 전립선암 Available from: URL: [https://www.cancer.go.kr/lay1/program/SIT211C218/cancer/view.do?cancer\\_seq=4949](https://www.cancer.go.kr/lay1/program/SIT211C218/cancer/view.do?cancer_seq=4949)
2. 보건의료빅데이터개방시스템 Available from: URL: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapDiagBhvl nfo.do>
3. 진단검사의학 완전개정판 제4판. 대한진단검사의학회. 2009
4. A. Martin-Fontecha, L.L. Thomsen, S. Brett, C. Gerard, M. Lipp, A. Lanzavecchia, F. Sallusto, Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN $\gamma$  for T(H)1 priming, *Nat Immunol* 5 (2004) 1260-1265.
5. Biassoni, R.; Cantoni, C.; Pende, D.; Sivori, S.; Parolini, S.; Vitale, M.; Bottino, C.; Moretta, A. Human natural killer cell receptors and co-receptors. *Immunol. Rev.* 2001, 181, 203-214.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Koo KC, Shim DH, Yang CM, Lee SB, Kim SM, Shin TY, Kim KH, Yoon HG, Rha KH, Lee JM, Hong SJ. Reduction of the CD16-CD56bright NK cell subset precedes NK cell Dysfunction in prostate cancer. *PLOS One* 2013; 8:e78049.
10. M. Tarle, I. Kraljic, M. Kastelan, Comparison between NK cell activity and prostate cancer stage and grade in untreated patients: correlation with tumor markers and hormonal serotest data, *Urol Res* 21 (1993) 17-21.
11. Potzl J, Roser D, Bankel L, et al. Reversal of tumor acidosis by systemic buffering reactivates NK cells to express IFN- $\gamma$  and induces NK cell-dependent lymphoma control without other immunotherapies. *Int J Cancer.* 2017;140:2125-2133.
12. T.L. Whiteside, D. Friberg, Natural killer cells and natural killer cell activity in chronic fatigue syndrome, *Am J Med* 105 (1998) 27S-34S.
13. Veronica Bachanoca & Jeffrey S. Miller. NK cell in therapy of cancer. *Rev. oncogenesis,* 2014;19(1-2)133-141.

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 전립선암에서의 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]에 대한 안전성 및 유효성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 3회 개최되었다.

### 1.1 2020년 제5차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 5월 11일~2020년 5월 15일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성(안) 심의

### 1.2 2020년 제9차 의료기술재평가위원회

#### 1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2020년 9월 1일~2020년 9월 4일
- 회의내용: 결론 및 최종심의 사전검토

#### 1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 9월 11일
- 회의내용: 최종심의

### 1.3 2020년 제10차 의료기술재평가위원회

#### 1.3.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2020년 10월 5일~2020년 10월 8일
- 회의내용: 권고결정 및 최종심의 사전검토

### 1.3.2 의료기술재평가위원회

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

## 2. 소위원회

「NK 세포 활성화도 검사(위암, 유방암, 전립선암, 췌장암)」 소위원회는 총 11인(진단검사의학과 1인, 병리학과 1인, 근거기반(예방의학) 1인, 암종별 전문가 2인(총 8인))으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

### 2.1 제1차 소위원회

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

### 2.2 제2차 소위원회 (서면회의)

- 회의일시: 2020년 8월 17일~2020년 8월 25일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료정리방향 논의

### 2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2020년 8월 27일
- 회의내용: 분석결과보고 및 결론 논의

### 3. 문헌 검색 전략

#### 3.1 국외 데이터베이스

##### 3.1.1 Ovid MEDLINE (Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to July, 15, 2020) <검색일: 2020. 07. 15.>

구분	No.	검색어	검색결과
Patients	1	prostat* cancer.mp.	121,435
	2	prostat* neoplasm*.mp.	128,586
	3	prostat* adenocarcinoma.mp.	5,234
	4	prostat* carcinoma.mp.	12,023
	5	exp Prostatic Neoplasms/	127,802
	6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	160,841
Index test	7	exp Killer Cells, Natural/	42,948
	8	natural killer cell*.mp.	23,387
	9	NK cell*.mp.	38,000
	10	7 or 8 or 9	64,016
P&I	11	6 and 10	<b>299</b>

##### 3.1.2 Ovid-Embase (1974 to 2020 July 15) <검색일: 2020. 07. 15.>

구분	No.	검색어	검색결과
Patients	1	exp prostate cancer/	217,065
	2	prostat* cancer.mp.	231,511
	3	exp prostate tumor/	241,800
	4	prostat* neoplasm*.mp.	11,417
	5	exp prostate adenocarcinoma/	10,703
	6	prostat* adenocarcinoma.mp.	13,176
	7	exp prostate carcinoma/	31,933
	8	prostat* carcinoma.mp.	29,171
	9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	261,798
Index test	10	exp Killer Cells, Natural/	75,799
	11	natural killer cell*.mp.	86,425
	12	NK cell*.mp.	55,396
	13	10 or 11 or 12	94,464
P&I	14	9 and 13	<b>1,041</b>

### 3.1.3 Cochrane Library <검색일: 2020. 07. 15.>

구분	No.	검색어	검색결과
Patients	1	prostate	20,563
	2	prostatic	9,978
	3	1 or 2	21,471
Index test	4	natural killer cell	2,148
	5	NK cell	2,113
	6	4 or 5	2,577
<b>P&amp;I</b>	7	3 and 6	<b>47</b>

## 3.2 국내 데이터 베이스

### 3.2.1 KoreaMed <검색일자: 2020. 07. 02.>

구분	No.	검색어	검색결과
Index test	1	natural killer cell* OR NK cell*	609
	2	Interferon gamma	486
<b>Total</b>	3	1 and 2	<b>17</b>

### 3.2.2 한국의학논문데이터베이스(KMBASE) <검색일자: 2020. 07. 02.>

구분	No.	검색어	검색결과
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	1,043
	2	인터페론감마 OR 인터페론 감마 OR interferon gamma	390
<b>Total</b>	3	1 and 2	<b>18</b>

※ 띄어쓰기에 따라 검색결과가 상이하여 띄어쓰기를 구분함.

### 3.2.3 학술연구정보서비스(RISS) <검색일자: 2020. 07. 02.>

구분	No.	검색어	검색결과
Index test	1	자연 살해 세포 OR NK 세포 OR natural killer cell	1,596
	2	인터페론감마	139
<b>Total</b>	3	1 and 2	<b>8</b>

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

## 3.2.4 한국학술정보(KISS) &lt;검색일자: 2020. 07. 02.&gt;

구분	No.	검색어	검색결과
Index test	1	자연 살해 세포 OR NK 세포 OR natural killer cell	1,572
	2	인터페론 감마	82
<b>Total</b>	3	1 and 2	<b>8</b>

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

## 3.2.5 국가과학기술정보센터(NDL) &lt;검색일자: 2020. 07. 02.&gt;

구분	No.	검색어	검색결과
Index test	1	자연 살해 세포 OR NK 세포 OR natural killer cell*	814
	2	인터페론감마	46
<b>Total</b>	3	1 and 2	<b>2</b>

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

## 4. 최종 선택 문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Tae BSJ	Can natural killer cell activity help screen patients requiring a biopsy for the diagnosis of prostate cancer?	Int Braz J Urol. 2020;46(2):244-52.
2	Lu YCK	Lower postoperative natural killer cell activity is associated with positive surgical margins after radical prostatectomy.	J Formos Med Assoc. 2020;17:17(e-pub:2019.12.24.).
3	Vidal ACH	Natural killer cell activity and prostate cancer risk in veteran men undergoing prostate biopsy.	Cancer Epidemiology. 2019;62:101578.
4	Song WY	The clinical usefulness of natural killer cell activity in patients with suspected or diagnosed prostate cancer: an observational cross-sectional study.	OncoTargets and therapy. 2018;11:3883-9.
5	Barkin JR-S	Association between natural killer cell activity and prostate cancer: a pilot study.	Can J Urol. 2017;24(2):8708-13.
6	Koo KCS	Reduction of the CD16(-)CD56bright NK cell subset precedes NK cell dysfunction in prostate cancer.	PLoS ONE. 2013;8(11):e78049.



## 5. 배제문헌 목록

별첨 파일로 보관하였다.

## 6. 비풀림위험 평가 및 자료추출 결과

선택된 문헌은 대상환자, 출판연도의 역순 및 제1저자의 알파벳 순으로 구분하였다. 자료추출 내용은 내용에 대한 이해를 돕기 위해 자료추출과 비풀림위험 평가의 기본서식을 소개하였다.

### 6.1 비풀림위험 평가 기본 서식

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비풀림 위험	사유
대상군 비교가능성	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
대상군 선정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
교란변수	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
노출 측정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
평가자의 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
결과 평가	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
불완전한 결과지표	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
선택적 결과 보고	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
민간연구비 지원	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

## 6.2 자료추출 기본서식

연번(Ref ID)																			
1저자(출판연도)																			
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 연구수행국가*</li> <li>• 연구설계</li> <li>• 연구목적</li> <li>• 대상자 모집기간</li> </ul>																		
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 연구대상자 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 대상자 정의, 선택기준, 배제기준, 군 배정방법</li> </ul> </li> <li>• 환자의 일반적 특성 (N=)</li> <li>• 검사법 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 중재검사 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 종류, 사용시약, 검체, 분석방법</li> </ul> </li> <li>▶ 참고표준검사 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사명, 검사주기, 추적기간</li> </ul> </li> <li>▶ 비교검사 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사명, 검사주기, 추적기간</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• 통계분석 방법 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 지표정의, 통계방법, 유의수준</li> </ul> </li> </ul>																		
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 검사관련 부작용</li> </ul>																		
연구결과-유효성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 치료결과 모니터링 관련 지표</li> <li>• 유효성 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 진단정확도: 민감도, 특이도, 예측도 등 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 임계값: <table border="1" data-bbox="493 1503 928 1570"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sn</th> <th>Sp</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• 질병과의 관련성 <table border="1" data-bbox="493 1644 1011 1760"> <thead> <tr> <th rowspan="2">p=</th> <th colspan="2">인터페론 감마 농도(pg/dL)</th> </tr> <tr> <th>환자군</th> <th>대조군</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> </li> </ul>		Sn	Sp	PPV	NPV	(%)					p=	인터페론 감마 농도(pg/dL)		환자군	대조군			
	Sn	Sp	PPV	NPV															
(%)																			
p=	인터페론 감마 농도(pg/dL)																		
	환자군	대조군																	
결론																			
비고	참고사항 등																		

\* 제 1저자 기준

### 6.3 자료추출 및 비독립 평가 결과

별첨 파일로 보관하였다.

**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 : 978-89-6834-909-6