

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-15 (2020. 10.)



의료기술재평가보고서 2020

췌장암에서의 NK 세포 활성화도 검사

[정밀면역검사]

의료기술재평가사업 총괄

박종연 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

노윤미 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

부담당연구원

고려진 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
I. 서론	1
1. 평가배경	1
2. 평가대상 의료기술	1
3. 질병 및 현존하는 의료기술	7
4. 관련 선행연구	8
II. 평가방법	11
1. 체계적 문헌고찰	11
III. 평가결과	16
1. 문헌선정 결과	16
1.1 비돌림위험 평가 결과	17
1.2 분석결과	17
IV. 요약 및 결론	18
1. 평가결과 요약	18
2. 결론	18
V. 참고문헌	20
VI. 부록	21
1. 의료기술재평가위원회	21
2. 소위원회	22
3. 문헌 검색 전략	23
4. 배제문헌 목록	26
5. 비돌림위험 평가 및 자료추출 결과	26

표 차례

표 1.1	소요장비의 국내 식약처 허가사항	3
표 1.2	건강보험심사평가원 고시항목 상세	4
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	7
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	10
표 2.1	PICO-TS 세부 내용	11
표 2.2	국내 전자 데이터베이스	12
표 2.3	국외 전자 데이터베이스	13
표 2.4	문헌의 선택 및 배제 기준	13
표 2.5	권고등급	15

그림 차례

그림 3.1	문헌 선정 흐름도	16
--------	-----------	----

요약문 (국문)

평가 배경

NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사]는 췌장암 환자를 대상으로 환자의 혈액을 NK 세포 활성물질이 첨가된 튜브에서 배양한 후 효소면역분석법으로 인터페론 감마(Interferon gamma, IFN- γ)를 측정하여 환자의 상태 및 치료경과 모니터링을 위해 수행되는 검사이다.

동 기술은 2014년 제4차 신의료기술평가위원회(2014.4.25.)에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 심의 및 신의료기술 평가 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 2회의 소위원회 (대면)과 1회의 서면회의로 총 3회에 걸친 소위원회를 운영하였다. 소위원회 의견을 바탕으로 2020년 제10차 의료기술재평가위원회(2020.10.16)에서는 췌장암에서의 NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사]에 대한 안전성 및 유효성의 재평가 결과를 최종 심의하였다.

평가 목적 및 방법

NK 세포 활성화 검사[정밀면역검사](구) NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마[효소면역분석법]가 췌장암 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

국내의 데이터베이스를 통하여 총 1204편이 검색되었고, 중복제거가 완료된 문헌 총 939편으로 문헌검토를 진행하였다. 사전에 정해진 선택 및 배제 기준으로 문헌검토를 한 결과, 최종 선택된 문헌은 0편이었다.

결론 및 제언

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

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 췌장암 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 췌장암 환자에서의 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]에 대하여 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2020.10.16.).

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 췌장암 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 평가하였다.

이에 대하여 의료기술재평가위원회는 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]를 췌장암 환자를 대상으로 환자의 상태 확인 및 치료경과 모니터링의 목적으로 시행하는 것을 권고하지 않음(권고등급 II)으로 심의하였다(2020.10.16.).

주요어

췌장암, 자연살해세포, 인터페론 감마

Pancreatic neoplasms, Natural killer cell, Interferon gamma

1. 평가배경

자연살해세포(natural killer cell, NK 세포) 활성화 검사[정밀면역검사는 췌장암 환자를 대상으로 환자의 혈액을 NK 세포 활성화물질이 첨가된 튜브에서 배양 후, 효소결합면역분석법으로 인터페론 감마(interferon γ , IFN- γ)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 제 2017-151호)되었으며, 이후 건강보험심사평가원에서는 동 기술에 대한 급여적용 타당성 판단 등의 사결정에 필요한 근거자료를 도출하기 위해 재평가를 의뢰하였다.

2020년 제5차 의료기술재평가위원회(2020.5.11~15.)에서는 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 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 활성화 검사

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

2.1.1 NK 세포와 IFN- γ

NK 세포는 주조직 적합성 복합체 클래스 I(major histocompatibility complex I)을 발현하는 암세포나 바이러스에 감염된 세포를 인식하여 사멸시키는 면역세포이다. 이 세포의 암세포 사멸능력에

있어서는 제한이 없다(Karre et al., 1991). NK 세포는 면역 반응을 자극하고 증폭시킬 뿐만 아니라 케모카인(chemokines) 또는 사이토카인(cytokines)을 분비하며, 감염된 목표 세포를 사멸시키는 역할을 한다(Raulet et al., 2006; He et al., 2017). 인간세포에서 85%이상 NK 세포는 CD3⁻CD56⁺의 특성을 가지고 있어 CD3⁻CD56⁺세포를 NK 세포로 간주하기도 한다. CD56⁺ NK 세포 중에서도 CD56^{bright} 세포는 혈액에서 약 5% 비율로 이루어져 있으며 사이토카인을 분비하게 되는데 그 중에서도 IFN- γ 분비에 있어서 효율성이 있다(Hanna et al., 2007). NK 세포에서 분비하는 IFN- γ 는 정상인의 혈액과 비교하여 대장암 환자의 혈액에서 더 낮은 수치를 보인 연구가 보고되었다(Lee et al., 2014). 이는 암환자에 있어서 NK 세포 활성도를 IFN- γ 로 측정 할 수 있음을 제시하므로 해당 기술의 진단적 유용성을 확인할 필요가 있다.

2.1.2 효소결합면역흡착법

효소결합면역흡착법(Enzyme Linked Immunosorbent assay, ELISA)은 항원-항체 반응과 효소 형광 물질을 이용하여 매우 민감하게 액체표본에서의 항원, 항체, 단백질, 호르몬 등을 정량하는 기술이다. ELISA 기법은 바이러스 감염, 임신 진단기, 혈액형 감별 등에서 주로 많이 사용된다(Yiling et al., 2018).

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 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 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 활성화도 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)
분류번호 (등급)	A66070.01 (1)
사용목적	진공 채혈기에 사용되는 진공 채혈관

2.3 국내 급여 현황

현재 국내 고시항목의 정의는 다음과 같다.

표 1.2 건강보험심사평가원 고시항목 상세

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 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>가. 기술명</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 한글명 : NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마[효소면역분석법] ○ 영문명 : NK Cell Activation Induced Interferon-Gamma [EIA] <p>나. 사용목적</p> <p>세포면역 활성화도 측정을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링</p> <p>다. 사용대상</p> <p>위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자</p> <p>라. 검사방법</p> <p>환자의 검체를 사용하여 NK 세포 활성화물질이 첨가된 튜브에서 배양 후, 상층액에서 효소면역분석법으로 인터페론 감마</p>
--

를 측정하고 수치(pg/ml)로 보고된 검사결과를 해석함
 ※ 기술분류 : 정량
 ※ 검체 : 전혈

마. 안전성 · 유효성 평가결과

- NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마[효소면역분석법]은 검체를 채취한 후 체외에서 이루어지므로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않아 안전한 검사임
- NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마[효소면역분석법]은 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자의 세포면역 활성화 측정을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링에 유효한 검사임
- 따라서, NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마[효소면역분석법]은 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암 환자의 세포면역 활성화 측정을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링에 있어 안전하고 유효한 검사임(권고등급 없음)

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
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)

** 나477T 세포 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 이용현황

2.4.1 국내 이용 현황¹⁾

NK 세포 활성화 검사의 국내 이용 현황은 다음과 같으나 채장암에서의 NK 세포 활성화 검사의 국내 이용현황은 알 수 없었다.

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 임원의래별 내원일수 (2019년 기준)

2019년 기준으로 외래와 입원은 다음 표 1.7과 같다.

표 1.7 임원의래별 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.

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

표 1.8 연도별 요양급여 총액

구분	단위: 천원			
	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 췌장암

췌장은 위의 뒤에 위치해 십이지장과 연결되며 십이지장으로 췌액(췌장액)을 보내는 외분비 기능과 호르몬을 혈관으로 투입하는 내분비 기능을 가지고 있다. 췌장암은 췌관선암종과 선방세포 암종, 신경내분비 종양으로 나눌 수 있는데 췌관선암종이 췌장 종양의 85~90%정도를 차지하고 있다. 중앙암등록본부(2019년)에 의하면 전체 암 발생의 8위 (3.0%)로 여성보다는 남성에게서 더 많이 발생하고 있다. 췌장암은 1999년부터 2017년까지 연평균 1.4% 증가하는 경향을 보였다.

췌장암의 5년 상대생존율은 상당히 낮은 편이며, 조기발견이 어려운 만큼 예후 또한 다른 암종에 비하여 좋지 않은 편이다(국립암정보센터).

3.2 관련 의료기술

초기증상이 없어 조기발견의 어려움이 있는 췁장암의 진단은 혈액검사(예: 빌리루빈 수치, 알칼리 소프파타아제, 감마-글루타밀트랜스펩티다아제 등), 혈청 종양표지자검사(예: carbohydrate antigen; CA 19-9), 복부초음파 검사, 복부 전산화단층촬영(computer tomography, CT), 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI), 내시경 초음파검사(endoscopic ultrasound, EUS), 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET), 복강경 검사, 조직 검사 등을 이용한다. 특히 혈청 종양표지자 검사는 췁장암의 조기 진단 보다 췁장암의 예후 판정과 치료 후 추적검사의 지표로 사용하고 있다(국립암정보센터).

4. 관련 선행연구

4.1 기존 신의료기술평가 요약

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

표 1.10 NK 세포 활성화도 검사 신의료기술 평가 경과

신청	내용	결과	내용
NK 세포 활성화도 정량검사 [효소면역측정법, ELISA method] 1차 신청			
2014.03.05	<ul style="list-style-type: none"> •신청명칭: NK 세포의 활성을 측정하는 활성을 측정하는 새로운 방법 •사용대상: 악성종양, 대상포진, 백혈병, 원발성혈구탐식증후군 등 세포 면역 검사가 필요한 환자 •사용목적: 악성종양, 대상포진, 백혈병, 원발성혈구탐식증후군 등의 진단 및 치료경과를 모니터링하기 위함. •사용방법: 환자의 전혈 검체를 사용하여 효소면역측정법으로 인터페론 감마의 양을 측정함. 	2014년 제4차 신의료기술 평가위원회 (2014.04.25.)	기존 NK 세포 측정에 대한 유효성은 입증되어 있고 검사방법만 변경된 것이므로 식약처 허가 사항의 사용대상에 준하여 위암, 유방암, 전립선암, 췁장암 환자에 한해 NK 세포 활성화도를 측정하는 검사로서 안전성 및 유효성이 있는 검사로 심의됨.
NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마 [효소면역분석법, EIA] 2차 신청			
2017.10.12	<ul style="list-style-type: none"> •신청명칭: NK 세포 활성화 자극 인터페론 감마 [효소면역분석법] •사용대상: 대장암 환자 •사용목적: 진단을 위한 보조 선별검사, 상태확인 	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)

신청	내용	결과	내용
	및 치료경과를 모니터링하기 위해 사용 ●사용방법: 환자의 전혈 검체를 사용하여 효소면역측정법으로 인터페론 감마의 양을 측정함.		
NK 세포 활성 자극 인터페론 감마 [효소면역분석법, EIA] 3차 신청			
2019.04.30	●신청명칭: NK 세포 활성 자극 인터페론 감마 [효소면역분석법] ●사용대상: 대장 질환(대장암, 대장용종 환자) ●사용목적: 대장암, 대장용종의 대장 질환 치료 모니터링에 사용할 수 있음. ●사용방법: 환자의 전혈 검체를 사용하여 효소면역측정법으로 인터페론 감마의 양을 측정함.	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)
NK 세포 활성도 검사 [정밀면역검사] 4차 신청은 현재 혈구탐색성 림프조직구증 환자를 대상으로 진행.			

4.1.1 2014년도 평가 문헌 요약

2014년도 신의료기술평가에서 검토한 관련 문헌은 총 2편이었으며, 각각 환자대조군연구, 진단법평가연구였다. 환자대조군연구에서는 대장암환자 41명, 정상대조군 41명을 대상으로 NK Vue-kit를 이용해 NK 세포 활성도를 측정하여 비교한 결과, 정상군에 비해 대장암 환자에서 NK 세포 활성도가 유의하게 낮음을 확인하였다(p value <.0001). 진단법평가연구에서는 전립선환자 51명, 정상대조군 54명에서 NK 세포 활성도 측정의 방법 중 NK Vue-kit와 biopsy를 비교하였다. 두 방법에서 모두 정상대조군에 비해 암 환자에서 NK 세포 활성도가 유의미하게 낮았다(각 p value<.0001). NK Vue-kit를 이용한 진단정확성은 민감도 72%(95% CI), 특이도 74%(95% CI)로 연구의 다른 진단방법인 biopsy와 유사한 결과를 보였다(Koo et al., 2013; Lee et al., 2014). 췌장암 환자 대상인 문헌은 없었다.

표 1.11 2014년 평가 위원회 자료 발췌

<p>신의료기술평가위원회 신속평가 자료 중 일부발췌</p> <ul style="list-style-type: none"> • 대장암 환자군과 전립선암 환자군에서 각각 정상인과의 NK Vue Kit를 이용한 세포 활성화도비교 논문 2편으로 평가
<p>□ 평가내용</p> <p>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>□ 검토결과</p> <p>- 기존 NK 세포 측정에 대한 유효성은 입증되어 있고 검사방법만 변경된 것이므로 식약처 허가사항의 사용대상에 준하여 위암, 유방암, 전립선암, 궤장암 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 증재검사는 NK Vue kit를 이용한 NK 세포 활성화 자극 인터페론감마[효소결합면역흡착법]을 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 췌장암에 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 “췌장암에 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 수행하였다. 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. 소위원회에서는 췌장암에서의 NK 세포 활성화도 검사에 대한 진단정확성이 동 검사의 목적인 세포면역 활성화도 측정을 통한 상태 확인 및 치료경과 모니터링에 부합하지 않기 때문에 동 평가에 적합하지 않다는 의견으로 결과 변수에서 제외하였다. 동 기술의 목적에 환자의 상태확인이라는 목적을 확인하기 위해 의료결과로서 질병 및 질병 중증도와의 관련성을 포함하여 평가하기로 1차 소위원회에서 확정하였다.

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	췌장암 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

구분	세부내용
Comparators (비교 검사법)	제한하지 않음
Outcomes (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 안전성 결과 <ul style="list-style-type: none"> • 검사관련 부작용 ▪ 유효성 결과 <ul style="list-style-type: none"> • 질병 및 질병 중증도와의 관련성 • 치료경과 모니터링
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	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
과학기술정보통합서비스	http://www.ndsl.kr/

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 췌장암과 기술명인 NK 세포로 검색을 하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록]에 제시하였다(최종검색일: 2020.07.14.).

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

Ovid MEDLINE(R)	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 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 선택했다. 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"> - 췌장암 환자를 대상으로 한 연구 - NK 세포 활성화 검사[정밀면역검새]를 시행한 연구 - NK 세포 활성화 검사[정밀면역검새]의 영향을 보고한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구 (선택적 결과 포함) 	<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 - 평가대상 암 환자를 대상으로 하지 않은 경우 - 다른 진단법이 혼용되어 NK 세포 활성화 검사[정밀면역검새]만의 결과를 구별하기 곤란한 경우 - NK 세포 활성도를 다루지 않는 연구 - NK 세포 활성도를 다루었으나, 인터페론 감마를 보고하지 않은 연구 - NK 세포 활성화 측정 시 인터페론 감마를 평가대상 검사기술로 측정하지 않은 연구(예: NK 세포 활성물질이 첨가된 튜브를 사용하지 않았거나, ELISA를 이용하지 않은 연구) - 평가대상 암환자의 결과를 따로 보고하지 않은 경우 - 평가대상 검사의 영향을 보고한 의료결과가 보고되지 않은 경우 - 사전에 정의한 연구유형이 아닌 연구

1.5 비뚤림위험 평가

비뚤림위험 평가도구는 문헌의 연구 설계에 따라 무작위 임상연구는 Cochrane의 Risk of Bias(RoB)를,

선택된 문헌의 연구설계가 비무작위연구, 코호트연구, 환자대조군연구인 경우에는 비무작위 연구의 비뿔림 위험을 평가하는 도구인 Risk of Bias for Non-randomized Studies(RoBANS) 2.0을 적용하기로 하였다.

최종 선정된 문헌의 비뿔림 위험 평가 수행은 2명의 평가자가 독립적으로 시행하며, 두 명의 평가자가 평가결과에 대한 이견이 있는 경우 논의를 통해 평가결과를 합의하고 소위원회에서의 논의를 통해 결과를 도출하기로 하였으나 선택된 문헌이 없었다.

1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 연구자가 독립적으로 자료추출을 수행하기로 하였다. 의견 불일치가 있을 경우 연구진 회의를 통해 논의하여 합의할 계획이었다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행검사, 안전성 결과, 유효성 결과 등을 포함하기로 계획하였다.

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.

1.8 근거수준 평가

근거수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근방법으로 평가하는 것을 계획하였다.

1.9 위원회 운영

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

국내의 데이터베이스를 통하여 총 1,204편(국외 1,151편, 국내 53편)이 검색되었으며, 이 중 265편(국외 264편, 국내 1편)이 중복제거 되었다. 중복제거가 완료된 문헌 총 939편(국외 887편, 국내 52편)으로 제목 및 초록 검토를 수행하였다. 제목 및 초록을 검토하여 배제 사유에 해당하는 문헌 총 929편(국외 877편, 국내 52편)이 제외되었으며, 총 10편(국외 10편, 국내 0편)의 문헌은 원문 검토 후 배제되어 최종 선정된 문헌은 0편이었다.

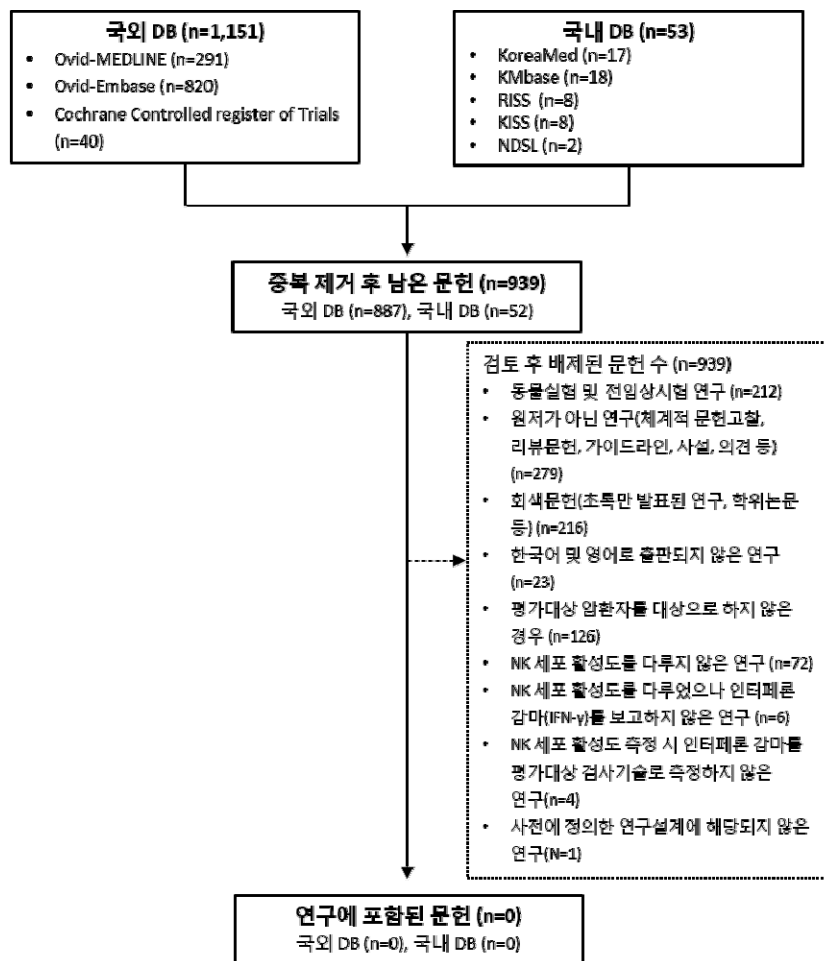


그림 3.1 문헌 선정 흐름도

1.1 비돌림위험 평가 결과

선택된 문헌이 없어 비돌림 위험평가를 수행하지 않았다.

1.2 분석결과

선택된 문헌이 없어 문헌추출 및 합성, 근거수준 평가를 수행하지 않았다.

1. 평가결과 요약

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 췌장암 환자를 대상으로 환자의 혈액을 NK 세포 활성화물질이 첨가된 튜브에서 배양한 후, 효소결합면역분석법으로 IFN- γ 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)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.

총 1,204편의 문헌이 검색되었으며, 배제된 문헌을 제외한 10편의 문헌을 원문검토 하였다. 하지만 췌장암에서의 NK 세포에서 분비하는 인터페론 감마의 농도를 측정하여 NK 세포 활성화도를 확인한 문헌이 없었다. 이에 췌장암에서의 NK 세포 활성화도 검사에 대한 수행관련 안전성과 유효성을 확인 할 수 없었다.

2. 결론

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

소위원회는 평가대상 기술은 환자에게서 소량의 혈액을 채취하여 체외에서 검사를 시행한다. 이에 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 췌장암 환자에게서의 NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]에 대하여 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2020.10.16.)

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

NK 세포 활성화도 검사[정밀면역검사]는 췌장암 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 웹장암, Available from URL: https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C218/cancer/view.do?cancer_seq=4949
2. 보건의료빅데이터개방시스템, Available from URL: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapDiagBhvInfo.do>
3. D.H. Raulet, R.E. Vance, Self-tolerance of natural killer cells, *Nat Rev Immunol.* 2006;6(7) 520-531.
4. 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.
5. J. Hanna, O. Mandelboim, When killers become helpers, *Trends Immunol.* 2007;28(5) 201-206.
6. 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.
7. 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.
8. K. Karre, MHC gene control of the natural killer system at the level of the target and the host, *Semin. Cancer Biol.* 1991;2 (5) 295-309.
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. 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.
11. Y. He, Z. Tian, NK cell education via nonclassical MHC and non-MHC ligands, *Cell Mol Immunol.* 2017;14 (4) 321-330.
12. Yiling Gao, Xinxin Huang, Yongbo Zhu & Zhiyuan Lv. A brief review of monoclonal antibody technology and its representative applications in immunoassays, *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 2018;39(4) 351-364.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 취장암에서의 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 활성화 검사(위암, 유방암, 전립선암, 췁장암)」 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(서면)

- 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, 14, 2020) <검색일: 2020. 07. 14.>

구분	No.	검색어	검색결과
Patients	1	pancrea* cancer.mp.	39,823
	2	pancrea* neoplasm*.mp.	73,699
	3	pancrea* adenocarcinoma.mp.	7,399
	4	pancrea* carcinoma.mp.	7,977
	5	exp Pancreatic Neoplasms/	75,773
	6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	90,064
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	291

3.1.2 Ovid-Embase(1974 to 2020 July 14) <검색일: 2020. 07. 14.>

구분	No.	검색어	검색결과
Patients	1	exp pancreas cancer/	104,667
	2	pancrea* cancer.mp.	89,968
	3	exp pancreas tumor/	144,803
	4	pancrea* neoplasm*.mp.	6,458
	5	exp pancreas adenocarcinoma/	28,424
	6	pancrea* adenocarcinoma.mp.	31,197
	7	exp pancreas carcinoma/	43,494
	8	pancrea* carcinoma.mp.	19,045
	9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	153,794
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	820

3.1.3 Cochrane Library <검색일: 2020. 07. 14.>

구분	No.	검색어	검색결과
Patients	1	pancreas	6,961
	2	pancreatic	9,995
	3	1 or 2	12,798
Index test	4	natural killer cell	2,148
	5	NK cell	2,113
	6	4 or 5	2,577
P & I	7	3 and 6	40

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
Total	3	1 and 2	17

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
Total	3	1 and 2	18

※ 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
Total	3	1 and 2	8

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

3.2.4 한국학술정보(KISS) <검색일자: 2020. 07. 02>

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

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

3.2.5 국가과학기술정보센터(NDSL) <검색일자: 2020. 07. 02>

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

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

4. 배제문헌 목록

별첨파일에 보관하였다.

5. 비플림위험 평가 및 자료추출 결과

선택된 문헌이 없어 비플림위험 평가 및 자료추출을 수행하지 않았다.

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 : 978-89-6834-910-2