

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-40 (2021. 7.)



의료기술재평가보고서 2021

아밀로이드베타[정밀면역검사]

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장
신상진 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업팀 팀장

연구진

담당연구원

전미혜 한국보건의료연구원 재평가사업팀 부연구위원

부담당연구원

이현아 한국보건의료연구원 재평가사업팀 주임연구원

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 (국문)	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 현존하는 의료기술	14
1.3 가이드라인 및 선행 연구	16
2. 평가목적	19
II. 평가방법	20
1. 체계적 문헌고찰	20
1.1 개요	20
1.2 핵심질문	20
1.3 문헌검색	22
1.4 문헌선정	23
1.5 비뮴림위험 평가	24
1.6 자료추출	24
1.7 자료합성	25
1.8 사회적 가치 평가	26
III. 평가결과	27
1. 문헌선정 결과	27
1.1 문헌선정 개요	27
1.2 선정 문헌 특성	28
1.3 비뮴림위험 평가 결과	34
2. 분석 결과	37
2.1 안전성 결과	37
2.2 유효성 결과	38
3. 국민참여단의 온라인 설문조사 결과	73
IV. 결과요약 및 결론	75
1. 평가결과 요약	75
1.1 안전성 결과	75
1.2 유효성 결과	76
2. 결론	78

V. 참고문헌	79
---------------	----

VI. 부록	82
--------------	----

1. 의료기술재평가위원회	82
2. 소위원회	83
3. 국민참여단	84
4. 문헌 검색 현황	85
5. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	89
6. 최종 선택문헌	92
7. 출판비돌림위험 평가결과	98
8. 임계값 관련	103

표 차례

표 1.1 알츠하이머병 치매 진단 관련 가이드라인	3
표 1.2 NINCDS-ADRDA 기준 개정판	5
표 1.3 진단시약에 대한 식품의약품안전처 허가사항	7
표 1.4 건강보험 요양급여 비용 목록 등재 현황	8
표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용	8
표 1.6 치매 진단 관련 자기공명영상진단 급여기준	8
표 1.7 F-18 FDG 양전자방출단층촬영 급여기준	9
표 1.8 치매 진단 관련 뇌파검사 적응증	11
표 1.9 인지장애 환자 대상의 진단검사 관련 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용	13
표 1.10 알츠하이머병 치매 진료 현황	13
표 1.11 미국 행위등재(CPT) 여부 및 일본 급여 현황	14
표 1.12 치매진단방법	15
표 1.13 알츠하이머병 치매 진단을 위한 뇌영상검사	15
표 1.14 신의료기술평가결과 요약(2017)	16
표 2.1 핵심질문의 각 구성요소에 대한 세부사항	21
표 2.2 국내 전자 데이터베이스	22
표 2.3 국외 전자 데이터베이스	22
표 2.4 선택/배제기준	23
표 2.5 공변량 기준	26
표 3.1 기본 특성표	29
표 3.2 안전성 결과	37
표 3.3 진단정확성(AD와 건강대조군 감별)	40
표 3.4 진단정확성(Palmqvist et al., 2015)	43
표 3.5 진단정확성(AD와 다른 원인의 치매 환자 감별)	44
표 3.6 진단정확성(AD와 다른 신경학적 질환 환자 감별)	49
표 3.7 진단정확성(AD와 혼합된 질환 대조군 감별)	51
표 3.8 진단정확성(양전자단층촬영 검사와 비교, Spallazzi et al., 2019)	54
표 3.9 진단정확성(AD와 인지장애 환자 감별)	54
표 3.10 진단정확성(다운증후군 환자 중 AD와 AD 증상이 없는 환자 감별)	55
표 3.11 질환 예측 정확성(MCI 환자중 AD 발생 환자와 AD 발생하지 않은 환자 감별)	62
표 3.12 뇌파검사와 비교	63
표 3.13 MRI 검사와 비교 결과	64
표 3.14 질환 예측 위험(MCI 환자 중 AD 발생 위험)	65
표 3.15 전체요약표	67
표 3.16 국민참여단 온라인 설문조사 결과	73

그림 3.1 문헌선정 흐름도	28
그림 3.2 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약표(1)	35
그림 3.3 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약표(2)	36
그림 3.4 비뚤림위험 그래프	37
그림 3.5 메타분석결과(AD와 건강대조군 감별)	56
그림 3.6 메타분석결과(AD와 다른 원인의 치매 환자 감별)	57
그림 3.7 메타분석결과(AD와 다른 신경학적 질환 환자 감별)	58
그림 3.8 메타분석결과(AD와 인지장애 대조군 감별)	59
그림 3.9 메타분석결과(AD와 혼합된 질환 대조군 감별)	60
그림 3.10 메타분석결과(MCI 환자 중 AD로 진행된 환자와 sMCI 환자 포함)	66
그림 3.11 메타회귀분석(알츠하이머병 치매, 건강대조군 포함)	68
그림 3.12 메타회귀분석(알츠하이머병 치매, 다른 원인의 치매 포함)	69
그림 3.13 메타회귀분석(알츠하이머병 치매, 다른 신경학적 질환자 포함)	70
그림 3.14 메타회귀분석(알츠하이머병 치매, 혼합된 질환 대조군 포함)	71
그림 3.15 메타회귀분석(MCI 환자 중 알츠하이머병 치매로 진행된 환자와 sMCI 환자 포함)	72
그림 3.16 온라인 설문조사를 위한 설문지	84

요약문 (국문)

평가배경

아밀로이드베타[정밀면역검사]는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자(prodromal Alzheimer's disease dementia), 알츠하이머병 치매 의심환자(preclinical Alzheimer's disease dementia)를 대상으로 알츠하이머병 치매(Alzheimer's disease dementia) 예측과 진단을 위해 뇌척수액 검체를 이용하여 아밀로이드베타(amyloid beta, A β) 42 를 정밀면역검사로 정량측정하는 기술이다.

동 기술은 2017년 제5차 신의료기술평가위원회(2017.5.26.)에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 고시된 후 2018년에 비급여로 등재된 기술이다(보건복지부 고시 제2018-103호, 2018.5.31.). 동 기술은 2020년 의료기술재평가사업의 내부모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴되었으며, 2020년 제8차 의료기술재평가위원회 (2020.8.14.)에서 안전성 및 유효성에 대해 총 7인(신경과 2인, 정신건강의학과 2인, 진단검사의학과 2인, 근거기반의학 1인)으로 구성된 소위원회에서 체계적 문헌고찰을 통해 평가하도록 심의되었고 2021년 제7차 의료기술재평가위원회(2021.7.9.)에서 최종심의하였다.

평가 방법

해당 평가는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매의 질환 예측 및 진단하는데 있어 보조검사로써 임상적으로 안전하고 유효한지 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

모든 평가방법은 평가목적을 고려하여 “아밀로이드베타[정밀면역검사] 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 평가의 핵심질문은 “인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매의 질환 예측 및 진단하는데 보조검사로써 임상적으로 안전하고 유효한가?”이었고, 안전성은 뇌척수액 채취에 따른 이상반응 또는 부작용을, 유효성은 진단정확성, 질환 예측 정확성, 의료결과에의 영향을 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 위의 핵심질문을 토대로 국내 데이터베이스 5개(KoreaMed, 의학논문데이터베이스, 학술데이터베이스, 한국교육학술정보원, 과학기술정보통합서비스) 및 해외 데이터베이스 3개(Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials)을 이용하여 문헌검색하였으며, 문헌 선정기준 및 배제기준 적용을 통한 문헌선택과 자료추출, 비뮴립위험평가는 모두 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합

의하였다. 진단법평가 문헌의 비뚤림위험평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)을 사용하였다. 소위원회의 검토의견을 고려하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

평가 결과

아밀로이드베타[정밀면역검사]의 안전성과 유효성은 총 91편(국내 7편, 국외 84편)에 근거하여 평가하였다. 의료결과별로는 알츠하이머병 치매 진단 관련 진단정확성은 73편, 질환 예측 정확성은 18편에서 확인되었으며, 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 확인되지 않았다. 진단정확성은 알츠하이머병 치매 환자와 대조군이 포함된 연구대상에서 알츠하이머병 치매 진단에 대한 진단정확성으로 확인하였으며, 대조군은 연구별로 건강대조군, 다른 원인의 치매, 다른 신경학적 질환 등 다양하게 포함되었다. 질환 예측 정확성은 경도인지장애 환자를 대상으로 추적관찰하여 알츠하이머병 치매 발생을 진단정확성 및 위험비로 나타내었다. 연구 대부분 진단적 환자대조군 연구설계로 전체 문헌의 87.9%에서 환자선택 비뚤림이 ‘높음’으로 평가되었다.

안전성 결과는 다음과 같다.

뇌척수액 채취와 관련된 안전성 결과를 보고한 연구는 3편으로 이 중 2편에서는 심각한 이상반응은 발생되지 않은 것으로 제시하였으며, 1편에서는 자가혈액봉합술이 필요한 환자 1명을 제외하고는 요통 1%, 두통 0.8%, 어지럼증 0.7%로 나머지 이상반응은 경미하고 일시적인 것으로 보고되었다.

이에 소위원회에서는 Blenno 등(1993)에서 노인인구에서 치매 진단 목적으로 뇌척수액 검사를 수행할 때 두통이 가장 흔한 부작용으로 2% 정도 관찰되며, 간단한 약물로 쉽게 치료한 것으로 보고한 연구결과를 참고하였을 때 이번 평가에서 확인된 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준은 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 수준으로 안전성은 수용가능한 것으로 판단하였다.

유효성 결과는 다음과 같다.

알츠하이머병 치매 질환 진단 관련 진단정확성 결과는 다음과 같다.

알츠하이머병 치매 환자군과 건강대조군 감별에 대한 진단정확성(28편)은 통합 민감도 0.82, 통합 특이도 0.84, 통합 곡선하면적(area under the curve, 이하 AUC) 0.90로 나타났으며, 이 중 1편은 18F 플루트메타몰 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, 이하 PET) 검사와 진단정확성을 비교시 PET검사가 약간 더 높게 나타났다.

알츠하이머병 치매 환자군과 다른 원인의 치매환자군 감별에 대한 진단정확성(16편)은 통합 민감도 0.81, 통합 특이도 0.67, 통합 AUC 0.81로 나타났다.

알츠하이머병 치매 환자군과 다른 신경학적 질환 환자군 감별에 대한 진단정확성(11편)은 통합 민감

도 0.84, 통합 특이도 0.81, 통합 AUC 0.88로 나타났다.

알츠하이머병 치매 환자군과 여러 질환이 혼합된 환자군 감별에 대한 진단정확성(15편)은 통합 민감도 0.82, 통합 특이도 0.75, 통합 AUC 0.85로 나타났으며, 이 중 1편은 18F 플로르베타벤 PET 검사와 비교시 중재검사의 임계값에 상관없이 모두 PET 검사의 진단정확성이 더 높게 나타났다.

알츠하이머병 치매 환자군과 경도인지장애 환자(mild cognitive impairment, 이하 MCI)군 감별에 대한 진단정확성(5편)은 통합 민감도 0.83, 통합 특이도 0.86, 통합 AUC 0.91로 나타났다.

질환 예측 정확성에 대한 결과는 다음과 같다.

경도인지장애 환자(MCI)를 대상으로 알츠하이머병 치매 질환 발생 예측에 대한 진단정확성(14편)은 통합 민감도 0.82, 통합 특이도 0.79, 통합 AUC 0.85로 나타났다.

이 중 자기공명영상검사(magnetic resonance imaging, 이하 MRI)검사와 비교결과를 제시한 연구는 2편으로 1편은 중재검사의 민감도는 MRI 검사보다 낮았으나 특이도는 MRI 검사보다 높게 보고되었다. 다른 1편에서는 중재검사의 민감도는 MRI 검사보다 높고 특이도는 MRI 검사보다 낮게 나타났다.

뇌파검사와 비교결과를 제시한 1편에서 중재검사는 P300 latency와 비교시 민감도는 높았으나 특이도는 낮았고, P300 amplitude와 비교시 민감도는 유사하였으며, 특이도는 더 높았다. 뇌파검사에 중재검사를 추가했을 때 민감도, 특이도 모두 상승하였다.

MCI 환자 중 알츠하이머병 치매 발생 위험을 제시한 연구는 3편으로 1년~3년 추적관찰시 위험비(hazard ratio, 이하 HR)가 1.7~16.4로 유의하게 높게 나타났다.

이에 소위원회에서는 알츠하이머병 치매가 질병이 계속 진행되는 질환 특성을 가지고 있기 때문에 한 시점에서 하나의 검사결과만으로 질환을 정확히 진단내리기는 어려울 수 있다는 의견이었다. 하지만 여러 가지 원인의 치매가 의심될 경우 혹은 여러 원인이 같이 병발되어 있는 치매를 의심할 경우 알츠하이머병으로 인한 치매인지 확인하기 위해 아밀로이드베타, 총타우단백, 인산화타우단백에 대한 검사가 보조적으로 도움이 될 수 있고, 동 검사가 PET에 비해 상대적으로 저렴하면서 객관적인 수치를 제공하여 알츠하이머병으로 인한 치매 확인을 위한 여러가지 객관적인 자료가 필요할 경우 유용할 수 있다는 의견이 있었다.

특히 아밀로이드베타는 뇌에 플라크가 침착되는 정도를 의미하며 총타우단백 및 인산화타우단백은 신경손상 정도를 의미하여 각각 임상적으로 의미하는 바가 다르기 때문에 각각 단독검사로써 임상에 적용하는 것 보다 세 가지 검사가 상호보완적으로 같이 활용되는 것이 임상적으로 질환 진단에 더 도움이 된다는 의견이 있었다. 다만 실제 치매가 의심되는 경우 임상에서는 정확한 원인에 대한 진단보다는 장기요양소견서나 약물 사용 등과 같은 요구가 더 많고 환자 대상군이 대부분 고령이면서 동 검사가 뇌척수액검사라는 침습적인 특징이 있음을 고려했을 때 원인 진단 목적으로 동 검사 수행에 대한 임상적 수요는 많지 않을 수 있다는 의견이 있었다.

소위원회에서는 현재 평가결과와 관련하여 기 신의료기술평가결과와 비교시 문헌 수가 상대적으로 많이 축적되어졌으나, 연구유형이나 진단정확성 결과에 크게 차이가 나지 않으며, 임계값 역시 표준화되어있지 않아 동 검사의 유용성을 충분히 입증하기에는 아직 문헌적 근거가 제한적이라는 의견이 있었다. 특히 대부분 선택문헌이 진단적 환자대조군 연구설계로 선택비뮌림위험의 잠재성으로 인해 진단정확성 결과가 과대평가되었을 가능성이 있으며, 연구대상자에서 대조군의 종류별로 진단정확성의 경향성을 전체적으로 파악하는 정도로만 이해할 수 있고, 현재 평가결과만으로 정확히 어떤 연구대상자에서 어떤 시점에서 더 유용하게 동 검사가 활용될 수 있다고 보기는 어렵다고 판단하였다. 또한 보조검사로서의 유용성을 입증하기 위해 추가검사로서의 이득을 확인할 수 있는 연구결과와 질환 예측에 대한 보조검사로서 유용성을 확인하기 위해서는 여러 관련 변수들을 포함해서 질환 발생 가능성에 대한 확률을 계산할 수 있는 공식들에 대한 연구들이 필요하며, 현재 가이드라인이나 진단기준에 $A\beta_{42}/40$, $t\text{-tau}/p\text{-tau}$ 비율 등의 계산식을 활용한 지표들의 활용내용도 포함되고 있어 이러한 지표에 대한 평가도 향후 같이 이루어질 필요가 있다는 의견이 있었다.

결론 및 제언

아밀로이드베타[정밀면역검사] 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

아밀로이드베타[정밀면역검사]는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위해 뇌척수액 검체를 이용하여 수행시 문헌에서 보고된 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준이 기존의 뇌척수액검사와 유사하므로 안전성은 수용가능하며, 유효성은 i) 유효한 기술로 판단된다는 의견, ii) 유효한 기술로 판단되나 그 근거가 아직 제한적이라는 의견, iii) 유효한 기술로 판단하기에 근거가 부족하다는 의견, iv) 세 가지 검사를 같이 종합해서 판단할 때 유효한 검사일 가능성이 더 높다고 판단되나 이에 대한 문헌적 근거는 제한적이라는 의견으로 전문가 간 이견이 있었다.

2021년 제7차 의료기술재평가위원회(2021.7.9.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “아밀로이드베타[정밀면역검사]”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

아밀로이드베타[정밀면역검사]는 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준이 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 수준으로 안전성은 수용가능한 것으로 판단하였으며, 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위한 검사로써 진단정확성은 수용가능한 수준으로 유효한 기술로 판단되나 임계값이 확립되어있지 않고 추가검사로서의 이득을 확인할 수 있는 근거가 부족하여 그 근거가 아직 제한적이라는 소위원회 의견에 동의하였다.

이에 따라 의료기술재평가위원회는 경도인지장애 환자 중 전구알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위한 검사로써 안전성은 수용가

능하고 유효한 의료기술로 판단되나 그 근거가 아직 제한적이어서 아밀로이드베타[정밀면역검사]를 조건부 권고로 심의하였다.

주요어

알츠하이머병, 치매, 아밀로이드베타 42, 뇌척수액, 안전성, 유효성

Alzheimer's disease, Dementia, Amyloid beta 42, Cerebrofluid, Safety, Effectiveness

1. 평가배경

아밀로이드베타[정밀면역검사는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자(prodromal Alzheimer's disease dementia), 알츠하이머병 치매 의심환자(preclinical Alzheimer's disease dementia)를 대상으로 알츠하이머병 치매 (Alzheimer's disease dementia) 예측과 진단을 위해 뇌척수액 검체를 이용하여 아밀로이드베타(amyloid beta, 이하 A β) 42를 정밀면역검사로 정량측정하는 기술이다.

아밀로이드베타[정밀면역검사는 2017년 제5차 신의료기술평가위원회(2017.5.26.)에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 심의되어 이후 등재 비급여가 되었다(보건복지부 고시 제2018-103호, 2018.5.31.). 동 기술은 2020년 의료기술재평가사업의 내부모니터링을 통해 발굴된 주제로 관련 학회에 재평가 필요성에 대한 의견을 구하였다. 대한신경과학회는 과거보다 사용량이 증가하고, 최근 치매 환자의 증가에 따른 관심도 증가하여 정확한 정보를 업데이트해 줄 필요성이 있으며, 동 기술이 침습적인 검사 방법이라 연구수행이 어렵고, 비침습적인 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, 이하 PET) 검사로 대체되고는 있지만, PET 검사에 비하여 상대적으로 저렴한 검사방법이라는 장점이 있어 재평가의 필요성이 있다고 보았다. 대한신경정신의학회는 사용량이 증가하고 있지는 않고, 신의료기술평가 당시와 비교하여 큰 차이가 없을 수 있지만 재평가의 필요성이 있다고 의견을 제시하였다.

이후 우선순위평가를 통해 재평가대상으로 선정되어 2020년 제8차 의료기술재평가위원회(2020.8.14.)에서 동 기술의 평가계획서 및 소위원회 구성안을 심의한 후 임상적 안전성 및 유효성을 평가하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 질환 특성

치매란 후천적 뇌 질환에 의한 다발성 인지장애가 일상생활의 장애를 일으키는 상태로 70여 가지에 이르는 원인 질환들에 의해 유발되는 임상 증후군이다(Mayeus et al., 1993).

치매는 원인 질환의 임상 경과에 따라서 진행성(퇴행성, 비가역성) 치매, 예방 가능한 치매, 치료 가능한 치매, 기타 치매로 분류되며, 이 중 전체 치매의 60~70%를 차지하는 알츠하이머병 치매는 발병 후 지속적으로 진행되는 경과를 취하기 때문에 진행성(퇴행성, 비가역성) 치매로 분류된다(구본대 등, 2011).

치매는 65세 이상의 노인에서 5~10%의 유병률을 보이며(Jorm, 2000), 연령의 증가에 따라 치매 발병위험도는 급속히 높아져 85세 이상의 집단에서는 65~69세 집단보다 14배 높은 것으로 보고된다(Gao et al., 1998). 2016년 전국 치매역학조사 보고서(보건복지부, 2017)에 따르면 2016년도 치매 유병율은 60세 6.86%, 65세 9.5%로 이 중 알츠하이머병 치매는 74.4%를 차지하는 것으로 보고되었다.

이 중 알츠하이머병은 서서히 진행되는 인지기능 저하와 행동 장애를 임상적 특징으로 하는 퇴행성 질환으로(한설희, 2009), The National institute on Aging-Alzheimer's association (NIA-AA) (2011)에서는 임상 증상에 기반하여 임상증상 전 알츠하이머병(preclinical Alzheimer's disease), 알츠하이머병에 의한 경도인지장애(mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease) 또는 전구단계(prodromal) 알츠하이머병, 알츠하이머병 치매(dementia due to Alzheimer's disease)로 구분하였다(이동영&손보경, 2012)(표 1.1).

알츠하이머병 치매의 진단기준은 DSM-IV의 알츠하이머형 치매(dementia of the Alzheimer's type) 기준과 National institute of neurological and communicative disorders and stroke and the Alzheimer's disease and related disorders association (NINCDS-ADRDA)(Dubois et al., 2007, 표 1.2)이 널리 사용되며, DSM-IV의 알츠하이머형 치매 기준과 NINCDS-ADRDA의 유력 알츠하이머병(probable Alzheimer's disease) 기준은 양쪽 모두 진단적 민감도 평균 81%, 특이도 평균 70%로 보고된다(Knopman et al., 2001).

경도인지장애의 진단기준은 기억상실성 경도인지장애의 진단기준(Lee et al., 2002)과 International working group on mild cognitive impairment가 제안한 2가지 기준(Winbald et al., 2004)이 쓰이고 있으며, 경도인지장애는 기억력저하유무와 침범된 인지영역의 수에 따라 기억상실성(amnestic)/비기억상실성(non-amnestic), 단일영역(single domain)/복합영역 (multi domain)으로 구분된다(Roman et al., 1993). 단일영역 기억상실성 경도인지장애는 알츠하이머병으로 진행할 가능성이 있다(Petersen et al., 2001).

그 외에도 국제적 도구로는 WHO에서 제시한 국제질병분류 제10판(ICD-10)에 따른 분류 및 이를 반영한 한국표준질병·사인분류에 따른 분류기준이 있으며 이 중 알츠하이머병 치매 관련 코드는 F00 (알츠하이머병에서의 치매), G30(알츠하이머병)으로 확인된다(이윤경 등 2018).

표 1.1 알츠하이머병 치매 진단 관련 가이드라인

알츠하이머병 치매 진단 가이드라인(NIA-AA 진단 가이드라인, 2012)
■ 치매(all-cause dementia): 핵심 임상기준 인지 또는 행동(신경정신과적) 증상들이 다음과 연관되어 나타날 때 치매로 진단한다. 1. 일 혹은 평생 활동 수행 능력에 지장을 초래함 2. 이전 기능 및 수행 수준에 비해 저하된 것임 3. 섬망이나 주요 정신과적 장애로 설명되지 않음 4. 인지 장애는 다음 두 가지의 조합을 통해 발견되고 진단된다: (1) 환자 및 환자를 잘 아는 정보제공자로부터의 병력 청취 (2) “임상적인” 정신상태검사나 신경심리검사를 통한 객관적 인지 평가. 통상적인 병력 청취 및 임상 정신상태검사로 확실한 진단을 내릴 수 없다면 신경심리검사가 반드시 시행되어야 한다. 5. 인지 또는 행동 장애는 다음 영역들 중 최소 두 가지를 포함하여야 한다. (1) 새로운 정보를 습득하고 기억해내는 능력의 손상 (2) 추론 및 복잡한 과제를 다루는 능력의 손상, 판단력 저하 (3) 시공간 능력의 손상 (4) 언어기능의 손상 (5) 행동 또는 태도의 변화 ■ 유력 알츠하이머병 치매(Probable AD Dementia): 핵심 임상 기준 환자가 다음 기준에 해당할 때 유력 알츠하이머병 치매로 진단한다. 1. 앞서 기술된 치매 진단 기준을 만족하면서 동시에 다음의 특징들을 보이고 있음 (1) 점진적 발병. 증상이 수시간이나 수일이 아니라 수개월 또는 수년에 걸쳐 점진적으로 시작됨 (2) 보고나 관찰을 통해 확인된 명확한 인지기능 악화 병력 (3) 병력 및 진찰상 맨 처음 나타나고 가장 두드러진 것으로 확인된 인지적 손상이 다음 두 범주 중 하나에 해당됨 A. 기억장애성 발현 B. 비기억장애성 발현: a. 언어성 발현 b. 시공간성 발현 c. 실행기능 장애 (4) 다음에 열거된 문제들 중 어느 것에 대한 증거가 있으면 유력 알츠하이머병 치매로 진단하지 못한다. A. 인지 장애의 발병이나 악화와 시간적으로 연관된 뇌졸중의 병력, 다수이거나 크기가 큰 뇌경색의 존재, 혹은 심한 백질 고강도신호 병변 등으로 확인되는 상당한 수준의 뇌혈관 질환 B. 치매 존재 자체를 제외한 루이체 치매의 핵심 증상들 C. 행동 문제형 전측두엽 치매의 핵심 증상들 D. 의미치매 또는 비유창성 진행성 실어증의 핵심 증상들 E. 그 밖의 활동성 신경학적 질환이나 비신경학적 동반 질환, 혹은 인지기능에 심각한 영향을 줄 수 있는 약물 사용 참고: 1984년 발표된 NINCDS-ADRDA 기준 상 “유력 알츠하이머병”에 해당하는 모든 환자는 본 NIA-AA 기준 상 “유력 알츠하이머병 치매”에 해당됨 → 보다 확실한 유력 알츠하이머병 치매 1. 인지 감퇴의 증거를 동반한 유력 알츠하이머병: (1) 정보제공자의 정보 및 반복적인 인지기능평가(신경심리검사 또는 표준화된 정신상태검사) 상 진행성 인지감퇴의 증거가 있는 유력 알츠하이머병. (2) 여기에 해당할 경우 현재 상태가 활동성이고 진행성인 병적 과정일 가능성이 더욱 높아짐. 그러나 특이적으로 알츠하이머병의 병태생리적 과정에 해당할 가능성이 더 높아지는 것은 아님

2. 알츠하이머병 원인 유전자 돌연변이를 동반한 유력 알츠하이머병:

- (1) 원인적인 유전자 돌연변이(APP, PSEN1 또는 PSEN2)가 확인되는 유력 알츠하이머병
- (2) 아포지단백 E ε4형 대립유전자의 존재만으로 이 범주에 해당되지는 않음
- (3) 현재 상태가 알츠하이머병 병리에 기인한다는 확신이 높아짐

■ 가능 알츠하이머병 치매(Possible AD Dementia): 핵심 임상 기준

환자가 두 가지 경우 중 어느 하나에 해당할 때 가능 알츠하이머병 치매로 진단한다.

1. 비전형적 경과

인지적 손상의 특징 측면에서는 유력 알츠하이머병 치매의 핵심 임상 기준을 만족하지만 인지 장애가 급작스러운 발병 양상을 보이거나 점진적 감퇴의 객관적(병력이나 인지검사 상) 증거가 불충분한 경우

2. 원인적으로 흔해진 발현 양상 유력 알츠하이머병 치매의 모든 핵심 임상 기준을 만족하지만

- (1) 인지 장애의 발병이나 악화와 시간적으로 연관된 뇌졸중의 병력, 다수이거나 크기가 큰 뇌경색의 존재, 혹은 심한 백질 고강도신호 병변 등으로 확인되는 상당한 수준의 뇌혈관 질환
- (2) 치매 존재 자체를 제외한 루이체 치매의 핵심 증상들
- (3) 그 밖의 활동성 신경학적 질환이나 비신경학적 동반 질환, 혹은 인지기능에 심각한 영향을 줄 수 있는 약물 사용

참고: 1984년 발표된 NINCDS-ADRDA 기준 상 “가능 알츠하이머병”에 해당하는 모든 환자가 본 NIA-AA 기준 상 “가능 알츠하이머병 치매”에 해당되지는 않는다. 따라서 그런 환자는 재평가가 시행되어야 함

■ 알츠하이머병 병태생리 과정에 대한 증거를 동반한 유력 알츠하이머병 치매

주요 알츠하이머병 바이오마커는 다음 두 가지 범주로 분류된다.

1. 베타 아밀로이드 단백질 축적에 대한 바이오마커

- 낮은 CSF Aβ42, PET amyloid imaging 양성

2. 신경세포 퇴행(또는 손상)에 대한 바이오마커

- 높은 CSF total & phosphorylated tau, FDG-PET 상 temporo-parietal hypometabolism, MRI 상 medial, basal, and lateral temporal lobe, and medial parietal cortex 위축

유력 알츠하이머병 핵심 임상 기준을 만족하는 사람에서 알츠하이머병 바이오마커는 현재 보이고 있는 임상 치매 증후군이 알츠하이머병 병태생리 과정에 기인한다는 확신을 높임. 그러나 현 단계에서 통상적인 진단 목적으로 알츠하이머병 바이오마커 검사를 사용하는 것은 권고되지 않음. 다만 바이오마커의 사용은 조사연구 및 임상시험, 그리고 임상가가 적절하다고 생각하고 이용 가능한 상황에서 선택적 임상 도구로서 사용될 수 있음

■ 알츠하이머병 병태생리 과정에 대한 증거를 동반한 가능 알츠하이머병 치매

이 범주는 비 알츠하이머병 치매 임상 기준을 만족하면서 다음 두 가지 중 하나를 만족하는 경우에 해당한다.

1. 알츠하이머병 바이오마커 증거가 있거나,
2. 알츠하이머병 신경병리 기준을 만족함.

■ 병태생리학적으로 입증된 알츠하이머병 치매

이 범주는 알츠하이머병 치매 임상 기준을 만족하면서 신경병리검사 상 널리 수용되고 있는 알츠하이머병 신경병리 기준을 만족하는 경우에 해당함

■ 알츠하이머병에 기인될 가능성이 낮은 치매

1. 알츠하이머병 치매 임상 기준을 만족하지 않음

2. (1) 유력 또는 가능 알츠하이머병 치매 임상 기준 만족 여부와 무관하게 HIV 치매, 헌팅톤병 치매, 또는 알츠하이머병과 중복되기 어려운 다른 치매와 같이 대체 진단에 대한 증거가 충분한 경우

- (2) 가능 알츠하이머병 치매 임상 기준 만족 여부와 관계없이 베타 아밀로이드 단백질 바이오마커 및 신경세포 손상 바이오마커 둘 다 음성인 경우

인지손상 가이드라인(NIA-AA 진단 가이드라인, 2012)

■ 알츠하이머병에 의한 경도인지장애: 핵심 임상 기준

1. 임상 및 인지증후군으로서의 경도인지장애 기준

- (1) 이전 기능 변화에 대한 우려(환자 본인 또는 정보제공자나 환자를 본 숙련된 임상가의 보고)
- (2) 한 가지 이상 인지영역의 장애(환자의 연령, 교육 수준에 비해 저하)
- (3) 전반적인 일상생활기능의 독립성 유지(이전보다 복잡한 과제 수행 능력의 경미한 저하는 있을 수 있음)
- (4) 치매는 아님(이전에 비해 인지장애로 인한 심각한 사회 또는 직업적 기능수행 장애가 없어야 함)

2. 원인으로 알츠하이머병 병태생리과정에 부합하는 경도인지장애 기준

- (1) 인지 저하를 설명할 수 있는 다른 전신 또는 뇌 질환이 배제되어야 함(필수)
- (2) 인지기능의 종적 진행성 저하에 대한 증거(지지 증거)
- (3) 알츠하이머병과 관련된 유전적 요인(APP, PS1, PS2 돌연변이 또는 아포지단백 E ε4 대립유전자)의 존재(지지 증거)

■ 알츠하이머병에 의한 경도인지장애: 연구 기준

핵심임상기준을 만족하는 환자를 알츠하이머병 바이오마커를 활용하여 진단적 확실성 수준을 다음과 같이 구분함

1. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 높음
 - 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커가 둘 다 양성으로 확인됨
2. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 중간
 - 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커 둘 중 어느 한가지만 양성으로 확인됨
3. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 낮음
 - 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커가 둘 다 음성으로 확인됨

NIA-AA, the National Institute of Aging and the Alzheimer's Association

출처: 이동영 & 손보경 2012

표 1.2 NINCDS-ADRDA 기준 개정판

Diagnostic criteria for AD
Probable AD: A plus one or more supportive features B, C, D or E
Core diagnostic criteria
A. Presence of an early and significant episodic memory impairment that includes the following features; 1. Gradual and progressive change in memory function reported by patients or informants over more than 6 months 2. Objective evidence of significantly impaired episodic memory on testing: this generally consists of recall deficit that does not improve significantly or does not normalise with cueing or recognition testing and after effective encoding of information has been previously controlled 3. The episodic memory impairment can be isolated or associated with other cognitive changes at the onset of AD or as AD advances
Supportive features
B. Presence of medial temporal lobe atrophy · Volume loss of hippocampi, entorhinal cortex, amygdala evidenced on MRI with qualitative ratings using visual scoring(referenced to well characterised population with age norms) or quantitative volumetry of regions of interest (referenced to well characterised population with age norms)
C. Abnormal cerebrospinal fluid biomarker · Low amyloid β1-42 concentrations, increased total tau concentrations, or increased phospho-tau concentrations, or combinations of the three · Other well validated markers to be discovered in the future
D. Specific pattern on functional neuroimaging with PET · Reduced glucose metabolism in bilateral temporal parietal regions

Diagnostic criteria for AD
· Other well validated ligands, including those that foreseeably will emerge such as Pittsburg compound B or FDDNP
E. Proven AD autosomal dominant mutation within the immediate family
Exclusion criteria
History
· Sudden onset
· Early occurrence of the following symptoms: gait disturbances, seizures, behavioural changes
Clinical features
· Focal neurological features including hemiparesis, sensory loss, visual field deficits
· Early extrapyramidal signs
Other medical disorders severe enough to account for memory and related symptoms
· Non-AD dementia
· Major depression
· Cerebrovascular disease
· Toxic and metabolic abnormalities, all of which may require specific investigations
· MRI FLAIR or T2 signal abnormalities in the medial temporal lobe that are consistent with infectious or vascular insults
Criteria for definite AD
AD is considered definite if the following are present:
· Both clinical and histopathological(brain biopsy or autopsy) evidence of the disease, as required by the NIA-Reagan criteria for the post-mortem diagnosis of AD; criteria must both be present
· Both clinical and genetic evidence(mutation on chromosome 1, 14, or 21) of AD; criteria must both be present
출처: Dubois et al., 2007

1.1.2 아밀로이드베타

알츠하이머병에 대해 첫 번째 보고가 있고 난 뒤로 플라크(plaque)와 tangles는 알츠하이머병의 신경병리학적 특징인 아밀로이드를 구성하고 있는 것으로 알려졌다(Blennow & Zetterberg, 2018). 아밀로이드 플라크를 분리하는 방법이 개발되면서 알츠하이머병 환자의 뇌조직의 플라크에서 full sequence의 40 amino acid (4kDA) 단백질이 분리되었으며, 이 분자량에 근거하여 단백질 이름을 아밀로이드 A4 단백질로 불리다가 오늘날 베타아밀로이드 또는 아밀로이드베타로 부르게 되었다(Master et al., 1985; Blennow & Zetterberg, 2018).

아밀로이드베타 단백질 병리학적 소견은 알츠하이머병의 특징 중 하나로, 아밀로이드베타는 아밀로이드 전구 단백질(amyloid precursor protein, 이하 APP) 유전자(21q21)에서 발견되며 아밀로이드베타 침전물은 플라크 생성을 유도하면서, 아밀로이드 피브릴(amyloid fibrils)이 세포 외부에 축적된다(Moncaster et al., 2010). 아밀로이드베타는 뇌척수액과 혈장 모두에서 발견되어 정량화할 수 있으며, 양전자방출단층촬영술(positron emission tomography, PET)로도 미소 섬유화(fibrillar) 아밀로이드베타를 발견할 수 있어 이러한 검사법들을 통해 신경학적 손상을 찾아낼 수 있다(Ossenkoppele et al., 2015).

알츠하이머병 스펙트럼에서 뇌척수액에서의 총타우와 인산화타우가 높은 수준에 있으면 더 빠른 임상질환 진행을 예측하는 것으로 알려져 있으며(Hansson et al., 2018; Wallin et al., 2010; Buchhave et al., 2012; Hertze et al., 2010), 아밀로이드베타와 타우/인산화타우단백이 양성으로 측정되면 알츠하이머병으로 진단될 가능성이 증가하는 것으로 보고된다(Albert et al., 2010; Buee et al., 2000).

1.1.3 소요장비의 식품의약품안전처 허가사항

동 기술에 소요되는 진단시약 중 일부 확인되고 있는 제품의 식품의약품안전처 허가사항은 표 1.3과 같다.

표 1.3 진단시약에 대한 식품의약품안전처 허가사항

구분	내용
허가번호(허가일)	체외 수허 13-2989호(2013.12.3.)
품목명(모델명)	일반면역검사시약(INNOTEST β AMYLOID(1-42))
품목코드(등급)	K02050.01(2)
명칭	(주)유니온랩·일반면역검사시약, INNOTEST β AMYLOID(1-42)
사용목적	사람의 뇌척수액(CSF)에서 베타-아밀로이드(β -AMYLOID(1-42))를 효소면역측정법(solid-phase enzyme immunoassay)으로 정량하는 체외진단분석기용 시약임
모양 및 구조-작 용원리	INNOTEST β -AMYLOID(1-42)는 첫 번째 단클론 항체, 21F12에 결합된 amyloid peptide를 검사하는 효소 면역분석법이다. CSF 검체와 바이오틴 결합 항체, 3D6Bio를 첨가하여 배양하면 이 항원-항체 복합체는 peroxidase-labeled streptavidin과 결합한다. 기질액을 첨가하여 검체가 발색 반응을 보이면, 색 농도를 측정하여 검체 내의 β -amyloid 단백질 양을 검사한다.

출처: 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구 홈페이지

1.1.4 국내 건강보험 등재 현황

아밀로이드베타[정밀면역검사]는 건강보험요양급여 비용 목록에 비급여로 등재되어 있으며 등재 현황 및 고시항목 상세내용은 표 1.4, 표 1.5와 같다.

치매진단검사와 관련하여 자기공명영상진단의 경우 경도인지장애 환자대상에서 급여기준이 제시되어 있으며(표 1.6), F-18 FDG 양전자방출단층촬영의 경우 임상적으로 의학적 필요성이 있는 경우에 한하여 전액 본인 부담하에 검사를 진행할 수 있는 것으로 되어있다(표 1.7). 뇌파검사의 경우 적응증에 치매를 포함한 퇴행성 뇌질환이 포함되어있으며(표 1.8), 인지장애 환자대상으로 베타아밀로이드 병리를 확인하여 보조적 진단목적으로 F-18 플루르베타벤 뇌양전자단층촬영과 F-18 플루트메타몰 뇌양전자단층촬영이 비급여로 등재되어있다(표 1.9).

표 1.4 건강보험 요양급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류
		제3부 행위 비급여 목록 제2장 검사료 [체액 및 천자액 검사]
노-14	BZ140	아밀로이드베타[정밀면역검사] Amyloid Beta ○ 목적: 알츠하이머병 예측 및 진단 ○ 대상: 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 의심환자, 알츠하이머병 의심환자 ○ 방법: 뇌척수액 검체를 원심분리 후 베타아밀로이드 특이 항체를 이용하여 효소면역측정법으로 정량 측정함 ※ 구체적 검사법: ELISA(Enzyme linked immunosorbent assay), 정량

출처: 건강보험심사평가원 2021

표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용

행위명(한글)	아밀로이드베타[정밀면역검사]	
행위명(영문)	Amyloid Beta	
보험분류번호	노-14	
보험코드	BZ140	
급여여부	비급여	
보건복지부고시	제2018-103호(2018.5.31.)	
정의 및 적응증	대상	경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 의심환자, 알츠하이머병 의심환자
	목적	알츠하이머병 예측과 진단
실시방법	뇌척수액 검체를 원심분리 후 아밀로이드베타 특이 항체를 이용하여 효소면역측정법으로 해당 분석물질 정량적으로 측정함	

출처: 요양기관업무포털 건강보험심사평가원<의료기준관리>행위평가신청>고시항목조회

표 1.6 치매 진단 관련 자기공명영상진단 급여기준

항목	제목	세부인정사항
	뇌, 뇌혈관, 경부혈관 자기공명영상진단(MRI) 급여기준	1. 뇌, 뇌혈관, 경부혈관 자기공명영상진단(MRI) 기본 및 특수검사는 다음의 경우 요양급여함. - 다 음 - 가. 급여대상 1) 아래 상병 등의 뇌질환이 있거나, 이를 의심할만한 신경학적 이상 증상이 있는 경우 또는 신경학적검사 등 타 검사상 이상소견이 있는 경우 - 아 래 - (중략) 아) 치매
다246 자기공명영상진단	경도인지장애의 자기공명영상진단(MRI) 급여기준	1. 경도인지장애의 자기공명영상진단(MRI)은 치매로 이행될 가능성이 높은 고위험군 선별 및 경과 관찰을 실시하며 다음의 경우에 급여대상으로 함. - 다 음 - 가. 급여대상 1) 적응증 : 신경인지기능검사 결과 1가지 이상 영역에서 1.5 SD(표준편차) 이하 인지능력 저하가 확인된 경우 ※ 신경인지기능검사는 「신경인지기능검사의 급여기준」에 의거 종합검사를 시행하는 것을 원칙으로 함 2) 연령기준: 만60세 이상 나. 인정횟수: 상기 가. 1), 2) 조건을 모두 충족하는 경우

항목	제목	세부인정사항
		1) 진단 시 1회 2) 급격한 인지기능 변화 등 진료상 추가 촬영의 필요성이 있는 경우 2. 아래의 경우에는 국민건강보험법 시행규칙 별표 6에 따라 본인부담률 100분의 80으로 적용함. 가. 상기 1. 나.2) 이회 진단일 이후 경과관찰을 위해 촬영하는 경우(최대 2년에 1회) 나. 상기 1.의 적응증은 충족하나 연령기준을 충족하지 않을 경우 1. 나. 인정횟수 또는 2. 가. 경과 관찰을 위해 촬영시 다. 상기 가., 나.의 MRI 촬영시 사용된 조영제, 방사선 필름, 영상 저장 및 전송시스템(Full PACS) 이용 비용 등의 본인부담률은 「국민건강보험법 시행령」제19조 및 해당 항목별 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」에 따라 적용함 3. 다만, 상기 1., 또는 2.에 해당되지 아니한 경우에는 비급여 대상임. (고시 제2017-263호, '18.1.1. 시행)

출처 : 건강보험심사평가원, 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침. 2020년 7월.

표 1.7 F-18 FDG 양전자방출단층촬영 급여기준

항 목	제 목	세부인정사항
다339 양전자방출단 층촬영 (PET)	분류항목	방사성 동위원소
	가. 토르소	(1) F-18 FDG (별첨) 세부기준 참조)
		(2) F-18 플루오리드 (별첨) 세부기준 참조)
		(5) Ga-68 에도트레오타이드(도타톡)
		(6) F-18 에프도파
		(7) F-18 플루오로미소니다졸
	나. 심근	(1) F-18 FDG (별첨) 세부기준 참조)
	다. 뇌	(1) F-18 FDG (별첨) 세부기준 참조)
		(3) F-18 FP-CIT (별첨) 세부기준 참조)
		(4) C-11 메치오닌
		(6) F-18 에프도파
		(8) F-18 플루오로에틸-L-티로신
	라. 전신	(1) F-18 FDG (별첨) 세부기준 참조)
		(2) F-18 플루오리드 (별첨) 세부기준 참조)
		(6) F-18 에프도파
각 분류항목별 방사성 동위원 소	마. 부분	(1) F-18 FDG (별첨) 세부기준 참조)
		(2) F-18 플루오리드 (별첨) 세부기준 참조)
		(4) C-11 메치오닌
		(6) F-18 에프도파
		(7) F-18 플루오로미소니다졸
	바. 토르소 또는 전신촬영 후 재주사 없이 특정부위 를 추가 촬영	(1) F-18 FDG (별첨) 세부기준 참조)
		(6) F-18 에프도파

(별첨) 세부기준	
구분	세부기준
F-18 FDG 양전자방출단층촬영(F-18 FDG-PET)의 급여기준	F-18 FDG 양전자방출단층촬영(F-18 FDG-PET)은 다음과 같이 요양급여함 - 다 음 - 1. 「본인일부부담금 산정특례에 관한 기준(보건복지부 고시)」[별표3] 중증질환자 산정특례 대상의 구분 1~3, [별표 4] 희귀질환자 산정특례 대상, [별표 4의2] 중증난치질환자 산정특례 대상, [별표5] 시행령 별표2 제3호 가목 3)에 따른 결핵 질환의 적용 범위로 분류된 질환범주(암, 뇌혈관, 심장, 희귀, 중증난치, 결핵 질환)의 경우에는 아래의 범위 내에서 요양급여를 인정함. 다만, 상기 분류된 질환의 범주이지만 아래의 적용대상(가, 나)으로 언급되지 아니한 질환의 경우에는 진료내역 등을 고려하여 임상적으로 의학적 필요성이 인정되는 경우 사례별로 인정할 수 있음 - 아 래 - 가. 고형종양, 악성림프종, 형질세포종 1) 일반원칙 : 각 단계별 다음에 해당되는 경우에 요양급여를 인정함. 다만, 갑상선암, 간세포암의 경우에는 1.가.2). 세부원칙에 의거 요양급여를 인정함 가) 진단과정(병기설정)시 - 조직학적 검사에서 암으로 진단되거나 타 영상검사에서 암일 가능성이 높아 병기설정시 필요하여 시행한 경우 나) 치료 중 효과판정 - 계획된 치료 과정 중 반응을 평가하여 치료방침 변경 여부 결정을 위해 필요하여 시행한 경우 다) 병기 재설정 (1) 치료 후 완치여부 판정 - 치료완료 후 잔여병소 확인을 위해 필요하여 시행한 경우 (2) 재발판정 - 재발이 의심되는 증상, 증후, 검사결과 등이 있거나 재발의 범위를 결정하기 위해 촬영한 경우 인정함(재발의 임상적 소견없이 촬영한 경우는 이에 해당되지 아니함) 2) 세부 원칙 가) 갑상선암 (1) 병기설정 - 갑상선암으로 진단된 환자 중 예후가 나쁜 세포형(poorly differentiated, Hurthle cell, anaplastic, 유두암의 Diffuse sclerosing variant, Columnar cell variant, Tall cell variant, Solid variant 및 여포암의 Widely invasive type 등)이거나 측경부림프절 전이 또는 타 부위로 전이(원격전이)가 의심되는 경우에 타 영상검사로 결과가 확실하지 아니하여 촬영한 경우 인정함 (2) 재발판정 - 혈중 thyroglobulin이 높으면서(>2ng/mL), 재발이 의심되는 경우 추가로 할 수 있음 나) 간세포암 (1) 병기설정 - 간이식술 또는 간절제술 예정인 환자 중 간 이외에 타 부위 전이를 확인하기 위해 시행한 경우 (2) 재발판정 - 간 외 재발이 의심되는 증상, 증후 등이 확인되어 시행한 경우 3) 방사성치료 계획 시 - 방사성치료 대상 환자에서 방사성치료 계획 수립을 위해 필요하여 시행한 경우 나. 허혈성 심질환에서 심근의 생존능 평가 : 치료 전, 치료 후 각각 1회로 인정함 2. 부분적 뇌전증 (partial epilepsy) : 수술 전, 수술 후 각각 1회로 인정함 3. 상기 1, 2 이외의 질환인 경우에는 임상적으로 의학적 필요성이 있는 경우에 한하여 실시하되, 양전자방출단층촬영비용(F-18 FDG PET)은 전액 본인이 부담함 4. 기타 보건복지부 장관이 정하여 고시한 질병군 진료시 시행한 양전자방출단층촬영(F-18 FDG-PET)은 급여대상 및 급여 인정기준에 해당되는 경우 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수」 제2편 제2부 각 장에 분류된 질병군 상대가치점수에 포함되므로 별도 산정할 수 없음. 다만, 상기 1, 2 이외의 질환인 경우에는 임상적으로 의학적 필요성이 있는 경우에 한하여 실시하되, 양전자방출단층촬영비용(F-18 FDG-PET)은 전액 본인이 부담함

출처 : 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(보건복지 고시 제2018-281호, 2018.12.24.)

표 1.8 치매 진단 관련 뇌파검사 적응증

보험분류번호	행위명	적응증
나614가(1)	각성뇌파검사-18채널미만	1. 간질, 간질중첩증 2. 기타 발작성 질환 (실신, 심인성 발작, 운동유발성 발작성 근긴장이상증,) 3. 두통, 뇌졸중, 뇌종양 4. 의식 장애를 동반한 신경계 질환 (혼수상태, 뇌사 상태, 미만성 염증성 질환 등) 5. 감염성 뇌질환 (뇌염, 뇌막염, 뇌기생충 등) 6. 대사성 뇌질환
나614가(1)주	각성뇌파검사-18채널미만 (이동뇌파를 실시한 경우)	다음 질환 중 환자의 심폐 기능 및 활력 징후의 불안정 및 이의 감시 필요 등의 이유로 검사실에서 검사가 불가능한 경우 1. 간질, 간질중첩증 2. 기타 발작성 질환 (실신, 심인성 발작, 운동유발성 발작성 근긴장이상증,) 3. 두통, 뇌졸중, 뇌종양 4. 의식 장애를 동반한 신경계 질환 (혼수상태, 뇌사 상태, 미만성 염증성 질환 등) 5. 감염성 뇌질환 (뇌염, 뇌막염, 뇌기생충 등) 6. 대사성 뇌질환 7. 퇴행성 뇌질환 (파킨슨병, 치매 등)
나614가(2)	각성뇌파검사-18채널이상	1. 간질, 간질중첩증 2. 기타 발작성 질환 (실신, 심인성 발작, 운동유발성 발작성 근긴장이상증,) 3. 두통, 뇌졸중, 뇌종양 4. 의식 장애를 동반한 신경계 질환 (혼수상태, 뇌사 상태, 미만성 염증성 질환 등) 5. 감염성 뇌질환 (뇌염, 뇌막염, 뇌기생충 등) 6. 대사성 뇌질환 7. 퇴행성 뇌질환 (파킨슨병, 치매 등) 8. 수면 장애 9. 외상성 뇌질환 10. 독성 및 대사성 뇌증 (약물중독, 저산소성 뇌증 등)
나614가(2)주	각성뇌파검사(이동뇌파를 실시한 경우)-18채널이상	다음 질환 중 환자의 심폐 기능 및 활력 징후의 불안정 및 이의 감시 필요 등의 이유로 검사실에서 검사가 불가능한 경우 1. 간질, 간질중첩증 2. 기타 발작성 질환 (실신, 심인성 발작, 운동유발성 발작성 근긴장이상증,) 3. 두통, 뇌졸중, 뇌종양 4. 의식 장애를 동반한 신경계 질환 (혼수상태, 뇌사 상태, 미만성 염증성 질환 등) 5. 감염성 뇌질환 (뇌염, 뇌막염, 뇌기생충 등) 6. 대사성 뇌질환 7. 퇴행성 뇌질환 (파킨슨병, 치매 등)
나614나(1)	수면뇌파검사-18채널 미만	1. 간질, 간질중첩증 2. 기타 발작성 질환 (실신, 심인성 발작, 운동유발성 발작성 근긴장이상증,) 3. 두통, 뇌졸중, 뇌종양 4. 의식 장애를 동반한 신경계 질환 (혼수상태, 뇌사 상태, 미만성 염증성 질환 등) 5. 감염성 뇌질환 (뇌염, 뇌막염, 뇌기생충 등)

보험분류번호	행위명	적응증
		6. 대사성 뇌질환 7. 퇴행성 뇌질환 (파킨슨병, 치매 등) 8. 수면 장애 9. 외상성 뇌질환 9. 독성 및 대사성 뇌증 (약물중독, 저산소성 뇌증 등)
나614나(1)주	수면뇌파검사(18채널미만)[각성뇌파검사와 동시에 실시한 경우]	1. 간질, 간질증첩증 2. 기타 발작성 질환 (실신, 심인성 발작, 운동유발성 발작성 근긴장이상증,) 3. 두통, 뇌졸중, 뇌종양 4. 의식 장애를 동반한 신경계 질환 (혼수상태, 뇌사 상태, 미만성 염증성 질환 등) 5. 감염성 뇌질환 (뇌염, 뇌막염, 뇌기생충 등) 6. 대사성 뇌질환 7. 퇴행성 뇌질환 (파킨슨병, 치매 등) 8. 수면 장애 9. 외상성 뇌질환 10. 독성 및 대사성 뇌증 (약물중독, 저산소성 뇌증 등)
나614나(2)	수면뇌파검사-18채널이상	1. 간질, 간질증첩증, 기타 발작성 질환 (실신, 심인성 발작, 운동유발성 발작성 근긴장이상증) 2. 두통, 뇌졸중, 뇌종양, 의식 장애를 동반한 신경계 질환 (혼수상태, 뇌사 상태, 미만성 염증성 질환 등) 3. 감염성 뇌질환 (뇌염, 뇌막염, 뇌기생충 등), 대사성 뇌질환, 퇴행성 뇌질환 (파킨슨병, 치매 등) 4. 수면 장애, 외상성 뇌질환, 독성 및 대사성 뇌증 (약물중독, 저산소성 뇌증 등)
나614나(2)주	수면뇌파검사-18채널이상 (각성뇌파검사와동시에 실시한 경우)	1. 간질, 간질증첩증 2. 기타 발작성 질환 (실신, 심인성 발작, 운동유발성 발작성 근긴장이상증,) 3. 두통, 뇌졸중, 뇌종양 4. 의식 장애를 동반한 신경계 질환 (혼수상태, 뇌사 상태, 미만성 염증성 질환 등) 5. 감염성 뇌질환 (뇌염, 뇌막염, 뇌기생충 등) 6. 대사성 뇌질환 7. 퇴행성 뇌질환 (파킨슨병, 치매 등) 8. 수면 장애 9. 외상성 뇌질환 10. 독성 및 대사성 뇌증 (약물중독, 저산소성 뇌증 등)

출처 : 요양기관업무포털 건강보험심사평가원>업무안내>상대가치점수조회>행위정의

표 1.9 인지장애 환자 대상의 진단검사 관련 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용

행위명(한글)		F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영	F-18 플루트메타몰 뇌 양전자단층촬영
행위명(영문)		F-18 Florbetaben Brain PET(positron emission tomography)	F-18 Flutemetamol Brain PET(Positron Emission Tomography)
보험분류번호		도-227	도-228
보험코드		HZ227	HZ228
급여여부		비급여	비급여
보건복지부고시		보건복지부고시 제2016-104호(2016.6.23.)	보건복지부고시제2016-195호 (2016.10.19.)
정의 및 적응증	대상	인지장애 환자에서 베타아밀로이드 병리를 확인하여 보조적 진단	인지장애 환자에서 베타아밀로이드 병리를 확인하여 보조적 진단
	목적	인지 장애 환자 및 인지 장애 의심 환자	인지 장애 환자 및 인지 장애 의심 환자
실시방법		F-18 플로르베타벤을 정맥주사한 후 PET 또는 PET/CT 영상을 얻고, 얻어진 영상은 정량화하여 전문의가 판독함	1. 투여 비자밀 주사액 권장용량 185MBq(5mCi)을 40초 이내에 단회정맥투여한다. 0.9% 무균 염화나트륨 주사 5-15mL로 정맥 관류(flush)를 실시한다. 2. 영상 획득 적절한 데이터 보정을 한 3D모드의 PET 스캐너로 비자밀 투여 후 90분 뒤 시작하여 20분 PET영상을 획득한다. 3. 영상 디스플레이 및 판독 모든 단면(축상, 시상, 관상)을 십자선 위에 디스플레이하고, 색상표 (예) Rainbow 또는 Sokoloff)를 선택하여 비자밀 주사액 판독법에 따라 핵의학 전문의가 평가하여 판독한다.

출처 : 요양기관업무포털 건강보험심사평가원<의료기준관리>행위평가신청>고시항목조회

1.1.5 국내 이용 현황

보건의료빅데이터개방시스템에서 알츠하이머병과 아밀로이드베타[정밀면역검사]에 대한 수가코드를 조회한 결과 알츠하이머병의 경우 2015년부터 2019년까지 꾸준히 증가하는 경향을 보였으나(표 1.10), 아밀로이드베타 검사에 대해서는 조회되지 않았다.

표 1.10 알츠하이머병 치매 진료 현황

항목	2015	2016	2017	2018	2019
환자수 (명)					
F00*	315,967	359,705	393,774	441,456	495,117
G30†	31,252	38,916	42,427	48,929	54,275

*알츠하이머병에서의 치매; †알츠하이머병

출처: 보건의료빅데이터개방시스템 홈페이지

1.1.6 국외 보험 등재 현황

동 기술과 관련된 미국 행위분류 코드(current procedural terminology, 이하 CPT)로 83520(3) 코드를 이용하여 뇌척수액에서 인산화타우단백, 총타우단백 및 아밀로이드베타42를 효소결합면역흡착검사(enzyme-linked immunosorbent assays, 이하 ELISA)를 이용해서 검사하는 기관이 일부 확인되었으며, 일본 검사 관련 진료보수 산정방법 내에서는 뇌척수액검체를 이용한 타우단백 및 인산화타우단백검사가 확인되었다(표 1.11).

표 1.11 미국 행위등재(CPT) 여부 및 일본 급여 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	83516 Immunoassay for analyte other than infectious agent antibody or infectious agent antigen; qualitative or semiquantitative, multiple step method
		83518 qualitative or semiquantitative, single step method
		83519 quantitative, by radioimmunoassay
		83520 quantitative, not otherwise specified
일본	진료보수 점수표	D004 Puncture fluid / collection fluid test
		12 Tau protein (CSF)
		13 Phosphorylated tau protein (CSF)

CPT, current procedural terminology

출처: American medical association 2021; 후생성 홈페이지

1.2 현존하는 의료기술

치매는 뇌조직검사를 통해 확진될 수 있으나 임상에서는 뇌조직검사를 시행하는 경우는 거의 없으며, 인지기능 평가, 인지기능 저하로 인한 일상생활의 기능저하 평가, 치매에서 흔하게 동반되는 이상행동 평가, 치매 중증도 평가, 치매 원인 확인 등의 과정을 거쳐 종합적 검토를 통해 진단이 이루어지게 된다(최성혜, 2012). 치매의 확진 및 원인 질환을 찾기 위해 신체검사, 신경학적 검사, 갑상선 기능검사, 비타민 B12, 엽산, 매독 등을 포함한 혈액검사, 뇌척수액 검사, 유전자 검사, 뇌영상 검사를 수행하게 된다(정경희 등., 2010; 이윤경 등., 2018)(표 1.12).

알츠하이머병 치매환자의 뇌영상 검사 종류에는 자기공명영상검사(magnetic resonance imaging, 이하 MRI 검사), 18F-플루데옥시글루코오즈(fludeoxyglucose, 이하 FDG), PET, 아밀로이드 PET 검사가 있으며, 초기부터 위축을 보이는 측두엽, 두정엽뿐만 아니라 피질의 전반적 위축과 백질의 변화에 대해서 평가를 하게 되고, 환자별로 초기에 위축을 보이는 영역에 차이가 있을 수 있고, 각 영역에서의 변화가 가지는 임상적 의미가 다르므로 정확한 진단 및 치료를 위해 필요하다(강동우 & 임현국, 2018)(표 1.13).

표 1.12 치매진단방법

구분		내용
선별검사	신경심리검사	간이신경검사(MMSE-K, MMSE-KC, K-MMSE, MMSE-DS)
		신경심리검사 총집(CERAD-K)
진단검사	문진	문진
	일상생활기능저하평가	ADL, IADL 파약을 통한 인지기능저하로 인한 일상생활의 기능저하 평가
감별검사	이상행동평가	치매의 원인파악, 병의 경과 등에 대한 평가를 위한 주요한 평가항목 (BEHAVED, NPI, GDS)
	중증도 평가	인지적 능력에 따른 일상생활 내에서의 각 영역에 대한 문제 파악(CDR, GDS)
	치매 확진 및 원인 규명	치매 확진 및 원인을 규명하기 위하여 뇌영상검사, 진단의학검사(혈액검사, 간 기능검사, 신장기능검사, 갑상선기능검사, 전해질검사, 혈당검사, 지질검사, 혈청매독검사, AIDS 검사, 비타민검사, 소변검사, 대변검사, 가슴엑스레이, 뇌파 검사, 심전도검사), 뇌척수액검사 등 실시

ADL, activity of daily living; CDR, clinical dementia rating; CERAD-K, the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease; GDS, geriatric depression scale; GDS, global deterioration scale; IADL, instrumental activity of daily living; MMSE, mini mental state examination; NPI, neuropsychiatric inventory;
출처: 이윤경 등(2018)

표 1.13 알츠하이머병 치매 진단을 위한 뇌영상검사

구분		내용
MRI 영상검사를 이용한 시각기반 평가	측두엽 위축	De Leon 척도, Scheltens 척도, Galton 척도, Kaneko 척도가 있으며 측두엽에 대한 평가와 더불어 주변 해부학적 영역에 대한 동반평가여부, 평가하는 뇌 영상면에 있어서 차이를 보이지만 Scheltens 척도가 임상 현장과 연구 목적으로 가장 많이 활용
	피질의 전반적 위축	Pasquier 척도, GCA 척도가 있으며 이 중 GCA 척도는 피질과 백질의 위축에 의해 이차적으로 발생하는 대뇌 고랑의 확장과 이랑 부피의 감소를 4단계로 평가
	후측 뇌 위축	Koedam 척도가 있으며 이는 두정엽 피질의 위축정도와 후측 대상과 두정-후두엽의 고랑의 너비를 그 정도에 따라 4단계로 분류하고 좌우측 반구에서 각각 평가한 뒤 더 높은 점수를 최종 평가결과로 함
	백질의 변화	Fazeka 척도는 백질 내 고강도 신호의 크기와 위치에 따라 4단계로 분류
18F-FDG PET		- 대뇌 신경세포 접합부에서의 포도당 대사 능력을 평가하는 검사, 대뇌 혈류와 산소 이용률을 반영 - 신경세포 접합부의 기능 저하로 인해 인지 기능저하가 나타나는 퇴행성 뇌 질환에 유용하게 사용
아밀로이드 양전자 방출 단층촬영	11C-PIB	11C-PIB는 thioflavin T의 방사능 유사체로 뇌혈관 장벽을 즉시 통과하여 비수용성 아밀로이드섬유체인 아밀로이드베타 40과 42로 구성되어 있는 아밀로이드반(amyloid plaque)에 높은 친화도로 부착 - 하지만 11C-PIB는 반감기가 20분 가량 밖에 되지 않기 때문에 현장에서 제작 및 투여가 가능하도록 사이클로트론을 운영하는 진료기관에서만 사용할 수 있는 제한점을 가지고 있음.
	18F-flutemetamol의 시각기반 정성적 평가	전두엽, 후측 대상피질과 췌기앞소엽, 외측 측두엽, 두정엽, 선조체의 5가지 관심영역을 평가
	18F-florbetaben	측상면영상에서 회색 스케일을 이용하여 외측 측두엽, 전두엽, 후측 대상피질과 췌기앞소엽, 두정엽의 4가지 관심영역에서 평가

FDG, fludeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; PIB, pittsburgh compound B
출처: 강동우 & 임현국, 2018

1.3 가이드라인 및 선행 연구

1.3.1 가이드라인

알츠하이머병 진단을 위해 뇌척수액을 이용한 검사의 이용과 관련된 가장 최근에 발표된 가이드라인으로 The Alzheimer's association (2018)에서 발표한 가이드라인에서는 인지 행동 증후군(cognitive behavioral syndrome)이 있는 환자에서 구조적 영상검사나 FDG-PET 검사를 통해서도 병인이 불확실한 상태에서는 알츠하이머병의 병리적 소견이 있는지 평가하기 위해 뇌척수액을 이용한 아밀로이드베타42와 총타우단백/인산화타우단백 검사를 할 수 있는 것으로 제시하고 있었다. 그 외에 National institute for health and care excellence (NICE, 2018) 가이드라인에서도 진단이 불확실하면서 알츠하이머병이 의심될 때 뇌척수액을 이용하여 아밀로이드베타, 총타우단백, 인산화타우단백 검사를 고려할 수 있는 것으로 제시하고 있었다.

1.3.2 신의료기술평가결과

아밀로이드베타[정밀면역검사]는 총타우단백 [정밀면역검사]와 함께 2017년 제5차 신의료기술평가위원회(2017.5.26.)에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 심의되었으며, 아밀로이드베타는 선택문헌 20편(2013년 이후 검색된 문헌으로 평가), 교과서 및 가이드라인 검토로 평가가 이루어졌다. 신의료기술평가 내용 중 아밀로이드베타 검사에 대한 평가요약은 표 1.14와 같다.

표 1.14 신의료기술평가결과 요약(2017)

제목	베타아밀로이드 [효소면역측정법]
국가	한국
발행기관	보건복지부, 신의료기술평가위원회
연도	2017.7.30.
평가목적	경도인지장애 환자(전구 알츠하이머병 의심) 및 알츠하이머병이 의심되는 환자를 대상으로 베타아밀로이드(Aβ42)를 검사하여 알츠하이머병을 예측하고 진단하는데 안전성 및 유효성이 있는 기술인지 평가
평가방법	- 임상적 유용성: 교과서 및 가이드라인 검토 - 안전성 및 유효성: 체계적 문헌고찰 - 문헌검색 완료일: 2017년 2월 22일
평가계획	- 대상환자 - 경도인지장애 환자(전구 알츠하이머병(prodromal AD) 의심) - 알츠하이머병 의심환자 - 중재검사 - 베타아밀로이드 · 베타아밀로이드/총타우단백 · 베타아밀로이드/인산화타우단백 - 참조기준 - 임상진단 · 조직학적 검사 · 해부학적 검사

제목	베타아밀로이드 [효소면역측정법]
	• 비교검사 · PiB-PET, 18FDG-PET, 18Florbetapir PET · 인산화타우단백 검사 [효소면역측정법] · EEG, MMSE • 의료결과 - 안전성 - 유효성 · 진단정확성 · 비교검사와의 상관성/일치도 · 예후예측 정확성(1년 이상 추적관찰 후) · 의료결과에의 영향
선택/ 배제기준	• 선택기준 · 경도인지장애 환자(prodromal AD 의심), 알츠하이머병 의심환자를 대상으로 한 연구 · 베타아밀로이드 수행한 연구 · 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구, · 예후예측 정확도를 보고한 경우 1년 이상 추적관찰한 연구 · 2013년 이후에 출판된 연구(2013년 기평가된 바 있고, 최근 5년의 검사에 대한 경향성 파악하는 것이 의미있을 것이라고 논의) • 배제기준 · 동물실험 및 전임상시험연구, · 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구, · 원저가 아닌 연구, · 회색문헌, · 증례연구, 증례보고, · 체계적 문헌고찰 연구
선택문헌	• 임상적 유용성: 교과서 2편, 가이드라인 2편 • 체계적 문헌고찰: 선택문헌 총 20편
평가결과*	• 교과서 및 가이드라인 검토결과 동 검사는 치매 환자의 평가시 임상적으로 특정 질환이 의심되거나 비전형적인 임상증상을 보일 때 실시하는 것으로 권고하고 있으며, 진단적으로 알츠하이머병에 기인한 치매가 의심될 때 보조적으로 실시하여야 한다고 보고 • 체계적 문헌고찰 결과 - 안전성: 안전성을 보고한 문헌은 없었음. 소위원회에서는 동 기술은 환자의 뇌척수액 검체를 채취하여 체외에서 이루어지는 검사이므로 검사수행에 따른 안전성은 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 것으로 평가하였음. 단, 검사결과의 정확성(유효성)을 기하기 위하여, 국제 뇌척수액 관리 가이드라인을 참고하는 것을 권고한다는 의견을 제시하였음 - 유효성 1) 경도인지장애(MCI) 환자(prodromal AD 의심) ○ 임상진단과의 진단정확성(1편): Abeta 단독시 민감도 0.85, 특이도 0.71, AUC 0.84 ○ 예후예측 정확성(3편): · 알츠하이머병으로 진행 위험비(HR, 3편): 2.5-3.9 · 생존분석 결과(1 편): 베타아밀로이드 결과가 낮을수록 알츠하이머병으로의 진행이 빨랐음 ○ 소위원회 검토결과 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 의심환자가 알츠하이머병으로 진행을 예측하는데 베타아밀로이드 검사 결과에 따라 알츠하이머병으로 진행의 위험비가 유의하게 높고, 수치가 낮을수록 알츠하이머병으로의 진행이 빠르다는 결과가 보고되어 동 검사는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 의심환자가 알츠하이머병으로 진행하는 것을 예측하는

제목	베타아밀로이드 [효소면역측정법]
	데 유용한 검사라는 의견 2) 알츠하이머병 의심 환자 ○ 비교검사(p-tau)와 특이도가 비교(12편) · 7편: 중재검사가 특이도가 높거나 유사한 수준 · 나머지 연구: 낮게 보고 ○ Aβ42/t-tau 또는 Aβ42/p-tau 비율이 보고된 연구(7편): 단독 Aβ42 검사보다 특이도가 높게 보고 ○ 진단정확성(알츠하이머병 환자 vs 대조군)(9편): 비교검사(p-tau)와 비교(7편): 민감도와 AUC가 5편에서 중재군이 높았으며 2편에서는 유사한 수준 ○ Aβ42/t-tau 또는 Aβ42/p-tau 비율이 보고된 연구(8편): 단독 Aβ42검사보다 민감도와 AUC가 높아지는 결과 보고 ○ 비교검사와의 상관성 및 일치도(4편) · 기능적 영상촬영(amyloid PET)과의 일치도 i) Aβ42와의 일치도: 85.2~86.0% ii) Aβ42/t-tau와의 일치도: 71~92.5% iii) Aβ42/p-tau와의 일치도: 77~84.6% ● 소위원회 검토결과 베타아밀로이드 검사는 1) 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 환자의 뇌에는 알츠하이머병의 임상증상이 나타나기 전부터 베타아밀로이드가 축적되어 질병단계까지 나타나는 특성이 있고 2) 알츠하이머병의 확진은 사후 생부검한 뇌조직을 통하여 가능한 임상현실을 감안하여 알츠하이머병을 예측하고 진단하는데 임상적 유용성이 있으며 3) 알츠하이머병 의심환자를 대상으로 단독 또는 비율 검사의 진단정확성 및 비교검사(amyloid PET)와의 일치도가 수용가능한 수준으로 의미있는 검사라는 의견이 있었음. 다만, 동 검사가 검사환경 및 검사자에 따라 결과 차이가 있을 수 있어 각 검사실마다 명확한 임계값의 설정이 필요하고 검체 수집, 보관시에 표준 protocol을 준수하고, 검체를 검사정확도가 검증된 실험실(검사실)에서 시행하는 것을 권고한다는 의견을 제시
결론	베타아밀로이드 [효소면역측정법]: 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 의심환자가 알츠하이머병으로 진행되는 것을 예측하고, 알츠하이머병 의심환자에서 진단하는데 있어 보조검사로써 유용성이 있으며, 진단정확성 및 비교검사와의 일치도가 수용가능하여 안전성 및 유효성이 있는 검사로 인정

베타아밀로이드검사의 결과만 요약제시

Aβ, amyloid beta; AD, Alzheimer's disease; AUC, area under the curve; EEG, electroencephalogram; FDG, fluorodeoxyglucose; HR, hazard ratio; MCI, mild cognitive impairment; MMSE, mini mental state examination; PET, positron emission tomography
출처: 보건복지부&신의료기술평가위원회. 2017.

1.3.3 국외 체계적 문헌고찰

아밀로이드베타[정밀면역검사]와 관련하여 가장 최근에 보고된 체계적 문헌고찰로는 Olsson 등(2016)이 확인되었으며, 16개의 바이오마커에 대해 알츠하이머병 환자와의 관련성을 조사한 결과, 뇌척수액을 이용한 경우 알츠하이머병과 대조군, 알츠하이머병으로 인한 경미한 인지손상환자와 안정적인 경미한 인지손상환자를 잘 구별해주는 바이오마커 중에 총타우단백, 인산화타우단백, 아밀로이드베타가 포함되어 있었다.

2. 평가목적

이번 평가는 예비 급여 도입 항목의 의사결정을 지원하기 위하여 신의료기술평가 후 비급여로 등재된 의료기술에 대한 최신의 근거를 제공하고자 한다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

이 평가에서는 체계적 문헌고찰 수행을 통해 아밀로이드베타[정밀면역검사]의 임상적 안전성 및 유효성에 대한 의과학적 근거를 평가하였으며, 모든 평가방법은 소위원회의 논의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

평가핵심질문은 ‘아밀로이드베타[정밀면역검사]는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매의 질환 예측 및 진단하는데 있어 보조검사로써 임상적으로 안전하고 유효한가?’이다.

상기 핵심질문의 각 구성 요소를 정하는 데 있어 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, ‘알츠하이머병 치매 의심환자’의 경우 주관적인 증상만을 가지고 알츠하이머병 치매를 의심하는 환자이며, ‘경도인지장애 환자 중 알츠하이머병 치매 의심환자’는 검사를 통해 경도인지장애를 진단받은 환자 중에서 알츠하이머병 치매가 의심되는 환자를 의미한다. 따라서 ‘알츠하이머병 치매 의심환자’를 더 넓은 개념의 의미로 볼 수 있다. 다만 ‘알츠하이머병 치매 의심환자’ 안에 ‘경도인지장애 환자 중 알츠하이머병 치매 의심환자’가 모두 포함되지 않을 수 있으므로 각각 구분해서 제시하였다.

둘째, 중재검사의 경우 신의료기술평가 당시 아밀로이드베타42에 국한해서 정밀면역검사법으로 안전성 및 유효성이 있는 기술로 평가되어, 아밀로이드베타42에 국한해서 정밀면역검사 원리에 포함된 검사방법은 모두 포함해서 평가하기로 하였다. 또한 아밀로이드베타42와 다른 인산화타우단백, 총타우단백과의 ratio를 제시한 연구결과의 경우 평가목적에 맞지 않아 배제하였다.

셋째, 비교검사의 경우 현재 건강보험비용목록에 치매진단 목적으로 등재되어있는 검사방법을 기준으로 포함하여 MRI 검사, 뇌파검사, 18-FDG PET, 18F 플로르베타벤(florbetaben) PET, 18F 플루트메타몰(flutemetamol) PET을 비교검사로 보았으며, 그 외에 11c-피츠버그 컴파운드 B (Pittsburgh compound B, 이하 PiB), 18F-플로르베타피르(Florbetapir)와 같이 아직 건강보험비용목록에 등재되어 있지 않은 방사선 동위원소를 사용한 검사의 경우 비교검사에서 제외하였다.

넷째, 참고표준검사의 경우 학회나 가이드라인에서 제시하고 있는 진단기준을 ‘임상진단’으로 제시하여 포함하고, 그 외에 사후에 이루어지는 조직학적 검사까지 포함해서 제시하기로 하였다.

다섯째, 안전성 결과의 경우 동 검사가 뇌척수액을 이용하는 검사이므로 검사 관련 합병증 및 부작용에 대해 문헌에서 제시하고 있는 내용이 있는지 확인하기로 하였다.

여섯째, 유효성 결과의 경우 동 기술이 알츠하이머병 치매의 질환을 예측하고 진단하는 데 있어 보조적 검사로서 유용한지를 보고 있어 알츠하이머병 치매 진단의 진단정확성과 알츠하이머병 치매 발생을 예측하는 질환 예측 정확성, 그리고 의료결과에의 영향으로 보았다.

핵심질문의 각 구성 요소에 대한 세부사항은 표 2.1와 같다.

표 2.1 핵심질문의 각 구성요소에 대한 세부사항

구분	세부내용
대상 환자	• 경도인지장애 환자 중 알츠하이머병 치매 의심환자 • 알츠하이머병 치매 의심 환자
중재검사	• 아밀로이드베타(Aβ42)[정밀면역검사]
비교검사	• MRI 검사 • 뇌파검사 • 18 FDG-PET • 18F 플로르베타벤(florbetaben) PET, PET/CT • 18F 플루트메타몰(flutemetamol) PET, PET/CT
참고표준검사	• 임상진단 • 조직병리검사
결과변수	〈 안전성 〉 · 뇌척수액 채취에 따른 이상반응 또는 부작용 〈 유효성 〉 · 진단정확성 · 질환 예측 정확성 · 의료결과에의 영향
연구환경	- 제한되지 않음
추적기간	- 제한되지 않음
연구유형	- 무작위비교임상시험연구 - 비무작위비교임상시험연구, 코호트연구, 환자-대조군 연구, 진단법평가연구

Aβ, amyloid beta; PET, positron emission tomography; PET/CT, PET과 전산화단층촬영(computed tomography, CT)을 통합시킨 검사방법

1.3 문헌검색

1.3.1 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하였다(표 2.2).

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medric.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 CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함한다(표 2.3). 검색어는 Ovid- Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다(표 2.3).

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and 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

1.3.3 검색 전략

사전검색을 통해 주요 개념어와 관련 용어를 최대한 파악하였다. 국외 검색원의 경우 Ovid-MEDLINE에서 활용한 검색어를 기본으로 각 자료원별 특성에 맞게 검색어를 수정하여 사용하였다. 또한 MeSH term, 논리연산자, 절단검색 등의 검색기능을 적절히 사용하였다.

국내 검색원의 경우 국외 검색 시 사용한 검색 전략을 기본으로 하되 논리연산자나 절단검색 등이 지원되지

않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정하고 간소화하여 사용하였다. 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다.

최종 검색은 2020년 10월 5일에 완료하였으며, 문헌 검색 전략은 [부록 4]에 제시하였다.

1.3.4 검색기간 및 출판언어

문헌검색은 연도 제한하지 않고 검색을 수행하되, 경도인지장애의 아형 및 진단기준이 2004년에 재정립(Windbald et al., 2004)된 것을 고려하여 2004년 이후의 한국어 및 영어로 출판된 문헌으로 제한하여 확인하였다.

1.3.5 수기 검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 주요 의료기술평가기관의 웹사이트 및 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인된 평가 주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

1.4 문헌선정

문헌의 선택배제는 기존에 수립된 선택/배제 기준에 의거하여 진행하였다. 검색된 문헌에 대하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 수행 후, 의견 합의를 통하여 문헌을 최종 선택하였다. 이러한 과정에서 평가자 간 의견의 불일치가 있을 경우에는 제3자와의 논의를 통하여 의견 일치를 이루도록 하였다. 1차 문헌선택 과정은 문헌의 제목과 함께 초록을 검토하여 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌들을 배제하였다. 2차 문헌선택 과정은 초록으로는 선택여부의 명확한 판단이 어려운 문헌의 전문을 검토하여 선택/배제기준에 따라 핵심질문에 적합한 문헌을 선정하였다. 문헌선정 과정은 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) 흐름도로 제시하였다. 자세한 문헌 선택/배제 기준은 표 2.4와 같다.

표 2.4 선택/배제기준

선택기준(Inclusion criteria)	배제기준(Exclusion criteria)
· 경도인지장애 환자 중 알츠하이머병 치매 의심환자 또는 알츠하이머병 치매 의심 환자를 대상으로 한 연구 · 아밀로이드베타[정밀면역검사]를 수행한 연구 · 적절한 의료결과를 하나 이상 보고한 연구	· 동물연구 또는 전임상연구 · 원저가 아닌 연구(종설, letter, comment 등) · 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 · 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우) · 원문 확보 불가 · 2004년 이전에 출판된 문헌

1.5 비뚤림위험 평가

진단법평가 문헌의 비뚤림위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)을 사용하여 2명의 평가자가 독립적으로 시행하고 의견 불일치 시 논의를 통해 조정하였다.

QUADAS-2는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. 비뚤림위험 평가결과 'low'이면 비뚤림위험이 적은 것으로, 'high'이면 비뚤림위험이 높은 것으로, 'unclear'이면 비뚤림위험이 명확하지 않은 것으로 판단하였다. 문항은 환자 선택에 있어 연속적 표본을 사용했는지 혹은 환자 대조군 설계를 피하였는지, 증재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는지, 임계값이 사전에 명시되었는지, 참고표준검사는 질병상태를 정확히 구분할 수 있는지 등을 포함하여 비뚤림위험 및 적용성에 대한 우려를 구분하여 평가하였다.

비뚤림위험평가 결과는 엑셀을 이용하여 비뚤림위험 그래프 및 연구별 비뚤림위험 평가결과 요약표를 제시하였다. 비뚤림위험평가도구는 [부록 5]에 제시하였다.

1.6 자료추출

자료추출은 평가자가 필요한 모든 자료를 추출하기 위하여 기본 서식을 작성하여 시범적으로 수행한 후에 시행하였으며, 평가자가 모든 자료추출을 수행한 후 해당 내용에 대한 오류가 있는지에 대해 다른 평가자가 확인하였다. 자료추출에 포함된 주요 내용은 연구의 일반적 특성 자료(예: 출판연도, 저자명, 연구국가, 연구설계 등), 연구대상, 증재검사(검체, 검사방법, 임계값), 참고표준검사, 비교검사와 연구에서 사전에 정한 결과지표(뇌척수액 채취 관련 이상반응 또는 부작용, 2×2 table, 진단정확성, 질환 예측 정확성)를 포함하였다.

자료추출시 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 알츠하이머병으로 기인된 치매 환자의 경우 문헌마다 Alzheimer's disease (이하 AD), Alzheimer's disease dementia (이하 ADD)로 혼용되어 사용되고 있어 모두 AD로 통일하고 국문명으로는 '알츠하이머병 치매'로 용어를 통일하여 기술하였다.

둘째, 경도인지장애(mild cognitive impairment, 이하 MCI) 환자 중에서 AD로 진행된 환자의 경우 문헌마다 MCI-AD, MCI converters, progressor-MCI (이하 pMCI), converter MCI (이하 cMCI) 등으로 다양하게 표현되고 있어 자료추출의 경우 문헌에서 제시된 대로 추출하되 평가분석시에는 MCI-AD로 통일하여 제시하였다.

셋째, MCI 환자 중 AD로 진행된 환자 외에 MCI 환자로 남아있는 환자는 stable MCI (이하 sMCI), nonconverters MCI 등으로 제시하고 있어 자료추출은 문헌에서 제시된 대로 추출하되 평가 분석시에는 sMCI로 통일하여 제시하였다.

넷째, 대조군이 healthy control로 표현되어 있는 경우나 신경학적 질환이 아닌 다른 이유(예, 허리수술 등)로 입원한 환자의 경우 모두 건강대조군으로 분류하였으며, 다른 신경학적 질환인 대상자를 대조군으로 분류한 경우 other neurological disease (이하 OND)로 용어를 통일하여 제시하였다.

다섯째, 대상 질환 및 대상자 수는 진단정확성 혹은 질환 예측 발생 진단정확성이나 위험비 계산에 포함된 환자 수를 중심으로 제시하였다.

여섯째, 문헌에서 2×2 table이 직접 제시되지 않으면 특정 대상 질환에 대한 대상자 수 및 문헌에서 제시된 민감도, 특이도를 근거로 2×2 table을 계산해서 자료추출에 포함했으며, 해당내용을 메타분석에 활용하였다.

1.7 자료합성

자료합성은 연구대상에 포함된 대조군 종류별로 건강대조군, 다른 원인의 치매 질환 대조군(다른 원인의 치매를 일으키는 질환 포함), 치매 질환을 제외한 신경학적 질환 대조군, 여러 질환이 혼합된 대조군으로 구별하여 진단정확성을 연구별로 표로 제시하고 메타분석이 가능한 경우 메타분석을 수행하였다. 대조군별로 진단정확성 결과 중 비교검사와 비교된 내용이 있는 경우는 별도로 구분하여 제시하였다. 그 외에 자료합성 시 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 전체 결과는 대조군별로 민감도(sensitivity, 이하 Sn), 특이도(specificity, 이하 Sp), 양성예측도(positive predictive value, 이하 PPV), 음성예측도(negative predictive value, 이하 NPV), 곡선하면적(area under the curve, 이하 AUC) 중심으로 연구별로 정리하여 정량적 합성 후 요약표로 범위 및 통합 민감도, 통합 특이도, 통합 AUC를 중심으로 제시하였다.

둘째, 대조군별 전체 메타분석은 한 연구에 한 개의 연구결과를 포함해서 분석을 수행하였으며 한 연구에 여러 개의 연구결과가 제시되어있는 경우에는 가장 많은 연구가 이루어지고 있는 내용(연구대상, 검사방법, 참고기준, 임계값)을 기준으로 포함시켰다(대상군의 경우 AD 환자, 중재검사의 경우 ELISA, 참고표준기준의 경우 NIA-AA 또는 NINCDS-ADRDA, 임계값별로 다양하게 제시된 경우는 500pg/mL과 가장 근접한 연구결과를 선택). 다른 원인의 치매 질환을 대조군으로 수행된 연구의 경우 메타분석은 단일질환을 대조군으로 수행된 연구는 제외한 여러 질환이 포함된 그룹만 포함하되 민감도 분석시 대조군을 단일질환 종류별로 구분하여 진단정확성을 확인하였다.

셋째, 이질성에 주요 영향을 주는 요인을 확인하기 위해 환자군, 대조군, 중재검사, 참고표준기준, 임계값을 공변량으로 메타회귀분석을 수행하였다. 메타회귀분석시 사용된 공변량에 대한 기준은 다음 표 2.5와 같다.

표 2.5 공변량 기준

구분	상세 내용	
	1	0
환자군	AD	MCI-AD, proAD, preAD, EAD
대조군	NAD	단일질환
중재검사	ELISA	FLI, CLEIA
참고표준검사	NIA-AA, NINCDS-ADRDA	임상진단, 조직병리검사, 명확하게 제시하지 않음
임계값	500pg/ml 이상	500pg/mL 미만

MCI-AD, MCI 환자중에서 AD로 진행된 환자

AD, Alzheimer's disease dementia; CLEIA, chemiluminescent immunoassay; EAD, early onset AD; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assays; FLI, fluorimetric immunoassay; NAD, non Alzheimer's disease dementia; NIA-AA, the national institute on aging-Alzheimer's association; NINCDS-ADRDA; national institutue of neurological and communicative disorders and stroke and the Alzheimer's disease and related disorders association; PreAD, preclinical AD; ProAD, prodromal AD

넷째, 출판비फल림위험을 확인하기 위해 대조군별로 구분하여 전체 메타분석에 포함된 연구에 대해 깔대기 그림(funnel plot)을 살펴보고 Deeks' Funnel plot asymmetry test (Deeks et al., 2005)를 통해 통계적 유의성을 확인하였으며, 해당 그림은 [부록 7]에 제시하였다.

다섯째, 메타분석은 STATA(R) 14.2 버전을 이용하여 분석하였다.

1.8 사회적 가치 평가

의료기술재평가에 일반 국민의 의견을 반영하기 위해 동 기술의 사회적 가치 평가영역에 대해 구조화된 질문지를 이용하여 의료기술평가 국민참여단의 의견을 수렴하였다. 국민참여단의 의견을 근거로 분과위원회의 사회적 가치에 대한 검토의견을 받았으며, 이후 의료기술재평가위원회에서 최종심의를 진행하였다. 국민참여단의 의견 수렴 방법은 [부록 3]에 제시하였다.

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

국내외 데이터베이스를 통한 총 3,445편(국내 1,722편, 국외 1,723편)이 검색되었으며, 수기검색으로 확인된 문헌 6편을 포함하여 중복된 문헌을 배제한 후 남은 2,004편을 대상으로 문헌선택배제를 진행하였다. 제목 및 초록 검토를 통한 1, 2차 선택배제 과정을 통해 232편이 선별되었으며, 선별된 문헌의 원문을 통해 최종 91편의 문헌이 선정되었다.

문헌선택배제 과정시 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 아밀로이드베타[정밀면역검사]를 수행하지 않은 연구에는 i) 방법이 정밀면역검사가 아닌 경우, ii) 검체를 뇌척수액을 이용하지 않은 경우, iii) 분석물질 중에 아밀로이드베타 42를 검사하지 않은 경우를 포함하였다.

둘째, 적절한 의료결과를 하나 이상 보고하지 않은 경우에는 i) 검사목적이 알츠하이머병 치매 진단 목적이 아닌 경우 ii) 검사의 성능을 분석하거나 신뢰도만 제시한 경우, iii) 아밀로이드베타의 진단정확성 등 PICO에서 제시된 의료결과를 제시하지 않은 경우 iv) 비교검사가 사전에 정의된 비교검사가 아닌 경우, v) 의료결과 중 A β 42의 단독검사결과를 제시하지 않은 경우를 포함하였다.

문헌 선정흐름도는 그림 3.1과 같다.

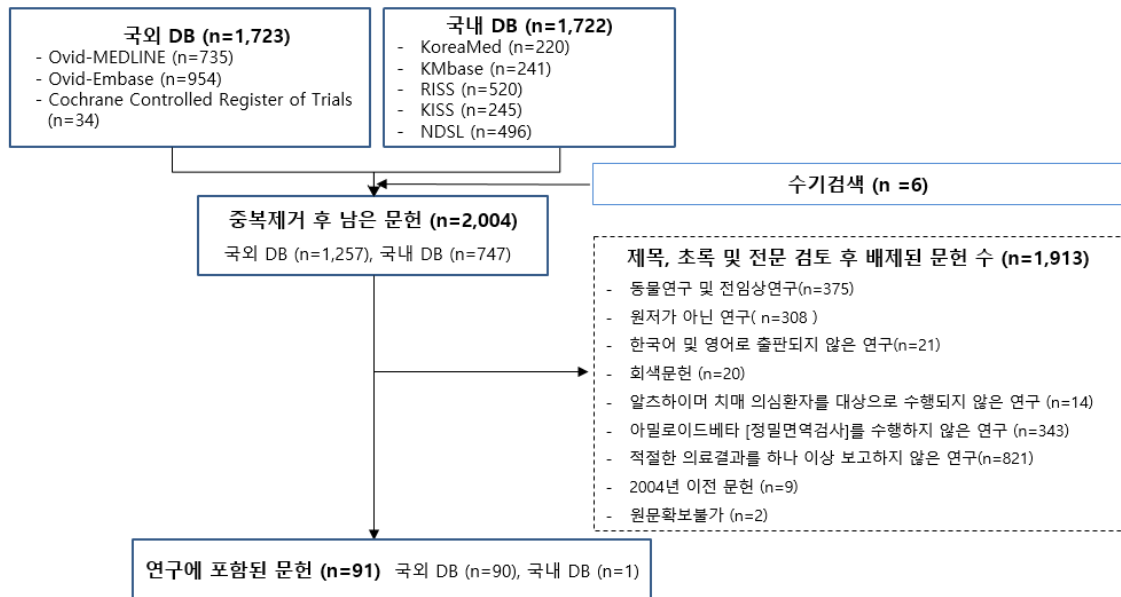


그림 3.1 문헌선정 흐름도

1.2 선정 문헌 특성

아밀로이드베타[정밀면역검사]에 선택문헌으로 확인된 연구는 총 91편으로 이 중 국내에서 수행된 연구는 7편으로 확인되었다.

중재검사의 경우 ELISA 70편, chemiluminescent immunoassay (CLEIA) 2편, fluorimetric immunoassay (FLI) 11편, ELISA와 FLI 같이 수행한 경우 5편, ELISA, ELISA와 CLEIA 같이 수행한 경우 2편, ELISA와 electrochemiluminescence (ECL) 같이 수행한 경우 1편으로 확인되었다.

비교검사와 진단정확성을 비교한 연구는 총 5편으로 비교검사 종류로는 뇌파검사(1편), MRI 검사(2편), PET 검사(2편)였다. 뇌파검사와 MRI 검사는 MCI 환자를 대상으로 추적 관찰해서 AD 환자 발생에 대한 진단정확성을 비교하였으며, PET 검사의 경우 MCI-AD 환자와 건강대조군을 비교한 연구 1편, MCI 환자 중 AD 환자로 진단된 환자와 sMCI 환자 및 신경과 질환, 정신과 질환이 혼합된 환자를 대조군으로 비교한 연구 1편이었다.

참고표준기준은 DSM-III, DSM-IV 또는 ICD-10과 NINCDS-ADRDA, NIA-AA를 기준으로 한 경우가 가장 많았으며, 그 외에 명확하게 언급하지 않거나 여러 임상검사를 통해 진단 혹은 조직병리검사(6편)를 이용한 경우가 확인되었다.

진단정확성의 경우 대조군별로 구별하였을 때 다른 원인의 치매 또는 치매를 일으키는 질환 36편, 건강대조군 34편, MCI 환자를 대상으로 추적관찰하여 AD 질환 발생 14편, 치매 외의 신경학적, 정신과 질환이 13편이었으며, 그 외에 여러 질환이 혼합된 질환을 대조군으로 진단정확성을 제시한 연구는 27편이었다.

선택문헌에 대한 기본 특성표는 표 3.1과 같다.

표 3.1 기본 특성표

연 번	1저자 (출판연도)	연구국가	대상 환자(N)	중재검사 (검사방법)	참고표준기준	비교검사
1	Agnello(2020)	이탈리아	AD (48) mixed (48)	CLEIA	임상진단	없음
2	Dhiman(2020)	오스트레일리아	AD (28) HC (159)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
3	Diaz-Lucena (2020)	스페인	AD (35) OND (38) OD (92)	FLI, ELISA	NIA-AA	없음
4	Jung(2020)	한국	AD (62) OD (53) MCI (38)	ELISA	NIA-AA	없음
5	Lim(2020)	한국	AD (125) HC (86)	ELISA, FLI	NIA-AA, IWG-2	없음
6	Oudart(2020)	프랑스	AD (140) mixed (240)	ELISA	NIA-AA, IWG-2	없음
7	Shim(2020)	한국	AD (105) PD, HC (77)	ELISA	NIA-AA	없음
8	Teuber-Hanselmann (2020)	독일	AD (40) OND (35)	ELISA	NIA-AA	없음
9	Bayart(2019)	벨기에	AD (44) mixed (89)	CLEIA	NINCDS-ADRDA	없음
10	Bergau(2019)	독일	AD (22) MCI (33)	ELISA	NIA-AA	없음
11	Garcia-Ayllon (2019)	스페인	MCI-AD (32) sMCI (25) OND (18)	ELISA	NIA-AA	없음
12	Leitao(2019)	포르투갈	AD (80) OND (40)	ELISA, CLEIA	DSM-IV NINCDS-ADRDA	없음
13	Paciotti(2019)	이탈리아	AD (42) mixed (38)	ELISA, CLEIA	NIA-AA	없음
14	Park(2019)	한국	AD (72) HC (73)	ELISA	NIA-AA, IWG-2	없음
15	Spallazzi(2019)	이탈리아	MCI-AD (16) OD, sMCI (15)	ELISA	NIA-AA	18F florbetaben PET
16	Fortea(2018)	스페인	AD_DS (40) DS (54)	ELISA	언급없음	없음
17	Lehmann(2018)	프랑스	AD (342) mixed (562)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
18	Paterson(2018)	영국	AD (104)* OD (29)* HC (10)*	ELISA	조직병리검사	없음

연 번	1저자 (출판연도)	연구국가	대상 환자(N)	중재검사 (검사방법)	참고표준기준	비교검사
			AD (156) [†] HC (30) [†] OD (128) [†]			
19	Rizzi(2018)	브라질	aMCI (31)	ELISA	NIA-AA	없음
20	Shi(2018)	미국	AD (114) OD, OND (142) HC (48)	FLI	NIA-AA	없음
21	Tijms(2018)	네덜란드	AD (253) mixed (349)	ELISA	NIA-AA	없음
22	Frolich(2017)	독일	MCI-AD (28) sMCI (87)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
23	Lauridsen(2017)	노르웨이	AD (91) HC (80)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
24	Mo(2017)	미국	AD (155) HC (188)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
25	Park(2017)	한국	AD (76) mixed (47)	ELISA	NIA-AA	없음
26	Chiasserini(2016)	이탈리아	AD (28) OND (35) MCI (62)	ELISA	NIA-AA	없음
27	De Vos(2016)	벨기에	AD (50) HC (20)	ELISA	NIA-AA	없음
28	Janelidze(2016)	스웨덴	AD (212) mixed (878)	ELISA	DSM-III, NINCDS-ADRDA	없음
29	Karch(2016)	독일	AD (210) CJD (1538)	ELISA	임상진단	없음
30	Mazzeo(2016)	이탈리아	MCI (96)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
31	Wang(2016)	한국	AD (27) HC (30)	FLI	NIA-AA	없음
32	Dumurgier(2015)	프랑스	AD (160) mixed (207)	ELISA	NIA-AA	없음
33	Forlenza(2015)	브라질	AD (41) HC (41) OD (35) MCI (68)	FLI	임상진단	없음
34	Leuzy(2015)	스웨덴	MCI-AD (12) sMCI (21)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
35	Lewczuk(2015)	독일	AD (75) OND (45)	ELISA, ECL	임상진단	없음
36	Llorens(2015)	독일	AD (12) OND (12) OD(12)	ECL	ICD-10	없음
37	Palmqvist(2015)	스웨덴	MCI-AD (98) HC (268)	ELISA, FLI	NIA-AA	¹⁸ F flutemetamol PET
38	Seeburger(2015)	미국	AD (92) OD (16) HC (74)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음

연 번	1저자 (출판연도)	연구국가	대상 환자(N)	중재검사 (검사방법)	참고표준기준	비교검사
39	Slemmon(2015)	미국	AD (35) OND (17)	FLI	NINCDS-ADRDA	없음
40	Struyfs(2015)	벨기에	AD (140) OD (77)	ELISA	임상진단	없음
41	Duits(2014)	네덜란드	AD (1071) OD (267) SMC (251)	ELISA	NINCDS-ADRDA NIA-AA	없음
42	Faull(2014)	오스트레일리아	AD (44) OD (10)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
43	Lehmann(2014)	프랑스	AD (834) mixed (857)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
44	Mattsson(2014)	스웨덴	AD (118) HC (169) MCI (224)	FLI	NINCDS-ADRDA	없음
45	Dumurgier(2013a)	프랑스	AD (515) mixed (365)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
46	Dumurgier(2013b)	프랑스	AD (528) OD (438)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
47	Jongbloed(2013)	네덜란드	AD (68) mixed (24)	ELISA, FLI	NINCDS-ADRDA	없음
48	Le Bastard(2013)	벨기에	AD (51) OD (15) Control (95)	ELISA	조직병리검사	없음
49	Molinuevo(2013)	스페인	AD (238) HC (103)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
50	Park(2013)	한국	AD (17) HC (12)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
51	Prestia(2013)	이탈리아	MCI (93)	FLI	NINCDS-ADRDA	MRI
52	Slaets(2013)	벨기에	AD (80) OD (75)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
53	Vos(2013)	네덜란드	MCI (625)	ELISA	DSM-IV NINCDS-ADRDA	없음
54	Baldeiras(2012)	포르투갈	AD (170) OND (35)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
55	Hall(2012)	스웨덴	AD (48) OD (103)	FLI	DSM-III NINCDS-ADRDA	없음
56	Irwin(2012)	미국	AD (30) OD (10)	FLI	조직병리검사	없음
57	Wang(2012)	미국	AD (59) HC (30)	ELISA, FLI	NINCDS-ADRDA	없음
58	Johansson(2011)	스웨덴	AD (32) mixed (53)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
59	Kandimalla (2011)	인도	AD (44) mixed (179)	ELISA	NINCDS-ADRDA ICD-10	없음
60	Thaweeponsomboon (2011)	타이	AD (14) OD (16)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
61	Chiasserini(2010)	이탈리아	AD (32) OND (25) MCI (41)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
62	Gao(2010)	미국	AD (26) HC (10)	ELISA	DSM-III NINCDS-ADRDA	없음

연 번	1저자 (출판연도)	연구국가	대상 환자(N)	중재검사 (검사방법)	참고표준기준	비교검사
63	Mulder(2010)	네덜란드	AD (248) SMC (131)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
64	Papaliagkas(2010)	그리스	MCI (48)	ELISA	DSM-IV	뇌파검사
65	Koopman(2009)	벨기에	AD (95) OD (50)	ELISA	조직병리검사	없음
66	Ma(2009)	미국	AD (19) control (18)	FLI	NINCDS-ADRDA	없음
67	Paraskevas(2009)	그리스	AD (92) HC (68) OD (23)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
68	Roher(2009)	미국	AD (47) OD (17) ND (43)	ELISA	조직병리검사 CERAD	없음
69	Shaw(2009)	미국	AD (56) HC (52)	FLI	조직병리검사	없음
70	Verbeek(2009)	미국	AD (72) OD (17)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
71	Welge(2009)	독일	AD (44) DCC (25) OD (87)	ELISA	DSM-IV NINCDS-ADRDA	없음
72	Herukka(2008)	핀란드	MCI (21)	ELISA	NINCDS-ADRDA	MRI 검사
73	Kapaki(2008)	그리스	AD (76) OD (34) HC (93)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
74	Smach(2008)	튀니지	AD (73) OD (35) HC (38)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
75	Hu(2007)	미국	AD (39) HC (55)	ELISA	임상진단	없음
76	Kapaki(2007a)	그리스	AD (76) OD (24) HC (82)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
77	Kapaki(2007b)	그리스	AD (67) OD (18) HC (72)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
78	Nielsen(2007)	스웨덴	AD (258) HC (37)	FLI	DSM IV NINCDS-ADRDA	없음
79	Reijn(2007)	네덜란드	AD (69) OD (26) HC (55)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
80	Bibl(2006)	독일	AD (18) mixed (14) OD (25)	ELISA	DSM IV NINCDS-ADRDA	없음
81	Ibach(2006)	독일	AD (76) OD (48) OND (26) HC (108)	ELISA	NINCDS-ADRDA ICD-10	없음
82	Parnetti(2006)	이탈리아	MCI (44)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
83	Vanderstichele (2006)	벨기에	AD (77) OD (52) mixed (54)	ELISA	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	없음
84	Herukka(2005)	핀란드	MCI (78) HC (46)	ELISA	언급없음	없음
85	Kapaki(2005)	그리스	AD (33)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음

연 번	1저자 (출판연도)	연구국가	대상 환자(N)	중재검사 (검사방법)	참고표준기준	비교검사
			ARCD (20) HC (50)			
86	Olsson(2005)	스웨덴	AD (93) OD (128) HC (53)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
87	Schoonenboom (2005)	네덜란드	AD (30) mixed (26)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음
88	Stefani(2005)	이탈리아	AD (66) OD (20)	ELISA	DSM IV, NINCDS-ADRDA	없음
89	Hampel(2004)	독일	MCI (52) HC (10)	ELISA	DSM IV, NINCDS-ADRDA	없음
90	Lewczuk(2004)	독일	AD (22) OND (35) OD (11)	ELISA	ICD-10 NINCDS-ADRDA	없음
91	Schoonenboom (2004)	네덜란드	AD (47) OD (28) mixed (21)	ELISA	NINCDS-ADRDA	없음

ARCD, alcohol related cognitive disorder; AD, Alzheimer's disease; control, 문헌에서 명확하게 대조군의 종류를 제시하고 있지 않음; CLEIA, chemiluminescent immunoassay; DSM, diagnostic and statistical manual of mental disorders; ECL, electrochemiluminescence; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assays; FLI, fluorimetric immunoassay; HC, healthy control; ICD-10, international statistical classification of diseases and related health problems; mixed, 여러 질환이 혼합된 대조군; OD, other dementia; OND, other neurological disorder; NIA-AA, the national institute on aging-Alzheimer's association; NINCDS-ADRDA, national institute of neurological and communicative disorders and stroke and the Alzheimer's disease and related disorders association; SMC, subjective memory complaints

*Validation cohort; †Test cohort

1.3 비돌림위험 평가 결과

아밀로이드베타[정밀면역검사]에 선택된 문헌 총 91편 모두 진단법평가연구로 QUADAS-2로 문헌의 비돌림위험 평가를 수행하였으며, 출판비돌림위험은 깔대기그림을 통해 확인하였다. 비돌림위험 평가시 고려된 사항은 다음과 같다.

첫째, 선택문헌 대부분 진단적 환자-대조군 연구설계로서 환자 선택비돌림위험 가능성을 고려하여 높음으로 평가하였으며, MCI 환자를 대상으로 추적관찰하면서 AD 발생에 대한 진단정확성을 제시한 경우는 환자선택 비돌림위험에서 낮음으로 평가하였다. 이에 따라 평가한 결과 전체 문헌의 87.9%에서 선택 비돌림위험이 높음으로 평가되었다.

둘째, 참고표준검사 중 NINCDS-ADRDA의 경우 2007년 개정판부터는 아밀로이드베타 결과가 포함되어 있으며, NIA-AA 기준 내에도 아밀로이드베타 결과가 포함되어 있어 중재검사 결과가 영향을 미칠 수 있으나 그 외에 다른 기준들을 포함하여 종합적으로 AD를 진단하고 있어서 결과해석에 비돌림위험의 영향을 받는 것으로 평가하지는 않았다. 이에 따라 평가한 결과 참고표준기준에 대해 명확히 제시하지 않아 불확실로 평가된 경우는 5.5%로 확인되었고 그 외에는 비돌림위험이 낮음으로 평가되었다.

셋째, 임계값이 제시되지 않은 상태에서 AUC만 제시한 경우에는 중재검사 수행 또는 해석과정에서 비돌림위험이 낮은 것으로 평가하였으나, 임계값이 제시되지 않은 상태에서 민감도, 특이도를 제시한 경우에는 비돌림위험을 높음으로 평가하였다. 이에 따라 평가한 결과 전체 문헌의 3.3%는 비돌림위험이 높음으로, 5.5%는 비돌림위험이 불확실로 평가되었으며 그 외에는 비돌림위험이 낮음으로 평가되었다.

넷째, 대부분 문헌에서 임상진단기준을 활용하여 진단적 환자-대조군 연구설계로 진행된 점을 고려하여 참고표준검사와 중재검사의 시간 간격에 대해서는 별도로 언급되고 있지 않아도 적절한 시간 간격이 있는 것으로 평가하여 비돌림위험을 높음으로 평가하지 않았다.

다섯째, 중재검사결과가 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는지에 대해 별도의 눈가림 부분에 대해 언급이 없어도 중재검사 결과가 정량값으로 측정되는 점을 고려하여 비돌림위험의 영향이 미치지 않은 것으로 평가하였다.

여섯째, 깔대기 그림을 살펴본 결과 비대칭 정도에 대해 통계적으로 유의한 차이가 없어 출판비돌림위험이 낮은 것으로 확인되었다(부록 7).

선택문헌에 대한 비돌림위험 그래프 및 연구별 비돌림위험 평가결과 요약표는 그림 3.2 및 그림 3.3과 같다.

Author (year)	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patient selection	Index test	Reference standard
Agnello(2020)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Dhiman(2020)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Diaz-Lucena(2020)	✗	!	✓	✓	✗	✗	✓
Jung(2020)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Lim(2020)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Oudart(2020)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Shim(2020)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Teuber-Hanselmann(2020)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Bayart(2019)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Bergau(2019)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Garcia-Ayllon(2019)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Leitao(2019)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Paciotti(2019)	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✓
Park(2019)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Spallazzi(2019)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Fortea(2018)	✗	✓	!	✓	✗	✓	!
Lehmann(2018)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Paterson(2018)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Rizzi(2018)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Shi(2018)	✗	!	✓	✓	✗	!	✓
Tijms(2018)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Frolich(2017)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lauridsen(2017)	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✓
Mo(2017)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Park(2017)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Chiasserini(2016)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
De Vos(2016)	✗	!	✓	✓	✗	!	✓
Janelidze(2016)	✗	!	✓	✓	✗	!	✓
Karch(2016)	✓	✓	!	✓	✓	!	✓
Mazzeo(2016)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Wang(2016)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Dumurgier(2015)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Forlenza(2015)	✗	✓	!	✓	✗	✓	!
Leuzy(2015)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lewczuk(2016)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Llorens(2015)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Palmqvist(2015)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Seeburger(2015)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Slemmon(2015)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Struyfs(2015)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Duits(2014)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Faull(2014)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lehmann(2014)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Mattsson(2014)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Dumurgier(2013a)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓

✓ 낮음 ! 불확실 ✗ 높음

그림 3.2 비돌림위험에 대한 평가결과 요약표(1)

Author (year)	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patinet selection	Index test	Reference standard
Dumurgier(2013b)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Jongbloed(2013)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Le Bastard(2013)	✗	✓	✓	!	✗	✓	✓
Molinuevo(2013)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Park(2013)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Prestia(2013)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Slaets(2013)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Vos(2013)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Baldeiras(2012)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Hall(2012)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Irwin(2012)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Wang(2012)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Johansson(2011)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Kandimalla(2011)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Thaweepoksomboon(2011)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Chiasserini(2010)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Gao(2010)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Mulder(2010)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Papaliagkas(2010)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Koopman(2009)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Ma(2009)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Paraskevas(2009)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Roher(2009)	✗	✗	✓	✓	✗	!	✓
Shaw(2009)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Verbeek(2009)	✗	!	✓	✓	✗	!	✓
Welge(2009)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Herukka(2008)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Kapaki(2008)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Smach(2008)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Hu(2007)	✗	✓	!	✓	✗	✓	!
Kapaki(2007a)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Kapaki(2007b)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Nielsen(2007)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Reijn(2007)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Bibl(2006)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Ibach(2006)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Parnetti(2006)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Vanderstichele(2006)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Herukka(2005)	✗	✓	!	✓	✗	✓	!
Kapaki(2005)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Olsson(2005)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Schoonenboom(2005)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Stefani(2005)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Hampel(2004)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Lewczuk(2004)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Schoonenboom(2004)	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓

✓ 낮음 ! 불확실 ✗ 높음

그림 3.3 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약표(2)

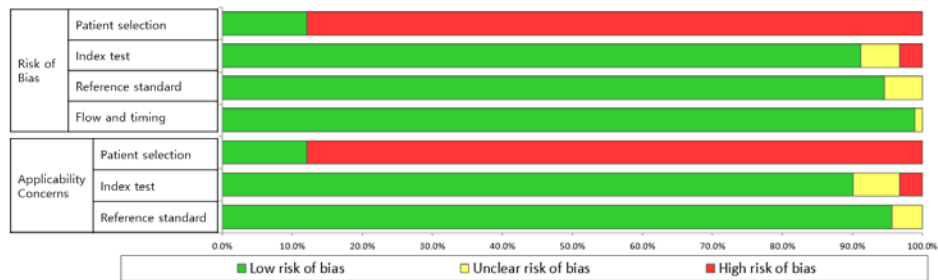


그림 3.4 비뚤림위험 그래프

2. 분석 결과

2.1 안전성 결과

뇌척수액 채취와 관련된 안전성 결과를 보고한 연구는 3편으로 이 중 2편(Frolich et al., 2017; Mazzeo et al., 2016)에서는 심각한 이상반응은 발생되지 않은 것으로 제시하였으며, 1편(Forlenza et al., 2015)에서는 자가혈액봉합술이 1명에서 필요한 것으로 보고되었고, 그 외의 경미하고 일시적인 사례로 요통 1%, 두통 0.8%, 어지럼증 0.7%이 확인되었다(표 3.2).

표 3.2 안전성 결과

제1저자(연도)	연구대상	안전성 결과	
Frolich(2017)	MCI-AD(28), sMCI(87)	심각한 이상반응은 보고되지 않았음	
Mazzeo(2016)	MCI-AD(37), sMCI(59)	심각한 이상반응은 보고되지 않았음	
Forlenza(2015)	AD(41), HC(41) OD(35), MCI(68)	요통	1%*
		두통	0.8%*
		어지럼증	0.7%*
		자가혈액봉합술 필요	0.54%(1/185)
		전체	2%
		자가혈액봉합술이 필요한 환자를 제외한 모든 환자의 이상 반응은 경미하고 일시적이었음	

*문헌에서는 %로만 제시되어있고, 건수 혹은 사람 명수에 대해서는 제시되어 있지 않으며, 전체 대상으로 계산했을 때 명확히 건수나 대상자 수가 계산되지 않아 %로 남겨놓음. 자가혈액봉합술이 필요한 경우는 1명으로 제시되어있어 전체 대상자를 기준으로 계산하여 비율을 제시함

2.2 유효성 결과

유효성 결과는 진단정확성, 질환 예측 정확성, 의료결과에의 영향으로 보고자 하였으나 이 중 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 확인되지 않았다.

진단정확성은 대조군 특성별로 건강대조군, 다른 원인의 치매 질환 대조군, 다른 신경학적 질환(치매 제외) 대조군, sMCI, 주관적 기억저하(subject memory complaint, 이하 SMC) 등의 인지장애가 있는 대조군, 여러 질환이 혼합된 대조군으로 구분하여 제시하였으며, 다운증후군 환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 질환 진단정확성을 제시한 문헌이 1편 확인되어 별도로 구분하여 제시하였다.

2.2.1 진단정확성

진단정확성을 제시한 연구는 모두 진단적 환자-대조군 연구설계로 환자군은 알츠하이머병 치매(MCI 환자 중 알츠하이머병 치매로 진행된 환자, 임상 증상 전 알츠하이머병, 전구단계 알츠하이머병 포함), 대조군은 건강대조군, 다른 원인의 치매 환자, 다른 신경학적 질환, sMCI, SMC 등의 인지장애가 있는 대조군, 혼합된 환자로 구분하여 제시하였다.

2.2.1.1 알츠하이머병 치매와 건강대조군 감별

알츠하이머병 치매 환자와 건강대조군을 포함하여 진단정확성을 제시한 연구는 31편으로 민감도는 0.36~0.96, 특이도는 0.61~1.00, AUC는 0.64~0.99로 나타났다(표 3.3). 메타분석 결과 통합 민감도 0.82($I^2=84.72\%$), 통합 특이도 0.84($I^2=74.60\%$), 통합 AUC 0.90($I^2=97\%$)로 나타났다(그림 3.4).

이 중 1편(Palmqvist et al., 2015)은 MCI 환자 중 AD로 진행된 환자와 건강대조군을 포함하여 2개의 코호트(BioFINDER 코호트, ADNI 코호트)를 구분하여 18F 플루트메타몰 PET과 진단정확성 결과를 비교하여 제시하였다. BioFINDER 코호트에서 중재검사는 민감도 0.85, 특이도 0.75, AUC 0.9, 오즈비(odds ratio, 이하 OR) 6.1, Youden index 0.6, ADNI 코호트에서 중재검사는 민감도 0.94, 특이도, 0.66, Youden index 0.6이었으며 PET 검사는 BioFINDER 코호트에서 민감도 0.23~0.91, 특이도 0.80~0.97, AUC 0.75~0.93, OR 22~30, Youden index 0.2~0.74, ADNI 코호트에서는 민감도 0.89~0.91, 특이도 0.66~0.77, Youden index 0.56~0.66으로 OR나 Youden index값에서는 대체적으로 PET 검사가 더 높게 나타났다(표 3.4).

2.2.1.2 알츠하이머병 치매와 다른 원인의 치매 환자 감별

알츠하이머병 치매 환자와 다른 원인의 치매(다른 원인의 치매를 일으키는 질환 포함) 환자와 비교하여 진단정확성을 제시한 연구는 35편으로 민감도 0.34~1.00, 특이도 0.35~1.00, AUC 0.53~0.96으로 나타났다. 대조군 중 단일질환을 제외하였을 때는 민감도 0.58~1.00, 특이도 0.40~1.00, AUC 0.60~0.82로 나타났으며(표 3.5), 메타분석 결과 통합 민감도 0.81($I^2=65.85\%$), 통합 특이도 0.67

($I^2=61.40\%$), 통합 AUC 0.81($I^2=42\%$)로 나타났다(그림 3.5).

2.2.1.3 알츠하이머병 치매와 다른 신경학적 질환 환자 감별

알츠하이머병 치매 환자와 다른 신경학적 질환(정신과 질환 포함)을 포함하여 진단정확성을 제시한 연구는 14편으로 민감도 0.59~1.00, 특이도 0.63~0.93, AUC 0.71~0.94로 나타났다(표 3.6). 메타분석 결과 통합 민감도 0.84($I^2=81.23\%$), 통합 특이도 0.81($I^2=53.80\%$), 통합 AUC 0.88($I^2=74\%$)로 나타났다(그림 3.6).

2.2.1.4 알츠하이머병 치매와 인지장애 환자 감별

알츠하이머병 치매와 인지장애 환자를 포함하여 진단정확성을 제시한 연구는 7편으로 통합 민감도 0.83($I^2=0\%$), 통합 특이도 0.86($I^2=0.86\%$), 통합 AUC 0.91($I^2=100\%$)로 나타났다(표 3.7, 그림 3.7).

2.2.1.5 알츠하이머병 치매와 여러 질환 혼합된 환자 감별

알츠하이머병 치매와 여러 질환이 혼합된 환자(혹은 대조군 특성을 명확히 제시하지 않은 경우 포함)를 대조군으로 하여 진단정확성을 제시한 연구는 26편으로 민감도 0.50~1.00, 특이도 0.54~0.95, AUC 0.60~0.98로 나타났다(표 3.8). 메타분석결과 통합 민감도 0.82($I^2=84.70\%$), 통합 특이도 0.75($I^2=88.10\%$), 통합 AUC 0.85($I^2=96\%$)로 나타났다(그림 3.8).

이 중 1편(Spallazzi et al., 2019)은 중재검사의 아밀로이드베타 임계값에 따라 비교검사인 18F 플로르베타벤 PET와 진단정확성을 비교하여 제시하였으며, MCI 환자 중 AD로 진행된 환자와 MCI로 남아있는 환자, 그리고 다른 신경과 질환 및 정신과 질환이 혼합된 환자가 포함되었다(표 3.9). 중재검사의 임계값이 450pg/mL일 경우 중재검사의 민감도는 PET 검사보다 낮고 특이도는 PET검사와 동일하나, 중재검사의 임계값이 500pg/mL일 경우는 중재검사의 민감도, 특이도 모두 PET 검사보다 낮았고, 중재검사의 임계값이 600pg/mL일 경우에는 중재검사의 민감도는 다소 올라가 PET 검사와 동일한 수준으로 나타났으나 특이도는 PET 검사보다 낮았다. 진단정확성은 중재검사의 임계값에 상관없이 모두 PET 검사가 더 높게 나타났다.

2.2.1.6 다운증후군 환자 중 알츠하이머병 치매와 알츠하이머병 치매 증상이 없는 다운증후군 환자 감별

다운 증후군 환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 환자와 증상이 없는 대상자를 포함하여 진단정확성을 제시한 연구는 1편으로 민감도 1.00, 특이도 0.76, AUC 0.92로 나타났다(표 3.10).

표 3.3 진단정확성(AD와 건강대조군 감별)

연번	제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
1	Dhiman(2020)	AD (28) HC (159)	ELISA	642	23	28	131	5	0.82	0.82	0.45	0.96	0.84
2	Lim(2020)	PreAD (20) HC (86)	FLI	410	17	5	81	3	0.85	0.94	0.77	0.96	0.94
			ELISA	833	18	17	69	2	0.90	0.80	0.51	0.97	0.91
		ProAD (56) HC (86)	FLI	393	50	1	85	6	0.89	0.99	0.98	0.93	0.97
			ELISA	752	52	11	75	4	0.93	0.87	0.83	0.95	0.95
		AD (49) HC (86)	FLI	385	47	0	86	2	0.96	1.00	1.00	0.98	0.99
			ELISA	655	45	6	80	4	0.92	0.93	0.88	0.95	0.96
		EAD (76) HC (86)	FLI	399	66	2	84	10	0.87	0.98	0.97	0.89	0.96
			ELISA	783	69	14	72	7	0.91	0.84	0.83	0.91	0.94
3	Bayart(2019)	AD (44) HC (42)	CLEIA	437	34	8	34	10	0.77	0.81	0.81	0.77	0.79
4	Park(2019)	preAD (14) A(-)HC (73)	ELISA	833	13	10	63	1	0.93	0.86	0.57	0.98	0.95
		ProAD (27) A(-)HC (73)		752	24	5	68	3	0.89	0.93	0.83	0.96	0.96
		A(+) AD A(-)HC (73)		618	25	0	73	6	0.81	1.00	1.00	0.92	0.97
5	Paterson(2018)	AD (104) HC (10)	ELISA	529	74	2	8	30	0.71	0.80	0.97	0.21	NR
		AD (156) HC (30)			NR	NR	NR	NR	NR	0.90	NR	NR	0.93
6	Shi(2018)	AD (114) HC (48)	FLI	NR	99	8	40	15	0.87	0.83	0.93	0.73	0.89
7	Lauridsen(2017)	EAD*(66) HC (41)	ELISA	NR	61	7	34	5	0.92	0.84	0.90	0.87	0.93
		EAD† (25) HC (39)			21	2	37	4	0.84	0.94	0.91	0.90	0.93
8	Mo(2017)	AD (155) HC (188)	ELISA	663	147	64	124	8	0.95	0.66	0.70	0.94	NR
9	De Vos(2016)	AD (50)	ELISA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.85

연번	제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
		HC (20)											
10	Wang(2016)	AD (27) HC (30)	FLI	357	22	3	27	5	0.83	0.88	0.88	0.84	0.92
11	Forlenza(2015)	AD (41) HC (41)	FLI	416	34	12	29	7	0.83	0.70	0.74	0.81	NR
12	Palmqvist(2015)	MCI-AD (34)	ELISA [†]	500	29	31	92	5	0.85	0.75	0.48	0.95	0.90
		HC (122)	ELISA [§]	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.82
		MCI-AD (64) HC (146)	ELISA	173	60	50	96	4	0.94	0.66	0.55	0.96	NR
13	Seeburger(2015)	AD (91) HC (74)	ELISA	503	80	9	65	11	0.88	0.88	0.90	0.86	0.94
14	Mattsson(2014)	AD (118) HC (169)	FLI	157	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.84
15	Molinuevo(2013)	AD (238) HC (103)	ELISA	469	177	15	88	61	0.74	0.85	0.92	0.59	0.86
16	Park(2013)	AD (17) HC (12)	ELISA	290	15	2	10	2	0.88	0.83	0.88	0.83	0.92
17	Wang(2012)	AD (59) HC (30)	ELISA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.87
			FLI	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.92
18	Gao(2010)	AD (26) HC (10)	ELISA	150	23	1	9	3	0.87	0.90	0.95	0.75	0.93
19	Roher(2009)	AD (47) HC (43)	ELISA	NR	37	17	26	10	0.79	0.61	0.69	0.72	NR
20	Shaw(2009)	AD (56) HC (52)	FLI	192	54	12	40	2	0.96	0.77	0.82	0.95	0.91
21	Kapaki(2008)	AD (76) HC (93)	ELISA	451	55	11	82	21	0.73	0.89	0.83	0.80	0.87
22	Smach(2008)	AD (73) HC (38)	ELISA	505	60	3	35	13	0.82	0.92	0.95	0.73	NR
23	Hu(2007)	AD (39) HC (55)	ELISA	NR	14	11	44	25	0.36	0.80	0.56	0.64	0.64
24	Kapaki(2007a)	AD (76) HC (82)	ELISA	445	53	5	19	23	0.70	0.80	0.91	0.45	NR

연번	제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
25	Kapaki(2007b)	AD (67) HC (72)	ELISA	445	48	8	64	19	0.71	0.89	0.86	0.77	0.87
26	Nielsen(2007)	AD (258) HC (37)	FLI	551	240	6	31	18	0.93	0.84	0.98	0.63	NR
27	Reijn(2007)	AD (69) HC (55)	FLI	242	66	5	50	3	0.95	0.91	0.93	0.94	0.97
			ELISA	563	59	9	46	10	0.86	0.84	0.87	0.82	0.92
28	Ibach(2006)	AD (76) HC (39)	ELISA	530	52	12	27	24	0.69	0.69	0.81	0.53	0.77
29	Kapaki(2005)	AD (33) HC (50)	ELISA	426	23	6	44	10	0.70	0.88	0.79	0.81	0.86
30	Olsson(2005)	AD (78) HC (53)	ELISA	515	71	10	43	7	0.91	0.81	0.88	0.86	0.89
		MCI-AD (15) HC (53)			10	10	43	5	0.67	0.81	0.50	0.90	NR
31	Hampel(2004)	MCI-AD (29)	ELISA	500	17	0	10	12	0.59	1.00	1.00	0.45	NR
		HC (10)		661	24	0	10	5	0.83	1.00	1.00	0.67	NR

A(-), amyloid negative; AD, Alzheimer's disease dementia; AUC, area under the curve; EAD, early stage of AD; CLEIA, chemiluminescent immunoassay; EAD, early onset Alzheimer's Disease; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assays; FLI, fluorimetric immunoassay; FN, false negative; FP, false positive; HC, healthy control; MCI-AD, MCI 환자 중 추적관찰 후 AD 발생한 환자; MCI, mild cognitive impairment; NPV, negative predictive value; NR, not report; PET, positron emission tomography; PPV, positive predictive value; PreAD, preclinical AD; ProAD, prodromal AD; Sn, sensitivity; Sp, specificity; TN, true negative; TP, true positive

*age≤62; †age≥68; *INNOTEST 키트이용, BioFINDER 코호트; §EUROIMMUN 키트 이용, BioFINDER 코호트; ‖ ADNI 코호트

임계값 단위: pg/mL

표 3.4 진단정확성(Palmqvist et al., 2015)

제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC	OR (95%CI)	Youden index
Palmqvist(2015)	MCI-AD (34) HC (122)	BioFINDER cohort							
		ELISA*	0.85	0.75	0.48	0.95	0.90	6.1(1.2~30)	0.60
		ELISA†	NR	NR	NR	NR	0.82	NR	NR
		posterior cingulate/ precuneous	NR	NR	NR	NR	0.93	NR	NR
		prefrontal	0.88	0.86	0.64	0.96	0.91	29(3.6~239)	0.74
		anterior cingulate	0.91	0.80	0.56	0.97	0.92	22(2.9~170)	0.72
		composite	0.85	0.87	0.64	0.95	0.92	29(3.6~239)	0.72
		lateral temporal	0.85	0.86	0.63	0.95	0.90	30(3.6~250)	0.71
		parietal	0.85	0.84	0.59	0.95	0.91	25(3.2~190)	0.70
		sensorimotor	0.79	0.89	0.68	0.94	0.85	30(3.8~231)	0.69
		occipital	0.56	0.93	0.68	0.88	0.84	27(2.8~263)	0.49
		medial temporal	0.23	0.97	0.67	0.82	0.75	NS	0.20
		ADNI cohort							
		ELISA	0.94	0.66	0.55	0.96	NR	NR	0.60
		frontal	0.89	0.74	0.60	0.94	NR	NR	0.63
		composite	0.91	0.75	0.61	0.95	NR	NR	0.66
		parietal	0.91	0.68	0.55	0.94	NR	NR	0.59
		temporal	0.89	0.77	0.63	0.94	NR	NR	0.66
		cingulate	0.89	0.66	0.53	0.93	NR	NR	0.56

AD, Alzheimer's disease dementia; AUC, area under the curve; CI, confidence interval; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assays; MCI, mild cognitive impairment; NPV, negative predictive value; NR, not reported; NS, not significant; OR, odds ratio; sMCI, stable mild cognitive impairment; Sn, sensitivity; Sp, specificity; PET, positron emission tomography; PPV, positive predictive value

*NNOTEST 키트이용; †EUROIMMUN 키트이용

표 3.5 진단정확성(AD와 다른 원인의 치매 환자 감별)

연번	제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
1	Diaz-Lucena(2020)	AD (35)	FLI	NR	12	2	35	23	0.34	0.94	0.86	0.60	0.61
		CJD (37)	ELISA		17	13	24	18	0.49	0.66	0.57	0.57	0.71
		AD (35)	FLI		26	16	12	9	0.75	0.42	0.62	0.57	0.72
		VD (28)	ELISA		16	10	18	19	0.46	0.63	0.62	0.49	0.71
		AD (35)	FLI		21	6	21	14	0.59	0.76	0.78	0.60	0.53
		DLB/PDD (27)	ELISA		23	8	19	12	0.66	0.71	0.74	0.61	0.58
		AD (35)	FLI		28	19	15	7	0.80	0.44	0.60	0.68	0.72
		FTD (34)	ELISA		28	15	19	7	0.80	0.55	0.65	0.73	0.81
2	Jung(2020)	AD (62)	ELISA	632	53	3	24	9	0.85	0.89	0.95	0.73	0.76
		NPH (27)											
		AD (62)			58	5	9	4	0.94	0.64	0.92	0.69	0.79
		FTD (14)											
		AD (62)			54	3	4	8	0.87	0.57	0.95	0.33	0.72
4	Paterson(2018)	DLB (7)	ELISA	529									
		AD (62)			47	0	5	15	0.76	1.00	1.00	0.25	0.91
		PD (5)											
		AD (104)			74	7	22	30	0.71	0.77	0.91	0.42	NR
		NAD (29)											
		AD (14)			12	5	7	2	0.88	0.60	0.71	0.78	NR
		NAD (12)											
		AD (156)			NR	NR	NR	NR	NR	0.60	NR	NR	0.78
		bvFTD (45)	ELISA	529									
		AD (156)			NR	NR	NR	NR	NR	0.35	NR	NR	0.65
		PNFA (17)											
		AD (156)			NR	NR	NR	NR	NR	0.86	NR	NR	0.91
		SD (7)											
		AD (156)			NR	NR	NR	NR	NR	0.48	NR	NR	0.73
		NAD (128)											

연번	제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
5	Shi(2018)	AD (114) FTD (56)	FLI	NR	91	11	45	23	0.80	0.80	0.89	0.66	0.86
		AD (114) LBD (42)			101	11	31	13	0.89	0.74	0.90	0.70	0.85
		AD (114) PSP (9)			87	3	6	27	0.76	0.67	0.97	0.18	0.72
6	Janelidze(2016)	AD (212) PDD/DLB (82)	ELISA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.58
		AD (212) VD (34)			NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.70
		AD (212) FTD (33)			NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.94
		AD (212) PDD,DLB, VD (115)			NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.63
7	Karch(2016)	rpAD (37) CJD (1538)	ELISA	550	17	369	1,169	20	0.46	0.76	0.40	0.98	0.53
		AD (210) CJD (1,538)			NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.59
8	Forlenza(2015)	AD (41) NAD (35)	FLI	416	34	16	19	7	0.83	54	0.68	0.73	NR
9	Llorens(2015)	AD (12)	ELISA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.55
		CJD (12)	ECL		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.76
10	Seeburger(2015)	AD (92)	ELISA	463	77	0	16	15	0.84	1.00	1.00	0.52	NR
		ODS (16)		503	81	0	16	11	0.88	1.00	1.00	0.59	NR
11	Struyfs(2015)	AD (140) NAD (77)	ELISA	500	111	36	41	29	0.79	0.53	0.76	0.59	0.68
		AD (140) FTD (17)	ELISA	385	80	2	15	60	0.57	0.88	0.98	0.20	0.78
		AD (140) CJD (13)		440	93	4	9	47	0.66	0.69	0.96	0.16	0.69
12	Duits(2014)	AD (631) NAD (267)	ELISA	550	517	75	192	114	0.82	0.72	0.87	0.63	NR

연번	제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
13	Faull(2014)	AD* (44) NAD (10)	ELISA	NR	40	5	5	4	0.91	0.50	0.89	0.56	NR
		AD † (13) NAD (10)			13	4	6	0	1.00	0.60	0.76	1.00	NR
		AD ‡ (31) NAD (10)			27	6	4	4	0.87	0.40	0.82	0.50	NR
14	Dumurgier(2013b)	AD (528) NAD (438)	ELISA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.75
15	Le Bastard(2013)	AD (51)	ELISA	462	43	4	11	8	0.84	0.73	0.91	0.58	0.79
		NAD (15)	FLI	156	43	3	12	8	0.84	0.80	0.93	0.60	0.79
16	Slaets(2013)	AD (80) NAD (75)	ELISA	517	65	31	44	15	0.81	0.59	0.68	0.75	0.75
17	Hall(2012)	AD (48) DLB, PDD (103)	FLI	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.76
18	Irwin(2012)	AD (30) FTLD (10)	FLI	313	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.87
19	Thaweeponsomboon (2011)	AD (14) NAD (16)	ELISA	487	12	8	8	2	0.86	0.50	0.60	0.80	NR
20	Koopman(2009)	AD (95) NAD (50)	ELISA	436	70	19	31	25	0.74	0.62	0.79	0.55	NR
21	Roher(2009)	AD (47) NAD (17)	ELISA	NR	27	2	15	20	0.58	0.86	0.93	0.43	NR
22	Verbeek(2009)	AD (72) CAA (17)	ELISA	NR	62	1	16	10	0.86	0.94	0.98	0.62	0.96
23	Welge(2009)	AD (44) NAD (87)	ELISA	458	38	31	56	6	0.86	0.64	0.55	0.90	0.77
		AD (44) NAD (112)		457	38	34	78	6	0.86	0.70	0.53	0.93	0.81
24	Kapaki(2008)	AD (76) FTD (34)	ELISA	451	56	10	24	20	0.74	0.71	0.85	0.55	0.74
25	Smach(2008)	AD (73) NAD (35)	ELISA	505	60	10	25	13	0.82	0.71	0.86	0.66	NR

연번	제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
26	Kapaki(2007a)	AD (76) ARD (24)	ELISA	445	53	3	21	23	0.70	0.86	0.95	0.48	NR
27	Kapaki(2007b)	AD (67) NPH (18)	ELISA	268	61	10	8	6	0.91	0.44	0.86	0.57	0.58
28	Reijn(2007)	AD (69) VD (26)	FLI	213	55	5	21	14	0.80	0.81	0.92	0.60	0.84
		AD (69) VD (26)	ELISA	540	60	10	16	9	0.87	0.62	0.86	0.64	0.73
29	Bibl(2006)	AD (18) DLB (25)	ELISA	475	9	2	24	9	0.48	0.94	0.82	0.73	NR
30	Ibach(2006)	AD (76) NAD (48)	ELISA	540	54	21	27	22	0.71	0.57	0.72	0.55	0.66
31	Vanderstichele (2006)	AD (77) DLB (52)	ELISA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.59
32	Olsson(2005)	AD (78) NAD (128)	ELISA	515	71	32	96	7	0.91	0.75	0.69	0.93	NR
33	Stefani(2005)	AD (35) VD (20)	ELISA	493	27	4	16	8	0.77	0.80	0.87	0.67	0.85
		AD§ (31) VD (20)			28	8	12	3	0.90	0.60	0.78	0.80	0.85
		AD (66) VD (20)			63	8	12	36	0.96	0.60	0.89	0.25	0.85
34	Lewczuk(2004)	AD (22) NAD (11)	ELISA	550	19	2	9	3	0.86	0.82	0.90	0.75	NR
35	Schoonenboom (2004)	EAD (47) FTLD (28)	ELISA	413	40	7	21	7	0.85	0.75	0.85	0.75	0.86

연번	제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
AD, Alzheimer's disease dementia; ARD, alcohol related dementia; AUC, area under the curve; bvFTD, behavioural variant frontotemporal dementia; CAA, cerebral amyloid angiopathy; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; DLB, dementia with Lewy bodies; EAD, early onset Alzheimer's Disease; ECL, electrochemiluminescence; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assays; FLI, fluorimetric immunoassay; FN, false negative; FP, false positive; FTD, frontotemporal degeneration; FTLD, frontotemporal lobar degeneration; NAD, non Alzheimer's Disease; NPH, normal pressure hydrocephalus; NPV, negative predictive value; NR, not report; ODS, other dementia syndrome; PDD, Parkinson disease dementia; PNFA, progressive non-fluent aphasia; PPV, positive predictive value; PSP, progressive supranuclear palsy; SD, semantic dementia; Sn, sensitivity; Sp, specificity; TN, true negative; TP, true positive; VD, vascular dementia *all; †≤65세; ‡>65세; §AD+WMC; pooled AD and AD plus WMC 임계값 단위: pg/ml													

표 3.6 진단정확성(AD와 다른 신경학적 질환 환자 감별)

연 번	제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
1	Diaz-Lucena(2020)	AD (35)	FLI	NR	26	8	30	9	0.73	0.79	0.76	0.77	0.78
		OND (38)	ELISA		23	10	28	12	0.66	0.74	0.70	0.70	0.71
2	Teuber-Hanselmann (2020)	AD (40) OND (35)	ELISA	<450 >550	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.94
3	Garcia-Ayllon(2019)	MCI-AD (32) OND (18)	ELISA	700	30	0	18	2	0.94	1.00	1.00	0.90	1.00
4	Leitao(2019)	AD (80) OND (40)	CLEIA	543	68	9	31	12	0.85	0.78	0.88	0.72	0.86
5	Shi(2018)	AD (114) ALS (35)	FLI	NR	108	5	30	6	0.95	0.86	0.96	0.83	0.94
6	Chiasserini(2016)	AD (28)	ELISA*	531	17	2	33	11	0.59	0.93	0.89	0.75	0.75
		OND (35)	ELISA†	533	23	6	29	5	0.83	0.82	0.79	0.85	0.88
7	Lewczuk(2016)	MCI-AD (75) OND (45)	ELISA	691	52	5	40	23	0.69	0.89	0.91	0.63	0.83
8	Llorens(2015)	AD (12)	ELISA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.82
		OND (12)	ECL	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.91
9	Slemmon(2015)	AD (35)	FLI	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.87
		OND (17)	ELISA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.94
10	Baldeiras(2012)	AD (170) OND (35)	ELISA	542	134	9	26	36	0.79	0.73	0.94	0.42	0.81
11	Chiasserini(2010)	AD (32) OND (25)	ELISA	741	30	9	16	2	0.94	0.63	0.77	0.89	0.78
12	Ibach(2006)	AD (76) OND (26)	ELISA	550	53	9	17	23	0.70	0.64	0.85	0.43	0.72
13	Herukka(2005)	MCI-AD (23) OND (46)	ELISA	452	16	5	41	7	0.70	0.89	0.76	0.85	NR
14	Lewczuk(2004)	AD (22) OND (35)	ELISA	550	22	6	29	0	1.00	0.83	0.79	1.00	NR

연 번	제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
AD, Alzheimer's disease dementia; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; AUC, area under the curve; CLEIA, chemiluminescent immunoassay; ECL, electrochemiluminescence; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assays; FLI, fluorimetric immunoassay; FN, false negative; FP, false positive; NPV, negative predictive value; NR, not report; OND, other neurological disease; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity; TN, true negative; TP, true positive *EUROIMMUN 키트이용; †INNOTEST 키트 이용 임계값 단위: pg/ml													

표 3.7 진단정확성(AD와 혼합된 질환 대조군 감별)

연번	제1저자(연도)	대상자	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
1	Agnello(2020)	AD (48) mixed (48)	CLEIA	975	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.62
2	Oudart(2020)	AD (140) mixed (240)	ELISA	706	120	109	131	20	0.86	0.55	0.52	0.87	0.74
3	Shim(2020)	AD (105) mixed (77)	ELISA	555	95	15	11	62	0.90	0.81	0.86	0.15	0.90
4	Bayart(2019)	AD (44) mixed (88)	CLEIA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.71
			ELISA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.75
			CLEIA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.68
5	Paciotti(2019)	AD (42) mixed (38)	CLEIA	NR	32	10	28	10	0.76	0.74	0.76	0.74	0.78
			ELISA	NR	35	9	29	7	0.76	0.86	0.80	0.81	0.83
6	Spallazzi(2019)	MCI-AD (16) mixed (15)	ELISA	600	13	6	9	3	0.81	0.60	0.68	0.75	NR
				500	11	4	11	5	0.69	0.73	0.73	0.69	NR
				450	8	2	13	8	0.50	0.87	0.80	0.62	NR
7	Lehmann(2018)	AD (124) mixed (276)*	ELISA	500	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.78
		AD (218) mixed (286)†			NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.60
8	Paterson(2018)	AD (104) mixed (39)	ELISA	529	74	9	30	30	0.71	0.77	0.89	0.50	NR
		AD (156) mixed (158)	ELISA	529	NR	NR	NR	NR	NR	0.59	NR	NR	0.78
9	Tijms(2018)	AD (253) mixed (349)	ELISA	550	167	66	283	86	0.66	0.81	0.72	0.77	NR
				640	215	98	251	38	0.85	0.72	0.69	0.87	NR
				680	225	112	237	28	0.89	0.68	0.67	0.89	NR
				813	228	108	241	25	0.90	0.69	0.68	0.91	NR
10	Park(2017)	AD (76) mixed (47)	ELISA	478	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.88
11	Janelidze(2016)	AD (212) mixed (878)	ELISA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.72

연번	제1저자(연도)	대상자	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
12	Dumurgier(2015)	AD (160) mixed (207)	ELISA	737~836	125	43	164	35	0.78	0.79	0.74	0.82	0.81
13	Lehmann(2014)	AD [†] (118) mixed (53)	ELISA	494	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.81
		AD [§] (41) mixed (68)		633	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.77
		AD (118) mixed (128)		380	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.78
		AD [¶] (73) mixed (51)		746	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.83
		AD [¶] (129) mixed (215)		572	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.75
		AD ^{**} (142) mixed (147)		831	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.78
		AD ^{††}		506	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.77
		AD ^{††}		834	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.79
14	Dumurgier(2013a)	AD ^{§§} (136) mixed (54)	ELISA	515	103	19	35	33	0.76	0.65	0.84	0.51	0.72
		AD (222) mixed (128)		368	158	38	90	64	0.71	0.70	0.81	0.58	0.73
		AD [¶] (157) mixed (183)		582	61	31	54	22	0.73	0.63	0.66	0.71	0.70
15	Jongbloed(2013)	AD (68)	ELISA	494	53	5	19	15	0.78	0.79	0.91	0.56	0.84
		mixed (24)	FLI	389	65	10	14	3	0.95	0.58	0.87	0.82	0.82
16	Le Bastard(2013)	AD (51)	ELISA	539	48	11	84	3	0.94	0.88	0.81	0.97	0.94
		mixed (95)	FLI	159	45	8	87	6	0.88	0.92	0.85	0.94	0.90
17	Johansson(2011)	AD (32) mixed (53)	ELISA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.91
18	Kandimalla(2011)	AD (44) mixed (179)	ELISA	663	37	25	154	7	0.84	0.86	0.60	0.96	NR
19	Ma(2009)	AD (19) mixed (18)	FLI	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.79

연번	제1저자(연도)	대상자	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
20	Bibl(2006)	AD (18)	ELISA	559	18	3	11	0	1.00	0.79	0.86	1.00	NR
		mixed (14)		541	18	18	21	0	1.00	0.54	0.50	1.00	NR
21	Ibach(2006)	AD (76) mixed (69)#	ELISA	494	48	26	43	28	0.63	0.62	0.65	0.61	0.69
22	Vanderstichele(2006)	AD (77) mixed (54)	ELISA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.88
23	Herukka(2005)	MCI-AD (23) mixed (101)	ELISA	452	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
24	Schoonenboom(2005)	AD (30) mixed (26)	ELISA	370	26	3	23	4	0.87	0.88	0.90	0.85	0.91
25	Lewczuk(2004)	AD (22) mixed (46)	ELISA	550	22	9	37	0	1.00	0.80	0.71	1.00	NR
26	Schoonenboom(2004)	EAD (47) mixed (21)	ELISA	471	40	5	16	7	0.96	0.95	0.89	0.70	0.98

AD, Alzheimer's disease dementia; AUC, area under the curve; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assays; CLEIA, chemiluminescent immunoassay; FLI, fluorimetric immunoassay; FN, false negative; FP, false positive; NPV, negative predictive value; NR, not report; PET, positron emission tomography; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity; TN, true negative; TP, true positive

*Mtp-1 cohort; †Mtp-2 cohort; ‡Paris-1 cohort; §Paris-2 cohort; ||Lille-1 cohort; ¶Lille-2 cohort; #Mtp-1 cohort; **Mtp-2 cohort; ††PLM-1 cohort, 10)PLM-2 cohort, 대상자수 구체적으로 명시하지 않음; ‡‡Paris cohort; §§Lille cohort; |||Montpellier cohort; ¶¶random sample

임계값 단위: pg/ml

표 3.8 진단정확성(양전자단층촬영 검사와 비교, Spallazzi et al., 2019)

제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	임계값	Sn	Sp	PPV	NPV	DA
Spallazzi(2019)	MCI-AD (16) OND, sMCI (15)	ELISA	600	0.81	0.60	0.68	0.75	70.9 (22/31)
			500	0.69	0.73	0.73	0.69	70.9 (22/31)
			450	0.50	0.87	0.80	0.62	67.7 (21/31)
		18F florbetaben PET_BAPLg		0.94	0.80	0.83	0.92	87.0 (27/31)
		18F florbetaben PET_BAPLpp		0.81	0.87	0.87	0.81	83.8 (26/31)
		18F florbetaben PET_BAPLs		0.75	0.87	0.86	0.76	80.6 (25/31)

AD, Alzheimer's disease dementia; DA, diagnostic accuracy; BAPLg, brain β amyloid plaque load global score; BAPLpp, brain β amyloid plaque load in the precuneus/posterior cingulate cortex; BAPLs, brain β amyloid plaque load in the striatum; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assays; FLI, fluorimetric immunoassay; MCI, mild cognitive impairment; MCI-AD, MCI 환자를 추적관찰했을 때 AD가 발병된 환자; NPV, negative predictive value; OND, other neurological disease; sMCI, stable mild cognitive impairment, MCI 환자 중 추적 관찰했을 때 MCI로 남아있는 환자; Sn, sensitivity; Sp, specificity; PET, positron emission tomography; PPV, positive predictive value
ELISA 임계값 단위 : pg/mL

표 3.9 진단정확성(AD와 인지장애 환자 감별)

연번	제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
1	Bergau(2019)	AD (22), sMCI (33)	ELISA	589	19	3	30	3	0.88	0.91	0.86	0.91	0.92
2	Park(2019)	prodromal AD (27) amyloid negative aMCI (29)	ELISA	750	23	4	25	4	0.85	0.86	0.85	0.86	0.91
3	Janelidze(2016)	AD (212), sMCI (62)	ELISA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.82
4	Duits(2014)	AD (631), SMC (251)	ELISA	550	517	33	218	114	0.82	0.87	94	0.66	0.91
		AD (440), SMC (288)			392	78	210	48	0.89	0.73	83	0.81	0.86
5	Mulder(2010)	AD (248), SMC (131)	ELISA	550	211	22	109	37	0.85	0.83	91	0.75	0.93
6	Welge(2009)	AD (44), DCC (25)	ELISA	473	39	2	23	5	0.89	0.92	95	0.82	0.95
7	Kapaki(2005)	AD (33), ARCD (20)	ELISA	562	28	4	16	5	0.85	0.80	88	0.76	0.88

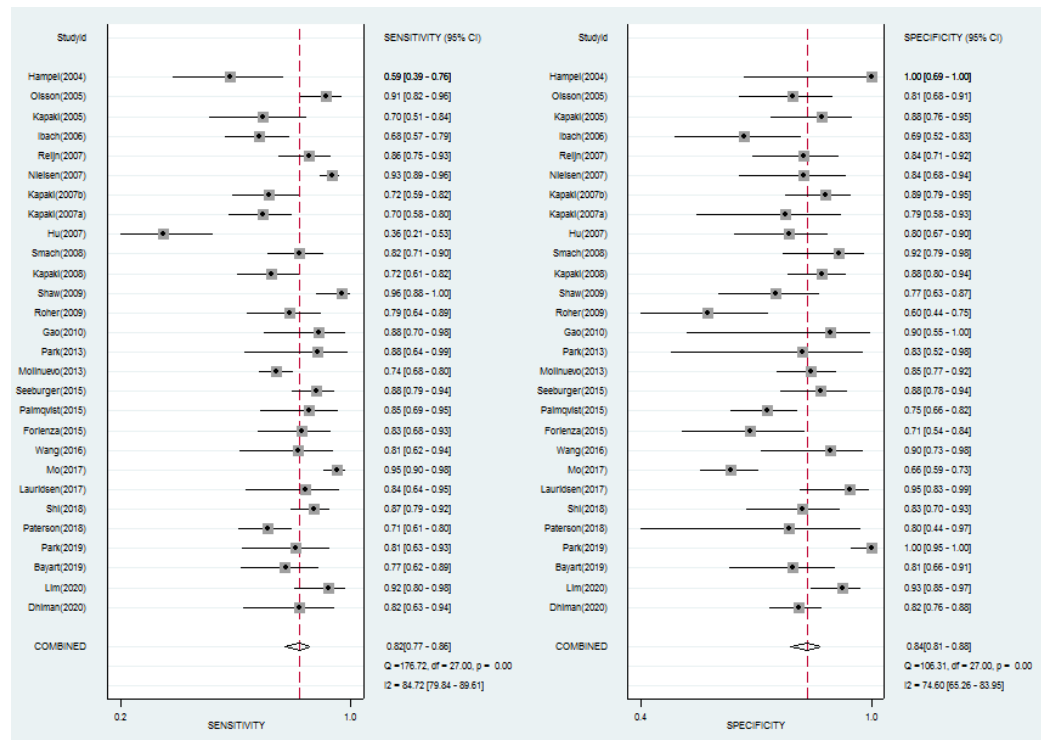
AD, Alzheimer's disease dementia; ARCD, alcohol related cognitive disorder; DCC, depressive cognitive complainers; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assays; FN, false negative; FP, false positive; sMCI, stable mild cognitive impairment; SMC, subject memory complaint; TN, true negative; TP, true positive
ELISA 임계값 단위 : pg/mL

표 3.10 진단정확성(다운증후군 환자 중 AD와 AD 증상이 없는 환자 감별)

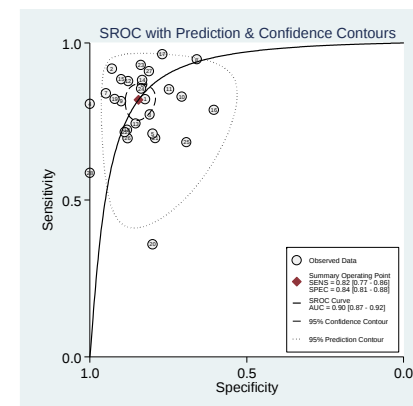
연번	제1저자(연도)	대상자(n)	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
1	Fortea(2018)	DS 환자 중 AD (22) asymptomatic individuals (54)	ELISA	509	22	13	41	0	1.00	0.76	0.63	1.00	0.92

AD, Alzheimer's disease dementia; AUC, area under the curve; DS, Down's syndrome; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assays; FN, false negative; FP, false positive; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity; TN, true negative; TP, true positive
ELISA 임계값 단위 : pg/mL

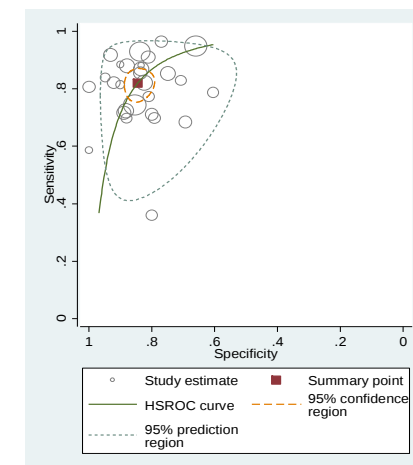
A



B



C

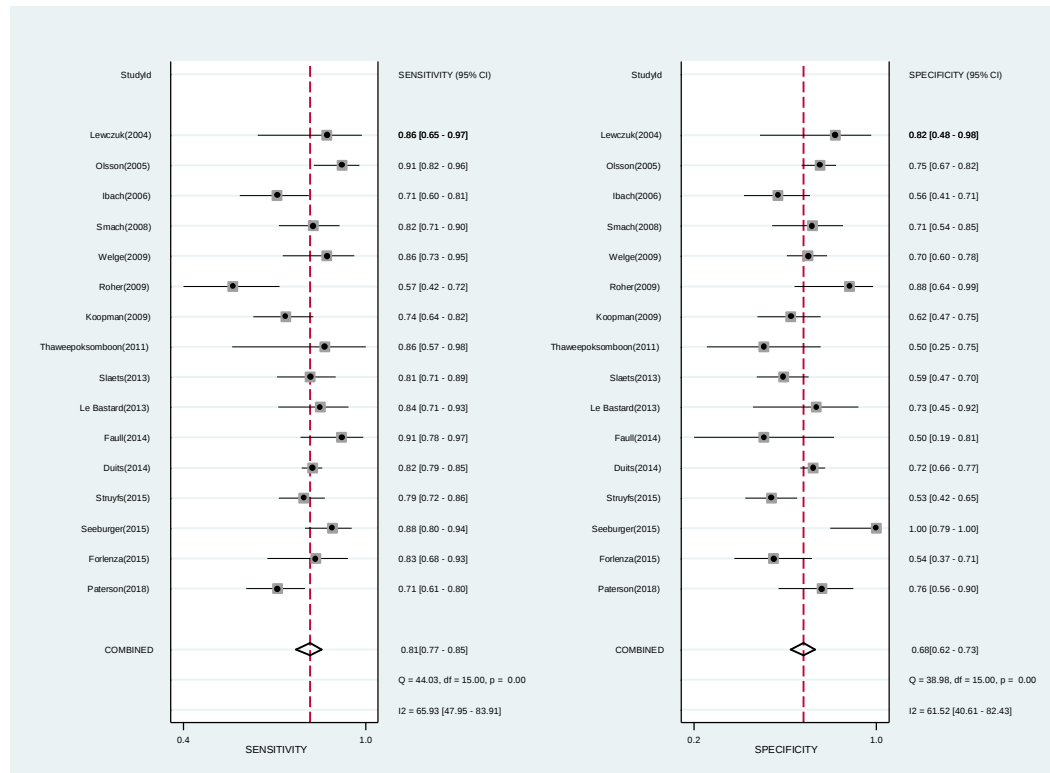


A: forest plot; B: SROC curve; C: HSROC curve

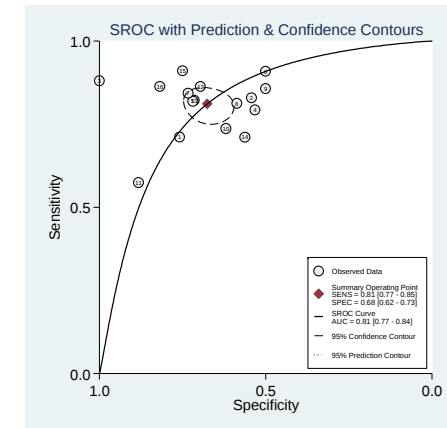
AD, Alzheimer's Disease; HSROC, hierarchical summary receiver operating characteristic; SROC, summary receiver operating characteristic

그림 3.5 메타분석결과(AD와 건강대조군 감별)

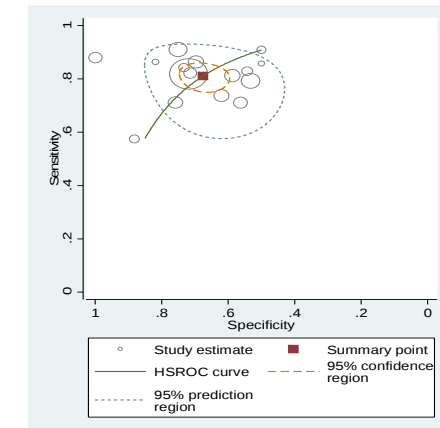
A



B



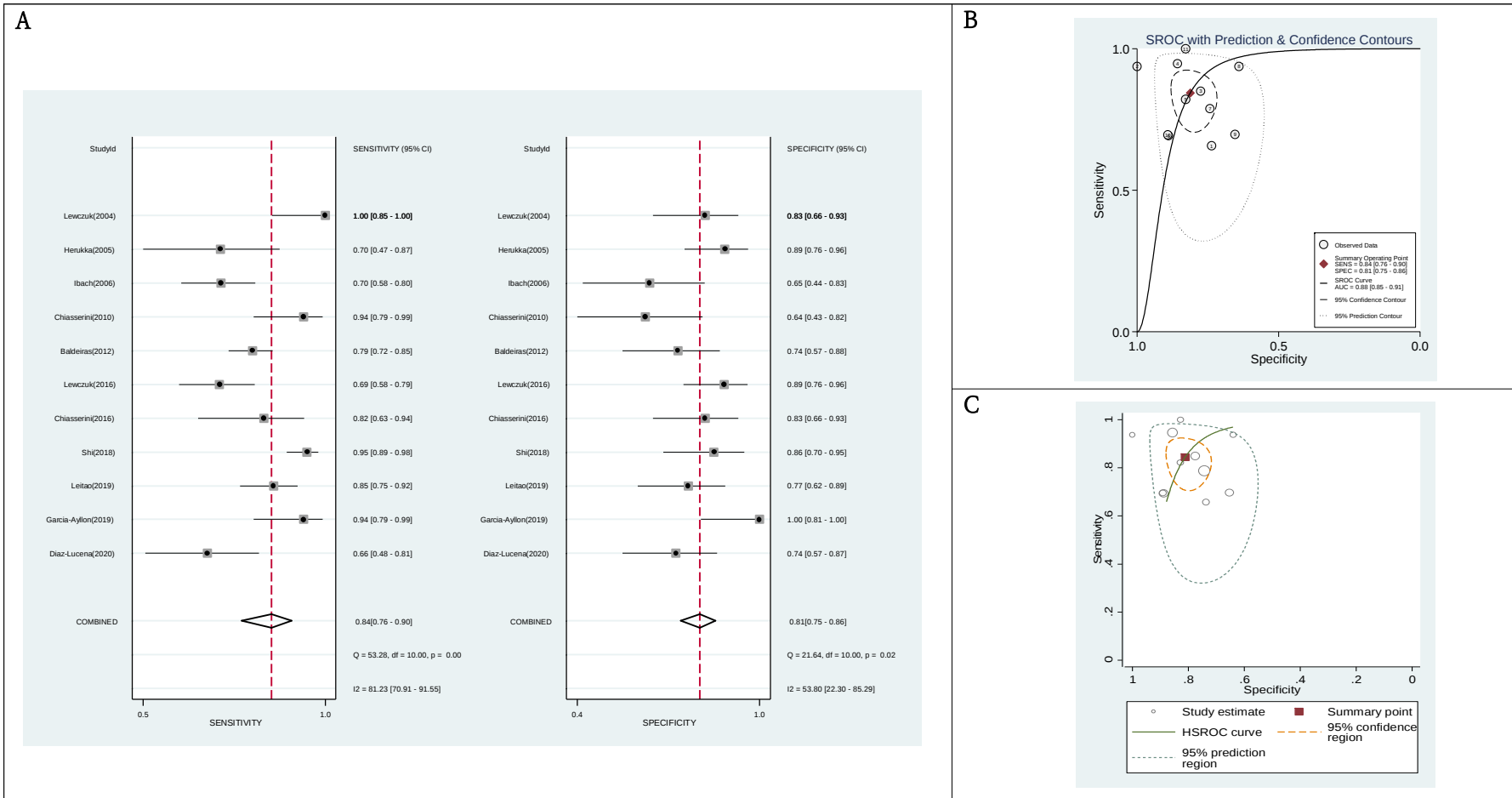
C



A: forest plot; B: SROC curve; C: HSROC curve

AD, Alzheimer's Disease; HSROC, hierarchical summary receiver operating characteristic; SROC, summary receiver operating characteristic

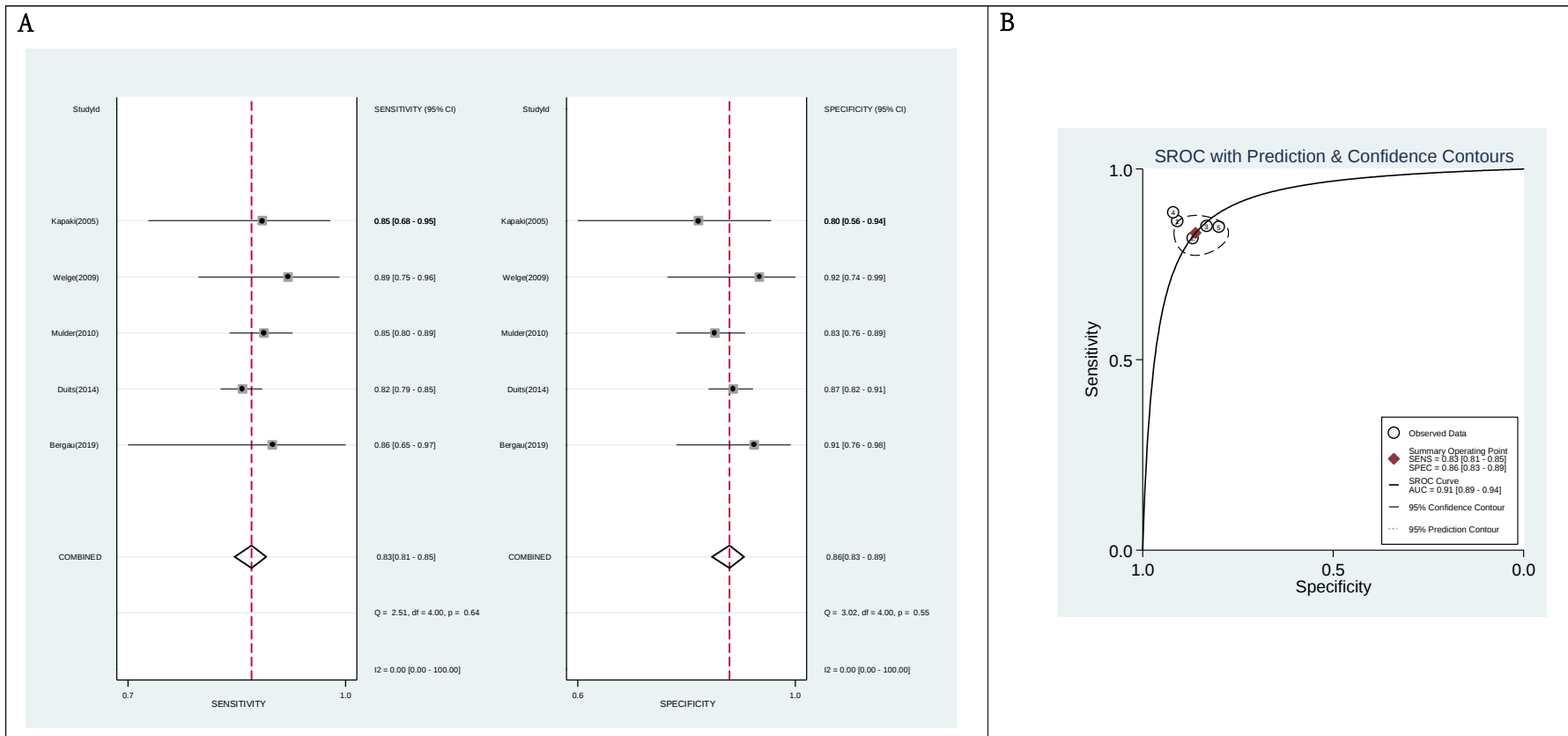
그림 3.6 메타분석결과(AD와 다른 원인의 치매 환자 감별)



A: forest plot; B: SROC curve; C: HSROC curve

AD, Alzheimer's Disease; HSROC, hierarchical summary receiver operating characteristic; SROC, summary receiver operating characteristic

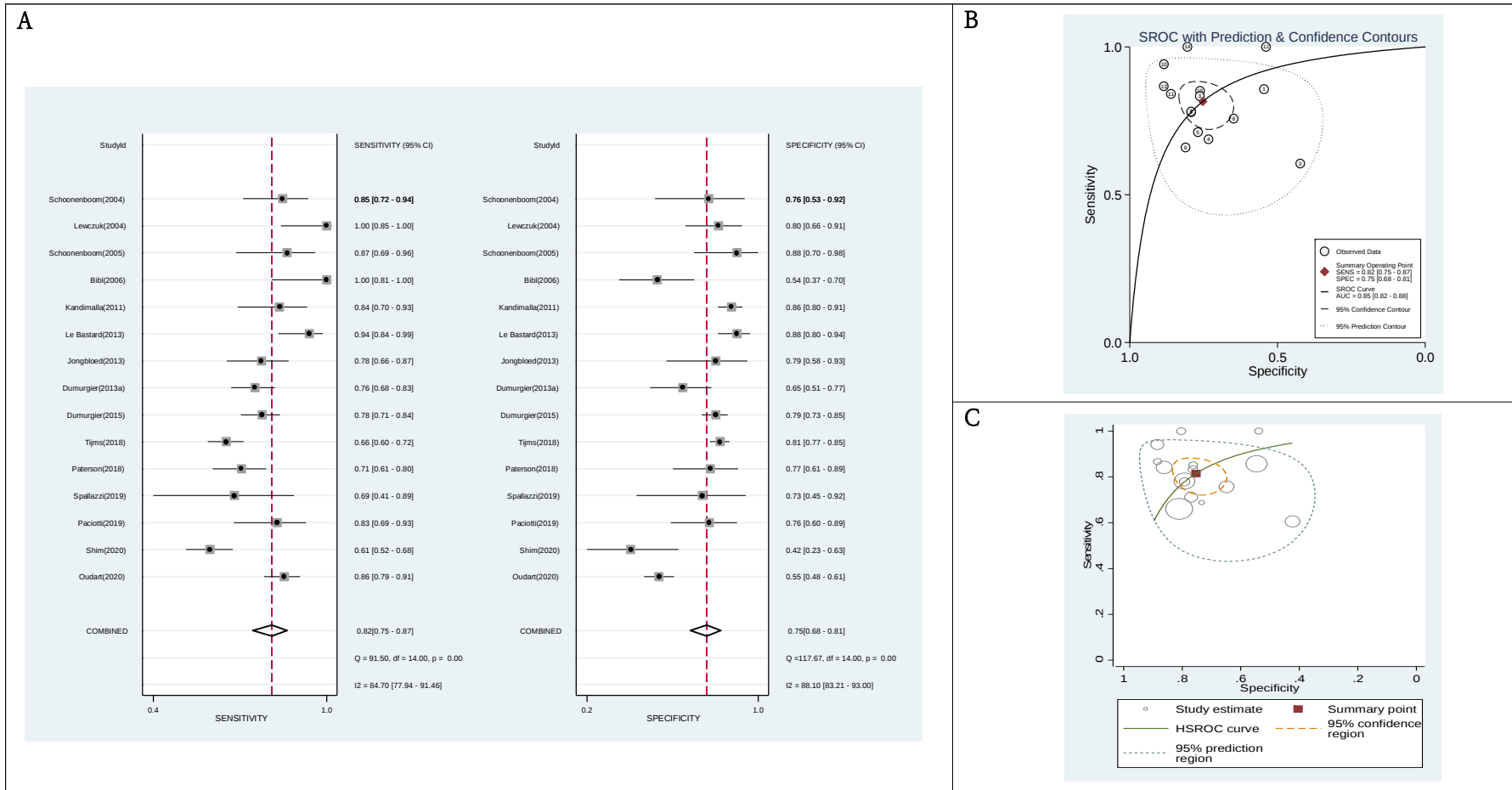
그림 3.7 메타분석결과(AD와 다른 신경학적 질환 환자 감별)



A: forest plot; B: SROC curve

AD, Alzheimer's Disease; SROC, summary receiver operating characteristic

그림 3.8 메타분석결과(AD와 인지장애 대조군 감별)



A: forest plot; B: SROC curve; C: HSROC curve

AD, Alzheimer's Disease; HSROC, hierarchical summary receiver operating characteristic; SROC, summary receiver operating characteristic

그림 3.9 메타분석결과(AD와 혼합된 질환 대조군 감별)

2.2.2 질환 예측 정확성

질환 예측 정확성은 MCI 환자를 대상으로 추적관찰하여 알츠하이머병 치매 발생에 대해 예측정확성 및 위험비로 제시하였다.

알츠하이머병 치매 발생에 대한 예측정확성은 16편에서 보고하였으며, 민감도 0.36~1.00, 특이도 0.27~1.00, PPV 0.27~1.00, NPV 0.64~1.00, AUC 0.68~0.96으로 나타났다(표 3.11). 메타분석결과 통합 민감도 0.82($I^2=70.82\%$), 통합 특이도 0.79($I^2=34.86\%$), 통합 AUC 0.85($I^2=72\%$)로 나타났다(그림 3.9).

이 중 비교검사와 예측정확성에 대해 비교 결과를 제시한 연구는 3편이었다.

뇌파검사와 비교 결과를 제시한 1편(Papaliagkas et al., 2010)에서는 중재검사의 민감도는 1.00, 특이도는 0.77이었다. 뇌파검사의 민감도, 특이도는 P300 latency의 경우 각각 0.60, 0.88, P300 amplitude의 경우 각각 1.00, 0.49로 중재검사는 P300 latency와 비교시 민감도는 높았으나 특이도는 낮았고, P300 amplitude와 비교시 민감도는 유사하였으며, 특이도는 더 높았다. 뇌파검사(P300 latency)에 중재검사를 추가했을 때 민감도, 특이도 각각 0.80, 0.98, 뇌파검사(P300 amplitude)에 중재검사를 추가했을 때 민감도, 특이도 각각 1.00, 0.89로 민감도, 특이도 모두 높아지는 것으로 확인되었다(표 3.12).

MRI 검사와 비교 결과를 제시한 연구는 2편으로 이 중 1편(Herukka et al., 2008)은 중재검사의 민감도, 특이도는 각각 0.75, 0.85, MRI 검사의 민감도, 특이도는 각각 0.75~0.88, 0.62~0.69로 중재검사의 민감도는 MRI 검사보다 낮았으나 특이도는 MRI 검사보다 높게 보고되었다. 다른 1편(Prestia et al., 2013)에서는 2개의 코호트 각각 진단정확성을 구별해서 제시하였으며 모두 중재검사의 민감도는 MRI 검사보다 높고 특이도는 MRI 검사보다 낮게 나타났다(표 3.13).

MCI 환자 중 알츠하이머병 치매 발생 위험을 제시한 연구는 3편으로 1년~3년 추적관찰 시 위험비(hazard ratio, 이하 HR)가 1.7~16.4로 유의하게 높게 나타났다.

표 3.11 질환 예측 정확성(MCI 환자중 AD 발생 환자와 AD 발생하지 않은 환자 감별)

연번	제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
1	Garcia-Ayllon (2019)	MCI-AD (32) MCI-S (25)	ELISA	700	30	5	20	2	0.94	0.80	0.86	0.91	0.95
2	Rizzi(2018)	MCI-AD (12) MCI-S (19)	ELISA	618.5	11	1	18	1	0.92	0.95	0.92	0.95	0.961
3	Frolich(2017)	MCI-AD (28) MCI-S (87)	ELISA	600	21	31	56	7	0.74	0.64	0.44	0.87	0.68
4	Chiasserini (2016)	MCI-AD (25)	ELISA*	529	23	10	27	2	92	73	70	93	0.83
		sMCI (37)	ELISA†	794	17	0	37	8	68	99	100	82	0.87
5	Mazzeo(2016)	MCI-AD (37) MCI-S (59)	ELISA	508.5	30	19	40	7	0.81	0.67	0.61	0.85	0.729
6	Forlenza(2015)	MCI-AD (19) MCI-S (49)	FLI	<416.0	15	28	21	4	0.79	0.42	0.35	0.84	NR
7	Mattsson (2014)	MCI-AD (59) MCI-S (165)	FLI	174	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.783
8	Prestia (2013)	MCI-AD (24) sMCI (33)	ELISA	500	19	24	9	5	79	27	44	64	NR
		MCI-AD (18) sMCI (18)	FLI	192	17	9	9	1	94	50	65	90	NR
9	Vos (2013)	naMCI_AD (20) naMCI-S (41)	ELISA	0.630	15	17	24	5	0.75	0.59	0.47	0.83	NR
		aMCI_AD (53) aMCI-S (77)		0.496	39	32	45	14	0.74	0.58	0.55	0.76	NR
10	Chiasserini (2010)	MCI-AD (23) MCI-S (18)	ELISA	600	16	0	18	7	0.68	1.00	1.00	0.72	0.87
12	Papaliagkas(2010)	MCI-AD (5) sMCI (43)	ELISA	472	5	11	37	0	1.00	0.77	0.31	1.00	0.90
13	Herukka (2008)	MCI-AD (8) sMCI (13)	ELISA	NR	6	2	11	2	0.75	0.85	0.75	0.85	NR
14	Parnetti (2006)	MCI-AD (11) MCI-S (33)	ELISA	500	4	3	30	7	0.36	0.91	0.57	0.81	NR

연번	제1저자(연도)	대상자(N)	검사방법	임계값	TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
15	Herukka (2005)	MCI-AD (23)	ELISA	452	16	10	31	7	0.70	0.75	0.62	0.82	NR
		MCI-S (41)											
		MCI-AD (23)			16	6	19	7	0.70	0.76	0.73	0.73	NR
		MCI-S (25) [†]											
16	Hampel (2004)	MCI-AD (29)	ELISA	679	24	10	13	5	0.83	0.57	0.27	0.96	NR
		MCI-S (23)											

aMCI, amnesic MCI; AUC, area under the curve; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assays; FLI, fluorimetric immunoassay; MCI, mild cognitive impairment; naMCI, nonamnesic MCI; MRI, magnetic resonance imaging; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity

MCI-AD, MCI 환자 중 추적관찰 후 AD 환자로 진행된 경우

MCI-S, MCI 환자 중 추적관찰 후 MCI 환자로 그대로 남아있는 경우

EUROIMMUN 키트 사용; [†]INNOTEST 키트 사용; [‡]4년 추적관찰 후 MCI stable한 환자 대상

임계값 단위: pg/ml

표 3.12 뇌파검사와 비교

제1저자(연도)	대상자(N)	검사	임계값	Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
Papaliagkas (2010)	MCI-AD (5) sMCI (43)	Aβ42 [ELISA]	472	1.00	0.77	0.31	1.00	0.90
		뇌파검사(P300 latency)		0.60	0.88	0.33	0.95	0.74
		Aβ42 [ELISA]+뇌파검사(P300 latency)		0.80	0.98	0.80	0.98	0.97
		뇌파검사(P300 amplitude)		1.00	0.49	0.17	1.00	0.75
		Aβ42 [ELISA]+뇌파검사(P300 amplitude)		1.00	0.89	0.50	1.00	0.95

Aβ, amyloid beta; AUC, area under the curve; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assays; FLI, fluorimetric immunoassay; MCI, mild cognitive impairment; NPV, negative predictive value; sMCI, stable mild cognitive impairment; Sn, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value

ELISA 임계값 단위 : pg/mL

표 3.13 MRI 검사와 비교 결과

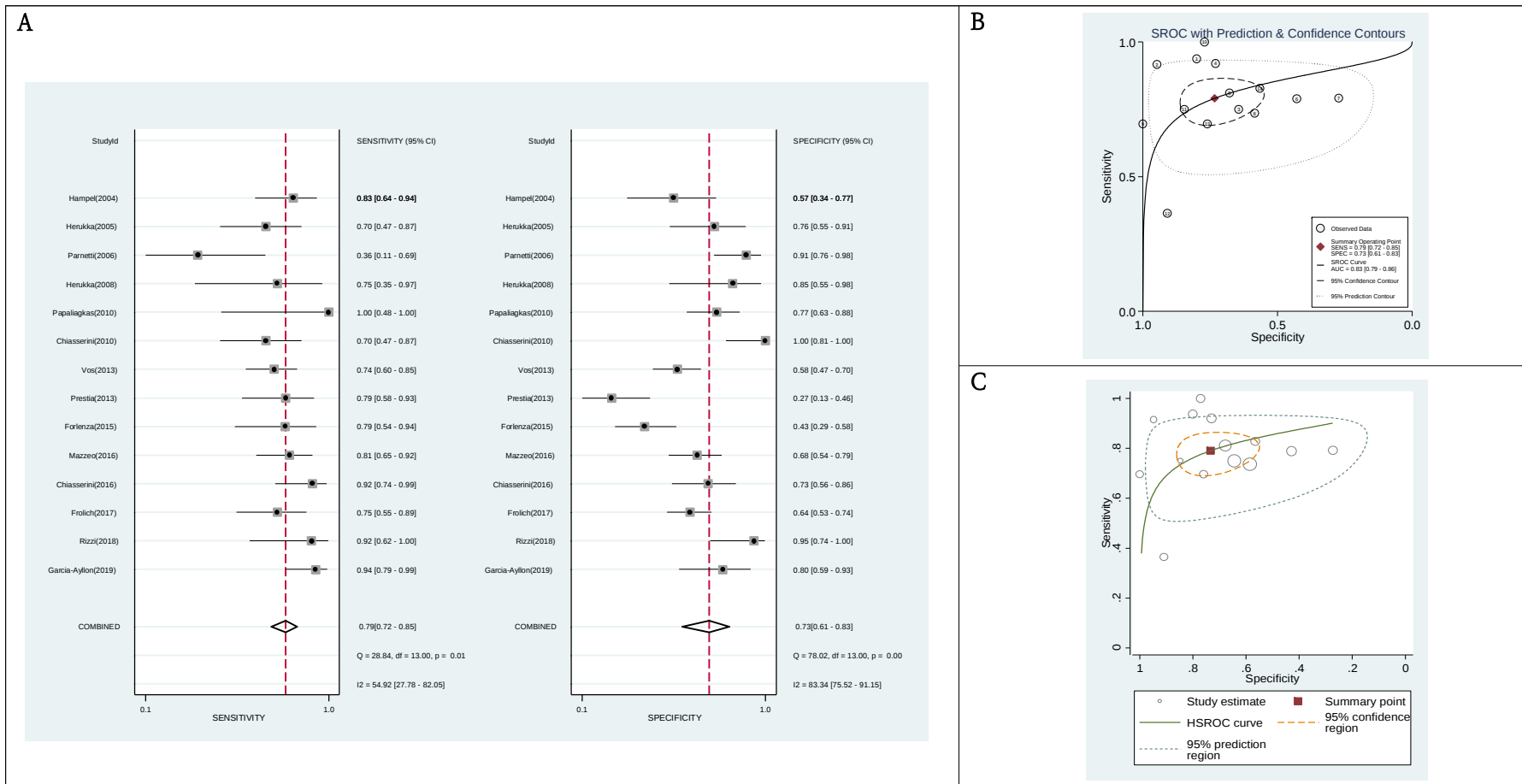
제1저자 (연도)	대상자(N)	검사방법	Sn	Sp	PPV	NPV	DA(95%CI)	
Herukka (2008)	MCI-AD (8) sMCI (13)	ELISA	0.75	0.85	0.75	0.85	NR	
		MRI	Right hippocampal volume	0.88	0.69	0.64	0.90	NR
			Left hippocampal volume	0.75	0.62	0.55	0.80	NR
			Right EC volume	0.88	0.69	0.64	0.90	NR
			Left EC volume	0.88	0.69	0.64	0.90	NR
Prestia (2013)	ADNI cohort							
	MCI-AD (24) sMCI (33)	ELSIA	0.79	0.27	0.44	0.64	49%(37-62)	
		MRI	Hippocampal volume, semi-automated	0.46	0.76	0.58	0.66	63%(50-74)
			Hippocampal volume, automated	0.50	0.61	0.48	0.63	56%(43-68)
	TOMC cohort							
	MCI-AD (18) sMCI (18)	FLI	0.94	0.50	0.65	0.90	72%(56-84)	
		MRI	Hippocampal volume, semi-automated	0.28	0.94	0.83	0.57	61%(45-75)
Hippocampal volume, automated,			0.44	0.73	0.62	0.57	57%(41-73)	

AD, alzheimer's disease dementia; CI, confidence interval; DA, diagnostic accuracy; EC, entorhinal cortex; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assays; FLI, fluorimetric immunoassay; MCI, mild cognitive impairment; MCI-AD, MCI 환자 중 추적관찰 후 AD 발생한 환자; MRI, magnetic resonance imaging; NPV, negative predictive value; NR, not reported; sMCI, stable mild cognitive impairment; Sn, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value

표 3.14 질환 예측 위험(MCI 환자 중 AD 발생 위험)

연번	제1저자(연도)	대상자(N)	추적기간	지표	단변량/다변량 또는 변수특성	검사	결과(95%CI)	p	
1	Jung(2020)	MCI-AD (10), sMCI (12)	14.5±12.7 개월	HR	단변량	중재검사	5.620 (1.375-22.971)	0.016	
					다변량(연령, 성별, 교육 보정)	중재검사	16.4 (2.3-118.7)	0.006	
					다변량(연령, 성별, 교육, APOE 보정)	중재검사	3.4 (0.2-66.3)	0.418	
2	Duits(2014)	MCI-AD (92), sMCI (144)	3±1.5년	HR	단변량		3.0(1.9-4.7)	NR	
					바이오마커, 연령, 성별 보정(①)		2.7(1.7-4.4)	NR	
					다변량	중재검사	①+초기 MMSE(②)	2.6(1.6-4.3)	NR
							② + APOE 상태(③)	2.5(1.5-4.3)	NR
							*연령, 성별, 초기 MMSE 보정(④)	5.5(3.7-8.2)	NR
							④ +APOE ε4 상태	3.9(2.5-6.0)	NR
3	Vos(2013)	naMCI 192 (AD 31, NAD 161) aMCI 346 (AD 110, NAD 236)	2년	HR	연속형 예측 변수				
					naMCI	중재검사	1.8(1.0-3.1)	0.034	
					aMCI	중재검사	1.7(1.3-2.2)	<0.001	
					aMCI single	중재검사	2.0(1.4-3.0)	<0.001	
					aMCI multi	중재검사	1.7(1.1-2.4)	0.007	
					이분형 예측 변수				
					naMCI	중재검사	3.3(1.4-7.9)	0.008	
					aMCI	중재검사	3.5(2.0-6.3)	<0.001	
					aMCI single	중재검사	3.8(1.6-9.0)	0.002	
					aMCI multi	중재검사	3.2(1.4-7.4)	0.005	

Aβ, amyloid beta; AD, Alzheimer's disease dementia; aMCI, amnesic mild cognitive impairment, APOE, apolipoprotein E gene; CI, confidence interval; MCI-AD, MCI 환자 중 추적관찰 후 AD가 발생한 환자; MMSE, mini-mental state examination; NAD, non Alzheimer's disease dementia; naMCI, nonamnesic mild cognitive impairment; NR, not reported; sMCI, stable mild cognitive impairment; HR, hazard ratio



A: forest plot; B: SROC curve; C: HSROC curve

AD, Alzheimer's Disease; HSROC, hierarchical summary receiver operating characteristic; MCI, mild cognitive impairment; sMCI, stable mild cognitive impairment; SROC, summary receiver operating characteristic

그림 3.10 메타분석결과(MCI 환자 중 AD로 진행된 환자와 sMCI 환자 포함)

표 3.15 전체요약표

	N	Sn		Sp		AUC		PLR	NLR	DOR
		결과	I ² , %	결과	I ² , %	결과	I ² , %	(95%CI)	(95%CI)	(95%CI)
AD vs HC	28	0.82	84.72	0.84	74.60	0.90	97	5.3 (4.2-6.7)	0.21 (0.17-0.27)	25 (17-36)
AD vs OD	16	0.81	65.93	0.68	61.52	0.81	31	2.5 (2.1-3.0)	0.28 (0.22-0.35)	9 (6-13)
AD vs OND	11	0.84	81.23	0.81	53.80	0.88	74	4.5 (3.3-6.2)	0.19 (0.12-0.31)	23 (12-47)
AD vs mixed	15	0.82	84.70	0.75	88.10	0.85	96	3.3 (2.5-4.4)	0.25 (0.17-0.34)	13 (8-24)
AD vs sMCI	5	0.83	0	0.86	0	0.91	100	6.0	0.19	31
AD_DS vs DS	1	1.0	-	0.76	-	0.92	-			
MCI-AD vs sMCI	14	0.79	54.92	0.73	83.34	0.83	90	3.0 (2.0-4.5)	0.29 (0.21-0.39)	10 (6-20)

AD, Alzheimer's disease dementia; AUC, area under the curve; CI, confidence interval; DOR, diagnostic odds ratio; HC, healthy control; NLR, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; OD, other dementia; OND, other neurological disease; PLR, positive likelihood ratio; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; sMCI, stable mild cognitive impairment; Sp, specificity

2.2.3 이질성 탐색

이질성 탐색으로 메타회귀분석을 통해 이질성에 유의한 영향을 주는 요인을 확인하였다.

알츠하이머병 치매와 건강대조군을 포함한 연구에서 환자군, 중재검사, 참고표준검사 및 임계값을 공변량으로 메타회귀분석결과, 중재검사, 참고표준검사가 이질성에 유의한 영향을 주는 요인으로 확인되었다(그림 3.11). 알츠하이머병 치매와 다른 원인의 치매 환자를 포함한 연구에서는 대조군, 중재검사, 참고표준검사 및 임계값을 공변량으로 메타회귀분석결과 모두 이질성에 유의한 영향을 주지 않는 것으로 확인되었다(그림 3.12). 알츠하이머병 치매와 다른 신경학적 질환 환자를 포함한 연구에서는 환자군, 대조군, 중재검사, 참고표준검사 및 임계값을 공변량으로 메타회귀분석결과 환자군만 이질성에 유의한 영향을 주는 요인으로 확인되었다(그림 3.13). 알츠하이머병 치매와 여러 질환이 혼합된 환자를 포함한 연구에서는 환자군, 중재검사, 참고표준검사 및 임계값을 공변량으로 메타회귀분석결과 참고표준검사만 이질성에 유의한 영향을 주는 요인으로 확인되었다(그림 3.14). MCI 환자를 대상으로 추적관찰하여 알츠하이머병 치매 발생에 대해 보고한 연구에서는 중재검사, 참고표준검사 및 임계값을 공변량으로 메타회귀분석결과 모두 이질성에 유의한 영향을 주지 않는 것으로 확인되었다(그림 3.15).

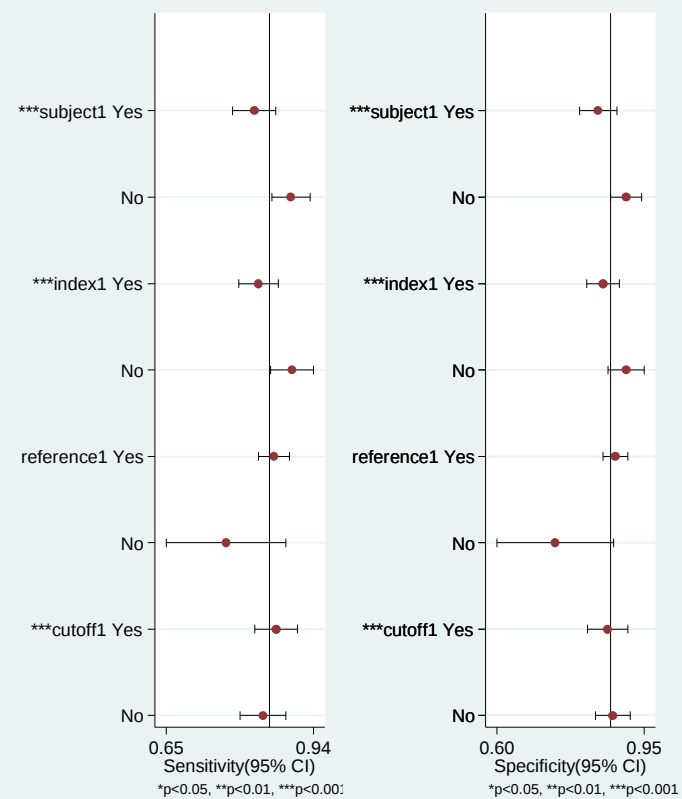
Sensitivity and Specificity

Parameter	category	nstudies	Sensitivity	p1	Specificity	p2
subject1	Yes	25	0.82 [0.78 - 0.87]	0.00	0.84 [0.80 - 0.89]	0.00
	No	16	0.90 [0.86 - 0.94]	.	0.91 [0.87 - 0.95]	.
index1	Yes	30	0.83 [0.79 - 0.87]	0.00	0.86 [0.82 - 0.90]	0.00
	No	11	0.90 [0.86 - 0.94]	.	0.91 [0.87 - 0.95]	.
reference1	Yes	36	0.86 [0.83 - 0.89]	0.16	0.89 [0.86 - 0.91]	0.56
	No	5	0.77 [0.65 - 0.89]	.	0.74 [0.60 - 0.88]	.
cutoff1	Yes	19	0.87 [0.82 - 0.91]	0.00	0.87 [0.82 - 0.92]	0.00
	No	22	0.84 [0.79 - 0.89]	.	0.88 [0.84 - 0.92]	.

Joint Model

Parameter	category	LRTChi2	Pvalue	I2	I2lo	I2hi
subject1	Yes	10.54	0.01	81	59	100
	No	.	.	.	.	.
index1	Yes	7.00	0.03	71	37	100
	No	.	.	.	.	.
reference1	Yes	8.73	0.01	77	50	100
	No	.	.	.	.	.
cutoff1	Yes	0.84	0.66	0	0	100
	No	.	.	.	.	.

Univariable Meta-regression & Subgroup Analyses



subject1 : AD vs preAD, proAD, EAD 등, index1: ELISA vs others, reference1: NINCDS-ADRDA or NIA-AA vs others, cutoff1: 500미만 vs 500 이상

그림 3.11 메타회귀분석(알츠하이머병 치매, 건강대조군 포함)

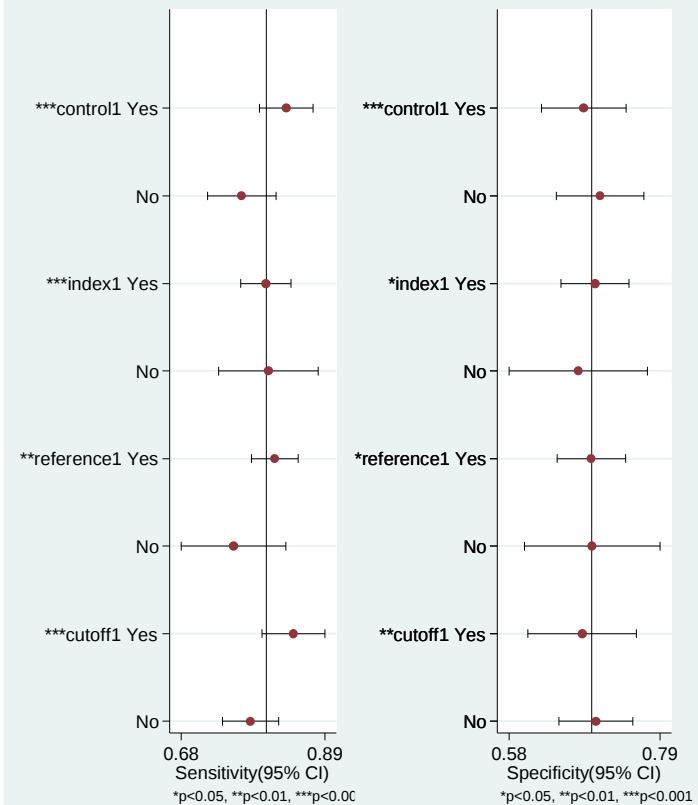
Sensitivity and Specificity

Parameter	category	nstudies	Sensitivity	p1	Specificity	p2
control1	Yes	22	0.83 [0.79 - 0.87]	0.00	0.68 [0.62 - 0.74]	0.00
	No	20	0.76 [0.72 - 0.81]	.	0.71 [0.64 - 0.77]	.
index1	Yes	34	0.80 [0.76 - 0.84]	0.00	0.70 [0.65 - 0.75]	0.04
	No	8	0.80 [0.73 - 0.88]	.	0.67 [0.58 - 0.77]	.
reference1	Yes	33	0.81 [0.78 - 0.85]	0.00	0.69 [0.65 - 0.74]	0.02
	No	9	0.75 [0.68 - 0.83]	.	0.69 [0.60 - 0.79]	.
cutoff1	Yes	13	0.84 [0.79 - 0.89]	0.00	0.68 [0.60 - 0.76]	0.00
	No	29	0.78 [0.74 - 0.82]	.	0.70 [0.65 - 0.75]	.

Joint Model

Parameter	category	LRTChi2	Pvalue	I2	I2lo	I2hi
control1	Yes	4.06	0.13	51	0	100
	No	.	.	.	.	.
index1	Yes	0.19	0.91	0	0	100
	No	.	.	.	.	.
reference1	Yes	2.22	0.33	10	0	100
	No	.	.	.	.	.
cutoff1	Yes	3.54	0.17	43	0	100
	No	.	.	.	.	.

Univariable Meta-regression & Subgroup Analyses



control1 : NAD vs 단일질환, index1: ELISA vs others, reference1: NINCDS-ADRDA or NIA-AA vs others, cutoff1: 500미만 vs 500 이상

그림 3.12 메타회귀분석(알츠하이머병 치매, 다른 원인의 치매 포함)

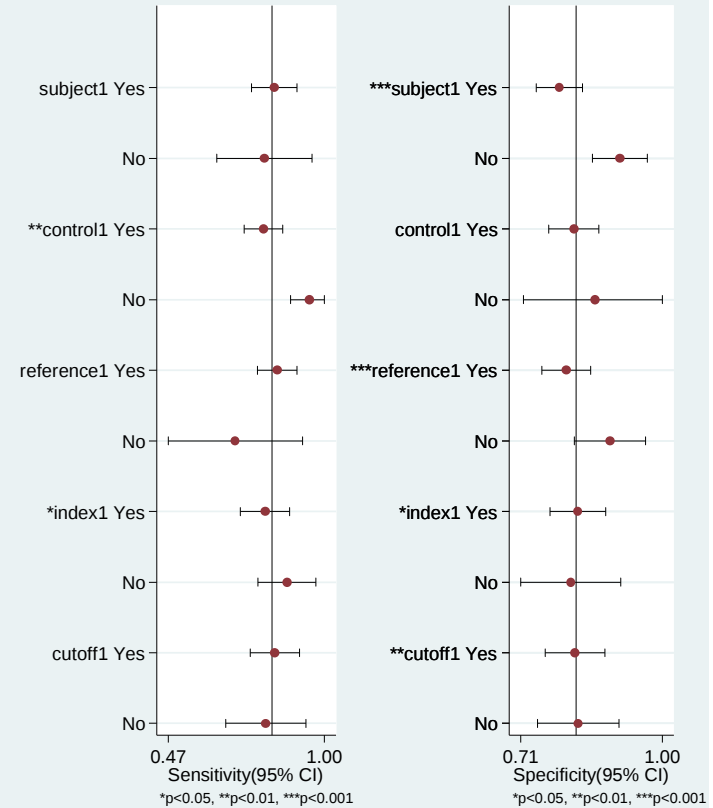
Sensitivity and Specificity

Parameter	category	nstudies	Sensitivity	p1	Specificity	p2
subject1	Yes	10	0.83 [0.75 - 0.91]	0.44	0.79 [0.74 - 0.84]	0.00
	No	3	0.80 [0.63 - 0.96]	.	0.91 [0.86 - 0.97]	.
control1	Yes	12	0.79 [0.73 - 0.86]	0.01	0.82 [0.77 - 0.87]	0.20
	No	1	0.95 [0.89 - 1.00]	.	0.86 [0.71 - 1.00]	.
reference1	Yes	11	0.84 [0.77 - 0.91]	0.78	0.80 [0.75 - 0.85]	0.00
	No	2	0.70 [0.47 - 0.93]	.	0.89 [0.82 - 0.97]	.
index1	Yes	10	0.80 [0.72 - 0.88]	0.02	0.83 [0.77 - 0.88]	0.04
	No	3	0.87 [0.78 - 0.97]	.	0.81 [0.71 - 0.91]	.
cutoff1	Yes	9	0.83 [0.75 - 0.92]	0.30	0.82 [0.76 - 0.88]	0.01
	No	4	0.80 [0.67 - 0.94]	.	0.83 [0.74 - 0.91]	.

Joint Model

Parameter	category	LRTChi2	Pvalue	I2	I2lo	I2hi
subject1	Yes	7.24	0.03	72	39	100
	No	.	.	.	.	.
control1	Yes	4.19	0.12	52	0	100
	No	.	.	.	.	.
reference1	Yes	4.70	0.10	57	4	100
	No	.	.	.	.	.
index1	Yes	1.04	0.60	0	0	100
	No	.	.	.	.	.
cutoff1	Yes	0.16	0.92	0	0	100
	No	.	.	.	.	.

Univariable Meta-regression & Subgroup Analyses



subject1: AD vs MCI-AD, control1 : OND vs 단일질환, index1: ELISA vs others, reference1: NINCDS-ADRD or NIA-AA vs others, cutoff1: 500미만(or NR) vs 500 이상

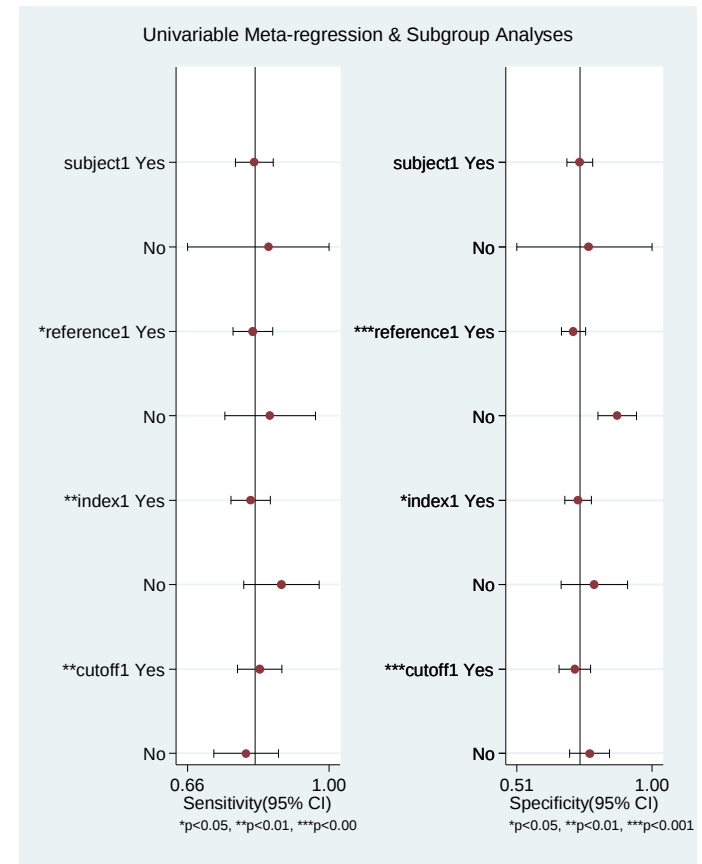
그림 3.13 메타회귀분석(알츠하이머병 치매, 다른 신경학적 질환자 포함)

Sensitivity and Specificity

Parameter	category	nstudies	Sensitivity	p1	Specificity	p2
subject1	Yes	26	0.82 [0.78 - 0.87]	0.51	0.74 [0.69 - 0.78]	0.57
	No	1	0.86 [0.66 - 1.00]	.	0.77 [0.51 - 1.00]	.
reference1	Yes	24	0.82 [0.77 - 0.87]	0.03	0.71 [0.67 - 0.76]	0.00
	No	3	0.86 [0.75 - 0.97]	.	0.87 [0.80 - 0.94]	.
index1	Yes	24	0.81 [0.77 - 0.86]	0.01	0.73 [0.68 - 0.78]	0.02
	No	3	0.89 [0.80 - 0.98]	.	0.79 [0.67 - 0.91]	.
cutoff1	Yes	17	0.84 [0.78 - 0.89]	0.00	0.72 [0.66 - 0.78]	0.00
	No	10	0.80 [0.73 - 0.88]	.	0.77 [0.70 - 0.85]	.

Joint Model

Parameter	category	LRTChi2	Pvalue	I2	I2lo	I2hi
subject1	Yes	0.13	0.94	0	0	100
	No	.	.	.	.	.
reference1	Yes	7.79	0.02	74	43	100
	No	.	.	.	.	.
index1	Yes	1.90	0.39	0	0	100
	No	.	.	.	.	.
cutoff1	Yes	2.02	0.36	1	0	100
	No	.	.	.	.	.



subject1: AD vs EAD, index1: ELISA vs others, reference1: NINCDS-ADRDA or NIA-AA vs others, cutoff1: 500미만(or NR) vs 500 이상

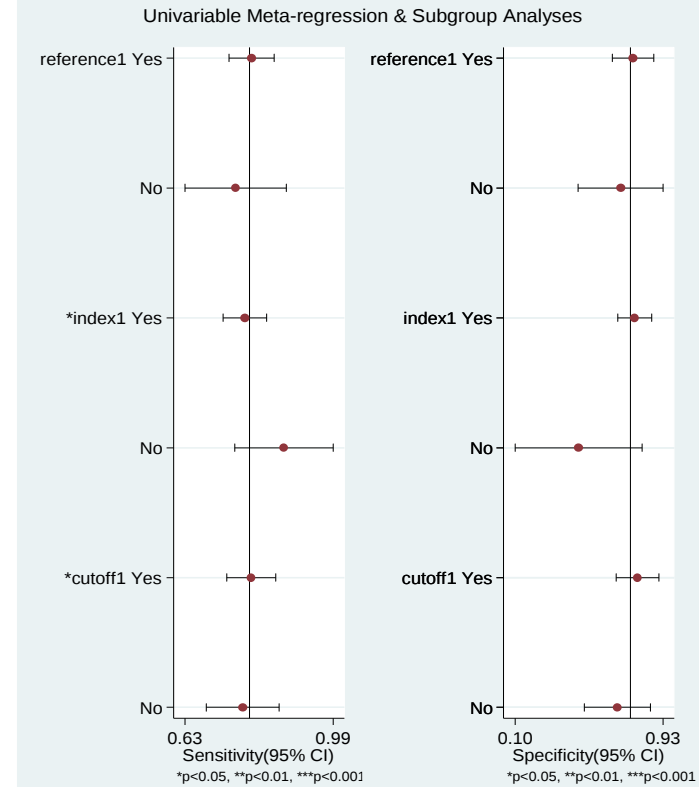
그림 3.14 메타회귀분석(알츠하이머병 치매, 혼합된 질환 대조군 포함)

Sensitivity and Specificity

Parameter	category	nstudies	Sensitivity	p1	Specificity	p2
reference1	Yes	14	0.79 [0.73 - 0.84]	0.11	0.76 [0.65 - 0.88]	0.95
	No	4	0.75 [0.63 - 0.87]	.	0.69 [0.45 - 0.93]	.
index1	Yes	16	0.77 [0.72 - 0.83]	0.03	0.77 [0.68 - 0.87]	0.15
	No	2	0.87 [0.75 - 0.99]	.	0.46 [0.10 - 0.81]	.
cutoff1	Yes	11	0.79 [0.73 - 0.85]	0.01	0.79 [0.67 - 0.91]	0.98
	No	7	0.77 [0.68 - 0.86]	.	0.67 [0.49 - 0.86]	.

Joint Model

Parameter	category	LRTChi2	Pvalue	I2	I2lo	I2hi
reference1	Yes	0.90	0.64	0	0	100
	No	.	.	.	.	.
index1	Yes	3.61	0.16	45	0	100
	No	.	.	.	.	.
cutoff1	Yes	1.62	0.45	0	0	100
	No	.	.	.	.	.



index1: ELISA vs others, reference1: NINCDS-ADRDA or NIA-AA vs others, cutoff1: 500미만(or NR) vs 500 이상

그림 3.15 메타회귀분석(MCI 환자 중 알츠하이머병 치매로 진행된 환자와 sMCI 환자 포함)

3. 국민참여단의 온라인 설문조사 결과

사회적 가치평가를 위한 국민참여단의 온라인 설문조사 결과는 다음과 같다.

질병 부담에 대한 인식과 관련하여 응답자의 90%가 알츠하이머 치매가 환자와 가족에게 가해지는 부담이 크다고 하였으며, 검사 수행과 관련된 부작용 및 효과 평가와 관련해서 응답자의 38.6%가 동 기술의 부작용 및 효과가 사회적으로 논란이 있다고 하였다. 검사 수행에 따른 비용과 관련해서는 응답자의 60%가 검사비용이 대상 질환 환자에게 수용가능하다고 하였으며, 동 기술의 안전성은 응답자의 64.3%가 안전하다고 답변하였다. 동 검사의 효과에 대해서는 응답자의 74.3%가 대상 질환 환자에게 수용가능하다고 하였으며, 응답자의 71.4%는 대체가능한 기술과 함께 선택지 중 하나로 포함되는 것이 적절하다고 하였다. 동 기술의 오남용과 관련하여 응답자의 48.6%가 동 기술이 오용 혹은 남용의 소지가 있을 수 있다고 답변하였으며, 의료접근성과 관련하여 응답자의 35.7%가 동 기술이 지역이나 의료기관의 유형 등에 상관없이 해당질환 환자가 쉽게 검사받을 수 있을 것으로 답변하였다. 사회적 보장 필요성과 관련하여 응답자의 68.6%가 동 기술이 급여 등 사회적 보장이 필요한 기술이라고 생각하였으며, 응답자의 65.7%는 동 검사가 필요한 대상 질환자가 사회적 취약계층에서 발생위험이 높다고 생각하였다. 종합적으로 응답자의 44.3%가 대부분의 해당 질환 환자가 동 검사받기를 원할 것이라고 생각한다고 답변하였다.

표 3.16 국민참여단 온라인 설문조사 결과

평가 항목	단위: 명(%)		
	그렇지 않다	보통	그렇다
1. 해당 질병이 환자와 가족에게 부담(책임이나 의무)이 큰가?	1 (1.4)	6 (8.6)	63 (90.0)
2. 해당 의료기술의 부작용 및 효과가 사회적으로 논란이 있는가?	14 (20.0)	29 (41.4)	27 (38.6)
3. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료 기술의 비용은 대상 질환 환자에게 수용가능 한가?	8 (11.4)	17 (24.3)	42 (60)
4. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 안전성은 대상 질환 환자에게 수용 가능한가?	4 (5.7)	21 (30.0)	45 (64.3)
5. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 효과는 대상 질환 환자에게 수용 가능한가?	3 (4.3)	15 (21.4)	52 (74.3)
6. 해당 의료기술이 대체가능한 기술과 함께 선택지 중 하나로 포함되는 것이 적절하다고 생각 하는가?	5 (7.1)	15 (21.4)	50 (71.4)
7. 해당 의료기술은 오용 혹은 남용의 소지가 있을 것이라고 생각하는가?	18 (25.7)	18 (25.7)	34 (48.6)
8. 해당 의료기술은 지역이나 의료기관의 유형 등에 상관없이 해당 질환 환자가 쉽게 받을 수 있을 것이라고 생각하는가?	32 (45.7)	13 (18.6)	25 (35.7)
9. 해당 의료기술은 급여 등 사회적 보장이 필요한 기술이라고 생각하는가?	6 (8.6)	16 (22.9)	48 (68.6)

평가 항목	단위: 명(%)		
	그렇지 않다	보통	그렇다
10. 해당 질환은 희귀질환자, 장애인, 영유아, 75~80세 후기고령자와 같은 사회적 취약계층 에서 발생위험이 높다고 생각하는가?	12 (17.1)	12 (17.1)	46 (65.7)
11. 대부분의 환자는 해당 의료기술로 치료 혹은 검사 받기를 원할 것이라고 생각하는가?	5 (7.1)	34 (48.6)	31 (44.3)

*3명은 평가불가로 답변함

1. 평가결과 요약

아밀로이드베타[정밀면역검사]는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 의심환자, 알츠하이머병 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위해 뇌척수액 검체를 이용하여 아밀로이드 베타 42를 정밀면역검사로 정량측정하는 기술이다.

이번 평가는 동 기술이 보조검사로서 임상적으로 안전하고 유효한지 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

아밀로이드베타[정밀면역검사]의 안전성과 유효성은 총 91편(국내 7편, 국외 84편)에 근거하여 평가하였다. 의료결과별로는 알츠하이머병 치매 진단 관련 진단정확성은 73편, 질환 예측 정확성은 18편에서 확인되었으며, 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 확인되지 않았다. 진단정확성은 알츠하이머병 치매 환자와 대조군이 포함된 연구대상에서 알츠하이머병 치매 진단에 대한 진단정확성으로 확인하였으며, 대조군은 연구별로 건강대조군, 다른 원인의 치매, 다른 신경학적 질환 등 다양하게 포함되었다. 질환 예측 정확성은 경도인지장애 환자를 대상으로 추적관찰하여 알츠하이머병 치매 발생을 진단정확성 및 위험비로 나타내었다. 연구 대부분 진단적 환자-대조군 연구설계로 전체 문헌의 87.9%에서 환자선택 비돌림위험이 '높음'으로 평가되었다.

1.1 안전성 결과

뇌척수액 채취와 관련된 안전성 결과를 보고한 연구는 3편으로 이 중 2편에서는 심각한 이상반응은 발생되지 않은 것으로 제시하였으며, 1편에서는 자가혈액봉합술이 필요한 환자 1명을 제외하고는 요통 1%, 두통 0.8%, 어지럼증 0.7%으로 나머지 이상반응은 경미하고 일시적인 것으로 보고되었다.

이에 소위원회에서는 Blenno 등(1993)에서 노인인구에서 치매 진단 목적으로 뇌척수액 검사를 수행할 때 두통이 가장 흔한 부작용으로 2% 정도 관찰되며, 간단한 약물로 쉽게 치료한 것으로 보고한 연구결과를 참고하였을 때 평가에서 확인된 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준은 기존의 뇌척수액검사와 유사한 수준으로 안전성은 수용가능한 것으로 판단하였다.

1.2 유효성 결과

유효성은 진단정확성, 질환 예측 정확성, 의료결과에의 영향으로 분석하고자 하였으며, 이 중 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 확인되지 않았다.

1.2.1 진단정확성

알츠하이머병 치매 환자와 건강대조군 감별에 대한 진단정확성은 통합 민감도 0.82, 통합 특이도 0.84, 통합 AUC 0.90로 나타났으며, 이 중 1편은 18F 플루트메타몰 PET 검사와 진단정확성을 비교 시 PET 검사가 약간 더 높게 나타났다.

알츠하이머병 치매 환자와 다른 원인의 치매환자군 감별에 대한 진단정확성은 통합 민감도 0.81, 통합 특이도 0.67, 통합 AUC 0.81로 나타났다.

알츠하이머병 치매 환자와 다른 신경학적 질환 환자군 감별에 대한 진단정확성은 통합 민감도 0.84, 통합 특이도 0.81, 통합 AUC 0.88로 나타났다.

알츠하이머병 치매 환자와 여러 질환이 혼합된 환자군 감별에 대한 진단정확성은 통합 민감도 0.82, 통합 특이도 0.75, 통합 AUC 0.85로 나타났으며, 이 중 1편은 18F 플로르베타벤 PET 검사와 비교 시 중재검사의 임계값에 상관없이 모두 PET 검사의 진단정확성이 더 높게 나타났다.

1.2.2 질환 예측 정확성

MCI 환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 발생 예측에 대한 진단정확성은 통합 민감도 0.82, 통합 특이도 0.79, 통합 AUC 0.85로 나타났다.

이 중 MRI 검사와 비교결과를 제시한 연구는 2편으로 1편은 중재검사의 민감도는 MRI 검사보다 낮았으나 특이도는 MRI 검사보다 높게 보고되었다. 다른 1편에서는 중재검사의 민감도는 MRI 검사보다 높고 특이도는 MRI 검사보다 낮게 나타났다.

뇌파검사와 비교 결과를 제시한 1편에서 중재검사는 P300 latency와 비교시 민감도는 높았으나 특이도는 낮았고, P300 amplitude와 비교시 민감도는 유사하였으며, 특이도는 더 높았다. 뇌파검사에 중재검사를 추가했을 때 민감도, 특이도 모두 상승하였다.

MCI 환자 중 알츠하이머병 치매 발생 위험을 제시한 연구는 3편으로 1년~3년 추적관찰 시 HR이 1.7~16.4로 유의하게 높게 나타났다.

이에 소위원회에서는 알츠하이머병 치매가 질병이 계속 진행되는 질환 특성을 가지고 있기 때문에 한

시점에서 하나의 검사결과만으로 질환을 정확히 진단내리기는 어려울 수 있다는 의견이었다. 하지만 여러 가지 원인의 치매가 의심될 경우 혹은 여러 원인이 같이 병발되어있는 치매를 의심할 경우 알츠하이머병으로 인한 치매인지 확인하기 위해 아밀로이드베타, 총타우단백, 인산화타우단백에 대한 검사가 보조적으로 도움이 될 수 있고, 동 검사가 양전자방출단층촬영검사에 비해 상대적으로 저렴하면서 객관적인 수치를 제공하여 알츠하이머병으로 인한 치매 확인을 위한 여러가지 객관적인 자료가 필요할 경우 유용할 수 있다는 의견이 있었다.

특히 아밀로이드베타는 뇌에 플라크가 침착되는 정도를 의미하며 총타우단백 및 인산화타우단백은 신경손상 정도를 의미하여 각각 임상적으로 의미하는 바가 다르기 때문에 각각 단독검사로써 임상에 적용하는 것보다 세 가지 검사가 상호보완적으로 같이 활용되는 것이 임상적으로 질환 진단에 더 도움이 된다는 의견이 있었다. 다만 실제 치매가 의심되는 경우 임상에서는 정확한 원인에 대한 진단보다는 장기요양소견서나 약물 사용 등과 같은 요구가 더 많고 환자 대상군이 대부분 고령이면서 동 검사가 뇌척수액검사라는 침습적인 특징이 있음을 고려했을 때 원인 진단 목적으로 동 검사 수행에 대한 임상적 수요는 많지 않을 수 있다는 의견이 있었다.

소위원회에서는 현재 평가결과와 관련하여 기 신의료기술평가결과와 비교시 문헌 수가 상대적으로 많이 축적되어졌으나, 연구유형이나 진단정확성 결과에 크게 차이가 나지 않으며, 임계값 역시 표준화되어있지 않아 동 검사의 유용성을 충분히 입증하기에는 아직 문헌적 근거가 제한적이라는 의견이 있었다. 특히 대부분 선택문헌이 진단적 환자대조군 연구설계로 선택비뚝림위험의 잠재성으로 인해 진단정확성 결과가 과대평가되었을 가능성이 있으며, 연구대상자에서 대조군의 종류별로 진단정확성의 경향성을 전체적으로 파악하는 정도로만 이해할 수 있고, 현재 평가결과만으로 정확히 어떤 연구대상자에서 어떤 시점에서 더 유용하게 동 검사가 활용될 수 있다고 보기는 어렵다고 판단하였다. 또한 보조검사로써의 유용성을 입증하기 위해 추가검사로써의 이득을 확인할 수 있는 연구결과와 질환 예측에 대한 보조검사로써 유용성을 확인하기 위해서는 여러 관련 변수들을 포함해서 질환 발생 가능성에 대한 확률을 계산할 수 있는 공식들에 대한 연구들이 필요하며, 현재 가이드라인이나 진단기준에 $A\beta_{42}/40$, $t\text{-tau}/p\text{-tau}$ 비율 등의 계산식을 활용한 지표들의 활용내용도 포함되고 있어 이러한 지표에 대한 평가도 향후 같이 이루어질 필요가 있다는 의견이 있었다.

2. 결론

아밀로이드베타[정밀면역검사] 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

아밀로이드베타[정밀면역검사]는 경도인지장애 환자 중 전구알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위해 뇌척수액검체를 이용하여 수행시 문헌에서 보고된 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준이 기존의 뇌척수액검사와 유사하므로 안전성은 수용가능하며, 유효성은 i) 유효한 기술로 판단된다는 의견(1인), ii) 유효한 기술로 판단되나 그 근거가 아직 제한적이라는 의견(3인), iii) 유효한 기술로 판단하기에 근거가 부족하다는 의견(2인), iv) 세 가지 검사를 같이 종합해서 판단할 때 유효한 검사일 가능성이 더 높다고 판단되나 이에 대한 문헌적 근거는 제한적이라는 의견(1인)으로 전문가 간 이견이 있었다.

2021년 제7차 의료기술재평가위원회(2021.7.9.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “아밀로이드베타[정밀면역검사]”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

아밀로이드베타[정밀면역검사]는 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준이 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 수준으로 안전성은 수용가능한 것으로 판단하였으며, 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위한 검사로써 진단정확성은 수용가능한 수준으로 유효한 기술로 판단되나 임계값이 확립되어있지 않고 추가검사로서의 이득을 확인할 수 있는 근거가 부족하여 그 근거가 아직 제한적이라는 소위원회 의견에 동의하였다.

이에 따라 의료기술재평가위원회는 경도인지장애 환자 중 전구알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위한 검사로써 안전성은 수용가능하고 유효한 의료기술로 판단되나 그 근거가 아직 제한적이어서 아밀로이드베타[정밀면역검사]를 조건부 권고로 심의하였다.



1. 강동우 & 임현국. 알츠하이머병 환자의 뇌 영상 검사의 최신 지견과 임상 적용 방법. J Korean Neuropsychiatr Assoc. 2018;57(1):12-22.
1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2021년 2월판.
2. 건강보험심사평가원. 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침. 2020년 7월.
3. 건강보험심사평가원. 요양기관 업무포털 [인터넷].C2017. 의료기준관리>정보방>상대가치점수>상대가치점수조회> 행정의 [2020년 12월 22일 인용]. available URL from: <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>
4. 건강보험심사평가원. 요양기관 업무포털 [인터넷].C2017. 업무안내>행위평가신청>고시항목조회 [2020년 12월 22일 인용]. available URL from: <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>.
5. 구본대, 김진겸, 이준영, 박기형, 신준현, 김광기 등. 한국형 치매임상진료지침 소개. J Korean Med Assoc 2011;54(8): 861-875.
6. 박선아, 김중현, 김형준, 김태은, 김윤정, 이동현, et al. 알츠하이머병 뇌척수액 생물표지자 다기관 연구를 위한 예비연구. Dementia and Neurocognitive Disorders. 2013;12(1):1-8.
7. 보건복지부. 신의료기술평가위원회. 베타아밀로이드 [효소면역측정법], 총타우단백 [효소면역측정법]. 2017.
8. 보건복지부. 중앙치매센터. 2016년 전국치매역학조사. 2017.
9. 건강보험심사평가원. 보건의료빅데이터개방시스템 [인터넷].C2015. 의료통계정보<질병 세분류(4단 상병)통계 . available URL from:<https://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap4thDsInfo.do>
10. 식품의약품안전처. 의료기기전자민원창구 홈페이지. available URL from:<https://emed.mfds.go.kr/#!/CECAB01F010>.
11. 이동영 & 손보경. 새로운 알츠하이머병 임상진단기준 : NIA-AA 진단가이드라인을 중심으로. Journal of Korean geriatric psychiatry 2012;16:7-12.
12. 이윤경, 정영철, 유재언, 임정미, 정경희, 김세진 등. 치매 관련 통계 생산 및 관리 체계화 방안. 정책보고서 2018-44. 보건복지부, 한국보건사회연구원. 2018.
13. 정경희, 손창균, 이윤경, 선우덕, 이은진, 김찬우, 이태화. 치매질환자 등급판정 도구개발 연구. 국민건강보험공단. 2010.
14. 최성혜. 치매의 임상적 진단. Journal of Korean Diabetes 2012;13(3):133-139.
15. 한설희. 알츠하이머병의 새로운 약물치료. J Korean Med Assoc 2009;52(11):1059-1068.
16. 후생성 홈페이지. available URL from: <https://www.mhlw.go.jp/index.html>
17. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC. et al., Mild cognitive impairment(MCI) due to Alzheimers disease workgroup. Curr Med Chem Immun Endoc Metab Agents 2010;3:371-383.
18. American medical association. Current procedural terminology (CPT) 2021 Professional edition.
19. Blennow K, Wallin A, Hager O. Low frequency of post-lumbar puncture headache in demented

- patients. *Acta Neurol Scand.* 1993;88:221-223.
20. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med.* 2018;284(6):643-663.
21. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(1):98-106.
22. Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain research. Brain Res Rev* 2000;33(1):95-130.
23. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol.* 2005 ;58(9):882-93.
24. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734-46.
25. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:809-815.
26. Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimers Dement.* 2018;14(11):1470-1481.
27. Hertze J, Minthon L, Zetterberg H, Vanmechelen E, Blennow K, Hansson O. Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: a clinical follow-up study of 4.7 years. *J Alzheimers Dis.* 2010;21(4):1119-1128.
28. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N et al., Practice parameter: diagnosis of dementia(an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
29. Lee DY, Lee JH, Ju YS, Lee KU, Kim KW, Jhoo JH et al., The prevalence of dementia in older people in an urban population of Korea: the Seoul study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1233-1239.
30. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(12):4245-4249.
31. Mayeux R, Ottman R, Tang MX, Noboa-Bauza L, Marder K, Gurland B, Stern Y. Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly person and their first-degree relatives. *Ann Neurol* 1993;33:494-501.
32. Moncaster JA, Pineda R, Moir RD, Lu S, Burton MA, Ghosh JG et al., Alzheimer's disease amyloid- β links lens and brain pathology in down syndrome. *Plos One* 2010;5(5):e10659.
33. National institute for health and care excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline. 2018.
34. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M et al., CSF and Blood Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Neurol.* 2016 Jun;15(7):673-684.
35. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, Wiesje M, van der Flier Bart NM, et al., Prevalence of amyloid pet positivity in dementia syndromes a meta-analysis. *JAMA* 2015;313(19):1939-50.
36. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV et al., Current concepts in mild

cognitive impairment. Arch Neurol 2001;58:1985-1992.

37. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH et al., Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International workshop. Neurology 1993;43:250-260.
38. The Alzheimer's association. First practice guidelines for clinical evaluation of a Alzheimer's disease and other dementias for primary and specialty care. From the Alzheimer's association international conference 2018.
39. Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. Neurology. 2010;74(19):1531-1537.
40. Winbald B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO et al., Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus. Report of the international working group on mild cognitive impairment. J Intern Med 2004;256:240-246.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 아밀로이드베타[정밀면역검사]의 안전성 및 유효성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2020년 제8차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 8월 14일 (금)
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2021년 제7차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2021년 6월 25일 (금)~2021년 7월 1일(목)
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 7월 9일 (금)
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

아밀로이드베타[정밀면역검사] 소위원회는 연구기획자문단 명단에서 무작위방법으로 선정된 전문의 7인(신경과 2인, 정신건강의학과 2인, 진단검사의학과 2인, 근거기반의학 1인)으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2020년 9월 28일
- 회의내용: 평가계획서 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2020년 11월 9일
- 회의내용: 평가계획서 재논의, 문헌선택 결과보고, 자료분석 계획논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2021년 2월 1일
- 회의내용: 결과합성, 근거수준 확인 및 결론방향 논의

3. 국민참여단

사회가치평가에 참여한 국민참여단은 일반 국민 및 환자참여그룹으로 구성되었으며, 이 중 환자참여그룹은 한국 선천성 심장병 환우회, 한국건선협회, 한국백혈병환우회, 한국1형당뇨병 환우회, 한국희귀난치성 질환연합회, 류마티스 환우회, 소비자자와 함께, 소비자 시민모임, 한국소비자연맹이 포함되었다.

사회가치평가는 동 기술에 대한 소개 및 평가결과에 대한 내용을 간략하게 정리하여 만든 동영상を活用하여 국민참여단을 대상으로 2021년 6월 7일~13일까지 SNS를 이용한 온라인 설문조사를 통해 의견을 수렴하였으며 총 96명 중 70명(72.9%)가 응답을 완료하였다.

온라인 설문조사에 사용한 설문지는 그림 3.16과 같다.

[1] 뇌척수액검사가 알츠하이머형 치매를 진단, 예측하는데 도움이 되는지 평가하는 연구

연구 제목: 알츠하이머형 치매 진단을 위한 뇌척수액 검사

평가 항목	전혀 그렇지 않다	그렇지 않은 편이다	보통이다	그런 편이다	매우 그렇다	평가 불가
1. 해당 질병이 환자와 가족에게 부담(책임이나 의무)이 큰가?	1	2	3	4	5	
2. 해당 의료기술의 부작용 및 효과가 사회적으로 논란이 있는가?	1	2	3	4	5	
3. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 비용은 대상 질환 환자에게 수용가능한가?	1	2	3	4	5	9
4. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 안전성은 대상 질환 환자에게 수용가능한가?	1	2	3	4	5	
5. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 효과는 대상 질환 환자에게 수용가능한가?	1	2	3	4	5	
6. 해당 의료기술이 대체가능한 기술과 함께 선택지 중 하나로 포함되는 것이 적절하다고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
7. 해당 의료기술은 오용 혹은 남용의 소지가 있을 것이라고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
8. 해당 의료기술은 지역이나 의료기관의 유형 등에 상관없이 해당 질환 환자가 쉽게 받을 수 있을 것이라고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
9. 해당 의료기술은 급여 등 사회적 보장이 필요한 기술이라고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
10. 해당 질환은 희귀질환자, 장애인, 영유아, 75~80세 후기고령자와 같은 사회적 취약계층에서 발생위험이 높다고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
11. 대부분의 환자는 해당 의료기술로 치료 혹은 검사 받기를 원할 것이라고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
12. 의료기술재평가 사업은 해당 질병을 이해하고 적절한 의료기술을 선택하는데 도움을 준다고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
13. 동영상을 통해 제공된 정보가 질환(치매)과 관련 검사법을 이해하는데 도움을 준다고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
14. 본 설문을 위한 전반적 과정 중 의견이나 건의사항이 있으면 자유롭게 기술해주세요.						

그림 3.16 온라인 설문조사를 위한 설문지

4. 문헌 검색 현황

4.1 국외 데이터베이스

4.1.1 Ovid MEDLINE(R) ALL (1946 to April 03, 2020)

(최종 검색일: 2020. 10. 05.)

구분	No.	Searches	MEDLINE
Patient	1	exp Dementia/ or dementia.mp	212,842
	2	exp Alzheimer Disease/ or alzheimer.mp	105,856
	3	exp cognitive dysfunction or cognitive impairment*.mp	73,718
P 종합	4	or/1-3	269,690
Index test	5	(amyloid adj2 (beta or "42")).mp	53,461
	6	((beta or amyloid) adj2 "42").mp	3,909
	7	abeta.mp	29,482
	8	or/5-7	57,313
	9	exp Cerebrospinal Fluid/ or cerebrospinal fluid.mp	120,096
	10	csf.mp	101,625
	11	((lumbar or spinal) and puncture).mp	14,020
	12	or/9-11	182,843
	13	exp Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/or elisa.mp	256,262
	14	exp Immunoassay/ or immunoassay*.mp	521,633
	15	(innotest or biosource or alzbio).mp	168
P&I	16	or/13-15	522,793
	17	8 AND 12 AND 16	911
	18	4 AND 17	735
최종	20		735

4.1.2 Embase (1974 to 2020 April 03)

(최종 검색일: 2020. 10. 05.)

구분	No.	Searches	EMBASE
Patient	1	exp dementia/ or dementia.mp	392,700
	2	exp Alzheimer Disease/ or alzheimer.mp	211,306
	3	exp cognitive defect/ or cognitive impairment*.mp	512,127
P 종합	4	or/1-3	533,776
Index test	5	((beta or amyloid) adj2 "42").mp	4,800
	6	(amyloid adj2 (beta or "42")).mp	71,552
	7	abeta.mp	40,414
	8	or/5-7	78,741
	9	exp Cerebrospinal Fluid/ or cerebrospinal fluid.mp	195,405
	10	csf.mp	154,921
	11	((lumbar or spinal) and puncture).mp	31,811
	12	or/9-11	276,033
	13	exp enzyme linked immunosorbent assay/	372,500
	14	elisa.mp	277,902
	15	exp immunoassay/ or immunoassay*.mp	153,939
	16	(innotest or biosource or alzbio).mp	898
	17	or/13-16	645,051
	18	8 AND 12 AND 17	1,854
P&I	19	4 AND 18	1,615
회색문헌제외	21	conference.pt	4,645,912
	22	20 not 21	954
최종	23		954

4.1.3 Cochrane Library

(최종 검색일: 2020. 10. 05.)

#	Searches	Cochrane
1	MeSH descriptor:[Dementia] explode all trees or (dementia):ti,ab,kw	14,733
2	(alzheimer):ti,ab,kw	10,941
3	MeSH descriptor:[Cognitive Dysfunction] explode all trees OR (cognitive impairment*):ti,ab,kw	13,693
4	or/#1-#3	28,988
5	(beta or amyloid) adj2 "42"	278
6	amyloid adj2 (beta or '42)	35
7	(abeta):ti,ab,kw	317
8	or/5-7	595
9	(cerebrospinal fluid):ti,ab,kw	3,898
10	(csf):ti,ab,kw	7,784
11	(lumbar or spinal) and puncture	1,956
12	or/8-10	10,921
13	MeSH descriptor:[Enzyme-Linked Immunosorbent Assay] explode all trees OR (elisa):ti,ab,kw	9,838
14	MeSH descriptor:[Immunoassay] explode all trees OR (immunoassay*):ti,ab,kw	7,457
15	innotest or biosource or alzbio	82
16	or/#13-#15	14575
17	#8 AND #12 #16	39
18	#4 AND #16	37

4.2 국내 데이터 베이스

4.2.1 KoreaMed

(최종 검색일: 2020. 10. 05.)

#	Searches	KoreaMed
1	amyloid and (alzheimer or cognitive)	220

4.2.2 Kibase : 국내발표논문

(최종 검색일: 2020. 10. 05.)

#	Searches	KIBASE
1	(amyloid and beta) and alzheimer	193
2	아밀로이드 and 베타	47

4.2.3 RISS : 국내학술논문

(최종 검색일: 2020. 10. 05.)

#	Searches	RISS
1	amyloid and beta and alzheimer	414
2	아밀로이드 and 베타	61

4.2.4 KISS : 전체 통합 검색

(최종 검색일: 2020. 10. 05.)

#	Searches	KISS
1	amyloid and beta and alzheimer	210
2	아밀로이드 and 베타	35

4.2.5 NDSL : 전체검색

(최종 검색일: 2020. 10. 05.)

#	Searches	NDSL
1	amyloid and beta and alzheimer	432
2	아밀로이드 and 베타	68

5. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

5.1 비뚤림위험 평가

QUADAS-2

연번(Ref ID):	
1저자(출판연도):	
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비뚤림위험	
환자 선택 방법을 기술하십시오:	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
영역 2: 중재검사(들)	
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.	
비뚤림위험	
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
적용성에 대한 우려	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
영역 3: 참고표준 검사	
비뚤림위험	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	

1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실

5.2 자료추출 양식

자료추출 진단검사평가

연번(Ref ID)																																																																									
1저자(출판연도)																																																																									
연구특성	- 연구수행국가* - 연구설계 - 연구목적																																																																								
연구방법	- 연구대상자 - 대상자 정의, 선택/배제기준, 대상자 수, 검사수행목적 등 - 검사법 - (중재/비교) 시술명(장비, cutoff), 참고표준검사 등																																																																								
연구결과-안전성	- 변수 명 기재 (예) 유효선량 - 결과 기술																																																																								
연구결과-유효성	- 유효성 - 진단정확도: 민감도, 특이도, 예측도 등 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">중재 검사</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="3">비교 검사</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>총</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>총</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sn</th> <th>Sp</th> <th>TP</th> <th>TN</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> <th>Accra cy</th> <th>AUC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>											표준검사		총			표준검사		총			D+	D-			D+	D-	중재 검사	T+				비교 검사	T+				T-				T-				총				총				Sn	Sp	TP	TN	FP	FN	LR+	LR-	Accra cy	AUC										
		표준검사		총			표준검사		총																																																																
		D+	D-				D+	D-																																																																	
중재 검사	T+				비교 검사	T+																																																																			
	T-					T-																																																																			
	총					총																																																																			
Sn	Sp	TP	TN	FP	FN	LR+	LR-	Accra cy	AUC																																																																
결론																																																																									
비고	참고사항 등																																																																								

* 제 1저자 기준

6. 최종 선택문헌

연번	서지정보
국내문헌	
1	박선아, 김종현, 김형준, 김태은, 김윤정, 이동현, et al. 알츠하이머병 뇌척수액 생물표지자 다기관 연구를 위한 예비연구. Dementia and Neurocognitive Disorders. 2013;12(1):1-8.
국외문헌	
1	Agnello L, Piccoli T, Vidali M, Cuffaro L, Lo Sasso B, Iacolino G, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers measured by chemiluminescent enzyme immunoassay for Alzheimer disease diagnosis. Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation. 2020;80(4):313-7.
2	Baldeiras, I., I. Santana, M.H. Garrucho, R. Pascoal, R. Lemos, B. Santiago, et al. CSF biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease in a routine clinical setting – The first Portuguese study. Sinapse, 2012. 12(2): p. 14-22.
3	Bayart JL, Hanseeuw B, Ivanoiu A, van Pesch V. Analytical and clinical performances of the automated Lumipulse cerebrospinal fluid Aβ42 and T-Tau assays for Alzheimer's disease diagnosis. Journal of Neurology. 2019;266(9):2304-11.
4	Bergau N, Maul S, Rujescu D, Simm A, Navarrete Santos A. Reduction of glycolysis intermediate concentrations in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. Frontiers in Neuroscience. 2019;13 (AUG) (no pagination)(871).
5	Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, Lewczuk P, Trenkwalder C, Brechlin P, et al. CSF diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Journal of Neural Transmission. 2006;113(11):1771-8.
6	Chiasserini D, Biscetti L, Farotti L, Eusebi P, Salvadori N, Lisetti V, et al. Performance Evaluation of an Automated ELISA System for Alzheimer's Disease Detection in Clinical Routine. Journal of Alzheimer's Disease. 2016;54(1):55-67.
7	Chiasserini D, Parnetti L, Andreasson U, Zetterberg H, Giannandrea D, Calabresi P, et al. CSF levels of heart fatty acid binding protein are altered during early phases of Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2010;22(4):1281-8.
8	De Vos A, Struyfs H, Jacobs D, Fransen E, Klewansky T, De Roeck E, et al. The Cerebrospinal Fluid Neurogranin/BACE1 Ratio is a Potential Correlate of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2016;53(4):1523-38.
9	Dhiman K, Gupta VB, Villemagne VL, Eratne D, Graham PL, Fowler C, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light concentration predicts brain atrophy and cognition in Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. 2020;12(1):e12005.
10	Diaz-Lucena D, Escaramis G, Villar-Pique A, Hermann P, Schmitz M, Varges D, et al. A new tetra-plex fluorimetric assay for the quantification of cerebrospinal fluid beta-amyloid42, total-tau, phospho-tau and alpha-synuclein in the differential diagnosis of neurodegenerative dementia. Journal of Neurology. 2020;267(9):2567-81.
11	Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser PJ, Mattsson N, Zetterberg H et al. The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? Alzheimers Dement. 2014;10(6):713-23.e2.
12	Dumurgier J, Gabelle A, Vercruysse O, Bombois S, Laplanche JL, Peoc'h K, et al. Exacerbated CSF abnormalities in younger patients with Alzheimer's disease. Neurobiology of Disease. 2013;54:486-91.
13	Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A, Vercruysse O, Bombois S, Laplanche JL, et al. Cerebrospinal fluid amyloid-β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. Alzheimers Res Ther. 2015;7(1):30.
14	Dumurgier J, Vercruysse O, Paquet C, Bombois S, Chaulet C, Laplanche JL, et al. Intersite variability of CSF Alzheimer's disease biomarkers in clinical setting. Alzheimer's and Dementia. 2013;9(4):406-13.
15	Faull M, Ching SYL, Jarmolowicz AI, Beilby J, Panegyres PK. Comparison of two methods for the analysis of CSF Aβeta and tau in the diagnosis of Alzheimer's disease. American Journal of

연번	서지정보
	Neurodegenerative Diseases. 2014;3(3):143-51.
16	Forlenza OV, Radanovic M, Talib LL, Aprahamian I, Diniz BS, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia. <i>Alzheimers Dement (Amst)</i> . 2015 3;1(4):455-63.
17	Fortea J, Carmona-Iragui M, Benejam B, Fernandez S, Videla L, Barroeta I, et al. Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. <i>Lancet Neurology</i> . 2018;17(10):860-9.
18	Frolich L, Peters O, Lewczuk P, Gruber O, Teipel SJ, Gertz HJ, et al. Incremental value of biomarker combinations to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. <i>Alzheimer's Research and Therapy</i> . 2017;9 (1) (no pagination)(84).
19	Gao CM, Yam AY, Wang X, Magdangal E, Salisbury C, Peretz D, et al. Abeta40 oligomers identified as a potential biomarker for the diagnosis of Alzheimer's disease. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2010;5(12):e15725.
20	Garcia-Ayllon MS, Monge-Argiles JA, Monge-Garcia V, Navarrete F, Cortes-Gomez MA, Sanchez-Paya J, et al. Measurement of CSF alpha-synuclein improves early differential diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. <i>Journal of Neurochemistry</i> . 2019;150(2):218-30.
21	Hall S, Ohrfelt A, Constantinescu R, Andreasson U, Surova Y, Bostrom F, et al. Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders. <i>Archives of Neurology</i> . 2012;69(11):1445-52.
22	Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, Andreasen N, Wiltfang J, Otto M, et al. Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. <i>Molecular Psychiatry</i> . 2004;9(7):705-10.
23	Herukka SK, Hallikainen M, Soininen H, Pirttila T. CSF Abeta42 and tau or phosphorylated tau and prediction of progressive mild cognitive impairment. <i>Neurology</i> . 2005;64(7):1294-7.
24	Herukka SK, Pennanen C, Soininen H, Pirttila T. CSF Abeta42, tau and phosphorylated tau correlate with medial temporal lobe atrophy. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> . 2008;14(1):51-7.
25	Hu Y, Hosseini A, Kauwe JSK, Gross J, Cairns NJ, Goate AM, et al. Identification and validation of novel CSF biomarkers for early stages of Alzheimer's disease. <i>Proteomics - Clinical Applications</i> . 2007;1(11):1373-84.
26	Ibach B, Binder H, Dragon M, Poljansky S, Haen E, Schmitz E, et al. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid in Alzheimer patients, disease controls and an age-matched random sample. <i>Neurobiology of aging</i> . 2006;27(9):1202-11.
27	Irwin DJ, McMillan CT, Toledo JB, Arnold SE, Shaw LM, Wang LS, et al. Comparison of cerebrospinal fluid levels of tau and Abeta 1-42 in Alzheimer disease and frontotemporal degeneration using 2 analytical platforms. <i>Archives of Neurology</i> . 2012;69(8):1018-25.
28	Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, Palmqvist S, Vanderstichele H, Lindberg O, et al. CSF Abeta42/Abeta40 and Abeta42/Abeta38 ratios: Better diagnostic markers of Alzheimer disease. <i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i> . 2016;3(3):154-65.
29	Johansson P, Mattsson N, Hansson O, Wallin A, Johansson JO, Andreasson U, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: diagnostic performance in a homogeneous mono-center population. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> . 2011;24(3):537-46.
30	Jongbloed W, Kester MI, Van Der Flier WM, Veerhuis R, Scheltens P, Blankenstein MA, et al. Discriminatory and predictive capabilities of enzyme-linked immunosorbent assay and multiplex platforms in a longitudinal Alzheimer's disease study. <i>Alzheimer's and Dementia</i> . 2013;9(3):276-83.
31	Jung NY, Kim ES, Kim HS, Jeon S, Lee MJ, Pak K, et al. Comparison of Diagnostic Performances between Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Amyloid PET in a Clinical Setting. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> . 2020;74(2):473-90.
32	Kandimalla RJ, Prabhakar S, Binukumar BK, Wani WY, Gupta N, Sharma DR, et al. Apo-Eepsilon4 allele in conjunction with Abeta42 and tau in CSF: biomarker for Alzheimer's disease. <i>Current Alzheimer Research</i> . 2011;8(2):187-96.
33	Kapaki E, Liappas I, Paraskevas GP, Theotoka I, Rabavilas A. The diagnostic value of tau protein, beta-amyloid (1-42) and their ratio for the discrimination of alcohol-related cognitive disorders from Alzheimer's disease in the early stages. <i>International Journal of Geriatric Psychiatry</i> . 2005;20(8):722-9.
34	Kapaki E, Paraskevas GP, Papageorgiou SG, Bonakis A, Kalfakis N, Zalonis I, et al. Diagnostic

연번	서지정보
	value of CSF biomarker profile in frontotemporal lobar degeneration. <i>Alzheimer Disease & Associated Disorders</i> . 2008;22(1):47-53.
35	Kapaki E, Paraskevas GP, Theotoka I, Liappas I. Neurochemical profile of elderly alcoholic patients with cognitive decline compared with patients with other dementias. <i>International Journal on Disability and Human Development</i> . 2007;6(2):215-23.
36	Kapaki EN, Paraskevas GP, Tzerakis NG, Sfagos C, Seretis A, Kararizou E, et al. Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau181 and beta-amyloid1-42 in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a discrimination from Alzheimer's disease. <i>European Journal of Neurology</i> . 2007;14(2):168-73.
37	Karch A, Llorens F, Schmitz M, Arora AS, Zafar S, Lange P, et al. Stratification by Genetic and Demographic Characteristics Improves Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Rapidly Progressive Dementia. <i>J Alzheimers Dis</i> . 2016;54(4):1385-93.
38	Koopman K, Le Bastard N, Martin JJ, Nagels G, De Deyn PP, Engelborghs S. Improved discrimination of autopsy-confirmed Alzheimer's disease (AD) from non-AD dementias using CSF P-tau(181P). <i>Neurochemistry International</i> . 2009;55(4):214-8.
39	Lauridsen C, Sando SB, Moller I, Berge G, Pomary PK, Grontvedt GR, et al. Cerebrospinal fluid Abeta43 is reduced in early-onset compared to late-onset Alzheimer's disease, but has similar diagnostic accuracy to Abeta42. <i>Frontiers in Aging Neuroscience</i> . 2017;9 (JUN) (no pagination)(210).
40	Le Bastard N, Coart E, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Martin JJ, Engelborghs S. Comparison of two analytical platforms for the clinical qualification of Alzheimer's disease biomarkers in pathologically-confirmed dementia. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> . 2013;33(1):117-31.
41	Lehmann S, Delaby C, Boursier G, Catteau C, Ginestet N, Tiers L, et al. Relevance of Aβ42/40 Ratio for Detection of Alzheimer Disease Pathology in Clinical Routine: The PLMR Scale. <i>Frontiers in aging neuroscience</i> . 2018;10:138.
42	Lehmann S, Dumurgier J, Schraen S, Wallon D, Blanc F, Magnin E, et al. A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles. <i>Alzheimers Res Ther</i> . 2014;6(3):38.
43	Leitao MJ, Silva-Spinola A, Santana I, Olmedo V, Nadal A, Le Bastard N, et al. Clinical validation of the Lumipulse G cerebrospinal fluid assays for routine diagnosis of Alzheimer's disease. <i>Alzheimer's Research and Therapy</i> . 2019;11 (1) (no pagination)(91).
44	Leuzy A, Carter SF, Chiotis K, Almkvist O, Wall A, Nordberg A. Concordance and diagnostic accuracy of [11C]PIB PET and cerebrospinal fluid biomarkers in a sample of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> . 2015;45(4):1077-88.
45	Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, Maler JM, Henkel AW, Henkel MK, et al. Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Abeta42, Abeta42/Abeta40 ratio and total tau. <i>Neurobiology of Aging</i> . 2004;25(3):273-81.
46	Lewczuk P, Leleental N, Spitzer P, Maler JM, Kornhuber J. Amyloid-beta 42/40 cerebrospinal fluid concentration ratio in the diagnostics of Alzheimer's disease: validation of two novel assays. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> . 2015;43(1):183-91.
47	Lim HJ, Park JE, Kim BC, Choi SM, Song MK, Cho SH, et al. Comparison of Two Analytical Platforms in Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Classification of Alzheimer's Disease Spectrum with Amyloid PET Imaging. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> . 2020;75(3):949-58.
48	Llorens F, Kruse N, Schmitz M, Shafiq M, da Cunha JE, Gotzman N, et al. Quantification of CSF biomarkers using an electrochemiluminescence-based detection system in the differential diagnosis of AD and sCJD. <i>Journal of Neurology</i> . 2015;262(10):2305-11.
49	Ma QL, Galasko DR, Ringman JM, Vinters HV, Edland SD, Pomakian J, et al. Reduction of SorLA/LR11, a sorting protein limiting beta-amyloid production, in Alzheimer disease cerebrospinal fluid. <i>Archives of Neurology</i> . 2009;66(4):448-57.
50	Mattsson N, Insel PS, Landau S, Jagust W, Donohue M, Shaw LM, et al. Diagnostic accuracy of CSF Ab42 and florbetapir PET for Alzheimer's disease. <i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i> . 2014;1(8):534-43.
51	Mazzeo, S., R. Santangelo, M.P. Bernasconi, G. Cecchetti, A. Fiorino, P. Pinto, et al. Combining Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Neuropsychological Assessment: A Simple and Cost-Effective Algorithm to Predict the Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Dementia. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> , 2016. 54(4): p. 1495-1508.
52	Mo Y, Stromswold J, Wilson K, Holder D, Sur C, Laterza O, et al. A multinational study

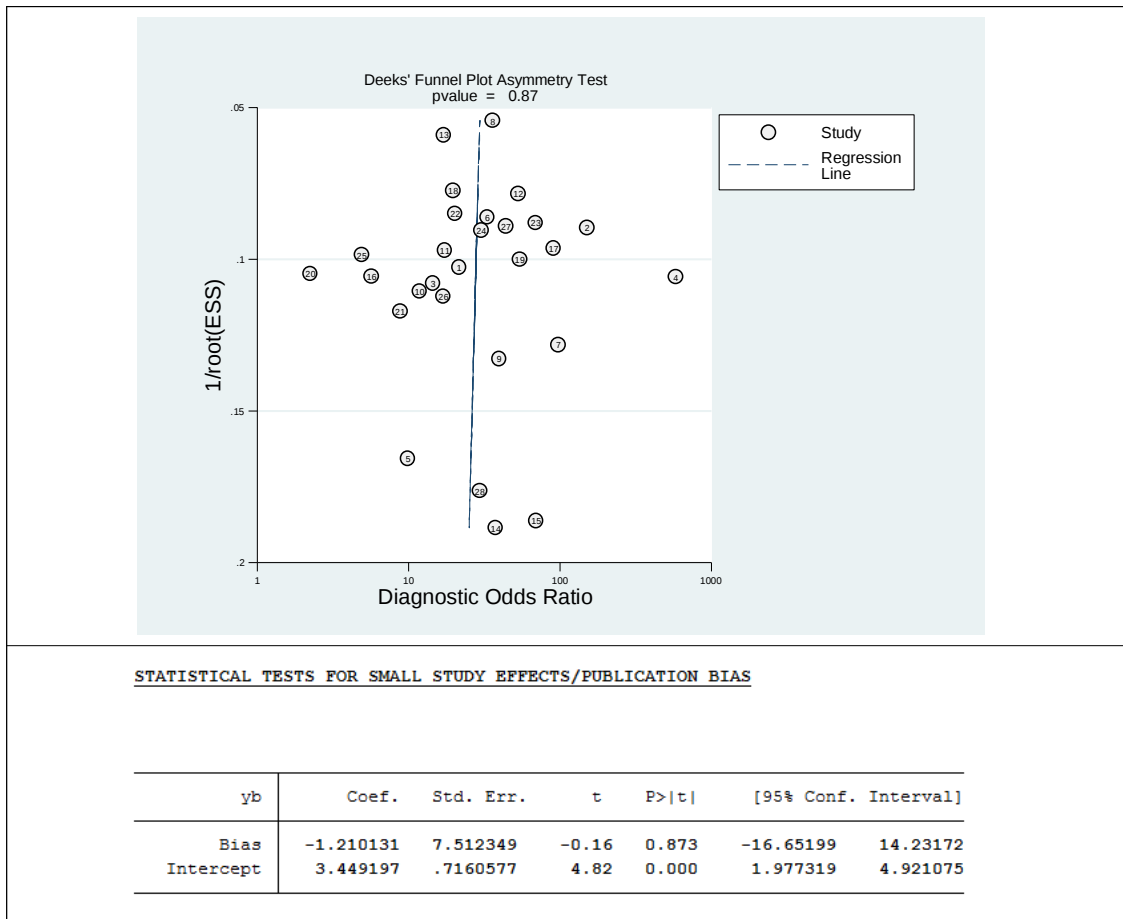
연번	서지정보
	distinguishing Alzheimer's and healthy patients using cerebrospinal fluid tau/Abeta42 cutoff with concordance to amyloid positron emission tomography imaging. <i>Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring</i> . 2017;6:201-9.
53	Molinuevo JL, Gispert JD, Dubois B, Heneka MT, Lleó A, Engelborghs S, et al. The AD-CSF-index discriminates Alzheimer's disease patients from healthy controls: a validation study. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> . 2013;36(1):67-77.
54	Mulder C, Verwey NA, van der Flier WM, Bouwman FH, Kok A, van Elk EJ, et al. Amyloid-beta(1-42), total tau, and phosphorylated tau as cerebrospinal fluid biomarkers for the diagnosis of Alzheimer disease. <i>Clinical Chemistry</i> . 2010;56(2):248-53.
55	Nielsen HM, Minthon L, Londos E, Blennow K, Miranda E, Perez J, et al. Plasma and CSF serpins in Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. <i>Neurology</i> . 2007;69(16):1569-79.
56	Olsson A, Vanderstichele H, Andreasen N, De Meyer G, Wallin A, Holmberg B, et al. Simultaneous measurement of beta-amyloid(1-42), total tau, and phosphorylated tau (Thr181) in cerebrospinal fluid by the xMAP technology. <i>Clinical Chemistry</i> . 2005;51(2):336-45.
57	Oudart JB, Djerada Z, Nonnonhou V, Badr S, Bertholon LA, Dammak A, et al. Incremental Value of CSF Biomarkers in Clinically Diagnosed AD and Non-AD Dementia. <i>Frontiers in Neurology</i> . 2020;11 (no pagination)(560).
58	Paciotti S, Sepe FN, Eusebi P, Farotti L, Cataldi S, Gatticchi L, et al. Diagnostic performance of a fully automated chemiluminescent enzyme immunoassay for Alzheimer's disease diagnosis. <i>Clinica Chimica Acta</i> . 2019;494:74-8.
59	Palmqvist S, Zetterberg H, Mattsson N, Johansson P, Alzheimer's Disease Neuroimaging I, Minthon L, et al. Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. <i>Neurology</i> . 2015;85(14):1240-9.
60	Papaliagkas VT, Anogianakis G, Tsolaki MN, Koliakos G, Kimiskidis VK. Combination of P300 and CSF beta-amyloid(1-42) assays may provide a potential tool in the early diagnosis of Alzheimer's disease. <i>Current Alzheimer Research</i> . 2010;7(4):295-9.
61	Paraskevas GP, Kapaki E, Papageorgiou SG, Kalfakis N, Andreadou E, Zalonis I, et al. CSF biomarker profile and diagnostic value in vascular dementia. <i>European Journal of Neurology</i> . 2009;16(2):205-11.
62	Park JE, Choi KY, Kim BC, Choi SM, Song MK, Lee JJ, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Prodromal Alzheimer's Disease in Amnesic Mild Cognitive Impairment. <i>Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra</i> . 2019;9(1):100-13.
63	Park SA, Chae WS, Kim HJ, Shin HS, Kim S, Im JY, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer Disease in South Korea. <i>Alzheimer Disease & Associated Disorders</i> . 2017;31(1):13-8.
64	Parnetti L, Lanari A, Silvestrelli G, Saggese E, Reboldi P. Diagnosing prodromal Alzheimer's disease: role of CSF biochemical markers. <i>Mechanisms of Ageing & Development</i> . 2006;127(2):129-32.
65	Paterson RW, Slattery CF, Poole T, Nicholas JM, Magdalinou NK, Toombs J, et al. Cerebrospinal fluid in the differential diagnosis of Alzheimer's disease: Clinical utility of an extended panel of biomarkers in a specialist cognitive clinic. <i>Alzheimer's Research and Therapy</i> . 2018;10 (1) (no pagination)(32).
66	Prestia A, Caroli A, Herholz K, Reiman E, Chen K, Jagust WJ, et al. Diagnostic accuracy of markers for prodromal Alzheimer's disease in independent clinical series. <i>Alzheimer's and Dementia</i> . 2013;9(6):677-86.
67	Reijn TS, Rikkert MO, van Geel WJ, de Jong D, Verbeek MM. Diagnostic accuracy of ELISA and xMAP technology for analysis of amyloid beta(42) and tau proteins. <i>Clinical Chemistry</i> . 2007;53(5):859-65.
68	Rizzi L, Missiaggia L, Roriz-Cruz M. CSF Aβ1-42, but not p-Tau181, Predicted Progression from Amnesic MCI to Alzheimer's Disease Dementia. <i>NeuroMolecular Medicine</i> . 2018;20(4):491-7.
69	Roher AE, Maarouf CL, Sue LI, Hu Y, Wilson J, Beach TG. Proteomics-derived cerebrospinal fluid markers of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. <i>Biomarkers</i> . 2009;14(7):493-501.
70	Schoonenboom NS, Mulder C, Van Kamp GJ, Mehta SP, Scheltens P, Blankenstein MA, et al. Amyloid beta 38, 40, and 42 species in cerebrospinal fluid: More of the same? <i>Annals of Neurology</i> . 2005;58(1):139-42.
71	Schoonenboom NS, Pijnenburg YA, Mulder C, Rosso SM, Van Elk EJ, Van Kamp GJ, et al. Amyloid beta(1-42) and phosphorylated tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease.

연번	서지정보
	Neurology. 2004;62(9):1580-4.
72	Seeburger JL, Holder DJ, Combrinck M, Joachim C, Laterza O, Tanen M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers distinguish postmortem-confirmed Alzheimer's disease from other dementias and healthy controls in the OPTIMA cohort. Journal of Alzheimer's Disease. 2015;44(2):525-39.
73	Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. Annals of Neurology. 2009;65(4):403-13.
74	Shi M, Tang L, Toledo JB, Ghingina C, Wang H, Aro P, et al. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein contributes to the differential diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia. 2018;14(8):1052-62.
75	Shim KH, Kang MJ, Suh JW, Pyun JM, Ryoo N, Park YH, et al. CSF total tau/alpha-synuclein ratio improved the diagnostic performance for Alzheimer's disease as an indicator of tau phosphorylation. Alzheimer's Research and Therapy. 2020;12 (1) (no pagination)(83).
76	Slaets S, Le Bastard N, Martin JJ, Slegers K, Van Broeckhoven C, De Deyn PP, et al. Cerebrospinal fluid Abeta1-40 improves differential dementia diagnosis in patients with intermediate P-tau181P levels. Journal of Alzheimer's Disease. 2013;36(4):759-67.
77	Slemmon JR, Shapiro A, Mercken M, Streffer J, Romano G, Andreasen N, et al. Impact of cerebrospinal fluid matrix on the detection of Alzheimer's disease with Abeta42 and influence of disease on the total-Abeta42/Abeta40 ratio. Journal of Neurochemistry. 2015;135(5):1049-58.
78	Smach MA, Charfeddine B, Lammouchi T, Harrabi I, Ben Othman L, Dridi H, et al. CSF beta-amyloid 1-42 and tau in Tunisian patients with Alzheimer's disease: The effect of APOE epsilon4 allele. Neuroscience Letters. 2008;440(2):145-9.
79	Spallazzi M, Barocco F, Michelini G, Immovilli P, Taga A, Morelli N, et al. CSF biomarkers and amyloid PET: concordance and diagnostic accuracy in a MCI cohort. Acta Neurologica Belgica. 2019;119(3):445-52.
80	Stefani A, Bernardini S, Panella M, Pierantozzi M, Nuccetelli M, Koch G, et al. AD with subcortical white matter lesions and vascular dementia: CSF markers for differential diagnosis. Journal of the Neurological Sciences. 2005;237(1-2):83-8.
81	Struyfs H, Niemantsverdriet E, Goossens J, Fransen E, Martin JJ, De Deyn PP, et al. Cerebrospinal Fluid P-Tau181P: Biomarker for Improved Differential Dementia Diagnosis. Frontiers in neurology [electronic resource]. 2015;6:138.
82	Teuber-Hanselmann S, Rekowski J, Vogelgsang J, von Arnim C, Reetz K, Stang A, et al. CSF and blood Kallikrein-8: a promising early biomarker for Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2020;91(1):40-8.
83	Thaweeponsomboon J, Senanarong V, Pongvarin N, Chakorn T, Siwasariyanon N, Washirutmangkur L, et al. Assessment of cerebrospinal fluid (CSF) beta-amyloid (1-42), phosphorylated tau (ptau-181) and total Tau protein in patients with Alzheimer's disease (AD) and other dementia at Siriraj Hospital, Thailand. Journal of the Medical Association of Thailand. 2011;94 Suppl 1:S77-83.
84	Tijms BM, Willems EAJ, Zwan MD, Mulder SD, Visser PJ, van Berckel BNM, et al. Unbiased Approach to Counteract Upward Drift in Cerebrospinal Fluid Amyloid-beta 1-42 Analysis Results. Clinical Chemistry. 2018;64(3):576-85.
85	Vanderstichele H, De Vreese K, Blennow K, Andreasen N, Sindic C, Ivanioiu A, et al. Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU181P assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Clinical Chemistry & Laboratory Medicine. 2006;44(12):1472-80.
86	Verbeek MM, Kremer BP, Rikkert MO, Van Domburg PH, Skehan ME, Greenberg SM. Cerebrospinal fluid amyloid beta(40) is decreased in cerebral amyloid angiopathy. Annals of Neurology. 2009;66(2):245-9.
87	Vos SJ, van Rossum IA, Verhey F, Knol DL, Soininen H, Wahlund LO, et al. Prediction of Alzheimer disease in subjects with amnesic and nonamnesic MCI. Neurology. 2013;80(12):1124-32.
88	Wang LS, Leung YY, Chang SK, Leight S, Knapik-Czajka M, Baek Y, et al. Comparison of xMAP and ELISA assays for detecting cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2012;31(2):439-45.
89	Wang MJ, Yi S, Han JY, Park SY, Jang JW, Chun IK, et al. Analysis of Cerebrospinal Fluid and [11C]PIB PET Biomarkers for Alzheimer's Disease with Updated Protocols. Journal of Alzheimer's

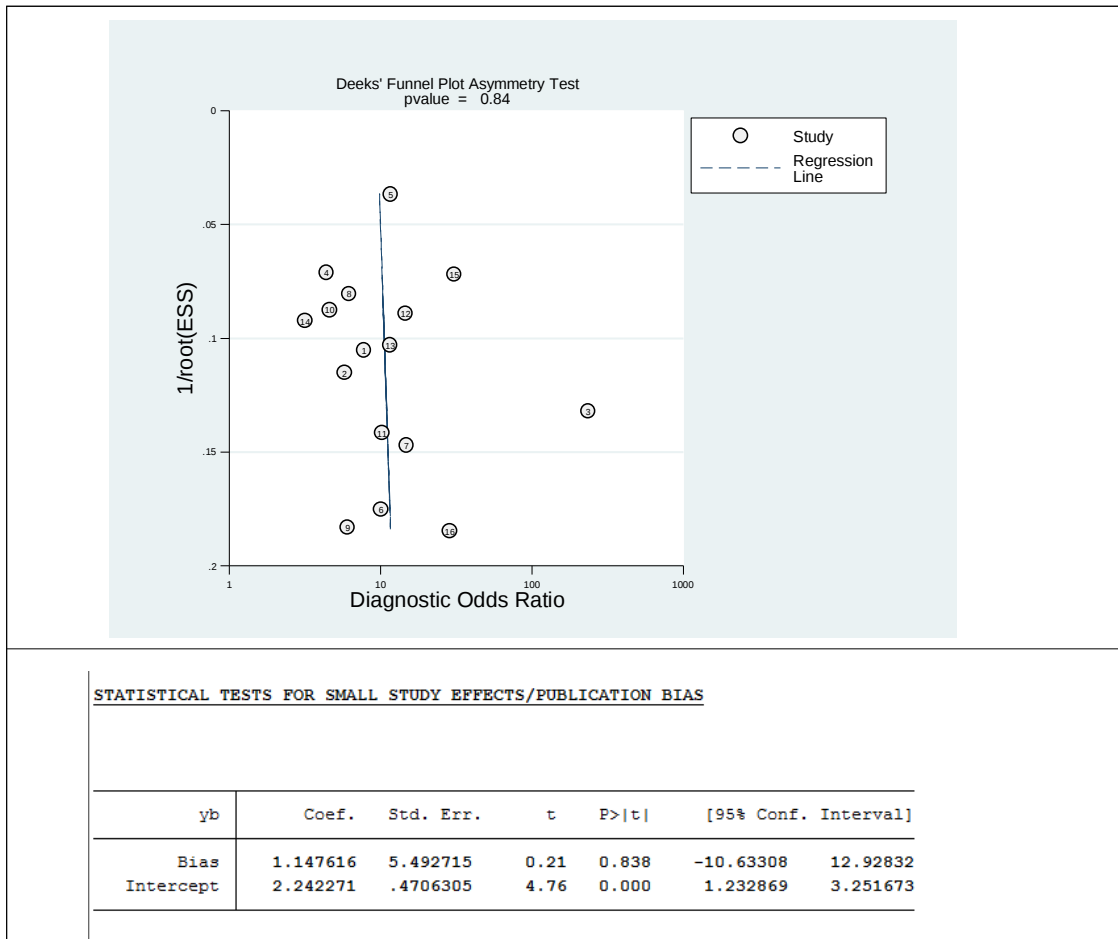
연번	서지정보
	Disease. 2016;52(4):1403-13.
90	Welge V, Fiege O, Lewczuk P, Mollenhauer B, Esselmann H, Klafki HW, et al. Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease. Journal of Neural Transmission. 2009;116(2):203-12.

7. 출판비뿔림위험 평가결과

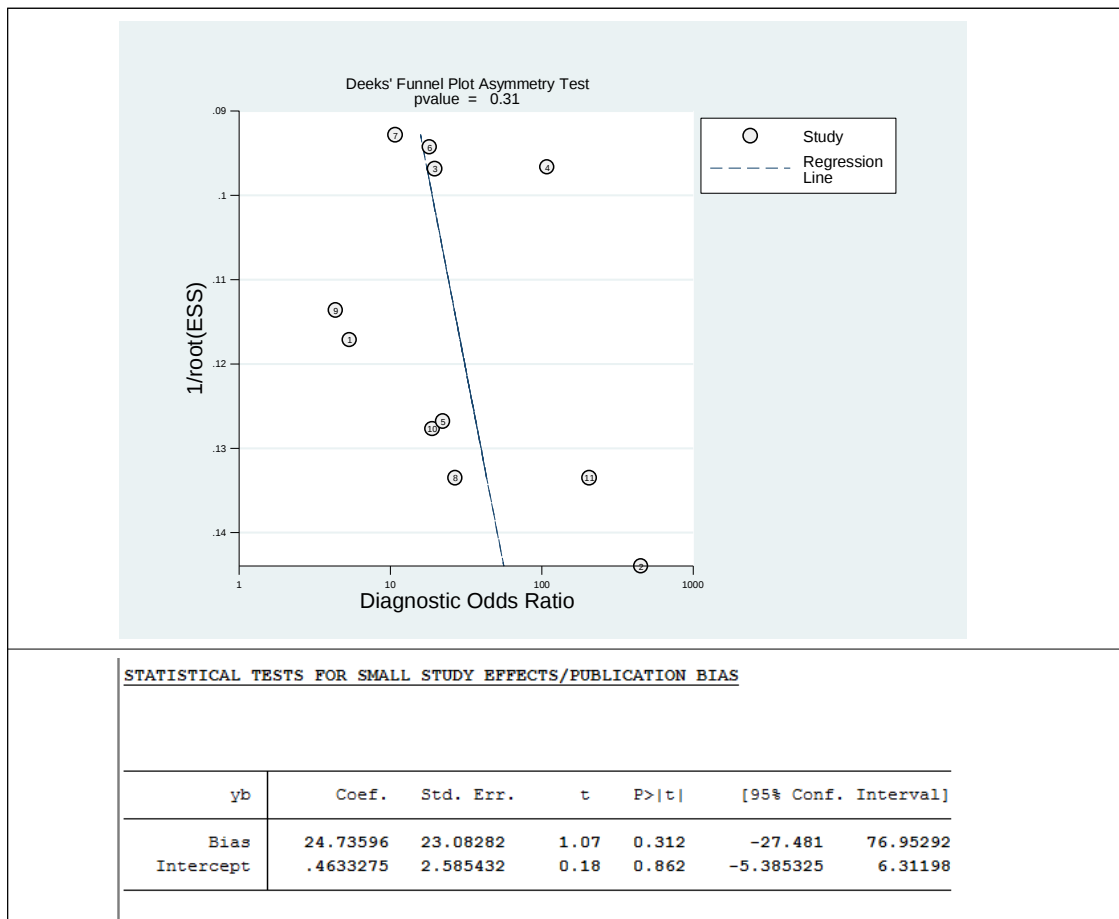
7.1 알츠하이머 치매 환자와 건강대조군 비교



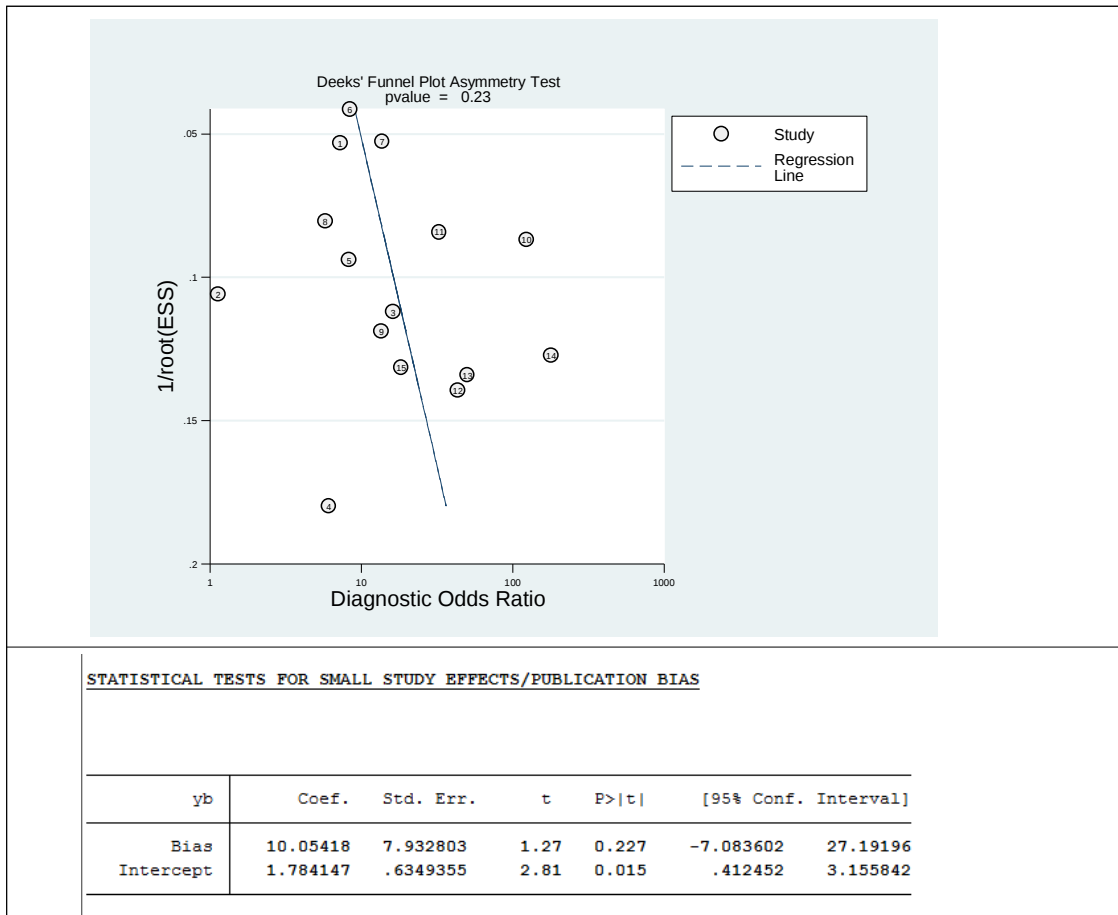
7.2 알츠하이머 치매 환자와 다른 원인의 치매환자 비교



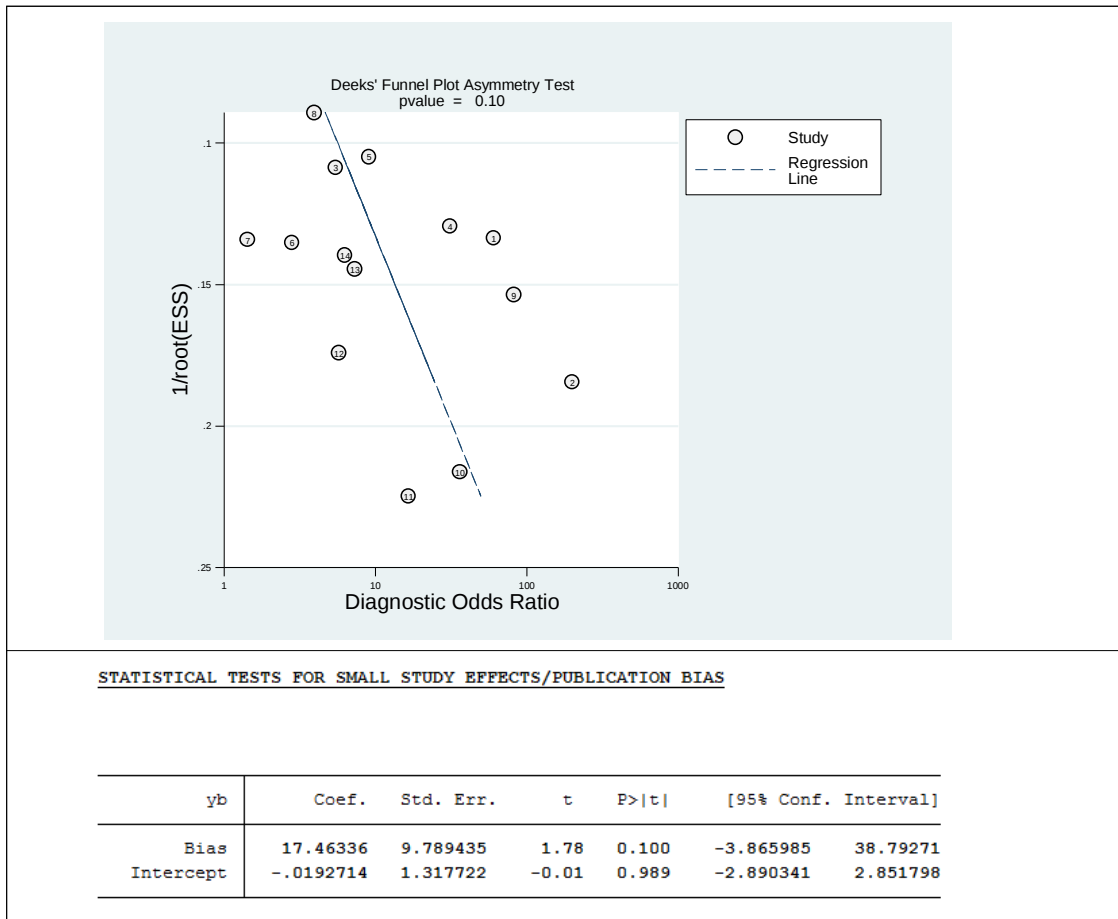
7.3 알츠하이머 치매 환자와 다른 신경학적 질환환자와 비교



7.4 알츠하이머 치매 환자와 여러 질환 혼합된 환자와 비교



7.5 MCI 환자 중 알츠하이머 치매로 진행된 환자와 sMCI 환자와 비교



8. 임계값 관련

비교그룹	검사방법	연구별 임계값, pg/mL		
		평균 ± 표준편차	범위	중앙값
AD vs HC	ELISA	491.17 ± 122.53	150-663	494
preAD, proAD, EAD vs HC	ELISA	790.63 ± 40.71	751.94-833	783.24
MCI-AD vs HC	ELISA	474.75 ± 65.60	173-660.5	500
AD vs HC	FLI	328.55 ± 139.45	157-551	357.1
preAD, proAD, EAD vs HC	FLI	400.84 ± 8.40	393.35-409.92	
AD vs OD	ELISA	485.88 ± 44.71	385.31-550	493
AD vs OD	FLI	274.49 ± 114.49	156-416	262.97
AD vs OND	ELISA	584 ± 92.87	452-741	550
AD vs mixed	ELISA	582.13 ± 130.35	368-834	550
MCI-AD, EAD vs mixed	ELISA	504 ± 60.96	450-600	485.5

AD, Alzheimer's disease dementia; EAD, early onset Alzheimer's disease; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assays; FLI, fluorimetric immunoassay; HC, healthy control; MCI, mild cognitive impairment; MCI-AD, MCI 환자 중 추적관찰 후 AD로 진행된 환자; mixed, 여러질환이 혼합된 환자; OD, other dementia; OND, other neurological disorder; preAD, preclinical AD; proAD, prodromal AD

발행일 2021. 11. 30.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-827-3