

루푸스 신염 환자에서 초기 치료요법 간 비교효과 연구

루푸스 신염 환자에서 초기 치료요법 간 비교효과 연구

2016. 12. 31.

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB 16-018-1)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과 보고서로 한국보건의료연구원 연구심의위원회의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연구진

연구책임자

성윤경 한양대학교 의과대학 류마티스내과 교수

유수연 한국보건의료연구원 보건의료연구근거본부 부연구위원

참여연구원

윤보영 인제대학교 의과대학 내과 교수

이연아 경희대학교 의과대학 내과 교수

전찬홍 순천향대학교 의과대학 내과 교수

김담 한양대학교 의과대학 류마티스내과 교수

설아람 한국보건의료연구원 보건의료연구근거본부 연구위원

박찬미 한국보건의료연구원 보건의료연구근거본부 부연구위원

조송희 한국보건의료연구원 보건의료연구근거본부 주임연구원

양장미 한국보건의료연구원 보건의료연구근거본부 연구원

유은정 한국보건의료연구원 보건의료연구근거본부 연구원

차 례

요약문	i
Executive Summary	v
I. 서론	1
1. 연구배경	1
2. 연구의 필요성	2
3. 연구 목적	2
II. 루푸스신염의 치료	3
1. 임상진료지침	3
2. 루푸스신염 치료의 경제성	7
III. 루푸스신염 규모	15
1. 선행연구	15
2. 연구방법	18
3. 연구결과	22
4. 소결	29
IV. 치료제간 유효성 및 안전성 비교	30
1. 선행연구	30
2. 연구방법	34
3. 연구결과	43
4. 소결	84
V. 고찰 및 결론	87
1. 연구결과 고찰 및 결론	87
2. 연구의 제한점	89
VI. 참고문헌	90
VII. 부록	95
1. 체계적 문헌고찰 선행연구 요약	95
2. 기존의 체계적 문헌고찰 검색을 위한 검색전략	101
3. 선정 체계적 문헌고찰의 자료추출 내용	104
4. 추가된 무작위배정 임상시험연구 검색전략	107
5. 배제문헌 목록 및 배제사유	110

표 차례

표 2-1. 루푸스신염 임상진료지침	3
표 2-2. 루푸스신염 Class III/IV형의 유도요법	5
표 2-3. 보험급여 중인 CYC와 MMF 치료제 비교	7
표 2-4. 경제성평가 선행문헌 요약	10
표 3-1. 국내 루푸스(SLE) 연도별/성별 유병률	16
표 3-2. 건강보험 청구자료 내역	18
표 3-3. 루푸스 산정특례 기준	20
표 3-4. 조직검사 관련 행위코드	22
표 3-5. 연도별 루푸스 유병자 수	24
표 3-6. 연도별 루푸스 유병률	25
표 3-7. 연도별 루푸스신염 신환자 수	27
표 3-8. 연도별 루푸스신염 발생률	28
표 4-1. 체계적 문헌고찰 선행연구 고찰	32
표 4-2. 체계적 문헌고찰 핵심질문	34
표 4-3. PICOTS-SD	34
표 4-4. 국외 검색원(기존의 체계적 문헌고찰 문헌 검색)	36
표 4-5. 국내 검색원(기존의 체계적 문헌고찰 문헌 검색)	36
표 4-6. 체계적 문헌고찰 문헌 선택·배제 기준	37
표 4-7. AMSTAR 체크리스트	38
표 4-8. 주요 검색원(추가된 무작위배정 비교임상시험 연구 검색) ..	38
표 4-9. 무작위배정 비교임상시험 연구 선택·배제 기준	39
표 4-10. Cochrane Risk of Bias(RoB) 평가 항목	40
표 4-11. 무작위배정 비교임상시험 연구 자료추출 주요 내용	41
표 4-12. 하위그룹 분석 고려 변수	42
표 4-13. 선정된 체계적 문헌고찰의 특징	44
표 4-14. 선택문헌 개요	46

표 4-15. 선택문헌의 연구대상자 특성	47
표 4-16. 선택문헌의 중재법 및 비교중재법 관련 세부내용	51
표 4-17. 선택문헌의 인종 및 지역 분류	54
표 4-18. 비돌림 위험에 대한 평가결과 요약	56
표 4-19. 완전관해율을 보고한 문헌 세부결과	59
표 4-20. 부분관해율을 보고한 문헌 세부결과	59
표 4-21. 관해까지 소요시간을 보고한 문헌 세부결과	60
표 4-22. 말기신부전 발생률을 보고한 문헌 세부결과	61
표 4-23. 혈청 크레아티닌 수준을 보고한 문헌 세부결과	62
표 4-24. 혈청 알부민 수준을 보고한 문헌 세부결과	63
표 4-25. 신장 생존율을 보고한 문헌 세부결과	64
표 4-26. 단백뇨 수준을 보고한 문헌 세부결과	65
표 4-27. 월경 장애 발생률을 보고한 문헌 세부결과	66
표 4-28. 사망률을 보고한 문헌 세부결과	67
표 4-29. 생존율을 보고한 문헌 세부결과	68
표 4-30. 주요 감염률을 보고한 문헌 세부결과	69
표 4-31. 대상포진바이러스 감염률을 보고한 문헌 세부결과	70
표 4-32. 탈모 발생률을 보고한 문헌 세부결과	71
표 4-33. 백혈구감소증 발생률을 보고한 문헌 세부결과	72
표 4-34. 위장관 장애 발생률을 보고한 문헌 세부결과	73
표 4-35. (MMF-CYC) 메타분석 결과 요약	75
표 4-36. [MMF vs. CYC] 하위군 분석 결과: 완전 관해율	77
표 4-37. [MMF vs. CYC] 하위군 분석 결과: 부분 관해율	78
표 4-38. [MMF vs. CYC] 하위군 분석 결과: 월경 장애 발생률	78
표 4-39. [MMF vs. CYC] 하위군 분석 결과: 탈모	80
표 4-40. [MMF vs. CYC] 하위군 분석 결과: 상부 위장관 발생률	81
표 4-41. [MMF vs. CYC] 하위군 분석 결과: 하부 위장관 발생률	82
표 4-42. (고용량 CYC-저용량 CYC) 메타분석 결과 요약	83

그림 차례

그림 1-1. 연구수행 체계	2
그림 2-1. 루푸스신염 Class III/IV형의 유도치료 요법	4
그림 3-1. 루푸스 환자정의 알고리즘 비교	17
그림 3-2. 루푸스신염 환자 정의에 포함된 진단 및 처치코드	17
그림 3-3. 루푸스신염 환자 정의	21
그림 3-4. 루푸스 환자선정 흐름도	23
그림 3-5. 2015년도 연령별 루푸스 유병률	23
그림 3-6. 2015년도 루푸스신염 발생률	26
그림 4-1. 체계적 문헌고찰 문헌 선정 흐름도	43
그림 4-2. 무작위배정 비교임상시험 연구 문헌 선정 흐름도	45
그림 4-3. 비뿔림의 위험 그래프	57
그림 4-4. 비뿔림의 위험 요약표	57
그림 4-5. 완전관해율(6개월)에 대한 forest plot	59
그림 4-6. 부분관해율(6개월)에 대한 forest plot	60
그림 4-7. 말기신부전 발생률에 대한 forest plot	61
그림 4-8. 혈청 크레아티닌 수준(6개월)에 대한 forest plot	62
그림 4-9. 혈청 알부민 수준(6개월)에 대한 forest plot	63
그림 4-10. 단백뇨 수준(6개월)에 대한 forest plot	65
그림 4-11. 월경 장애 발생률(6개월)에 대한 forest plot	67
그림 4-12. 사망률(6개월)에 대한 forest plot	67
그림 4-13. 주요 감염률(6개월)에 대한 forest plot	69
그림 4-14. 대상포진바이러스 감염률(6개월)에 대한 forest plot	70
그림 4-15. 탈모 발생률(6개월)에 대한 forest plot	71
그림 4-16. 백혈구감소증 발생률(6개월)에 대한 forest plot	72
그림 4-17. 위장관 장애 발생률(6개월)에 대한 forest plot	74
그림 4-18. [MMF vs. CYC] 완전 관해율 forest plot	77

그림 4-19. [MMF vs. CYC] 부분 관해울 forest plot	78
그림 4-20. [MMF vs. CYC] 월경 장애 발생률 forest plot	79
그림 4-21. [MMF vs. CYC] 탈모 forest plot	80
그림 4-22. [MMF vs. CYC] 상부 위장관 발생률 forest plot ...	81
그림 4-23. [MMF vs. CYC] 하부 위장관 발생률 forest plot ...	82

요 약 문

□ 연구배경 및 목적

전신홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus, 이하 ‘루푸스’)는 병적인 자가 항체와 면역복합체에 의해 조직과 세포가 파괴되어 전신에 걸쳐 다양한 임상증상을 나타내는 대표적인 자가면역 질환이다. 루푸스 환자의 예후 중 가장 중요한 증상으로 신장 침범 여부를 들 수 있는데 루푸스 환자의 약 60%가 신염으로 이환된다고 알려져 있으며, 특히 아시아에서 신장 침범률이 비교적 높게 나타난다. 루푸스신염 Class III/IV형의 초기치료제로는 면역억제제인 Cyclophosphamide(이하 ‘CYC’) 정맥주사 요법 또는 Mycophenolate mofetil(이하 ‘MMF’) 경구투여요법이 가장 널리 사용되고 있다.

그러나 강력한 면역억제제인 CYC의 경우 심각한 유해반응을 야기할 수 있으며, 누적사용량이 증가할수록 조기 폐경이나 불임과 같은 생식선 독성(gonadal toxicity)이 나타날 확률이 높아지는 문제점이 있다. 이에 반해 MMF는 CYC에 상응하는 치료효과를 보이면서 유해반응 발생은 적은 것으로 알려져 있으며, 특히 생식선 독성이 없어 가임기 여성에게 보다 안전하게 사용할 수 있다. 또한 루푸스신염의 관해 유도 및 유지 치료로써 MMF는 CYC와 대등한 효과를 갖는다고 알려져 있으나, 아시아인을 포함하여 비교분석한 연구결과는 거의 없는 실정으로 치료 효과의 인종 간 차이가 존재할 수 있다.

이에 루푸스신염 치료에서 약제 간 유효성과 안전성에 대한 근거를 우선적으로 확인함으로써 급여결정의 타당성을 확립할 필요가 있다. 따라서 본 연구에서는 한국인 루푸스신염 환자에서 CYC 정맥주사요법(고용량/저용량)과 MMF 경구투여요법 간 비교효과를 통해 약물사용에 대한 합리적 근거를 제시하고자 한다.

□ 연구방법

루푸스신염 초기치료의 임상적 유효성과 안전성을 비교하기 위해, 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통해서 최신의 근거를 종합하였고, 건강보험심사평가원의 건강보험데이터베이스를 분석하여 국내 루푸스 환자 및 신염 발생을 파악하였다.

□ 연구결과

1. 루푸스신염 규모

루푸스 및 루푸스신염의 국내 발생 현황을 파악하기 위하여 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 이용하였다. 루푸스 환자는 선행문헌 및 임상전문가의 자문을 통해 2011년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 주상병 및 9개 부상병에 전신홍반성루푸스(ICD-10: M32.X) 진단명을 포함하고 있으며 동시에 산정특례 코드(V136)로 1회 이상 의료이용을 한 수진자로 정의하였다. 또한 루푸스 환자 중 신장조직검사 및 노검사를 받은 경우를 루푸스신염 환자로 분류하였다. 신장조직검사의 경우 루푸스신염 진단 시 시행하게 되므로 해당 정의를 충족하는 루푸스신염 환자는 루푸스신염 의료이용 시작연도의 신환자로 간주하였다.

분석결과 루푸스의 연도별 유병자수는 2011년 기준 14,375명에서 2015년 18,185명으로 연평균 6.1%씩 증가하였으며, 루푸스 유병률은 20대와 40대에서 10만 명 당 57명으로 가장 높게 나타났다. 루푸스신염의 신환자 발생률 역시 매년 지속적으로 증가하는 추세를 보였으며, 2015년의 경우 409명으로 2011년에 비해 약 56% 증가하였다. 2015년 기준 루푸스 유병환자 중 루푸스신염의 발생률은 연간 약 2%이며, 10대에서 4.6%로 가장 높게 나타났다.

2. 치료제간 유효성 및 안전성 비교

CYC 정맥주사요법과 MMF 경구투여요법 간 비교, 저용량 CYC 정맥주사요법과 고용량 CYC 정맥주사요법 간 유효성 및 안전성을 확인하기 위해 본 연구의 핵심질문에 맞는 기존의 체계적 문헌고찰을 검색한 후, AMSTAR 도구로 평가하여 활용 여부를 결정하였다. 선정된 체계적 문헌고찰 문헌을 바탕으로 추가된 무작위배정 비교임상시험 연구를 검토하였다. 추가 문헌검색은 국외 데이터베이스와 수기검색을 병행하여 시행하였다. 최종 선택문헌들의 비뚤림 위험 평가는 Cochrane RoB 도구를 사용하였으며, 가능할 경우 임상 결과변수에 대한 메타분석을 수행하였고, 양적합성을 수행할 수 없는 경우 질적으로 기술하였다. 유효성 지표로는 관해율(일차 지표), 말기신부전 발생률, 혈청 크레아티닌 수준, 단백뇨 수준 등을 선정하였고, 안전성 지표로는 월경 장애 발생률(일차 지표), 사망률, 주요 감염률, 대상포진바이러스 감염률, 탈모 발생률, 백혈구감소증 발생률, 상·

하부 위장관 장애 발생률 등을 선정하였다.

CYC 정맥주사요법과 MMF 경구투여요법 간 비교를 위해 최종 8편의 무작위배정 비교임상시험 연구가 선택되었으며, 선택문헌을 대상으로 메타분석을 시행하였다. 모든 유효성 지표에 대한 메타분석 결과, 두 요법 간 차이가 유의하지 않았다. 또한 대부분의 안전성 지표에 대한 메타분석 결과에서도 두 요법 간 차이가 유의하지 않았는데, 그 중 이차 지표인 탈모 발생률 및 상·하부 위장관 장애 발생률에서 두 군 간 유의한 차이가 존재했다. 고용량 CYC 정맥주사요법과 저용량 CYC 정맥주사요법의 비교를 위해 선정된 무작위배정 비교임상시험 연구는 3편이었다. 메타분석 결과, 두 요법 간 모든 유효성 지표에서 두 군 간 유의한 차이가 없었으나, 일차 안전성 지표인 난소부전의 발생률은 저용량 CYC군이 고용량 CYC군보다 유의하게 낮아 안전성 측면에서는 저용량 CYC군이 더 우수한 것으로 보고되었다.

MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 간 비교에서, 연구국가(아시아 단독, 아시아를 포함한 다국가, 아시아 외)를 토대로 한 하위군 분석을 추가로 수행하였다. 그 결과, 주요 효과(완전 관해율, 부분 관해율) 및 안전성 지표(월경 장애 발생률)에 있어서 하위군 간 분석결과에 차이를 보이지 않았다. 선택된 문헌에서 인종과 지역에 대한 정보가 충분하지 않았고, 다국가 연구에 비하여 일부 국가 연구의 대상자 수가 적어 결론을 도출하기에 한계가 있었다.

□ 결론 및 정책적 제언

기존의 체계적 문헌고찰 연구(Henderson 등, 2013; Liu 등, 2012; Lee 등, 2015)에서는, CYC 정맥주사요법과 MMF 경구투여요법 간 유효성 지표에 있어서 유의한 차이가 없다는 비교적 일관된 결과를 보였으나 안전성 지표에서는 서로 다른 결과를 보이고 있었다. 특히, 무월경 발생, 탈모 및 백혈구 감소증, 말기신장질환 및 사망 등의 안전성 지표는 문헌에 따라 유의한 차이의 결과나 정도가 달랐다. 본 연구에서는 현존하는 모든 근거를 기반으로 루푸스신염의 유도요법 치료제 간 비교효과 결과를 제시하였다는 데에 의미가 있다. 또한 MMF 경구투여요법이 유효성과 안전성 측면에서 CYC 정맥주사요법과 유의한 차이가 없다는 본 연구의 결과는, 올해 7월에 시행된 MMF의 급여기준 확대 정책에도 정당성을 부여할 수 있다.

중증질환 보장성 강화를 위한 정부의 노력으로 과거에 비하여 건강보험 보장성이 개선되고 있다. 하지만 심뇌혈관질환 및 암환자 등 유병률이 높은 질환에 대한 사회적 관심

에 비하여 루푸스와 같은 희귀난치성 질환에 대한 관심은 저조하다는 지적이 있어왔다. 이러한 상황에서 국내 환자의 역학 자료 및 의료이용 현황을 파악하고 치료제의 효과를 분석하는 등의 기초연구를 수행하는 것은 보건의료 의사결정의 중요한 자료로 활용이 가능하다.

그리고 선행연구 간 연구결과의 불일치를 감안하면 앞으로 본 연구에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과를 기초로 하여, MMF 급여확대가 건강보험재정에 미치는 영향, 국내 자료를 이용한 치료제 간 비교효과 연구 등의 후속 연구가 필요하다고 보인다.

주요어 작성:

루푸스, 루푸스신염, Cyclophosphamide, Mycophenolate mofetil

Executive Summary

Background and Objectives

Systemic lupus erythematosus (SLE; hereinafter referred to as “lupus”) is a typical autoimmune disease that exhibits various clinical symptoms throughout the body as pathological autoantibodies and immunocomplexes destroy tissues and cells. One of the most critical symptoms of lupus is associated with the kidneys. Approximately 60% of patients with lupus develop lupus nephritis and show a relatively higher renal invasion rate, particularly in Asia. Cyclophosphamide (CYC) intravenous (IV) therapy or the oral administration of mycophenolate mofetil (MMF), which are both immunosuppressants, are the most widely used therapies for the initial treatment of Class III/IV lupus nephritis.

However, a strong immunosuppressant such as CYC might result in severe toxic reactions; furthermore, an increase in the cumulative usage may raise the probability of gonadal toxicities such as early menopause or infertility. In contrast, MMF is known to cause less harmful reactions while offering an equivalent therapeutic effect to CYC; in particular, as it has no gonadal toxicity, it can be safely used by women of childbearing age. In addition, although it is known that MMF was comparable with CYC for the induction of remission and maintenance treatment of lupus nephritis, there are few comparative studies that include Asian patients; therefore, racial differences in the therapeutic effects may exist.

Therefore, it is necessary to establish the validity of reimbursement decisions by the identification, as a priority, of the basis of efficacy and safety of drugs used in the treatment of lupus nephritis. Accordingly, in this study, the therapeutic effects of CYC IV therapy (high dose/low dose) and that of the oral administration of MMF in patients with lupus nephritis has been compared in order to propose reasonable evidence for their use.

□ Methods

To compare the clinical efficacy and safety of the initial treatment of lupus nephritis, a systematic literature review and meta-analyses were conducted to synthesize the latest evidence. Additionally, analysis of the national health insurance database from the Health Insurance Review and Assessment Service was performed to determine the incidence of lupus and lupus nephritis in South Korea.

□ Results

1. The prevalence and incidence of lupus nephritis

To determine the current prevalence and incidence of lupus and lupus nephritis in South Korea, the insurance claim data from the Health Insurance Review and Assessment Service were used. In this study, patients with lupus were defined based on a previous literature review and consultations with clinical specialists. The examinees included those whose diagnosis included SLE (ICD-10: M32.X) in the primary diagnosis or the nine secondary diagnoses, and who had also used medical services once or more under the special estimate case code (V136) between January 1, 2011 and December 31, 2015. Furthermore, patients with lupus who had received a kidney biopsy or a urine test were categorized as patients with lupus nephritis. As a kidney biopsy is performed during the diagnosis of lupus nephritis, patients with lupus nephritis who satisfied the above definition were considered to be new patients in the year in which the treatment of lupus nephritis was commenced.

The results of the analysis showed that the prevalence of lupus had increased at an average rate of 6.1% per year from 14,375 in 2011 to 18,185 in 2015. The most common age groups of patients with lupus nephritis were

20s and 40s (57 patients per 100,000). The incidence rate of new patients with lupus nephritis has shown continuous growth with 409 patients in 2015, which was an increase of approximately 56% from 2011. As of 2015, the incident rate of lupus nephritis among the existing patients with lupus was approximately 2% per year, with the highest rate (4.6%) found in teenagers.

2. Comparison of effectiveness and safety among treatments

To compare the CYC and the oral administration of MMF, and also to verify the effectiveness and safety of the low and high doses of CYC IV therapy, a systematic literature review of the key research questions was conducted, and the results from the review were evaluated by AMSTAR for applicability. Randomized clinical control trials, which were added based on the literature selected from the systematic literature review, were examined. International databases and manual searches were both used for the additional literature searches. The Cochrane Risk of Bias (RoB) tool was used to assess the risk of bias in the final selection of literature. If possible, a meta-analysis on the clinical outcome variables was performed, and if quantitative synthesis could not be performed, qualitative descriptions were given. Remission rate, incidence of end-stage renal failure, serum creatinine level, and albuminuria level were selected as indices for clinical outcomes, and mortality rate, incidence of menstrual disorders, rate of major infections, infection rate of the herpes zoster virus, and incidence of hair loss, leukopenia, and gastrointestinal disorders were selected as safety indices.

For the comparison between the CYC IV therapy and the oral administration of MMF, a total of eight randomized clinical control trials were selected, which were included in the meta-analysis. In terms of clinical effectiveness, there was no significant difference between the two treatments. In addition, the meta-analysis results of the safety indices showed no significant difference between the two treatments, except in the incidence of hair loss and that of gastrointestinal disorders. Three randomized clinical

control trials were selected for the comparison between the high and low dose CYC IV therapies. The meta-analysis results showed that while there were no significant differences in clinical outcomes, including the remission rate, between the two treatments, the low dose CYC group showed a significantly lower incidence rate of ovarian failure than the high dose CYC group did; thus, it was reported that the low dose CYC was more effective.

Subgroup analyses were conducted based on countries (Asian countries only, various countries including Asian countries, non-Asian countries). In terms of the primary outcomes (complete remission, partial remission, menstrual disorders), there was no statistical difference between CYC IV therapies and MMF. Since only a few studies provided the information on ethnicity and region, along with a small number of participants, the results need to be interpreted with caution.

□ Conclusions and Recommendations

Previous systematic literature reviews (Henderson et al., 2013; Liu et al., 2012; Lee et al., 2015) have shown, with relative consistency, that there were no significant differences in the clinical indices between the CYC intravenous therapy and the oral administration of MMF, but different results have been reported in terms of safety. Particularly, incidence of amenorrhea, hair loss, leukopenia, end-stage renal failure, and mortality have indicated varying results or degrees of significance in the literature. This study is significant as it presented the results for the comparative effects of induction therapies on lupus nephritis based on all existing evidence. Furthermore, the results of this study that there were no significant differences in clinical effectiveness and safety between the oral administration of MMF and the CYC IV therapy may justify the policy of the expansion of the MMF reimbursement criteria that was enacted in July this year.

Following the effort made by the government to enhance the benefits for

severe diseases, improvements in health insurance benefits have occurred. However, compared with the social interest in diseases with high prevalence rates, such as cardio-cerebrovascular diseases and cancer, less attention has been paid to rare and intractable diseases such as lupus. In these situations, basic research into the identification of the epidemiological data and the current situation on the medical usage of domestic patients and analysis of the efficacy of drugs will produce key data that can be used for the decision-making process in health care.

Moreover, after consideration of the inconsistencies in the research results of previous studies, it is believed that, based on the systematic review analysis conducted in this study, further research is required to examine the budget impact analysis of MMF reimbursement and the comparative effectiveness between treatments.

Keywords:

Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, Cyclophosphamide, Mycophenolate mofetil

I

서론

1. 연구 배경

전신홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus, 이하 ‘루푸스’)는 병적인 자가 항체와 면역복합체에 의해 조직과 세포가 파괴되어 전신에 걸쳐 다양한 임상증상을 나타내는 대표적인 자가면역 질환이다. 원인으로는 유전적으로 감수성이 높은 유전자를 가진 환자에서 환경적인 요인이 동반될 때 자가항체와 면역복합체가 만들어지면서 발병하며, 매우 다양한 임상증상과 경과를 보인다. 국내 유병률은 2010년 기준 인구 10만 명 당 26.5명으로 전국에 약 13,000명의 치료 중인 환자가 있는 것으로 알려져 있다.

루푸스 환자의 예후 중 가장 중요한 증상으로 신장 침범 여부를 들 수 있는데 루푸스 환자의 약 60%가 신염으로 이환된다고 알려져 있으며, 특히 아시아에서 신장 침범률이 비교적 높게 나타난다. 루푸스신염은 6가지 조직아형으로 구분되며, 그 중 예후가 가장 좋지 않은 Class III/IV형의 경우 강력한 면역억제 치료가 필수적이다. 루푸스신염 Class III/IV형의 초기 치료제로는 Cyclophosphamide(이하 ‘CYC’) 정맥주사 또는 Mycophenolate mofetil(이하 ‘MMF’) 경구투여요법이 가장 널리 사용되고 있으며, CYC는 투여용량과 투여주기에 따라 미국 National Institute of Health(NIH) 프로토콜(또는 고용량 요법)과 유럽 프로토콜(또는 저용량 요법)로 구분된다.

그러나 강력한 면역억제 및 고용량의 스테로이드 치료는 감염과 같은 유해반응을 야기할 수 있으며, 특히 CYC의 경우 출혈성 방광염, 조기폐경과 같은 성선독성 등이 심각한 부작용으로 알려져 있다. 이에 반해 MMF는 CYC에 상응하는 치료효과를 보이면서 유해반응 및 성선독성이 적을 수 있다고 보고되고 있다. 또한 흑인이나 히스패닉에서는 CYC보다 MMF의 효과가 우월하다고 발표된 바 있으며, 백인에서 저용량 CYC가 고용량 CYC와 비열등 효과를 보였다. 이렇듯 루푸스신염에 대한 치료의 효과에 인종 간 차이가 존재한다고 보고되고 있으나, 아시아인을 포함하여 비교분석한 경우는 발견하기 어렵다.

2. 연구 필요성

루푸스신염의 기존 약물치료법인 CYC 정맥주사 요법은 약제의 속성상 출혈성 방광염, 또는 조기폐경이나 불임을 유발할 가능성이 높은 것으로 알려져 있다. 이는 대부분의 환자가 가임기 여성인 점에 비추어 볼 때 개인적, 사회적 손실이 큰 유해 반응으로 볼 수 있다. 반면 MMF는 CYC에 상응하는 좋은 치료 반응을 보이거나 치명적인 유해반응은 적은 것으로 보고되고 있다. 그러나 기존의 무작위임상시험연구들은 주로 유럽 또는 미국의 백인에 기반하고 있으므로 아시아 인종 특히 국내 환자에 대한 근거가 부족한 상황이다. 따라서 이러한 상황을 고려하여 인종 간 효과 차이를 확인함으로써 국내에서의 임상 효과에 대한 간접적인 근거로 활용이 가능하다.

3. 연구 목적

본 연구의 목적은 루푸스신염 환자에서 CYC 요법(고용량/저용량)과 MMF 경구투여 요법 간 비교효과를 통해 약물사용에 대한 합리적 근거를 제시하는 것이다. 이를 위한 구체적인 연구내용은 다음과 같다.

첫째, 건강보험 청구자료를 통해 의료이용을 하고 있는 국내 루푸스신염 환자의 규모를 파악한다.

둘째, 체계적 문헌고찰을 통해 루푸스신염 초기치료요법(MMF 요법과 CYC 요법, 고용량 CYC와 저용량 CYC)간 유효성 및 안전성을 비교한다.

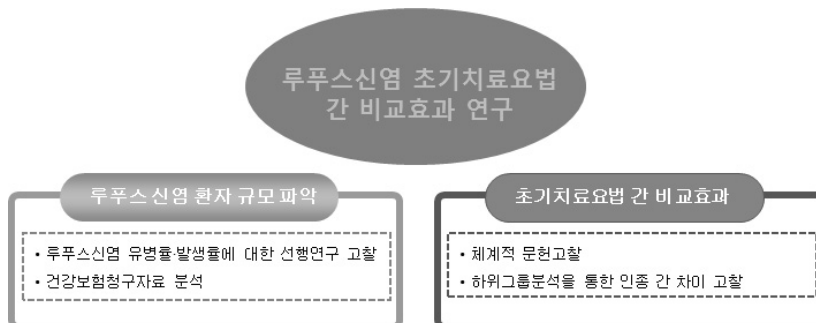


그림 2-1. 연구수행 체계

II

루푸스신염의 치료

1. 임상진료지침

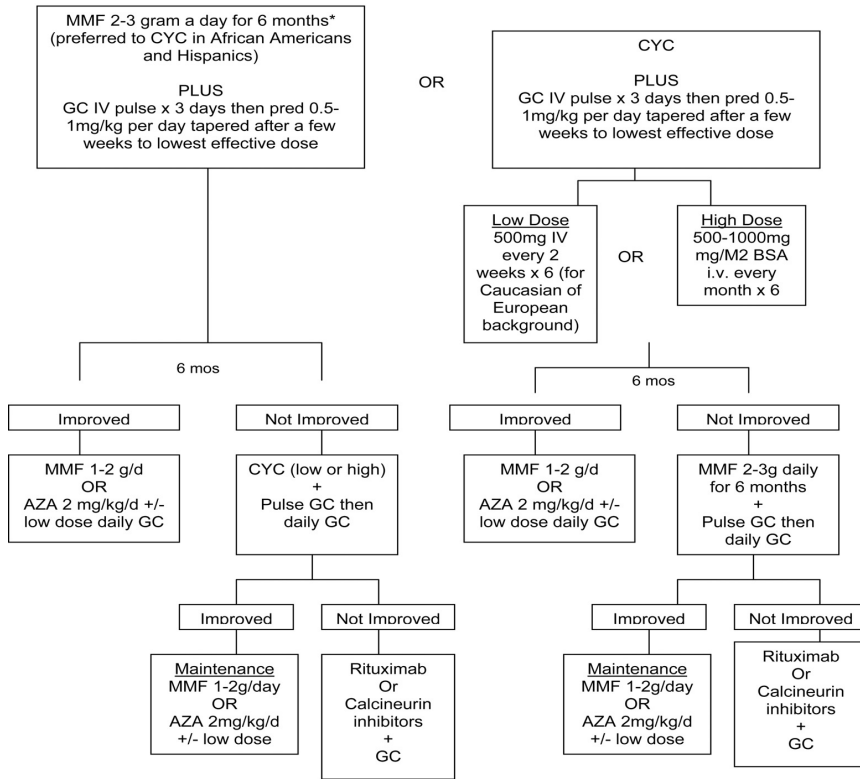
지금까지 루푸스신염의 치료는 코르티코스테로이드(corticosteroids) 단독 치료에서 면역억제제 혹은 다른 지지요법이 추가되는 것으로 점차 확대되어 왔다. 치료법이 다양해지면서 루푸스신염 치료에 관한 여러 임상시험이 시행되었고 이를 바탕으로 2012년 유럽(European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, EULAR/ERA-EDTA)과 미국(American College of Rheumatology, 이하 'ACR'), 그리고 국제신장학회(The international society of nephrology)에서 루푸스신염 임상지침이 포함된 사구체신염 임상지침가이드라인(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 이하 'KIDGO')을 발간하였다(표 2-1). 이들 임상진료지침에서 Class III/IV형 루푸스신염의 관해 유도 치료에서 고용량 Cyclophosphamide(이하 'CYC') 정맥주사요법(NIH요법) 또는 저용량 CYC 정맥주사요법(Euro-Lupus요법), CYC 경구투여요법, Mycophenolate mofetil(이하 'MMF') 요법을 공통적으로 기술하고 있다(그림 2-1).

표 2-1. 루푸스신염 임상진료지침

발간기관	발간일	지역	대상인구
EULAR/ERA-EDTA: The Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association	2012년 7월	유럽	소아 및 청소년, 성인
ACR: American College of Rheumatology	2012년 6월	미국	미국 내 성인
KIDGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes	2012년 5월	국제	소아 및 청소년, 성인

출처: Nephrol Dial Transplant 2016;31:904-913.

Induction Therapy: Class III / IV



*Recommended background for most patients is discussed in text, Section III.
*The Task Force Panel discussed their preference of MMF over CYC in patients who desire to preserve fertility

그림 2-3. 루푸스신염 Class III/IV형의 유도치료 요법

출처: Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:797-808.

루푸스신염 Class III/IV형의 치료는 초기에 집중적인 치료를 통하여 신장의 염증을 빠르게 감소시켜 관해를 유도한 다음 이를 유지시키는 것이 목적이다. 특히 관해 유도요법은 치료의 효과를 지속시키면서 독성을 감소시키는 방향으로 발전해왔는데 그 결과 CYC의 용량을 감소시키거나, CYC의 대안으로 MMF가 등장하여 기존 요법과 비교하는 임상시험이 계속되어 왔다.

임상진료지침에서 루푸스신염 Class III/IV형의 관해유도요법에 대해서는 MMF 요법과 CYC 요법의 효과가 동등하다고 말하고 있다. MMF의 경우 CYC만큼 장기간 추적 관찰

한 연구가 많지 않지만, MMF 3g을 매일 총 6개월 동안 복용하고 3년간 저용량 MMF을 유지요법으로 투여했을 때 임상적으로 좋은 결과를 나타낸다고 밝히고 있다. 이 임상시험은 중국인을 대상으로 한 것으로 경구용 CYC와 비교한 것이며 중증의 루푸스신염 환자는 제외된 것이다. 임상시험에 따르면 MMF는 백인, 아시아계 미국인, 아프리카계 미국인, 라틴/히스패닉계 미국인에게 모두 유사한 효과를 보인다. 또한 아시아계와 비아시아계를 비교할 때 저용량 MMF 요법이 고용량 MMF 요법과 유사한 결과를 보이고 있어 아시아계에는 3g이 아니라 2g을 처방할 수도 있다.

CYC 정맥주사요법의 경우 저용량과 고용량 정맥주사요법으로 분류되며 고용량의 경우 미국에서 행해진 임상시험을 바탕으로 하여 일명 “NIH 요법”으로 불리고, 반대로 저용량 CYC 정맥주사요법은 유럽지역에서 행해진 임상시험 결과를 바탕으로 하여 “Euro-Lupus CYC요법”으로 알려져 있다. 고용량 CYC 정맥주사요법이란 총 6개월 동안 매달 500-1000mg/m² 정맥투여한 후 유지요법으로 azathioprine(이하 ‘AZA’)이나 MMF를 경구 투여하는 것이다. 저용량 CYC 정맥주사요법이란 총 3개월 동안 2주마다 500mg을 6번 정맥투여 하고 이후 유지요법으로 AZA 혹은 MMF를 매일 경구 투여하는 요법이다. 제한된 전향적 연구에 따르면 두 요법 간의 효과와 독성은 거의 동등하며, 10년 간 추적관찰 한 연구결과 역시 저용량 CYC와 고용량 CYC 요법의 루푸스 급성악화(flare), 말기 신질환, 혈청크레아틴 두 배 이상 상승 발생 비율이 유사하다고 한다. 저용량 CYC 정맥주사요법에 관한 임상시험은 서유럽 혹은 남유럽의 인종적 배경을 가지고 있는 백인 환자로 제한되나, 일부 연구에서는 저용량 CYC 정맥주사요법에서 중증 감염과 백혈구 감소증이 더 낮은 빈도로 나타난다고 보고하였다. 또한 저용량과 고용량 CYC 정맥주사요법이 백인 외의 인종에서 비교된 연구는 없는 것으로 확인되었다(표 2-2).

표 2-2. 루푸스신염 Class III/IV형의 유도요법

종류	고용량 CYC 정맥주사요법 (NIH)	저용량 CYC 정맥주사요법 (Euro-Lupus)	MMF 요법
투여방법	-6개월 동안 매달 500-1000mg/M2 정맥주사 투여 -이후 증상이 개선될 경우 MMF를 하루 1-2g 복용 또는 AZA로 유지. 증상이 개선되지 않을 시에는 하루	-3개월 동안 2주마다 500mg씩 6회 정맥주사 투여 -이후 증상이 개선될 경우 MMF를 하루 1-2g 복용 또는 AZA로 유지. 증상이 개선되지 않을	-진단 후 6개월간 하루 2-3g 경구 복용, 증상 개 선 시 1-2g으로 용량을 줄여 복용하며 초기 용량으 로 증상이 개선되지 않을 시에는 CYC 투여 -CYC 투여로 증상의 개선

	2-3g 을 6개월간 복용하며, 위 요법으로 개선 시 용량을 하루 1-2g으로 낮추어 복용함	시에는 하루 2-3g 을 6개월간 복용하며, 위 요법으로 개선 시 용량을 하루 1-2g으로 낮추어 복용함	이 보일 경우에는 다시 MMF를 하루 1-2g 복용하는 것을 권고함
증식성 루푸스신염에서 무작위임상시험을 통해 입증된 효과	있음	있음	있음
중증의 증식성 루푸스신염에서 무작위임상시험을 통해 입증된 효과	있음	임상시험 하지 않음	임상시험 하지 않음
기타	-백인, 흑인, 히스패닉, 동양인에 효과적 -연령이 증가할수록 생식기능 장애 발생 위험이 있음	-백인에 효과적, 흑인, 히스패닉, 동양인에 임상시험 하지 않음	-백인, 흑인, 히스패닉, 동양인에 효과적 -장기간 임상연구가 없음 -태아의 돌연변이 발생위험이 있음

출처: Kidney Int Suppl 2012;2:139-274.

젊은 루푸스신염 환자의 치료에 있어 생식선 독성 문제는 주요 고려대상이다. ACR은 고용량 CYC 정맥주사요법의 누적 사용량이 증가할수록 남성과 여성 모두에게 영구적인 생식기능 장애를 야기할 수 있기 때문에 생식기능 보존을 원하는 환자에게는 CYC보다는 MMF 처방이 더 선호될 수 있다고 하였다. 고용량 CYC 정맥주사요법(500-1000mg/m²)을 6개월 동안 매달 한번 정맥투여 받은 후 18개월 동안 4번 추가 처방)을 처방받은 여성의 경우 연령에 따라 지속적인 무월경(amenorrhea)이 발생할 수 있는데, 한 연구에 따르면 25세 미만 여성의 25%, 30세 미만 여성의 27%, 31세 이상의 62%에서 무월경이 발생한다고 한다. 즉 고용량 CYC 정맥주사요법은 젊은 여성 루푸스신염 환자의 약 10%에서 발생하는 지속적인 불임상태와 관련이 있으며 연령이 높아질수록 그 비율이 높아진다고 ACR은 밝히고 있다. 하지만 ACR의 패널은 CYC를 처방받는 환자에게 생식기능 보존을 위해 호르몬제제인 루프론(leuprolide)을 사용하는 것에 대해 합의하지 못하였다.

한편, ACR에서는 MMF도 미국 식품의약국에서 기형유발물질로 분류하고 있기 때문에 의사는 환자에게 MMF를 처방하기 전에 임신여부를 확인해야 하며 임신을 시도하기 전 최소 6주간은 MMF를 처방해서는 안 된다고 하였다.

CYC 혹은 MMF 요법으로 인해 발생하는 생식기능 관련 부작용은 ACR에서는 여러

임상시험을 근거로 들어 설명하고 있으나 유럽의 가이드라인에서는 1개의 임상시험을 근거로 임신을 계획하고 있는 남성과 여성에게 CYC 용량을 줄일 것을 권고하고 있고, KIDGO에서는 관련 내용을 언급하고 있지 않다. 따라서 현재까지 가이드라인을 통해 생식기능 장애와 관련하여 CYC요법과 MMF요법 중 어느 것이 더 우위에 있는지는 확인할 수 없다.

2. 루푸스신염 치료의 경제성

2.1. 국내 보험급여 중인 치료제 개요

2017년 2월 약제급여목록 기준으로 루푸스신염 Class III/IV형의 유도치료 요법에 사용되는 건강보험 급여의약품(CYC와 MMF)은 CYC 제품 1개, MMF 캡슐제 7개(0.25g 6개, 0.5g 1개), 현탁용 주사제 1개가 있다. 의약품의 허가사항, 급여기준, 보험상한가 등은 <표 2-3>과 같다. 특히 MMF의 경우 기존에는 표준요법에 치료효과가 없거나 부작용이 심각한 경우 투여 시 보험급여가 인정되었으나 본 연구 수행기간 중인 2016년 7월 1일 이후 “WHO 분류 단계 III/IV로 확진된 경우에 투여 시 인정함.(관해 유도 및 관해 유지)”가 추가되어 사실상 CYC와 동등하게 초기치료에 사용할 수 있게 되었다.

유도치료 요법에서 CYC와 MMF의 주기 당 비용을 비교하였다. 여러 지침에서 유도치료 요법은 저용량 CYC 요법(3개월)을 제외하고 6개월간의 치료기간을 명시하고 있다. 아래 표에 제시한 바와 같이 각 요법 별 용법과 용량에 보험상한가를 적용하여 유도치료 요법 기간 당 비용을 산출하였다. MMF 요법(2g)은 저용량 CYC 요법보다 약 26배에서 39배 더 높고, 고용량 CYC 요법과 비교할 경우에는 MMF 요법(2g)이 약 12배에서 18배 더 높아 투여방법에 드는 기타 의료비용을 제외하고 의약품 비용만 보았을 경우 MMF 요법이 CYC 요법보다 더 고가인 것을 알 수 있다. 그러나 이는 단순히 치료제 비용만을 비교한 것으로 용법의 차이(MMF는 경구 투여하나 CYC는 대개 정맥주사로 기타 의료비용이 발생함)에 따른 의료비용을 따로 고려하여 분석할 필요가 있다.

표 2-3. 보험급여 중인 CYC와 MMF 치료제 비교

	cyclophosphamide	mycophenolate mofetil
제형	주사제	캡슐, 정제, 현탁용 분말
허가사항	1. 악성림프종 2. 다발성골수종 3. 백혈병 4. 신경모세포종 5. 난소암 6. 망막아종 7. 유방암	신장, 심장 또는 간장 이식 후 가능한 빨리 이 약 경우 투여를 시작
급여기준	1. 허가사항 및 「암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」 범위 내에서 투여 시 요양급여 함을 원칙으로 함. 2. 허가사항의 범위(효능·효과 등)를 초과하여 아래와 같은 기준으로 투여한 경우에도 요양급여를 인정함. - 아 래 - 가. 전신성홍반성낭창(SLE)	1. 허가사항 범위 내에서 투여 시 요양급여 함을 원칙으로 함. 2. 허가사항 범위를 초과하여 아래와 같은 기준으로 투여한 경우에도 요양급여를 인정함. - 아 래 - 다. 루푸스신염: 1) 다. 루푸스신염: 1) 기존의 표준요법에 치료효과가 없거나 부작용이 심각한 경우(출혈성 방광염, 난소부전 등) 또는 WHO 분류 단계 III, IV로 확진된 경우에 투여시 인정함.(관해 유도 및 관해 유지) 2) 기존의 스테로이드와 면역억제제로 관해 유도를 한 후 표준적인 치료법에 따른 독성이 우려되는 환자에서 관해 유지 목적으로 동 약제를 투여 시 약값 전액을 환자가 부담토록 함.
보험상한가 (원) ¹⁾	5,654	882~996(0.25g, 캡슐) 1,317 (0.5g, 정제) 3,975~3,984 (1g, 현탁용 분말)
용법·용량	저용량 요법: 3개월 동안 2주마다 500mg씩 6회 고용량 요법: 6개월 동안 매달 500-1000mg/m ² 정주 투여	2~3g씩 1일 1회
유도요법 기간 당 비용(원)	36,347(저용량 요법, 3개월) 50,571~101,142(고용량 요법, 6개월)*	948,240~1,434,240(2g, 6개월) 1,422,360~2,151,360(3g, 6개월)

* CYC는 체표면적(BSA, Body Surface Area)에 따라 투여양이 결정되는데 비용계산을 위해 Mosteller formula(신장 160cm, 50kg 가정을 이용하였다²⁾).

1) 2017년 2월 약제급여목록기준

2) Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med. 1987;317(17):1098.

2.2. 선행연구 고찰

가) 경제성평가 선행연구 고찰

Wilson 등(2007)을 비롯하여 총 3편의 루푸스신염에 관한 경제성평가 논문이 검색되었다. Wilson 등(2007)은 루푸스신염 환자의 유도치료에서 MMF와 CYC 치료군의 6개월 동안의 비용효과성을 분석하였으며, Mohara 등(2014)은 초기에서 유지치료까지 확대하여 초기 치료로 CYC 혹은 MMF를 사용한 후 유지요법으로 CYC, AZA, MMF 등을 사용하였을 경우 평생의 비용효과성을 분석하였다. 다른 연구로는 Nee(2015) 등이 MMF와 AZA 유지요법 군의 평생 동안의 비용효과성을 분석한 보고가 있었다. 본 연구는 루푸스신염 환자의 초기치료에 대한 CYC와 MMF의 비용효과성을 보는 연구이기 때문에 Wilson 등(2007)의 논문을 주요 참고문헌으로 채택하였다(표 2-4).

Wilson 등(2007)은 루푸스신염 환자의 유도치료에서 CYC와 MMF 치료법 중 제한된 자원 하에서 어느 치료법이 가장 삶의 질을 개선시키는지 연구하였다. CYC의 경우 정맥주사로 투여되어 입원이 필요할 수 있고, 출혈성 방광염 예방을 위해 메스나(Mesna)를 처방받으며, 일부 환자의 경우 주요 부작용 중 하나인 난소부전을 예방하기 위해 고세렐린(Goserelin)을 추가적으로 투여받기도 한다. 한편 MMF는 경구 복용하는 약물로 입원이 필요 없고, 고세렐린이나 메스나의 추가처방이 없다. 이러한 입원 여부의 차이와 부작용 예방을 위해 추가되는 약품비 및 처방료 등이 두 군 간의 비용 차이가 발생하는 원인이 되었다. 한편 효과와 관련하여 Ginzler 등(2005)을 비롯한 총 3편의 연구에 의하면 MMF와 CYC의 완전관해(complete remission) 차이는 MMF에서 43.75%, CYC에서 20.59%로 나타났고, 각 군의 치료에 따른 질보정수명(quality adjusted life year, 이하 'QALY') 증가는 MMF군은 0.262, CYC군은 0.223이었다. 또한 치료에 따른 소요비용은 MMF가 1,388파운드, CYC가 2,994파운드로 MMF가 CYC에 비해 치료 효과가 우수한 동시에 비용도 저렴한 치료법으로 결론 내렸다.

그런데 Wilson 등(2007)의 연구를 본 연구의 주요 참고 연구결과로 적용하기에는 몇 가지 한계점이 있는데, 첫째 한 편의 체계적 문헌고찰 연구와 2004년의 코크란 연구를 이용한 점이다. 최신 임상연구가 추가된 Henderson 등(2012)의 코크란 연구에 따르면 루푸스신염 환자의 초기치료에서 CYC와 MMF의 효과 차이가 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났지만, Wilson 등(2007)의 연구에서 참고한 문헌에서는 두 치료제 간 효과 차이가 있다고 보았다. 또한 부작용 상태인 주요 감염에서도 CYC 치료군과 MMF 치료

군 간 차이가 있는 것으로 보고 경제성평가 모형에 이 건강상태를 반영하였으며, 이에 따른 효용은 건강상태의 효용값으로 1에서 비효용값을 뺀 결과(disutility)를 이용하였다. 하지만 Henderson 등(2012)의 체계적 문헌고찰 결과 주요감염의 차이는 없는 것으로 나타나 Wilson 등(2007) 연구의 CYC군과 MMF군 간 부작용의 차이가 과대 추정되었을 가능성이 있다. 이외에도 부분반응 건강상태를 경미한 감염 건강상태와 동일한 건강상태로, 활동질환 건강상태를 주요 감염 건강상태와 동일한 건강상태로 가정하여 각 건강상태 별 효용값을 ‘하버드 비용 효과 분석 등록(Havard Cost-Effectiveness Analysis Registry)’에서 추출하였는데 이러한 가정에 대한 정확한 근거가 제시되지 않았다.

표 2-4. 경제성평가 선행문헌 요약

저자	Wilson(2007)	Mohara(2014)	Nee(2015)
비교대상	초기 치료의 ① i.v.CVC ② MMF ③ 무치료군	초기 및 유지치료의 ① i.v. CYC → i.v. CYC ② i.v. CYC → AZA ③ i.v. CYC → MMF ④ MMF → 저용량 MMF	유지치료의 ① MMF ② AZA
분석기간	6개월	평생	평생
전이확률 자료원	체계적 문헌고찰, 코크란의 체계적 문헌고찰 결과	RCTs, 메타분석	코크란
비용추출 방법	미시적 계산	의료기록으로부터 추출	미시적 계산
비용 분류	약품비, 진료비, 감염치료비	의료비, 비의료비(교통비, 식비 등)	약품비, 진료비, 시간비용
효용 자료원	하버드 비용효과분석 등록	직접 EQ5D 측정	문헌
건강 상태	만성상태(활동질환, 완전반응, 부분 반응)와 급성상태(주요감염, 경미한 감염)	활동질환, 완전관해, 부분관해, 말기신부전, 사망, 주요감염	초기 3년: 관해 및 재발, 말기신부전, 사망 초기 3년 이후: 관해, 재발, 말기신부전, 사망
부작용	주요 감염(임원치료) 경미한 감염(대상포진, 1차 의료로 치료가능) => 건강상태 및 비용으로 고려함	1년 이내에 치료 될 것으로 가정함 => 건강상태 및 비용으로 고려함	주요 감염 고려 => 비용으로 고려함
환자군	특별한 분석 대상군(환자군) 정의가 없음	가상코호트, 평균 40세, 신환자	3년 동안 MMF나 AZA를 유지치료로 받은 20-40세 사이의 다양한 인종으로 구성된 가상코호트
효과 지표	QALY	QALY	QALY
모형	환자 수준 시뮬레이션 모형	마름 시뮬레이션 모형	마름 상태 전환 모형

대상국가 (기준연도)	영국(2005)	태국(2012)	미국(2013)
할인율	-	3%	3%
기타	활동질환과 주요감염을 동일한 건강 상태로, 부분 반응과 경미한 감염을 동일한 건강상태로 가정함	주요감염은 1년 이내에 치료되는 것을 가정함	초기비용과 효용을 고려하지 않음

나) 경제성평가 모형 결정을 위한 고찰

연구 대상인 CYC와 MMF의 각 치료군에 대한 비용효과 분석을 위해 각 군 간의 주요 임상적 차이를 살펴보았으나 Henderson 등(2012)의 코크란 리뷰에서 두 군 간에 임상효과에는 차이가 없고 난소부전과 탈모 등과 같은 일부 부작용만이 차이가 있는 것으로 밝혀졌다. 이 중 난소부전의 경우 조기폐경으로 이어지게 되면 여성의 삶의 질에 영향을 줄 가능성이 있기 때문에 난소부전을 하나의 건강상태로 고려할 시 치료군 간 삶의 질에 차이가 나타날 수 있다.

Marder 등(2012)은 자가면역질환(루푸스, 피부경화증, 혈관염 등) 환자는 생식선 독성이 있는 CYC로 치료하면 원발성 난소기능 부족과 조기폐경을 경험할 수 있다고 하였다. 조기폐경을 경험한 환자의 경우 심혈관질환, 골밀도, 정신건강, 신경계 질환과 같은 동반 질환 발생 위험과 사망률이 증가하며 폐경에 따른 열감, 식은땀, 성기능장애, 이성과의 관계 장애 등이 발생하게 되는데 이는 삶의 질을 상당히 감소시킬 수 있다. 이들 환자의 경우 열감과 식은땀과 같은 폐경기 증상이 자연적으로 폐경이 된 사람보다 더 심각하게 나타나는데, Mar Fan 등(2010)의 연구에 따르면 정상적인 폐경을 경험한 여성은 19.3%만이 심각한 정도의 열감을 호소하는 반면 항암요법으로 조기폐경을 경험한 여성은 51.4%가 심각한 정도의 열감을 호소한다고 한다. 또한 조기폐경 환자들은 동일 연령대의 여성보다 질건조증, 성교불쾌감 등을 더 많이 경험한다. 이러한 성기능장애로 인해 파트너와의 관계가 악화될 수 있고 특히 아이를 갖지 못하는 것으로 인해 관계 유지가 힘들 수 있다. 다양한 인구집단과 대조그룹에서 조기폐경이 삶의 질에 영향을 준다는 결과가 일관되게 나타나고 있으나 조기폐경으로 인한 장단기 영향이 삶의 질을 평가하는데 오히려 혼란을 가져올 수 있다. 왜냐하면 삶의 질에 영향을 줄 수 있는 증상이 무월경이나 폐경으로 실제 진단되기 전에 나타날 수 있고, 어떠한 증상은 폐경 이후 단기간 동안만 나타났다가 사라지는 경우도 있기 때문에 원발성 난소기능 부족으로 인한 증상이 삶

의 질에 어떠한 영향을 미치는지 여성들의 인식을 정확하게 평가하기 어렵다는 한계가 있다.

이 외에도 항암치료로 인한 난소부전 발생이 삶의 질에 미치는 영향과 이를 반영한 비용효과성을 확인한 연구는 다음과 같다. Rosenberg 등(2013)의 연구에 따르면 젊은 유방암 환자의 조기폐경은 환자에게 생식기능 저하는 물론이고 식은땀, 열감, 질건조증, 체중증가 등과 같은 증상이 나타나 환자의 건강 및 정신사회적 삶의 질에 부정적인 영향을 주게 된다. 그러나 삶의 질을 개선시킬 수 있는 방법에 대한 연구는 충분하지 않아 향후 추가적인 연구가 필요하다고 하였다. Brown 등(2016)의 연구에서는 18~44세의 젊은 여성이 유방암에 걸릴 경우 삶의 질에 미치는 영향을 다루고 있다. 젊은 여성의 경우 화학요법으로 인해 일반적으로 조기폐경과 폐경에 따른 다양한 증상을 경험하게 되고 이로 인해 삶의 질에 부정적인 영향을 줄 수 있다. 이를 검증하기 위해 이들 연구는 2009년부터 2010년까지 행동위험요인감시시스템(Behavioral Risk Factor Surveillance System)에서 유방암 혹은 기타 암 병력이 있는 여성의 데이터를 분석하였다. 또한 선호기반의 건강상태 효용값(preference-based health state utility, HSU)을 추출하기 위해 행동위험요인감시시스템에 포함된 건강일(Healthy days)과 맵핑 알고리즘을 이용하였고, HSU에 대한 18세에서 44세, 45세 이상으로 연령이 구분된 선형회귀분석을 통해 HSU에 영향을 미치는 요인을 분석하였다. 분석 결과 18-44세의 유방암 환자가 45세 이상의 유방암 환자보다 HSU에 미치는 영향이 4배 더 큰 것으로 나타났으며(-0.097 vs. -0.024, $p < 0.001$), 18-44세 중 유방암 환자가 HSU에 미치는 영향이 다른 암에 걸린 젊은 환자보다도 더 큰 것으로 나타났다(-0.097 vs. -0.057, $p = 0.024$). 그러나 이 연구에서는 조사한 HSU란 지난 30일간 정신적 혹은 신체적으로 건강하지 않은 날, 활동에 제한이 있는 날, 전반적으로 건강한 날을 설문조사를 통해 조사한 후 추정된 HSU에 대해 선형회귀분석을 한 것으로 HSU와 유방암 환자의 연령에 대한 상관은 보여주었으나 둘 간의 인과관계는 명확하게 보여주지 못하였다. 또한 연구배경에서 말한 조기폐경의 증상이 삶의 질에 미치는 영향을 파악하기 위해서라면 설문조사 시점과 관련 증상에 대한 조사가 중요한데 이에 대한 언급도 없어 젊은 여성 유방암 환자에서 조기폐경이 삶의 질에 미치는 영향을 명확히 알기 어렵다.

Ward 등(2007)은 초기 유방암 환자의 보조치료로서 탁산(Taxane)의 임상적 유효성, 안전성 및 경제성을 평가하기 위해 체계적 문헌고찰 및 경제성평가를 수행하였다. 부작용 항목으로 '항암치료로 유도된 무월경'을 확인하였으나 임상시험마다 일관된 보고를 하지 않았고, 경제성평가에서 고려하는 부작용 항목이 포함되지 않았다. 이 외에

Miquel-Cases 등(2016), Wolowacz 등(2008), Cheng 등(2012)의 유방암 환자의 경제성평가 연구에서도 항암치료로 인해 발생하는 조기 폐경 등을 고려한 삶의 질 측정이나 비용효용 분석은 수행되지 않았다.

문헌고찰 결과 화학요법으로 인해 발생하는 조기폐경이 여성의 삶의 질에 미치는 부정적인 영향이 분명 존재하기는 하지만 이 영향을 경제성평가에 이용할 수 있을 만큼 체계적인 연구가 부족하여 본 연구에 이를 반영하기는 적합하지 않다고 결론지었다.

다) 경제성평가 전문가 자문

루푸스신염 치료의 주요 부작용 중 하나인 난소부전을 반영하여 경제성평가를 수행하는 방안을 모색하기 위해 전문가 자문회의를 개최하였다. 자문결과 분석 대상인 루푸스신염 환자의 초기치료로서 CYC요법과 MMF요법의 임상효과 차이가 체계적 문헌고찰(Henderson 등, 2012)에서 나타나지 않았기 때문에 비용-효용 분석을 수행하기 위해서는 부작용의 차이에 대한 확인이 필요하다는 의견이 제시되었다.

일반적으로 비용-효용 분석은 비교군 간 효과의 차이가 존재할 때 사용하지만, 빈도가 높고 지속적으로 유지되는 부작용이 존재한다면 효과의 차이가 없을 때도 부작용으로 인한 삶의 질의 변화와 추가적으로 발생하는 비용으로 인해 고려할 수 있는 모형이다. 본 연구의 대상인 CYC요법과 MMF요법의 주요 부작용인 감염 발생에 대해서는 두 군 간 차이가 존재하지 않았으며 난소부전과 탈모발생에서 유의한 차이를 보였다. 따라서 임상적으로 중요하다고 판단되는 난소부전에 대하여 발생 빈도 및 유지 여부에 대한 검토가 필요하다.

라) 경제성평가 방법 결정

본 연구의 경제성평가 방법을 결정하기 위해 기존의 경제성평가 문헌은 물론 부작용(난소부전)을 경제성평가에 고려한 문헌을 고찰하고 경제성평가 전문가의 자문을 받았다. 문헌 고찰 결과 젊은 여성에서 항암제 투여로 인한 난소부전과 이에 따른 조기폐경은 여성의 삶의 질에 분명히 영향을 주고 있으나 증상이 다양하고 발생시기와 기간에 차이가 있어 정확한 측정이 어려운 것으로 나타났다.

체계적 문헌 고찰에서 검토 대상 문헌을 분석한 결과 정의가 명확하지 않은 월경이상이나 월경장애 이외에 정의가 비교적 명확하고 증상이 지속되는 비가역적 무월경의 비율이 CYC 치료군에서만 2.7% 발생하여 부작용 발생비율이 매우 적다. 또한 6개월째에 측정된 수치이므로 6개월 이후 비가역적 무월경 상태가 지속 혹은 개선되었는지 알 수 없다. 그 외의 체계적 문헌고찰 대상 문헌의 경우 난소부전의 정의가 제시되지 않아 부작용이 삶의 질에 어떠한 영향을 주는지 알기 어렵다. 따라서 체계적 문헌고찰 연구결과를 바탕으로 난소부전을 삶의 질에 영향을 주는 주요 부작용으로 고려한 '비용효용분석'의 수행은 적합하지 않은 것으로 판단되었다.

부작용을 삶의 질에 영향을 미치는 건강상태로 보지 않고 부작용에 의한 추가비용만을 고려하는 방법도 있으나 여러 차례의 임상전문가들과의 과제회의 및 대한류마티스학회 제36차 추계학술심포지엄의 '루푸스신염의 유도치료로서의 CYC의 Pros and Cons session' 등에서 논의된 결과 CYC로 인한 난소부전은 연령이 증가할수록 그리고 투여용량이 축적될수록 증가하므로 일부 임상자들은 처방 시 CYC의 용량을 조절하여 난소부전 발생을 예방하고 있다. 또한 일부 임상자들만이 고세렐린 등을 추가 처방하는 등 다양한 처방형태를 보이고 있어 부작용 발생 예방 등을 위한 추가 비용을 표준화하기 어렵다.

따라서 향후 경제성평가 수행 시, 복용 및 시술 방법에 따라 소요되는 자원의 이용을 측정하여 두 군 간의 비용의 차이를 분석하는 '비용최소화 분석'을 수행하는 것이 적절하다고 할 수 있다.

III

루푸스신염 규모

1. 선행연구

루푸스신염은 전신홍반성 루프스(이하 '루푸스') 환자의 25~75%에서 발생하는 것으로 알려져 있으며, 이 중 만성신부전으로 진행되어 혈액투석, 복막투석, 또는 신이식을 필요로 하는 경우는 10~20%이다. 본 연구에서는 건강보험 청구자료를 이용하여 국내 루푸스 환자의 규모와 루푸스신염 발생률을 산출하기 위해, 이차자료원을 이용한 질환의 조작성 정의와 유병률에 대한 선행연구를 검토하였다.

1.1. 루푸스 유병률

Shim(2014)에서는 건강보험심사평가원의 2006년에서 2010년까지 건강보험 청구자료를 이용하여 루푸스 환자를 정의하였다. 루푸스의 질환코드와 약물사용 등을 바탕으로 알고리즘을 개발하였으며, 알고리즘에 대한 타당도 평가는 2009년부터 시행된 희귀난치성질환 산정특례에 등록된 루푸스 환자수와의 비교를 통해 수행되었다. 타당도 평가결과, 산정특례 기준 환자수와의 상응도(comparability ratio)가 가장 높은 알고리즘은 [루푸스로 1회 이상 입원한 환자, 1회 이상 면역억제제와 하이드록시클로로퀸을 병용처방 받은 경우, 또는 매년 dsDNA 항체 또는 이에 상응하는 검사를 2회 이상 받은 경우]로 확인되었다. 위의 알고리즘을 바탕으로 연도별 루푸스 유병률을 산출한 결과 2006년 10만 명 당 20.6명에서 2010년 26.5명으로 지속적으로 증가하였으며, 신환자수는 2008년 1,260명에서 2009년 1,398명으로 증가하였다. 성별에 따른 유병률과 신환율은 큰 차이를 보였으며, 여성의 경우 2010년 유병률이 10만 명 당 45.8명인데 비해 남성의 유병률은 7.5명으로 여성에서의 유병률이 남자에 비해 약 6배 높은 것으로 나타났다(표 3-1).

표 3-1. 국내 루푸스(SLE) 연도별/성별 유병률

연도	전체		남성		여성	
	환자수	비율(95%CI)	환자수	비율(95%CI)	환자수	비율(95%CI)
2006	10,080	20.6(20.2-21.0)	1,339	5.5(5.2-5.8)	8,741	35.7(35.0-36.4)
2007	10,771	21.9(21.5-22.3)	1,538	6.3(6.0-6.6)	9,233	37.6(36.8-38.4)
2008	11,609	23.5(23.1-23.9)	1,812	7.3(7.0-7.6)	9,797	39.7(38.9-40.5)
2009	12,351	24.9(24.5-25.3)	1,739	7.0(6.7-7.3)	10,612	42.9(42.1-43.7)
2010	13,316	26.5(26.0-27.0)	1,914	7.5(7.2-7.8)	11,402	45.8(45.0-46.6)

출처: Rheumatology International 2014;34:909-917

Ju(2014)는 건강보험심사평가원의 2004년에서 2006년까지 건강보험 청구자료를 바탕으로 국내 루푸스 유병률을 산출하였다. 유병환자수는 'M32' 질환코드로 의료이용을 한 환자수에 양성예측도(positive predictive value, 이하 'PPV')를 곱하여 산출되었으며, PPV는 1) 루푸스 질환코드를 가진 환자 중 무작위로 선택된 환자의 의무기록 조사, 2) 국내 56개 병원에서 진료 받은 모든 루푸스 환자를 대상으로 평가, 3) 단일 기관에서 추출된 환자를 통한 외삽(extrapolation)을 통해 측정되었다. 각 PPV 산출 방식에 따라 루푸스 유병환자수는 9,000명에서 11,000명 사이로 나타났으며, 이에 따른 유병률은 10만 명 당 18.8-21.7명이었다.

1.2. 루푸스신염의 유병률

국내에서 건강보험 청구자료를 이용하여 루푸스신염 환자를 정의한 사례는 보고되지 않았다. 국외의 경우, Chibnik(2010)과 Li(2009)에서 이차자료원을 이용하여 루푸스신염을 정의하였으며, 두 문헌 모두 루푸스 환자를 먼저 정의하고, 신장질환 동반여부를 판단하는 알고리즘을 채택하였다.

Chibnik(2010)은 2000-2007년의 미국 메디케이드 자료를 이용하여 루푸스 상병명(International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification,

ICD-9-CM 710.0)이 있는 청구 건이 2개 이상인 경우를 루푸스 환자로 정의하고, 루푸스신염을 정의하기 위해 상병명 및 진료과 정보를 이용한 다음의 4가지 알고리즘을 비교하였다(그림 3-1) - 1) 급성 또는 만성 사구체 신염 (루푸스 사구체 신염 포함), 급성 또는 만성 사구체 신염 만성 신부전, 신염 또는 신 증후군 (루푸스 신 증후군 포함), 신부전 또는 단백뇨(ICD-9: 580.00-586.00, 791.0); 2) 신장전문의 방문 2회 이상, 3) 1) 또는 2); 4) 1) 과 2). 이 중 루푸스신염에 대한 PPV는 상병명 또는 신장전문의 방문을 기준으로 하는 3)번 알고리즘에서 88%로 가장 높았고, 신장전문의 방문만을 고려한 2)번 알고리즘에서는 86%였다.

Positive Predictive Values of 4 Algorithms to identify Lupus Nephritis from Billing Data for Medicaid patients

	> 2 ICD-9 710.0 +	Total identified	Lupus	PPV Lupus, 95% CI	Nephritis	PPV Nephritis, 95% CI
1	> 2 renal ICD-9 codes	228	203	89%(85 – 93)	183	80%(75 – 85)
2	> 2 nephrologist visits	122	112	92%(86 – 97)	105	86%(80 – 92)
3	Both of above	116	106	91%(86 – 96)	102	88%(82 – 94)
4	Either of the above	234	209	89%(85 – 93)	186	79%(74 – 85)

PPV= positive predictive value, CI= confidence interval

그림 3-1. 루푸스신염 환자정의 알고리즘 비교

출처: Lupus. 2010 May;19(6):741-743.

Li(2009)는 루푸스 상병명(ICD-9-CM, 710.0)으로 입원을 한 경우이거나 외래 또는 응급실을 30일 이상의 간격으로 2회 이상 이용한 경우를 루푸스 환자로 정의하였다. 단, 외래 또는 응급실 2번 방문으로 정의된 경우에 두 번째 방문에서 병리검사 또는 방사선학 검사가 있고 "배제(rule out)"에 루푸스 상병명이 있는 경우는 제외하였다. 루푸스로 인한 의료이용일 중 가장 빠른 날짜를 시작으로 하여 5년 간 추적하면서, 신장질환 관련 상병명 또는 치료 코드로 의료이용을 한 경우 신염이 있는 것으로 분류했다. 또한 혈액 또는 복막 투석이나 신장이식을 받은 경우는 말기신장질환(end stage renal disease, ESRD)으로 분류하였다(그림 3-2).

Table 1. Diagnosis and procedure codes used to find systemic lupus erythematosus patients with nephritis*

Condition	ICD-9-CM	CPT-4
Acute glomerulonephritis	580.0, 580.4, 580.8, 580.9	
Nephrotic syndrome	581.1, 581.2, 581.3, 581.8, 581.81, 581.9	
Chronic glomerulonephritis	582.0, 582.1, 582.2, 582.4, 582.8, 582.81, 583.9	
Nephritis, not otherwise specified	583.0, 583.1, 583.2, 583.4, 583.6, 583.7, 583.8, 583.81, 583.9	
Acute renal failure	584, 584.5, 584.6, 584.7, 584.8, 584.9	
Chronic kidney disease	585, 585.1, 585.2, 585.3, 585.4, 585.5, 585.6, 585.9	
Renal failure, unspecified	586	
Kidney biopsy	55.23, 55.24, 55.39, 55.21	50200, 50205, 50555, 50557, 50559, 50574, 50576, 50578
Hemodialysis or peritoneal dialysis	39.95, 88.7, 54.98, 39.42, 39.27, 96.6, 99.15, 99.05, 99.06, 99.19, 99.21, 99.24, 99.25, 99.28	90935, 90937, 93990, 90945, 90947, 36832, 36145, 36833, 36831, 90918, 90919, 90920, 90921, 90922, 90923, 90924, 90925, 90939, 90940, 90989, 90993, 90997, 90999, 99512, 99559, 99601, 99602
Kidney transplant	55.51, 55.52, 55.53, 55.54, 55.61, 55.69	00862, 00868, 50300, 50320, 50323, 50325, 50327, 50328, 50329, 50340, 50360, 50365, 50370, 50380, 50547

* ICD-9-CM = International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification; CPT-4 = Current Procedural Terminology 4.

그림 3-2. 루푸스신염 환자 정의에 포함된 진단 및 처치코드

출처: Arthritis and rheumatism. 2009 Jun 15;61(6):755-763.

2. 연구방법

2.1. 자료원

국내 루푸스신염의 발생 현황과 환자 특성 및 의료이용 행태를 살펴보기 위하여 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 이용하였다. 전체 루푸스 환자로부터 루푸스신염 환자를 조작적으로 정의하기 위하여 진료개시일을 기준으로 2011년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 전국 의료기관에서 루푸스(ICD-10, M32.X)로 의료이용을 한 환자의 전체 의료이용 청구자료를 추출하였다.

표 3-2. 건강보험 청구자료 내역

진료기간	2011.1.1. ~ 2015.12.31. (5개년도)	
요양기관 종별	상급종합병원, 종합병원, 일반병원, 의원, 보건소, 조산원	
보험자 종별	건강보험, 의료급여	
대상자	전신홍반성 루푸스(ICD-10: M32.X)로 의료이용을 1회 이상 받은 수진자	
	코드 분류	설명
	M32	전신홍반성 루푸스(Systemic lupus erythematosus) 제외 : (원판상, NOS)홍반성 루푸스(lupus erythematosus(discoïd, NOS))(L93.0)
	M32.0	약물 유발성 전신 홍반성 루푸스(Drug-induced systemic lupus erythematosus)
	M32.1	기관 또는 계통 침습을 동반한 전신홍반성 루푸스 (Systemic lupus erythematosus with organ or system involvement) - 리브만-삭스병(Libman-Sacks disease)(I39*) - 루푸스 심장막염(Lupus pericarditis)(I32.8*) - 콩팥(신장) 침습을 동반한 전신홍반성 루푸스 (Systemic lupus erythematosus with kidney involvement)(N08.5*, N16.4*) - 폐 침습을 동반한 전신홍반성 루푸스 (Systemic lupus erythematosus with lung involvement)(J99.1*)
	M32.8	기타 형태의 전신홍반성 루푸스(Other forms of systemic lupus erythematosus)
	M32.9	상세불명의 전신 홍반성 루푸스(Systemic lupus erythematosus, unspecified)
	출처: 진료분야별 질병코드집(건강보험심사평가원)	
청구자료 상세내역	테이블	내용
	T200	명세서 요약정보
	T300	세부처치 및 원내 처방내역(진료내역)
	T400	상병내역
	T530	처방전 교부 상세내역

2.2. 대상자

가) 전신홍반성 루푸스

건강보험 청구자료에서 실제 루푸스 환자를 정의하기 위하여 루푸스 질병코드와 산정특례 코드를 이용하였다. 루푸스는 희귀난치성질환 산정특례 대상으로 분류되어 담당의사의 확인이 있는 경우 등록절차를 거쳐 입원 및 외래 의료이용에 대한 본인부담금을 경감 받을 수 있으며 상세한 산정특례 지정 기준은 다음과 같다.

표 3-3. 루푸스 산정특례 기준(2016년 3월 기준)

상병코드	신규 등록		재등록	산정특례 코드	
	검사기준	검사항목			
		2			5
M32	1997년 ACR ¹⁾ 기준 또는 2009년 SLICC ²⁾ 기준을 만족하는 경우	0	0	최초 등록과 동일하며, 5년 이후 재등록필요하다 사료될 경우 의료진의 임상소견만으로 등록	V136
M32.0	약물로 유발된 전신성홍반성 루푸스	0	0		
M32.12+	간질성 폐렴 등 폐 실질을 침범하는 경우	0	0		
M32.1+	1997년 ACR 기준 또는 2009년 SLICC 기준을 만족하면서 해당 다른 장기 침범 소견이 확인된 경우	0	0		
M32.10+		0	0		
M32.13+		0	0		
M32.15+		0	0		
M32.19+		0	0		
M32.8		0	0		
M32.9		0	0		

1) American College of Rheumatology

2) the Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics

출처: 국민건강보험공단

본 연구에서는 산정특례에 등록된 환자수를 루푸스의 실제 환자수로 추정한 선행문헌(Shim(2014))을 바탕으로 루푸스 환자를 정의하였다. 단, 산정특례에 등록하기 위해서는 루푸스 진단이 선행되어야 하므로 루푸스 환자 정의의 정확도를 높이기 위해 임상 및 건강보험공단의 전문가 자문을 거쳐 2011년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 주상병 및 9개 부상병에 전신홍반성 루푸스(ICD-10: M32.X) 진단명을 포함하고 있으며 동시에 산정특례 코드(V136)로 1회 이상 의료이용을 한 수진자를 루푸스 환자로 최종 정의하였다.

나) 루푸스신염

루푸스신염 환자를 정의하기 위해 임상전문의의 자문을 거쳐, 루푸스 환자 중 신장조직검사 및 뇨검사를 받은 경우를 루푸스신염 환자로 분류하였다. 그러나 신장조직검사 및 뇨검사를 나타내는 별도의 건강보험 수가코드가 존재하지 않기 때문에 입원을 하여 조직검사, 조직면역형광염색검사, 조직전자현미경검사를 한 경우 신장조직검사가 시행되었다고 정의하였으며 해당 청구건의 진료개시일을 신장조직검사일로 설정하였다. 또한 신장조직검사 정의의 특이도를 높이기 위해 신장조직검사일 이전 90일 이내에 크레아티닌 검사 및 총단백정량(urine protein:creatinine ratio, urine PCR)이 존재하지 않는 경우는 제외하였다. 신장조직검사의 경우 루푸스신염 진단시 시행하게 되므로 해당 정의를 충족하는 루푸스신염 환자는 루푸스신염 의료이용시작 연도의 신환자로 간주하였다.

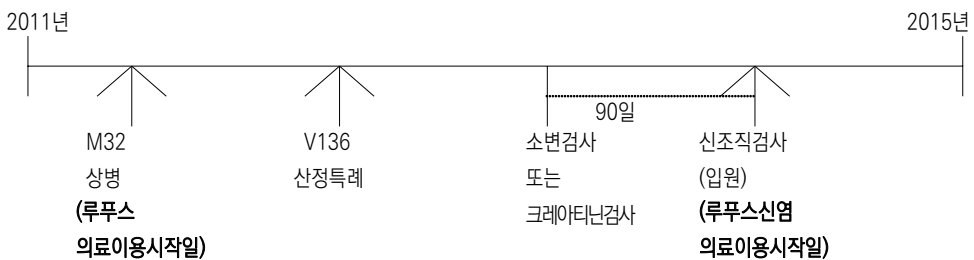


그림 3-3. 루푸스신염 환자 정의

루푸스신염 환자의 조작적 정의에 사용된 수가코드 내역은 <표 3-4>와 같다.

표 3-4. 조직검사 관련 행위코드

수가코드		설명
생검(Biopsy)	C5911	병리조직검사[1장기당]-생검(1-3개)
	C5912	병리조직검사[1장기당]-생검(4-6개)
	C5913	병리조직검사[1장기당]-생검(7-9개)
	C5914	병리조직검사[1장기당]-생검(10-12개)
	C5915	병리조직검사[1장기당]-생검(13개이상)
	C5916	병리조직검사[1장기당]-절편이필요한경우(파라핀블록:6개이하)
	C5917	병리조직검사[1장기당]-절편이필요한경우(파라핀블록:7개이상)
조직면역형광현미경 검사	C5541	조직면역형광현미경검사[각항체별] (IgG)
	C5542	조직면역형광현미경검사[각항체별] (IgA)
	C5543	조직면역형광현미경검사[각항체별] (IgM)
	C5544	조직면역형광현미경검사[각항체별] (IgE)
	C5545	조직면역형광현미경검사[각항체별] (C3)
	C5549	조직면역형광현미경검사[각항체별] (C4)
	C5546	조직면역형광현미경검사[각항체별] (HBsAg)
	C5547	조직면역형광현미경검사[각항체별] (Fibrinogen)
C5548	조직면역형광현미경검사[각항체별] (C1q)	
조직전자현미경 검사	C5550	조직전자현미경검사
Urine PCR	C3750	크레아티닌
	C2200	총단백정량 (Total Protein Quantification)

3. 연구결과

2011년 1월 1일부터 2015년 12월 31일(5개년)까지 M32 질병코드로 청구된 건강보험명세서는 총 31,228,460건으로 확인되었다. 이 중 전산오류로 인하여 주상병이 결측인 명세서 193건은 제외하였으며, 입내원일수가 0인 명세서의 경우, 「국민건강보험법 시행령」 등에 따른 특례대상 진료 중 타 상병 진료분 명세서 분리 등을 사유로 입내원일수 0일은 존재할 수 있으므로 분석에 포함하였다. 따라서 최종분석에 포함된 건강보험청구 명세서는 총 31,228,267건이었다(그림 3-4).

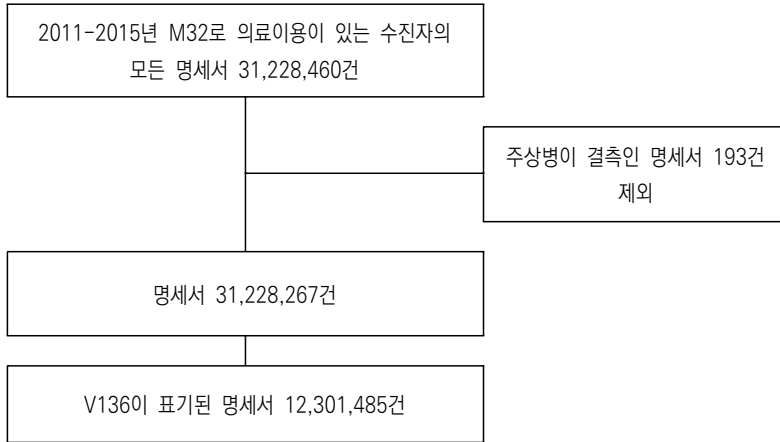


그림 3-4. 루푸스 환자선정 흐름도

루푸스의 연도별 유병자수 및 유병률은 <표 3-5>, <표 3-6>과 같으며, 유병자수는 2011년 14,375명에서 2015년 18,185명으로 연평균 6.1%씩 증가하였으며, 전체 유병자 중 여성이 90% 이상을 차지하였다. 2015년 기준 연령별 유병자수는 20대부터 증가하여 30대와 40대에서 10만 명 당 57명으로 가장 높게 나타났다(그림 3-5).

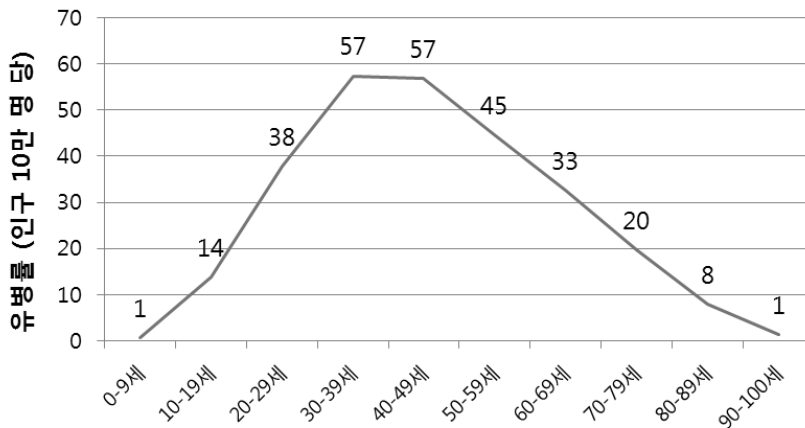


그림 3-5. 2015년도 연령별 루푸스 유병률

표 3-5. 연도별 루푸스 유병자수

유병자수	분류	2011년		2012년		2013년		2014년		2015년	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
전체		14,375	100%	15,313	100%	16,323	100%	17,371	100%	18,185	100%
성별	남성	1,284	8.93%	1,396	9.12%	1,537	9.42%	1,615	9.30%	1,756	9.66%
	여성	13,091	91.07%	13,917	90.88%	14,786	90.58%	15,756	90.70%	16,429	90.34%
연령	평균	40.4		41.1		41.7		42.3		43.0	
	(표준편차)	(13.5)		(13.7)		(13.9)		(13.9)		(14.2)	
연령군											
	0-9	28	0.19%	31	0.20%	27	0.17%	28	0.16%	32	0.18%
	10-19	744	5.18%	776	5.07%	789	4.83%	768	4.42%	775	4.26%
	20-29	2,376	16.53%	2,327	15.20%	2,316	14.19%	2,374	13.67%	2,430	13.36%
	30-39	4,010	27.90%	4,070	26.58%	4,256	26.07%	4,320	24.87%	4,243	23.33%
	40-49	3,565	24.80%	3,943	25.75%	4,175	25.58%	4,578	26.35%	4,826	26.54%
	50-59	2,417	16.81%	2,738	17.88%	3,063	18.76%	3,370	19.40%	3,579	19.68%
	60-69	914	6.36%	1,031	6.73%	1,184	7.25%	1,343	7.73%	1,588	8.73%
	70-79	283	1.97%	343	2.24%	443	2.71%	518	2.98%	616	3.39%
	80-89	37	0.26%	54	0.35%	68	0.42%	69	0.40%	94	0.52%
	90이상	1	0.01%	0	0.00%	2	0.01%	3	0.02%	2	0.01%

표 3-6. 연도별 루푸스 유병률(인구 10만명 당)

연령군	2011년	2012년	2013년	2014년	2015년
계	28.8	30.5	32.4	34.2	36.6
0-9	0.6	0.7	0.6	0.6	0.7
10-19	11.3	12.1	12.8	12.9	13.9
20-29	34.7	34.6	34.6	35.3	37.9
30-39	48.9	50.0	53.0	54.7	57.4
40-49	41.5	45.5	48.2	52.2	56.9
50-59	33.4	36.5	39.2	41.9	44.7
60-69	22.0	24.2	27.2	29.5	32.6
70-79	10.5	12.1	14.9	16.9	19.8
80-89	4.2	5.8	6.9	6.5	7.9
90이상	1.0	0.0	1.5	2.2	1.3

루푸스신염의 연도별 신환자수 및 성별, 연령별 분포와 연도별 루푸스신염 발생률은 각각 <표 3-7>, <표 3-8>과 같다. 루푸스신염 신환자수 역시 매년 지속적으로 증가하는 추세를 나타내었으며, 2015년의 경우 409명으로 2011년에 비해 약 56% 증가하였다. 여성의 비중이 80% 이상이었으며 발생연령 분포는 30-40세가 약 30%로 가장 높게 나타났다. 2015년 기준 루푸스 유병환자 중 루푸스신염의 연간 발생률은 약 2%이고 연령별 발생률은 10대에서 4.6%로 가장 높았으며, 연령이 증가할수록 루푸스신염 발생률은 감소하는 추세를 보였다(그림 3-6).

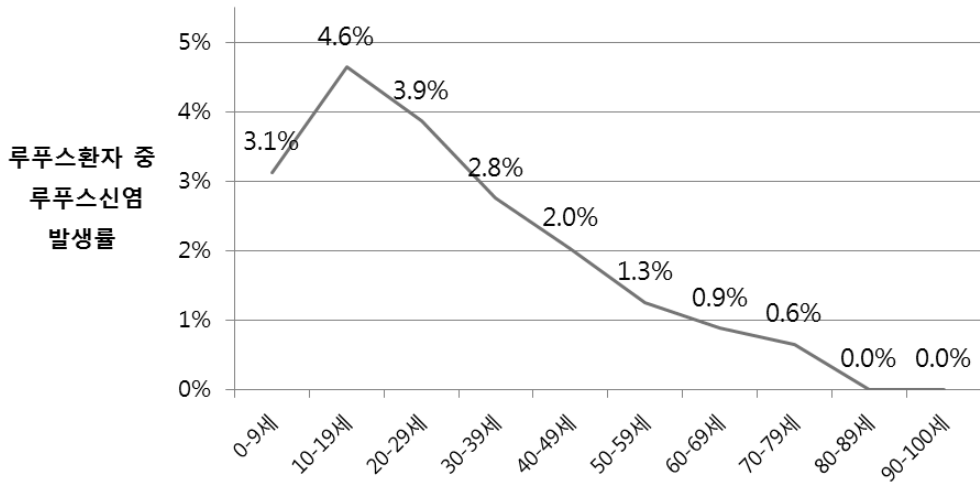


그림 3-6. 2015년도 연령별 루푸스신염 발생률

표 3-7. 연도별 루푸스신염 신환자수

신환자수	분류	2011년		2012년		2013년		2014년		2015년	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
전체		263	100%	303	100%	332	100%	363	100%	409	100%
성별	남성	38	14.45%	47	15.51%	34	10.24%	53	14.60%	55	13.45%
	여성	225	85.55%	256	84.49%	298	89.76%	310	85.40%	354	86.55%
연령	평균 (표준편차)	33.5 (12.5)		33.2 (12.5)		33.4 (12.0)		34.0 (12.2)		36.3 (12.8)	
연령군											
	0-9	2	0.76%	4	1.32%	0	0.00%	0	0.00%	1	0.24%
	10-19	39	14.83%	40	13.20%	43	12.95%	38	10.47%	36	8.80%
	20-29	57	21.67%	76	25.08%	99	29.82%	100	27.55%	94	22.98%
	30-39	85	32.32%	95	31.35%	96	28.92%	123	33.88%	117	28.61%
	40-49	45	17.11%	53	17.49%	56	16.87%	57	15.70%	98	23.96%
	50-59	30	11.41%	27	8.91%	32	9.64%	34	9.37%	45	11.00%
	60-69	5	1.90%	6	1.98%	5	1.51%	9	2.48%	14	3.42%
	70-79	0	0.00%	2	0.66%	1	0.30%	2	0.55%	4	0.98%

표 3-8. 연도별 루푸스신염 발생률

신환자수	분류	2011년		2012년		2013년		2014년		2015년	
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
전체		1.83%	1.98%	2.03%	2.09%	2.25%					
성별	남성	2.96%	3.37%	2.21%	3.28%	3.13%					
	여성	1.72%	1.84%	2.02%	1.97%	2.15%					
연령군											
	10세 단위	7.14%	12.90%	0.00%	0.00%	3.13%					
	10-19	5.24%	5.15%	5.45%	4.95%	4.65%					
	20-29	2.40%	3.27%	4.27%	4.21%	3.87%					
	30-39	2.12%	2.33%	2.26%	2.85%	2.76%					
	40-49	1.26%	1.34%	1.34%	1.25%	2.03%					
	50-59	1.24%	0.99%	1.04%	1.01%	1.26%					
	60-69	0.55%	0.58%	0.42%	0.67%	0.88%					
	70-79	0.00%	0.58%	0.23%	0.39%	0.65%					

4. 소결

루푸스신염 발생률은 루푸스 환자 중 신염이 발생한 비율로 정의하였다. 이를 위해 건강보험자료의 산정특례 코드를 이용하여 루푸스 환자를 정의하였고, 신장조직검사 등 관련검사 내역을 이용하여 루푸스신염 발생을 조작적 정의하였다. 2011-2015년 건강보험자료로 확인된 루푸스 유병자수는 2011년 14,375명에서 2015년 18,185명으로 연 6%씩 증가하였다. 루푸스 유병률은 인구 10만 명 당 2011년 28.8명에서 2015년에 36.6명으로 증가하였다. 건강보험자료를 이용한 Shim(2014)과 Ju(2014)에서 2004-2010년의 국내 루푸스 유병률을 인구 10만 명 당 18.8-26.5명으로 추계한 결과와 비교하면, 본 연구의 발생률이 높은 것을 알 수 있다. 이러한 차이는 건강보험 청구자료의 전산화 비율의 변화, 산정특례제도의 이용률 증가 등 제도적인 변화에 기인한 것으로 보인다.

루푸스신염 발생자수는 연간 300-400명으로, 루푸스 환자의 1.8-2.3%에서 루푸스신염이 발생하는 규모이다. 남성의 발생률이 3%로 여성의 2%보다 높았고, 연령군별로는 10-19세에서 4.6%로 가장 높았으며 연령이 증가할수록 낮아졌다. 국내 루푸스신염 발생률은 보고된 바 없어 추정치의 타당성을 평가할 수 없었으나, 루푸스 환자의 루푸스신염 발생률을 최소 20%라 추정한 선행연구결과(Yazdany, 2014)와 비교하면, 본 연구의 루푸스신염 발생률은 매우 낮은 수준이다.

루푸스는 건강보험의 산정특례제도를 통해 급여비용 혜택을 받는 희귀질환으로, 건강보험자료를 통해 의료이용내역의 파악이 용이한 질환이다. 그러나 루푸스신염은 진료내역 상 신염에 해당하는 상병코드의 사용이 미비한 경우가 많고, 질환 특이적인 치료법이 없어 신장조직검사 등 관련 검사 내역에 기초하여 정의하였다. 건강보험 청구자료에서는 조직검사 결과를 알 수 없으므로, 검사 간격과 횟수를 제한하여 특이도를 높이고자 하였다. 본 연구에서 설정한 루푸스신염에 대한 조작적 정의는 의무기록과 청구자료의 비교를 통해 타당성이 검증되어야 할 것이다.

IV

치료제 간 유효성 및 안전성 비교

1. 선행연구

루푸스신염 환자를 대상으로 관해 유도요법 목적의 cyclophosphamide(이하 'CYC') 및 mycophenolate mofetil(이하 'MMF')의 유효성 및 안전성을 비교한 대표적인 체계적 문헌고찰 연구를 검토한 결과는 다음과 같다.

Cochrane(2012), Henderson 등(2013)은 조직검사로 확진된 증식성 루푸스신염 III/IV(III+V, IV+V 혼합형 포함) 환자를 대상으로 CYC, MMF을 포함한 면역억제제의 유도요법 및 지속요법으로의 유효성 및 안전성을 비교한 체계적 문헌고찰 수행 결과를 발표하였다. 관해 유도요법 목적의 CYC 정맥주사요법과 MMF 경구투여요법의 치료 성과 비교를 위해 문헌 총 7편을, 고용량 및 저용량 CYC 정주요법 비교를 위해 문헌 3편을 포함한 메타분석결과, MMF를 투여 받은 군이 CYC를 투여 받은 군과 완전 관해 유도효과가 유사한 것으로 확인되었으나, 안전성 평가변수 중 난소부전, 탈모 및 백혈구 감소증은 CYC 대비 MMF 투여군에서 적게 발생하는 것으로 보고되었다.

Liu 등(2012)은 조직검사로 확진된 루푸스신염 환자를 대상으로 관해유도요법으로서의 코르티코스테로이드와 CYC, MMF 병용요법의 유효성 및 안전성을 비교하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 무작위배정임상시험 문헌 7건을 선정하여 메타분석을 시행한 결과, 24주 시점 CYC 투여군 대비 MMF 투여군의 완전관해 상태, 완전 또는 부분 관해상태에 있을 가능성이 높았으며, 말기신장질환 및 사망, 무월경 발생 확률이 적은 것으로 보고되었다. 그러나 감염, 위장관계 증상 발생 위험 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

Tian 등(2014)은 조직검사로 확진된 III, IV형(III+V, IV+V 혼합형 포함) 증식성 루푸스신염 신환자를 대상으로 관해유도요법으로서의 CYC, MMF, AZA, tacrolimus, prednisolone의 유효성을 비교한 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 12편의 선정 문헌 중

CYC, MMF의 신장 관해 유무 평가를 위해 6편의 문헌을 이용하여 메타분석 한 결과, 혈청 크레아티닌 $< 132 \mu\text{mol/L}$ (혈청 크레아티닌 관해), 단백뇨 $< 0.5 \text{ g/day}$ 도달(단백뇨 관해) 여부에 대한 CYC, MMF 투여군의 효과는 유사한 것으로 확인되었다.

Lee 등(2015)은 조직검사로 확진된 III, IV형 루푸스신염 환자를 대상으로 관해유도 요법으로서의 tacrolimus, CYC, MMF의 유효성 및 안전성을 비교한 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 9편의 선정 문헌 중 CYC 정주요법과 MMF 경구투여요법의 유효성 및 안전성 비교를 위하여 7편의 문헌에 대한 메타분석을 실시한 결과, CYC 투여군 대비 MMF의 반응(overall response) 유도 효과 및 부작용(심각한 감염) 발생도 유사한 것으로 확인되었다.

루푸스신염에 대한 MMF 요법과 CYC 요법 간 관해유도 효과는, 검토한 4편 중 3편의 체계적 문헌고찰 연구에서 차이가 없는 반면, 몇 가지 안전성 지표(난소부전, 탈모 및 백혈구 감소증, 말기신장질환 및 사망, 무월경 발생 확률, 심각한 감염)에서는 CYC 요법보다 MMF 요법이 우월하다고 보고하고 있었다. 선행 연구 상세 사항은 <표 4-1>에 기술하였으며 선행 체계적 문헌고찰 결과 별, 유효성 및 안전성 평가 결과 차이는 문헌 검색 기간 및 포함 연구에 대한 선정배제 기준, 메타분석 방법 등의 차이에 기인한 것으로 사료된다.

표 4-1. 체계적 문헌고찰 선행연구 고찰

1차자(연도)	Cochrane(2012) Henderson(2013)	Lee(2015)	Liu(2012)	Tian(2014)
P(환자)	조직검사로 확진된 3형, 4형(3+5형, 4+5형 포함) 루푸스신염 환자	조직검사로 확진된 3형, 4형 활동성 루푸스신염 환자	조직검사로 확진된 3형, 4형, 5형 활동성 루푸스신염 성인환자	조직검사로 확진된 3형, 4형(3형+5형, 4형+5형 포함) 증식성 루푸스신염 신환자
(중재법)	관해유도요법 및 유지요법 - corticosteroid - 면역억제제: CYC(고/저용량), MMF, AZA, tacrolimus, cyclosporin	관해유도요법 목적의 tacrolimus, MMF, CYC	관해유도요법 목적의 MMF, corticosteroid 병용요법	관해유도요법 목적의 CYC, MMF, tacrolimus, AZA, prednisone
C(비교법)	관해유도요법 및 유지요법 - corticosteroid - 면역억제제: CYC(고/저용량), MMF, AZA, tacrolimus, cyclosporin	관해유도요법 목적의 CYC, corticosteroid 병용요법	관해유도요법 목적의 CYC, corticosteroid 병용요법	관해유도요법 목적의 CYC
O (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> 유효성 평가변수 단백뇨 관해: 완전/부분 신장 관해: 완전/부분, 신기능 안정 안전성 평가변수 총사망률(all-cause mortality) 말기신부전: 이식 필요 루푸스신염의 재발 혈청크레아티닌 두배 증가 신기능 악화: 혈청 크레아티닌 20% 이상 악화 주요 감염, herpes zoster 감염, 난소부전, 골 독성, 방광 독성, 탈모 등 	<ul style="list-style-type: none"> 유효성 평가변수 관해(완전 또는 부분 관해) 환자수 안전성 평가변수 심각한 감염(serious/severe /major 감염, 패혈증, 폐렴 또는 상부 호흡기계 감염)을 경험한 환자의 수 	<ul style="list-style-type: none"> 유효성 평가변수 완전, 부분 신장 관해 안전성 평가변수 말기신질환, 사망 치료 관련 부작용(감염, 백혈구 감소증, 위장관계 증상, 설사, 무월경, 탈모) 	<ul style="list-style-type: none"> 유효성 평가 신장관해에 도달한 대상자수 (신장관해는 단백뇨 관해, 혈청 크레아티닌 관해로 정의)

1저자(연도)	Cochrane(2012) Henderson(2013)	Lee(2015)	Liu(2012)	Tian(2014)
O (연구결과)	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 평가변수(MMF vs CYC) <ul style="list-style-type: none"> - 신장 완전 관해 RR 1.39, 95% CI [0.99, 1.95] - 신장 부분 관해 RR 1.04, 95% CI [0.86, 1.25] - 신기능 안정 RR 1.05, 95% CI [0.94, 1.18] - 단백뇨 완전 관해 RR 1.16, 95% CI [0.85, 1.58] • 안전성 평가변수(MMF vs CYC) <ul style="list-style-type: none"> - 사망률 RR 1.02, 95% CI [0.52, 1.98] - 난소부전 감소 RR 0.15, 95% CI [0.03, 0.80] - 탈모 RR 0.22, 95% CI [0.06, 0.86] - 말기신부전, 신장재발, 신기능 악화, 주요 감염: 군 간 차이 없음 	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 평가변수 <ul style="list-style-type: none"> - tacrolimus vs. CYC OR 2.35, 95% CI [1.03, 5.45] - tacrolimus vs. MMF OR 1.60, 95% CI [0.70, 3.57] - MMF vs. CYC OR 1.45, 95% CI [0.96, 2.42] • 안전성 평가변수(심각한 감염) <ul style="list-style-type: none"> - tacrolimus vs. CYC OR 0.49, 95% CI [0.21, 1.23] - tacrolimus vs. MMF OR 0.56, 95% CI [0.24, 1.30] - MMF vs. CYC OR 0.87, 95% CI [0.54, 1.53] 	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 평가변수(MMF vs CYC) <ul style="list-style-type: none"> - 완전 관해 RR 1.72, 95% CI [1.17, 2.55] - 완전 또는 부분관해 RR 1.18, 95% CI [1.04, 1.35] • 안전성 평가변수 <ul style="list-style-type: none"> - 사망 또는 말기신질환 RR 0.64, 95% CI [0.41, 0.98] - 백혈구 감소증 RR 0.47, 95% CI [0.34, 0.64] - 무월경 RR 0.14, 95% CI [0.04, 0.47] - 탈모 RR 0.25, 95% CI [0.16, 0.40] - 설사 RR 2.54, 95% CI [1.70, 3.80] 	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 평가변수(MMF vs CYC) <ul style="list-style-type: none"> - 신장 관해(3편) RR 1.72, 95% CI [0.71, 4.18] - 단백뇨 관해(6편) RR 1.48, 95% CI [0.81, 2.67]

2. 연구방법

본 연구에서는 핵심질문에 맞는 기존의 체계적 문헌고찰을 활용하여(using existing systematic reviews), 불필요한 중복 연구를 피하고 효율적으로 연구를 수행하고자 하였다. 아직 방법론적으로 정립되어 있지는 않으나, NECA 체계적 문헌고찰 매뉴얼(김수영 등 2011)에 소개된 미국 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)에서 권장하는 방법을 따랐다. 우선 (1) 사전에 설정한 PICOTS-SD에 맞는 체계적 문헌고찰이 있는지 검색한 후, (2) 검색된 체계적 문헌고찰이 적절한지 평가하였으며, (3) 적절하다고 판단될 경우 질 평가를 통해 기존 체계적 문헌고찰의 활용 여부를 결정하게 된다.

2.1. 핵심질문(PICOTS-SD)

본 연구에서 체계적 문헌고찰은 핵심질문을 작성하고, 이에 따른 요소를 규명한 PICOTS-SD 모형을 바탕으로 수행하였다.

표 4-2. 체계적 문헌고찰 핵심질문

핵심질문	
질문 1	<ul style="list-style-type: none"> 루푸스신염(lupus nephritis) 환자에서 초기치료로 cyclophosphamide (CYC) 정맥주사요법과 비교하여 mycophenolate mofetil (MMF) 또는 mycophenolate sodium (MPS) 경구투여요법의 임상적 안전성 및 효과성은 어떠한가?
질문 2	<ul style="list-style-type: none"> 루푸스신염 환자에서 초기치료로 고용량 CYC 정맥주사요법과 비교하여 저용량 CYC 정맥주사요법의 임상적 안전성 및 효과성은 어떠한가?

표 4-3. PICOTS-SD

구분	핵심질문 1	핵심질문 2
대상환자(Patients)	조직검사로 확진된 증식성 루푸스신염 환자(ISN/RPS ¹) 또는 WHO III형, IV형)	
중재법 (Intervention)	MMF 또는 MPS 경구투여요법	저용량 CYC 정맥주사요법
비교중재법 (Comparators)	CYC 정맥주사요법	고용량 CYC 정맥주사요법
의료결과	〈 유효성 지표 〉	

(Outcomes)	<p>1) 일차 지표</p> <ul style="list-style-type: none"> · 관해(remission)²⁾ - 완전관해 - 부분관해 <p>2) 이차 지표</p> <ul style="list-style-type: none"> · 말기신부전(end stage renal failure)³⁾ · 루푸스신염 재발(relapse) · 혈청 크레아티닌(creatinine) · 혈청 알부민(albumin) · 신기능 · 단백뇨(urinary protein) <p>< 안전성 지표 ></p> <p>1) 일차 지표</p> <ul style="list-style-type: none"> · 생식샘 독성(gonadal toxicity) 또는 월경 이상/장애: 난소부전(ovarian failure), 폐경(menopause), 월경 불규칙, 무월경(amenorrhea), 월경주기 변화, 월경 과다, 희발월경(oligomenorrhoea) 등 <p>2) 이차 지표</p> <ul style="list-style-type: none"> · 사망(mortality) - 총 사망률(all-cause mortality) - 질병관련 사망률(disease-related mortality) · 생존 · 치료 관련 주요 부작용 - 방광 독성 - 주요/중증 감염(major/severe infection) - 대상포진(herpes zoster)바이러스 감염 - 탈모(alopecia) - 백혈구감소증(leukopenia)⁴⁾ - 위장관 장애/부작용/유해사례: (상부)위장관 증상, 구토(vomiting), 오심(nausea), 위궤양, 설사(diarrhea) 등 - 골 독성(bone toxicity): 무혈성 골괴사(avascular necrosis), 골절 등 - 기타 악성종양(malignancy)/신생물(neoplasm) 발생(development) - 부작용으로 인한 병원 입원: 입원율, 입원기간 등
추적관찰기간(Timing)	· 제한되지 않음
적용환경(Setting)	· 제한되지 않음
연구설계 (Study Design)	· 무작위배정 비교임상시험(Randomized controlled clinical trial, RCT)

1) International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS)

2) 혈청 크레아티닌과 단백뇨 양을 기준으로 한 '신장 관해 정의(Appel et al, 2009)에 준하는 경우 - (i) 완전관해 (complete remission) : return to normal serum creatinine, urinary protein excretion < 0.5 g/24 h, and inactive urinary sediment (ii) 부분관해(partial remission) : a fall to < 3.0 g/d protein if baseline ≥ 3.0 g/d or

2.2. 기존의 체계적 문헌고찰 검토

다음 국내외 문헌검색 데이터베이스를 대상으로 기존의 체계적 문헌고찰에 대한 검색을 2016년 7월에 시행하였다. 각 데이터베이스별 특성을 고려하여 “lupus nephritis”, “cyclophosphamide” 등의 용어로 검색을 수행하였다. 최종 검색일, 구체적인 검색 전략 및 검색 결과는 <부록 8-2>에 제시하였다.

가) 기존의 체계적 문헌고찰 검색

국외 전자 문헌 데이터베이스는 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 간주되는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane Library를 이용하였다. 체계적 문헌고찰 문헌을 검색하기 위하여 영국 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)에서 제공하는 filter를 활용하였다.

표 4-4. 국외 검색원(기존의 체계적 문헌고찰 문헌 검색)

데이터베이스명	웹 페이지 주소
Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com/
Ovid-EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com/
Cochrane Library	http://www.thecochranelibrary.com

국내 전자 문헌 데이터베이스는 의학 관련 전문 검색원인 코리아메드(KoreaMed)와 한국의학논문데이터베이스(KMbase)를 검색하였다.

표 4-5. 국내 검색원(기존의 체계적 문헌고찰 문헌 검색)

데이터베이스명	웹 페이지 주소	비고
코리아메드 (KoreaMed)	http://www.koreamed.org/	영어로만 검색됨. 'Basic Search'를 이용하여 검색, 검색범위는 '전체(ALL)'
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	http://kmbase.medic.or.kr/	'논문검색'에서 검색필드 '전체'를 이용함. '국내 발표논문'만 포함.

≥ 50% reduction if < 3.0 g/d at baseline and stabilization of serum creatinine ± 25%

3) 신장대체 요법(renal replacement therapy)이 필요한 경우: 혈액투석, 복막투석, 신장이식을 하는 경우

4) < 4×10 cells/L

나) 기존의 체계적 문헌고찰의 적절성 평가

1차 선택, 배제 과정에서는 문헌의 제목과 초록을 바탕으로 본 연구주제와 관련성이 적은 문헌들을 배제하였다. 1차 선택, 배제 과정에서 선정된 문헌은 전문 검토를 통해 최종 선택 여부를 판단하였다. 모든 문헌에 대한 검토는 두 명의 연구자가 독립적으로 진행하였으며, 의견에 불일치가 있을 경우 합의를 통해 선택여부를 결정하였다.

체계적 문헌고찰에 대한 문헌 선정 및 제외 기준은 다음과 같다.

표 4-6. 체계적 문헌고찰 문헌 선택, 배제 기준

선택기준	배제기준
<ul style="list-style-type: none"> ■ 루푸스신염 환자를 대상으로 연구한 문헌 ■ 초기치료를 대상으로 한 연구 ■ 본 연구에서 관심있는 아래의 중재 및 비교중재에 대한 연구 <ul style="list-style-type: none"> - MMF 또는 MPS 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법의 비교 - 저용량 CYC 정맥주사요법과 고용량 CYC 정맥주사요법의 비교 ■ 본 체계적 문헌고찰에서 사전에 정의한 안전성 및 유효성 <ul style="list-style-type: none"> 의료결과를 보고한 문헌(일차 의료결과 필수 포함) - 유효성 관련 일차 의료결과: 관해 - 안전성 관련 일차 의료결과: 생식샘 독성(gonadal toxicity) 또는 월경 이상/장애 ■ 무작위배정 비교임상시험 연구를 대상으로 하는 체계적 문헌고찰 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌: 2011년 이전에 출판된 문헌 ■ 회색문헌 또는 초록만 발표된 연구 ■ 영어 혹은 한국어 외의 언어로 쓰여진 문헌 ■ 중복 출판된 연구 ■ 원문확보 불가

다) 기존의 체계적 문헌고찰의 활용 여부 결정

선정된 체계적 문헌고찰의 질 평가는 Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR)를 활용하였다. AMSTAR는 World Health Organization (WHO), AHRQ, Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service (COMPUS) 등에서 선호하는 질 평가 도구로, 총 11개 질문 항목으로 되어 있다. 질문에 대한 답변은 ‘예’, ‘아니오’, ‘대답할 수 없음(can't answer)’, ‘적용할 수 없음(not applicable)’으로 선택할 수 있다.

본 연구에서는 ‘예’라고 답할 경우 1점, 다른 경우는 0점으로 처리하여 총점이 8점 이상(11점 만점)이 된 문헌을 ‘질이 높은 연구’라고 평가하였으며, 이를 바탕으로 기존의 체계적 문헌고찰 활용 여부를 결정하였다.

선행 체계적 문헌고찰 선정 시 기준은 첫째, 연구의 PICOTS에 적합하며, 둘째, AMSTAR 평가 결과 총점 8점 이상의 고득점을 하였으며, 셋째, AMSTAR의 2, 3, 4번 질문 항목에 모두 '예'로 평가된 경우이었다. AMSTAR의 2, 3, 4번 질문 항목을 선택한 이유는 포괄적이고 객관적인 선행 체계적 문헌고찰을 선택하기 위함이었다.

표 4-7. AMSTAR 체크리스트

질문 항목	판단
1. '사전에' 체계적 문헌고찰의 계획이 수립되었는가?	
2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?	
3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?	
4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)이 사용되었는가?	
5. 포함 및 배제된 연구 목록이 제시되었는가?	□ 예
6. 포함된 연구의 특성이 제시되었는가?	□ 아니오
7. 포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가?	□ 대답할 수 없음
8. 포함된 연구의 질은 결론을 도출하는데 적절히 사용되었는가?	□ 적용할 수 없음
9. 개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가?	
10. 출판 비뚤림의 가능성을 평가하였는가?	
11. 이해상충이 기술되었는가?	

2.3. 추가 문헌 검토

선정된 체계적 문헌고찰 문헌을 바탕으로 추가된 무작위배정 비교임상시험 연구에 대한 검토를 수행하였다.

가) 추가된 무작위배정 비교임상시험 연구 검색

선행 체계적 문헌고찰 문헌에서 사용한 검색 데이터베이스 및 검색식을 활용하여 최종 검색일자 1년 이전부터 재검색을 실시하되, 연구설계를 무작위배정 비교임상시험 문헌만으로 제한하기 위하여 영국 SIGN에서 제공하는 filter를 활용하였다. 최종 검색일, 구체적인 검색 전략 및 검색 결과는 <부록 8-4>에 제시하였다.

표 4-8. 주요 검색원(추가된 무작위배정 비교임상시험 연구 검색)

데이터베이스명	웹 페이지 주소
Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com/
Ovid-EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com/
Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://www.thecochranelibrary.com

나) 추가된 무작위배정 비교임상시험 연구 선택

중복 검색된 문헌을 배제 후 검색된 문헌에 대한 검토는 두 명의 연구자가 독립적으로 진행하였으며, 의견에 불일치가 있을 경우 합의를 통해 선택 여부를 결정하였다.

1차 선택, 배제 과정에서는 문헌의 제목과 초록을 바탕으로 본 연구주제와 관련성이 적은 문헌들을 배제하였다. 2차 선택, 배제 과정에서는 초록만으로는 정보가 부족한 문헌의 전문을 확인하여 최종 선택 여부를 판단하였다. 추가된 무작위배정 비교임상시험 연구에 대한 문헌 선정 및 제외 기준은 다음과 같다.

표 4-9. 무작위배정 비교임상시험 연구 선택·배제 기준

선택기준	배제기준
<ul style="list-style-type: none"> ■ 기 정의한 연구대상(루푸스신염)으로 연구한 문헌 ■ 초기치료를 대상으로 한 연구 ■ 본 연구에서 관심있는 중재 및 비교중재에 대한 연구 - MMF 또는 MPS 경구투여요법과 CYC 정맥주사 요법의 비교 - 저용량 CYC 정맥주사요법과 고용량 CYC 정맥주사요법의 비교 ■ 사전에 정의한 의료결과를 하나 이상 보고한 문헌 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 동물실험 및 전임상시험 연구 ■ 무작위배정 비교임상시험 연구가 아닌 경우 ■ 회색문헌 또는 초록만 발표된 연구 ■ 영어 혹은 한국어 외의 언어로 쓰여진 연구 ■ 표준치료 요법의 효과에 영향을 미칠 수 있는 합병증(예: 비침습적 과사성 혈관병증)을 동반한 환자를 대상으로 한 연구 ■ 자료 불충분 및 분석 결과에 오류가 있는 연구(예: 전체 대상자수와 각 배정군의 대상자수가 맞지 않는 경우) ■ 기존 체계적 문헌고찰 문헌에 포함되어 선택된 연구 ■ 중복 출판된 연구 ■ 원문확보 불가

2.4. 선택 무작위배정 비교임상시험 연구 분석

가) 질 평가

선택된 무작위배정 비교임상시험 연구는 코크란 그룹(Cochrane Group)이 개발한 Risk of Bias (이하 'RoB') 도구 국문판을 사용하여 질평가(비뚤림 위험 평가)를 수행하였다. 두 명의 연구자가 독립적으로 질 평가를 수행하였으며, 의견 불일치가 있는 경우에는 합의하였다.

Cochrane의 RoB 도구는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 '낮음(low)'/ '높음(high)'/ '불확실함(unclear)'의 3가지 형태로 평가된다. RoB 평가결과 '낮음(low)'이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단한다. 각 문항은 적절한 무작위배정 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에 대해 평가한다.

표 4-10. Cochrane Risk of Bias (RoB) 평가 항목

비뚤림 유형	Cochrane RoB 평가항목	평가 결과
선택 비뚤림 (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 무작위 배정순서 생성(Random sequence generation) ■ 배정 은폐(Allocation concealment) 	
실행 비뚤림 (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구 참여자, 연구자 눈가림(Blinding of participants, personnel) 	
결과확인 비뚤림 (Detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결과평가 눈가림(Blinding of outcome assessment) 	<ul style="list-style-type: none"> □ 낮음 □ 높음 □ 불확실
탈락 비뚤림 (Attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 불충분한 결과자료(Incomplete outcome data) 	
보고 비뚤림 (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 선택적 결과보고(Selective outcome reporting) 	
기타 비뚤림 (Other bias)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 기타 비뚤림(Other bias): 기저특성 불균형, 민간연구비 지원 	

나) 자료추출

자료추출은 사전에 정의된 추출형식을 이용하여, 1명의 연구자가 자료 추출 후 다른 1명의 연구자와 함께 추출 결과를 검토하였다. 불명확한 자료는 연구 저자에게 연락하여 확인하였다.

자료 추출에 대한 주요 내용에는 연구설계, 출판연도, 연구국가, 연구대상 특성, 중재법 및 비교중재법, 추적관찰기간, 연구결과 등이 포함되었다. 연구에서 추출한 자세한 자료 항목은 다음과 같다.

표 4-11. 무작위배정 비교임상시험 연구 자료추출 주요 내용

구분	주요 내용	
연구특성	저자, 출판연도, 연구설계	
	연구국가, 연구기관 정보, 연구대상 모집기간	
연구방법	연구대상	환자군 정의, 환자 선택/배제기준, 연구표본수, 분석대상수, 연구대상 특성(연령, 성별, 인종/민족성, 지역, 신장생검 병기 등)
	중재 및 비교중재	중재법/비교중재법 정의 - 약제명, 프로토콜(용량, 기간 등) 등, 중재 기간
	추적관찰 및 결과측정	추적관찰기간, 탈락률 및 탈락사유, 결과변수 정의 및 측정방법
연구결과	중재군	유효성 지표 결과(측정시점), 안전성 지표 결과(측정시점)
	비교군	유효성 지표 결과(측정시점), 안전성 지표 결과(측정시점)
	중재군-비교군	평균/중앙값, 단위, 군 간 p 값
비고	결론	
	참고사항	

다) 자료분석

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다. 메타분석을 통한 자료합성, 이질성 검정, 출판 비뮌림 평가, 하위군 분석, 민감도 분석을 시행하였다.

통계 분석은 RevMan (Review Manager) 5.3을 이용하였으며, 군 간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

① 이질성 평가

연구 결과 간의 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 확인하고 Cochran Q 통계량($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 통계량을 사용하였다. $I^2 > 50\%$ 일 경우는 통계적 이질성에 대한 확실한 근거로 판단하였다. I^2 통계량을 기준으로 이질성을 판단할 경우, 0-25%는 이질성이 나타나지 않은 것으로, 25.1-50.0%는 낮은 수준, 50.1-75.0%는 중등도 수준, 75.1-100%는 높은 것으로 해석하였다.

분석에는 RevMan (Review Manager) 5.3 소프트웨어 프로그램을 이용하였다.

② 하위그룹 및 민감도 분석 방법

하위그룹 분석은 사전에 효과성에 영향을 미칠 수 있다고 예상되는 변수를 설정하여, 추가 분석이 가능한 경우 실시하였다. 고려한 변수들에는 세부 환자군(인종 또는 민족성, 지역 등), 중재법 특성, 추적기간, 연구설계 특성 및 방법론적인 질 등의 요인이 포함되었다.

표 4-12. 하위그룹 분석 고려 변수

분석 항목	세부 분류
연구대상 특성	<ul style="list-style-type: none"> - 연령 - 성별 - 인종(race) 또는 민족성(ethnicity) - 지역(region/geography) - 신장생검 병기
연구설계 및 방법	<ul style="list-style-type: none"> - 출판연도 기준 - 연구국가 기준: 아시아 단독/ 다국가(아시아 포함)/ 아시아 외
중재법	<ul style="list-style-type: none"> - 중재법 유형 등
비뮴림 위험	<ul style="list-style-type: none"> - 기저특성 불균형: 낮음/높음/불명확 - 민간연구비 지원: 낮음/높음/불명확 등

3. 연구결과

3.1. 기존 체계적 문헌고찰 검색 및 선정 결과

문헌 검색 전략에 따라 검색된 문헌 수는 총 235건이었으며, 이 중 중복 검색된 문헌을 제거한 177건이 1차 검토대상 문헌이었다. 문헌의 제목과 초록을 검토한 후 2차 선정된 문헌(29건)에 대해 전문을 검토하였고, 선정 및 제외기준에 따라 최종 2건의 체계적 문헌고찰 문헌이 선정되었다.

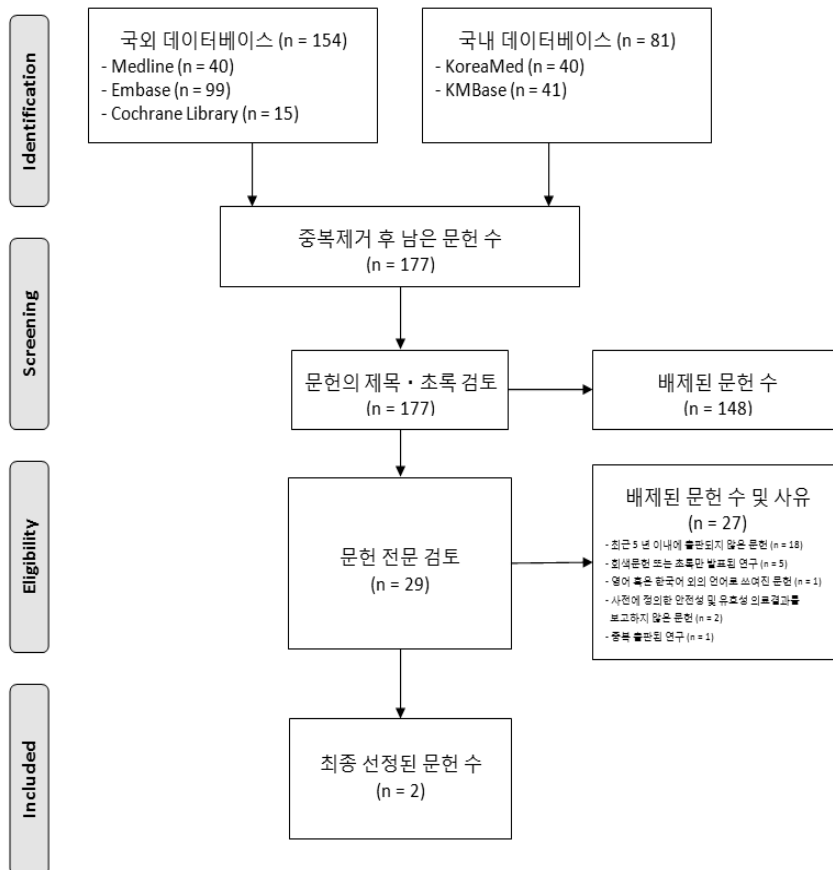


그림 4-1. 체계적 문헌고찰 문헌 선정 흐름도

선정된 체계적 문헌고찰 문헌의 특징을 바탕으로 선행 체계적 문헌고찰 중 본 연구의 PICOTS에 적합하고, 문헌의 질이 높으며, 포괄적이고 객관적으로 수행된 체계적 문헌고찰로 평가된 Henderson 등(2012)의 문헌이 최종적으로 선정되었다. 문헌별 자세한 자료추출 결과는 <부록 8-3>에 제시하였다.

Henderson 등(2012)의 문헌에 포함된 연구 중 본 체계적 문헌고찰의 핵심질문에 부합하는 연구는 각각 7편(핵심질문 1)과 3편(핵심질문 2)이었다. 이 중에서 핵심질문 1에 대한 연구 3편(Li 등 2009; Mulic-Bacic 등 2008; Sundel 등 2008)은 ‘회색문헌 또는 초록만 발표된 연구’이므로 배제하였다.

표 4-13. 선정된 체계적 문헌고찰의 특징

제1저자 (출판년도)	■ 검색DB ■ 검색 기간	P	I	C	O	포함 문헌	질 평가 결과
Henderson (2012)	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials ~2012년 4월	조직검사로 확진된 루푸스신염: 성인 및 소아	유 도 요 법 또는 지속요법: corticosteroids 기타 면역 억제제(CYC (고용량, 저용량), MMF 등) 등	치료요법 간 상호 비교	신장/단백뇨 완전/부분관해, 말기신부전, 재발, 사망률, 난소부전, 주요 감염, 백혈구감소 등	RCT 50편 → 본 연구 주제 에 부합하는 문헌은 10편 (질문 1: 7편, 질문 2: 3편) → 회색문헌 제외 하면 7편(질문 1: 4편, 질문 2: 3편)	총점: 11점 Q2: 1점 Q3: 1점 Q4: 1점
Liu (2012)	PubMed/ MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials ~2011년 12월	조직검사로 확진된 루푸스신염: 성인	유도요법, MMF	유도요법, CYC	완전/부분관해, 사망 또는 말기신부전, 백혈구감소증, 위장관 증상, 설사, 무월경, 탈모	RCT 7편	총점: 8점 Q2: 0점 Q3: 1점 Q4: 1점

CYC, cyclophosphamide; MMF, mycophenolate mofetil

3.2. 추가 문헌 검색 및 선정 결과

Henderson 등(2012)의 체계적 문헌고찰 문헌 이후에 추가된 문헌을 찾기 위하여 2011년 이후의 문헌을 검색하였다.

문헌 검색 전략에 따라 추가 검색된 문헌 수는 총 329건이었으며, 이 중 중복 검색된 문헌을 제거한 255건이 1차 검토대상 문헌이었다. 문헌의 제목과 초록을 검토한 후 2차 선정된 문헌(7건)에 대해 전문을 검토하였고, 선정 및 제외기준에 따라 무작위배정 비교 임상연구 4건이 선정되었다.

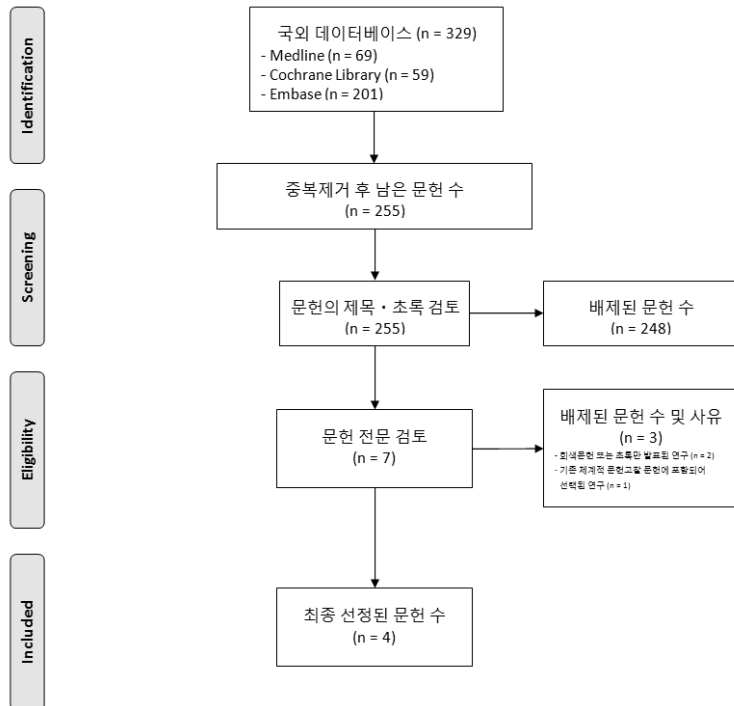


그림 4-2. 무작위배정 비교임상시험 연구 문헌 선정 흐름도

3.3. 최종 선택된 문헌에 대한 체계적 문헌고찰 결과

본 연구에 최종 선택된 문헌은 무작위배정 비교임상시험 총 11편이었다. 핵심질문 1에 대한 문헌이 8편, 핵심질문 2에 대한 문헌이 3편이었다.

가) 선택문헌의 일반적 특성

① 선택문헌 개요

CYC 정맥주사요법과 MMF 경구투여요법이 비교된 문헌은 무작위배정 비교임상시험 연구 총 8편이었으며, 문헌에 포함된 총 환자 수는 833명(MMF군 419명, CYC군 414명)이었다. 고용량 CYC 정맥주사요법과 저용량 CYC 정맥주사요법이 비교된 문헌은 무작위배정 비교임상시험 연구 총 3편이었으며, 문헌에 포함된 총 환자 수는 249명(저용량군 104명, 고용량군 145명)이었다.

출판년도별로 분류 시 2016년 1편, 2014년 1편, 2013년 1편, 2012년 1편, 2011년 1편, 2010년 1편, 2009년 2편, 2005년 2편, 2002년 1편이었다.

연구국가별로 분류 시 아시아 4편(중국 2편, 인도 1편, 말레이시아 1편), 아프리카 2편(이집트 2편), 중동 1편(사우디아라비아 1편), 미국 1편, 유럽 1편, 아시아를 포함한 다국가 2편이었다.

표 4-14. 선택문헌 개요

연번	제1저자 (출판년도)	연구 국가	대상자 수		주요 의료결과 항목	
			중재	대조	유효성	안전성
[핵심질문 1] MMF 경구투여요법(중재군)와 CYC 정맥주사요법(대조군)의 비교						
1	Rathi (2016)*	인도	50	50	- 관해	- 사망 - 치료 관련 주요 부작용: 월경 과다, 무월경, 대상 포진바이러스 감염, 탈모, 위장관 증상, 위궤양
2	Feng (2014)*	중국	30	30	- 관해 - 단백뇨	- 치료 관련 주요 부작용: 월경 장애, 탈모, 구토, 설사
3	Walsh (2013)*	다국가 - 아시아 포함	20	12	- 관해 - 말기신부전 - 단백뇨	- 사망
4	Li (2012)*	중국	20	20	- 관해 - 혈청 크레아티닌, 혈청 알 부민, 단백뇨	- 사망 - 치료 관련 주요 부작용: 불규칙 월경, 중증 감염, 백혈구감소증

연번	제1저자 (출판년도)	연구 국가	대상자 수		주요 의결결과 항목	
			중재	대조		
5	EI-Shafey (2010)	이집트	24	23	<ul style="list-style-type: none"> - 관해 - 말기신부전 - 혈청 크레아티닌, 단백뇨 	<ul style="list-style-type: none"> - 사망 - 치료 관련 주요 부작용: 월경 이상, 주요/중증 감염, 대상포진바이러스 감염, 백혈구감소증, 상부위장관 증상, 설사
6	Appel (2009)	다국가 - 아시아 포함	185	185	<ul style="list-style-type: none"> - 관해 	<ul style="list-style-type: none"> - 사망 - 치료 관련 주요 부작용: 탈모, 구토, 오심, 설사
7	Ginzler (2005)	미국	71	69	<ul style="list-style-type: none"> - 관해 - 혈청 크레아티닌, 혈청 알부민, 단백뇨 	<ul style="list-style-type: none"> - 사망 - 치료 관련 주요 부작용: 월경 불규칙(월경주기 변화, 무월경), 중증 감염, 대상포진바이러스 감염, 탈모, 상부위장관 증상, 설사
8	Ong (2005)	말레이시아	19	25	<ul style="list-style-type: none"> - 관해 - 말기신부전 - 혈청 크레아티닌, 혈청 알부민, 신기능, 단백뇨 	<ul style="list-style-type: none"> - 사망, 생존 - 치료 관련 주요 부작용: 희발월경, 대상포진바이러스 감염, 백혈구감소증, 위장관 유해사례
[핵심질문 2] 저용량 CYC 정맥주사요법(중재군)과 고용량 CYC 정맥주사요법(대조군)의 비교						
1	Mitwalli (2011)	사우디 아라비아	44	73	<ul style="list-style-type: none"> - 말기신부전 	<ul style="list-style-type: none"> - 사망 - 치료 관련 주요 부작용: 무월경, 백혈구감소증, 신생물, 입원율
2	Sabry (2009)	이집트	20	26	<ul style="list-style-type: none"> - 말기신부전 - 신장 재발 - 혈청 크레아티닌, 혈청 알부민, 단백뇨 	<ul style="list-style-type: none"> - 사망 - 치료 관련 주요 부작용: 월경이상 호소, 중증 위장관 부작용
3	Houssiau (2002)	유럽	44	46	<ul style="list-style-type: none"> - 관해 - 말기신부전 - 혈청 크레아티닌, 혈청 알부민, 단백뇨 	<ul style="list-style-type: none"> - 사망 - 치료 관련 주요 부작용: 폐경, 일과성 무월경, 중증 감염, 대상포진바이러스 감염, 백혈구감소증, 무혈성골괴사

*추가 검색으로 선택된 문헌

표 4-15. 선택문헌의 연구대상자 특성

연번	제1저자 (출판년도)	선택기준	배제기준
[핵심질문 1] MMF/MPS 경구투여요법(중재군)과 CYC 정맥주사요법(대조군)의 비교			
1	Rathi (2016)*	<ul style="list-style-type: none"> - 연령 12~65세인 환자(성별은 무관) - 전신홍반성 루푸스로 진단된 환자(American College of Rheumatology 기준) - 조직검사로 확인된 III형, IV형, V형, III+V형, IV+V형 루푸스신염(International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 분류 기준) 	<ul style="list-style-type: none"> - 반월상 루푸스신염(조직검사서서 > 50% 반월(crescent) 형성) - 혈청 크레아티닌이 > 265.0 mmol/l인 경우 - 신경 또는 폐 루푸스 - 진행 중인 감염 - 임신 - CYC 또는 MMF로 이전에 치료받은 경험이 있는 경우
2	Feng (2014)*	<ul style="list-style-type: none"> - 연령 18~65세인 전신홍반성 루푸스 환자들 (인종: 중국인) 	<ul style="list-style-type: none"> - 이전의 4주 이내에 면역억제제 치료(CYC, MMF, tacrolimus, cyclosporine, leflunomide, tripterygium, rituximab)를 받은 경우 - 2주 이내에 pulse 정맥주사 corticosteroid 치료를 받은 경우 - 3개월 이내에 정맥주사 면역글로불린(immunoglobulin), 혈장교환, 면역흡착(immunosorption) 치료 등을 받은 경우 - 중증 신장 외 소견(예: 뇌(cerebral) 루푸스)을 동반한 경우 - 중증 합병증(예: 심혈관 질환) - 정맥주사 항생제 투여를 요하는 현재의 감염 - 악성종양(malignancy) - 임신, 수유 - 피임을 꺼리는 경우
3	Walsh (2013) ¹⁾ *	<ul style="list-style-type: none"> - 무작위화 24주 이내에 조직검사로 확인된 ISN/RPS III형(a, a/c), IV형(a, a/c), V형의 루푸스신염 환자 - 활성 루푸스신염 (다음의 (a) (b) 중 한 가지 이상에 해당): (a) 단백질 배출)1 g/24h의 단백뇨 및 혈청 크레아티닌 수준 > 1.2 mg/dL, (b) 활성 요 침전물 	<ul style="list-style-type: none"> - 무작위화 1년 이내에 MMF 또는 CYC로 치료받은 경우 - 2주 넘게 투석요법을 받은 경우 - 24주 이내에 체장염이나 위장관 출혈, 또는 3개월 이내에 활성 소화궤양 질환 - 중증 바이러스 감염 - 중증 심혈관 질환 - 전신홍반성 루푸스가 원인이 아닌 혈구감소증을 동반한 골수 부전 - 정맥주사 항생제 투여를 요하는 현재의 감염 - 무작위화 2주 이내에 glucocorticoid 충격요법을 받은 경우 - 4변수 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 연구 방정식에 따라, 기저선 eGFR (estimated glomerular filtration rate) < 30 mL/min/1.73 m²:

연번	제1저자 (출판년도)	선택기준	배제기준
			본 연구의 분석을 위하여 모집단을 제한함
4	Li (2012)*	<ul style="list-style-type: none"> - 연령 18~65세 환자 - 전신홍반성 루푸스로 진단된 환자(American Rheumatism Association 1997년 개정기준) - 무작위화 6개월 이내에 신장 조직검사로 활성 루푸스신염을 보이는 경우(International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003년 분류기준, 만성 지수(index) 3에 따라 III형, IV-S형 또는 IV-G형, V형, III+V형 또는 IV+V형) - 요단백 배출 ≥ 1.0 g/24h, 또는 최근의 신기능 악화 	<ul style="list-style-type: none"> - 작년 이내에 다음 중 한 가지 이상의 약물로 치료받은 경우: MMF, tacrolimus, cyclosporine, CYC - 혈청 크레아티닌 농도 > 5.0 mg/dL(442 μmol/L) - 생명을 위협하는 합병증(예: 뇌 루푸스) - 궤양염 - 6개월 이내에 위장관 출혈 또는 3개월 이내에 활성 소화궤양 질환 - 중증 감염 - 중증 심혈관 질환 - 전신홍반성 루푸스가 원인이 아닌 혈구감소증을 동반한 골수 부전 - 낮은 약물 순응도(compliance)
5	EI-Shafey (2010)	<ul style="list-style-type: none"> - 연령 ≥ 15세 - American College of Rheumatology의 새롭게 진단된 활성 증식성(III형 또는 IV형) 루푸스신염에 대한 4가지 분류기준을 충족시키는 전신홍반성 루푸스 이집트인 환자들 	<ul style="list-style-type: none"> - 사구체여과율 추정치(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 30 ml/minute - 반복 검사 결과, 혈청 크레아티닌 > 200 μmol/L - 백혈구수 $< 3.5 \times 10^9/L$ - 주요 감염의 근거 - 암 병력 - 알코올 또는 약물 남용 - 활성 소화궤양 질환 - 임신 또는 수유 중인 여성 - MMF 또는 CYC에 알레르기가 있는 경우 - 이전의 6개월에 연구 약물을 사용한 경우
6	Appel (2009)	<ul style="list-style-type: none"> - 연령 12~75세 - 전신홍반성 루푸스로 진단된 환자(American College of Rheumatology 기준) - 루푸스신염 III형 또는 V형 환자는 단백뇨 수준이 최소 2g/d(임상적으로 유의한 수준의 단백뇨로 여겨짐)이어야 하고, 최근의 신기능 악화를 나타낼 것임 	<ul style="list-style-type: none"> - 작년엔 MMF 또는 정맥주사 CYC로 치료받은 경우 - 무작위화 이전에 2주 동안 지속된 투석을 했거나, 투석을 8주 이상 지속할 예정인 경우 - 궤양염 - 6개월 이내에 위장관 출혈 또는 3개월 이내에 활성 소화궤양 질환 - 중증 바이러스 감염 - 중증 심혈관계 질환 - 전신홍반성 루푸스가 원인이 아닌 혈구감소증을 동반한 골수 부전 - 정맥주사 항생제 투여를 요하는 현재의 감염
7	Ginzler (2005)	<ul style="list-style-type: none"> - American College of Rheumatology의 4가지 분류기준을 충족시키는 전신홍반성 루푸스; WHO 분류기준에 따라 증식성 사구체신염 III형(국소(focal)), IV형(미만성(diffuse)), V형(막성(membranous))로서 루푸스신염을 입증하는 신장 조직검사; 그리고 다음의 한 가지 이상으로 	<ul style="list-style-type: none"> - 크레아티닌 청소(clearance) < 30 ml/minute - 반복 검사시, 혈청 크레아티닌 > 3.0 mg/dL(265.2 μmol/L) - 면역억제요법을 불가능하게 하는 중증 건강상태가 공존하는 경우

연번	제1저자 (출판년도)	선택기준	배제기준
		<p>정의되는 임상 활성: 특정 상황에서 발생하는 (incident) 신기능의 감소(혈청 크레아티닌 > 1.0 mg/dL [88.4 μmol/L]), 단백뇨, 현미경 적혈뇨(정의: 고출력 장(high power-field) 당 적혈구 수 > 5개) 또는 세포원주(cellular cast)가 존재함, 혈청 크레아티닌 수준의 상승을 동반한 단백뇨 증가, 활성 요 침전물(혈뇨 또는 세포원주), 혈청 이상(항DNA 항체 또는 저보체혈증(hypocomplementemia))</p> <p>- 루푸스신염 III형 또는 V형인 경우, 혈청 크레아티닌 수준 > 1.0 mg/dL 또는 24시간 단백뇨 2 g를 요했음: 면역억제요법을 요하는 덜한 중증 질환을 나타내는 조직검사 표본을 가진 환자를 보장하기 위함.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 정맥주사 항생제 투여를 요하는 건강상태 - 이전의 MMF 치료 경험 - 과거 12개월 내에 정맥주사 CYC 치료 - 과거 30일 이내에 단클론 항체요법 - 임신 또는 수유
8	Ong (2005)	<ul style="list-style-type: none"> - 연령 16세 이상 - American Rheumatism Association 기준을 충족시키는 전신홍반성 루푸스 환자로 새롭게 진단된 WHO III형 또는 IV형 루푸스신염 	<ul style="list-style-type: none"> - 혈청 크레아티닌 > 200 μmol/L - 백혈구수 < 3.5×10⁹/L - 주요 감염의 근거 - 암 병력 - 알코올 또는 약물 남용 - 활성 소화궤양 질환 - 임신하거나 수유 중인 여성 - MMF 또는 CYC에 알레르기가 있는 경우 - 이전 6개월 내에 연구 약물을 사용한 경우
[핵심질문 2] 저용량 CYC 정맥주사요법(중재군)과 고용량 CYC 정맥주사요법(대조군)의 비교			
1	Mitwalli (2011)	-	-
2	Sabry (2009)	<ul style="list-style-type: none"> - 연령 18세 이상 - 조직학적으로 진단된 증식성 루푸스신염 (WHO IV형) - 24시간 단백뇨 > 500mg 	<ul style="list-style-type: none"> - 이전 1년 동안 CYC 또는 AZA 치료를 받은 경우 또는 이전 1달 동안 prednisolone > 15 mg/day (또는 이와 상당량)의 치료를 받은 경우(단, 이송 전에 최대 10일 동안 glucocorticoid의 course를 받은 경우는 제외) - 신장 혈전미세혈관병증(renal thrombotic microangiopathy) - 이전부터 존재하는 만성 신부전 - 임신 - 약성종양 병력 - 당뇨병 - 면역억제제에 중증 독성이 있음이 이전에 입증된 경우 - 프로토콜에 순응도(compliance)가 낮을 것으로 예상되는 경우
3	Houssiau (2002)	<ul style="list-style-type: none"> - 연령 ≥ 14세 - 전신홍반성 루푸스로 진단된 환자(American College of Rheumatology 기준) - 생검으로 확인된 증식성 루푸스 사구체신염(WHO III형, IV형, Vc형, Vd형) - 24시간 단백뇨 ≥ 500 mg 	<ul style="list-style-type: none"> - 이전 1년 동안 CYC 또는 AZA 치료를 받은 경우 또는 이전 1달 동안 prednisolone ≥ 15 mg/day(또는 이와 상당량)의 치료를 받은 경우(단, 이송 전에 최대 10일 동안 glucocorticoid의 course를 받은 경우는 제외) - 신장 혈전미세혈관병증(renal thrombotic

연번	제1저자 (출판년도)	선택기준	배제기준
			microangiopathy) - 이전부터 존재하는 만성 신부전 - 임신 - 약성종양 병력(단, 피부 및 자궁경부 상피내종양은 제외) - 당뇨병 - 면역억제제에 중증 독성이 있음이 이전에 입증된 경우 - 프로토콜에 순응도(compliance)가 낮은 것으로 예상되는 경우

*추가 검색으로 선택된 문헌

1) 분석을 위하여 모집단을 eGFR (estimated glomerular filtration rate) ≥ 30 mL/min/1.73 m²인 경우로 제한하여, 다른 연구의 경우와 이질성이 큼.

표 4-16, 선택문헌의 중재법 및 비교중재법 관련 세부내용

연번	제1저자 (출판년도)	중재법 프로토콜	비교중재법 프로토콜	중재 기간
[핵심질문 1] MMF/MPS 경구투여요법(중재군)과 CYC 정맥주사요법(대조군)의 비교				
1	Rathi (2016)*	첫 MMF 투여는 하루 2회 0.5 g/day씩 경구 투여 후, 내약성 및 백혈구 수치에 따라 1.5~3.0 g/day까지 2주 간격으로 증량(2주 시점 용량을 하루에 MMF 1 g을 2번 투여 받도록 하고, 이후 4주 시점까지 1.5 g 씩 하루 2회 투여 받도록 변경 위장관계 장애가 발생한 경우, 약물투여 빈도가 하루 3회씩으로 변경하고, 필요한 경우 mycophenolate sodium formulation으로 변경하였음. 그럼에도 불구하고 증상이 지속될 경우에는 MMF 용량을 25%까지 단계적으로 감량함)	Euro-Lupus regimen(3개월 간 2주 간격으로 500 mg을 IV infusion으로 총 6회 투여)	6개월
		*군 모두 3일간 매일 methylprednisolone 750 mg을 IV 투여 후, 8주 간 매일 경구용 프레드니솔론 1 mg/kg을 매일 투여 받고 서서히 감량		
2	Feng (2014) ¹⁾ *	6개월 간 2 g/day을 2회에 나누어 투여	6개월 간 2주 간격으로 0.5 g씩 IV 투여. - 경구용 프레드니솔론을 0.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 투여하며 환자 상태에 따라 서서히 감량	6개월
3	Walsh (2013)*	첫 주, MMF를 0.5 g씩 하루 2회 투여하고, 2주부터 MMF를 1.0 g씩 하루 2회 투여, 3주 MMF를 1.5 g씩 하루 2회 투여하도록 용량 증량(이상반응으로 인한 용량 감량이 필요할 경우, 2 g/d까지 허용)	NIH 프로토콜에 따라 매 월 0.5~1.0 g/m ² 범위 내에서 정맥 내 투여	6개월

연번	제1저자 (출판년도)	중재법 프로토콜	비교중재법 프로토콜	중재 기간
		두 군 모두 매일 프레드니솔론을 경구 투여 받음(첫 투여용량: 최대 60 mg/d부터 서서히 감량)		
4	Li (2012) ^{1)*}	체중이 55 kg 이하인 경우, 1.5 g/day를 하루 2회에 나누어 매일 투여, 체중이 55 kg 이상인 경우, 2 g/day를 하루 2회에 나누어 매일 투여	체표면적 당 0.5~0.75 g/m ² 투여	6개월
		중재와 비교중재 두 군(세 군)모두 프레드니솔론 0.8~1.0 mg/kg/day을 경구로 투여(최대 용량 60 mg/day) 받고, 2주마다 10 mg 씩 감량하여 40 mg/day까지 감량. 이후, 2주 간격으로 5 mg씩 감량하여 4개월까지 10 mg/day로 용량 유지 투여		
5	EI-Shafey (2010)	6개월 간 매일 1.0 g 씩 2회 복용(백혈구 수치가 3.5 x 10 ⁹ /L 이하이며 용량의존성 부작용이 발생한 경우, 절반 감량 또는 투여 중단되었으며 2주 내 재평가)	6개월 간 매 달 0.5~1.0 g/m ² 을 IV pulse 투여(월별 투여량 중앙값은 0.75 g/m ² , 단 투여 후 10~14일 이내 백혈구 최저치가 2.5 x 10 ⁹ /L 이하인 경우, 투여 중단. 투여 중단 후 2주 이내 재평가)	6개월
		두 군 모두 첫 4~6주 동안 프레드니솔론을 60 mg/day 씩 투여 받았으며, 이후 2주간 40 mg/day 투여 받음(20 mg/day까지 2주 간격으로 5 mg/day씩 감량 후, 12.5 mg/day까지 2주 간격으로 2.5 mg/day 씩 감량. 유지기간 동안 5~10 mg/day에 도달하도록 4주 간격으로 2.5 mg/day 씩 감량)		
6	Appel (2009)	1주: 0.5 g씩 하루 2회 매일 복용 → 2주: 1.0 g씩 하루 2회 매일 복용 → 3주: 1.5 g씩 하루 2회 매일 복용(부작용으로 인해 용량 감소가 필요한 경우 2 g/d까지 허용)	매 달 0.5~1.0 g/m ² 을 개정된 NIH 프로토콜 ^f 에 따라 IV pulse 투여 <f>개정된 NIH 프로토콜 : 4주(한 달) 간격으로 IV CYC 6번 투여 : 용량은 첫 번째 달은 0.75 g/m ² 펄스 투여하고 다음 투여 용량은 0.5~1.0 g/m ² 로 투여, 목표 용량 1.0 g/m ² 까지 0.25 g/m ² 씩 증량하되 백혈구 최저치는 2,500~4,000 mm ³ 유지	6개월
		두 군 모두 경구용 프레드니솔론 투여 받음(용량은 최대 60 mg/d부터 서서히 감량).		
7	Ginzler (2005)	1주: 0.5 g씩 하루 2회 매일 투여 → 2주: 0.75 g씩 하루 2회 매일 투여 → 최대 1.0 g씩 하루 3회 투여(백혈구 수치가 3,000 mm ³ 이하로 떨어지지 않도록 유지)	NIH 프로토콜에 따라 매 달 IV pulse 투여(투여 시점으로부터 7~10일 이후, 체표면적 당 백혈구 최저치가 체표면적 1m ² 당 2500개 이하일 경우, 용량 조절)	6개월
		두 군 모두 경구용 프레드니솔론 1 mg/kg/day 투여하며 임상 양상에 따라 1주, 2주 간격으로 10~20%씩 서서히 감량		
8	Ong (2005)	6개월 간 하루 두 번 1.0 g씩 경구 투여(백혈구 수치가 3.5x10 ⁹ /L 미만이며 위장관계 독성 등의 용량 의존성 부작용이 발생했을 경우, 용량 조절 필요, 투여량 반감 혹은 투여 중지 후 2주 이내에 재확인 진행)	6개월 간 매 월 0.75~1.0 g/m ² 씩 정맥 내 투여	6개월
		두 군 모두 4~6주 간 프레드니솔론 60 mg/day을 경구 투여 → 2주간 40 mg/day 투여하고 이후 2주 간격으로 5 mg/day씩 감량하여 20 mg/day까지 감량 → 2주 간		

연번	제1저자 (출판년도)	중재법 프로토콜	비교중재법 프로토콜	중재 기간
		격으로 2.5 mg/day씩 감량시켜 12.5 mg/day까지 감량 → 4주 간격으로 2.5 mg/day씩 감소시켜 5~10 mg/day 유지 투여		
[핵심질문 2] 저용량 CYC 정맥주사요법(중재군)과 고용량 CYC 정맥주사요법(대조군)의 비교				
1	Mitwalli (2011)	6개월 간 체중 당 5 mg/kg씩 pulse IV 로 매 달 투여 후, 36개월 동안 2달 간격으로 동일 용량 투여	6개월 간 체중 당 10 mg/kg씩 pulse IV로 매 달 투여하고, 12개월 간 2달 간격으로 동일 용량 투여	30개월 (유도요법 6개월, 지속요법 24개월)
2	Sabry (2009)	저용량 IV CYC(고정 500 mg/dose), fortnightly(격주로) 6회 펄스하여 누적용량 3 g → 마지막 CYC 주입 2주 후부터, AZA(2 mg/kg/day)	고용량 IV CYC(최대 1 g/dose), monthly(월별) 6회 펄스 후 quarterly(분기별) 2회 펄스 → 마지막 CYC 주입 2주 후부터, AZA(2 mg/kg/day)	1년
3	Houssiau (2002) ¹⁾	격주로 저용량 CYC(500 mg 고정)를 IV 로 6회 투여	고용량 i.v. CYC, 8회 투여(6회: 한 달 간격, 2회: 분기별) - 체표면적 당 0.5 gm/m ² 용량으로 투여 시작하여, 14일 시점 백혈구 최저치에 따라 250 mg 증량하여 최대 용량은 1,500 mg이 넘지 않도록 pulse IV 투여	중재군: 3개월, 비교중재 군: 12 개월
		두군 모두 CYC를 투여 받는 동안은 첫 3일 동안 메틸프레드니솔론 750 mg을 IV pulse로 투여 받음. 4주까지 프레드니솔론 0.5 mg/kg/day와 등가용량의 경구용 글루코코르티코이드를 첫 용량으로 투여 받음(신장애가 있거나, 심각한 기타 신 질환자의 경우 1.0 mg/kg/day 투여). 4주 후부터 2주 간격으로 prednisolon 2.5 mg 씩(등가용량 적용) 서서히 감량하여 저용량 glucocorticoid 요법(5~7.5 mg/day)을 30개월까지 시행. 두군 모두 CYC 투여가 종료된 후, AZA 2 mg/kg/day씩 30개월 간 투여 받음.		

*추가 검색으로 선택된 문헌

1) 3군 비교 중 표에는 MMF(중재법)과 CYC(비교중재법1) 값만 기술

② 선택문헌을 통한 인종 및 지역 간 차이 분석

선택문헌을 통하여 인종(race) 또는 민족성(ethnicity)에 따른 차이나 지역(region/geography)에 따른 차이의 분석가능여부 판단을 위하여 아래의 표를 정리하였다.

(i) 인종 또는 민족성에 따른 차이의 경우, 선택된 문헌에서 연구대상의 인종에 대한 정보를 제시하지 않거나 연구결과를 인종별로 제시하지 않아서 인종에 따른 차이

- 를 분석하는 것에 어려움이 있었다.
- 핵심질문 1의 경우, 연구결과를 인종별로 분석할 있는 문헌은 1편(Appel 등, 2009)이었고, 아시아인만을 대상으로 한 문헌이 1편(Feng 등, 2014)이었다. 그 외 연구대상 특성에 인종이나 민족성을 제시하고 있지 않는 문헌이 3편(Rathi 등, 2016; Li 등, 2012; El-Shafey 등, 2010), 연구대상에 여러 인종이 혼합되어 있으나 결과는 인종별로 제시하지 않은 문헌이 3편(Walsh 등, 2013; Ginzler 등, 2005; Ong 등, 2005)이었다.
 - 핵심질문 2의 경우, 연구대상 특성에 인종이나 민족성을 제시하고 있지 않는 문헌이 2편(Mitwalli 등, 2011; Sabry 등, 2009), 연구대상에 여러 인종이 혼합되어 있으나 결과는 인종별로 제시하지 않은 문헌이 1편(Houssiau 등, 2002)이었다.
- (ii) 문헌에서 인종에 대한 정보가 충분하지 않았기 때문에, 지역을 아시아 단독, 아시아 포함, 아시아 외로 나누어 분석을 수행하였다.
- 핵심질문 1의 경우, 연구대상이 아시아 지역인 문헌이 4편(Rathi 등, 2016; Feng 등, 2014; Li 등, 2012; Ong 등, 2005)이었고 아프리카 지역인 문헌이 1편(El-Shafey 등, 2010)이었으며 다국가에서 수행된 연구가 2편(Walsh 등, 2013; Appel 등, 2009)이었다. Appel 등(2009)의 경우 연구대상 특성을 인종(race)와 지역(region)별로 구분하여 제시하고 있고, 인종이 아시아인인 경우(123명)와 지역이 아시아인 경우(117명)가 서로 상이하였으나 연구결과는 인종별로만 구분하여 제시하였다. 하지만, Mohan 등(2011)의 경우 지역에 따른 변이(geographical variation)를 분석하고자 하는 연구였으나 실제로는 Appel 등(2009)에서 인종별 연구 결과를 차용하여 사용하고 있었다.
 - 핵심질문 2의 경우, 선택된 3편 모두 아시아 외의 지역에서 수행되어서 지역에 따른 분석을 수행하지 않았다.

표 4-17. 선택문헌의 인종 및 지역 분류

연번	제1저자 (출판년도)	연구 국가	연구대상 특성 제시내용		연구결과 인종별 제시여부	비고
			인종 또는 민족성 , 중재군/대조군	지역, 중재군/대조군		
[핵심질문 1] MMF/MPS 경구투여요법(중재군)와 CYC 정맥주사요법(대조군)의 비교						
1	Rathi (2016)*	인도	-	아시아(인도)	×	연구국가 아시아
2	Feng (2014)*	중국	아시아인(중국인)	아시아(중국)	○	아시아인 대상

연번	제1저자 (출판년도)	연구 국가	연구대상 특성 제시내용		연구결과 인종별 제시여부	비고
			인종 또는 민족성 , 증재군/대조군	지역, 증재군/대조군		
3	Walsh (2013)*	다국가 - 아시아 포함	백인, 16명(9/7명); 아시아인 9명(7/2명); 기타 7명(4/3명)	-	×	아시아인 포함
4	Li (2012)*	중국	-	아시아(중국)	×	연구국가 아시아
5	El- Shafey (2010)	이집트	-	아프리카(이집트)	×	
6	Appel (2009)	다국가 - 아시아 포함	백인, 147명(75/72명); 아시아인, 123명 (62/61명); 기타 [§] , 100명(48/52명)	아시아, 117명(57/60명); 라틴아메리카, 106명(56/50명); 북아메리카, 75명(37/38명); 기타 지역, 72명(35/37명)	○	아시아인 포함, 인종별로 치료반응 제시
7	Ginzler (2005)	미국	백인, 24명(12/12명); 아시아인, 8명(6/2명); 흑인, 79명(43/36명); 히스패닉, 28명(10/18명); 기타, 1명(0/1명)	-	×	아시아인 포함
8	Ong (2005)	말레이시 아	아시아인 44명(19/25명) - 말레이시아인 8/14명, 중국인 10/10명, 인도인 1/0명, 샴인(Siamese) 0/1명	아시아(말레이시아)	×	아시아인 포함
[핵심질문 2] 저용량 CYC 정주요법(증재군)과 고용량 CYC 정주요법(대조군)의 비교						
1	Mitwalli (2011)	사우디 아라비아	-	중동(사우디아라비아)	×	
2	Sabry (2009)	이집트	-	아프리카(이집트)	×	
3	Houssiau (2002)	유럽	백인, 76명(39/37명) / 아시아인, 6명(2/4명) / 기타(아프리카계 카리브인/흑인), 8명(3/5명)	유럽	×	아시아인 포함

*추가 검색으로 선택된 문헌

§자가보고 결과 : 흑인, 46명; 멕시코인 메스티소(Mestizo), 28명; 혼혈, 9명; 히스패닉(hispanic), 3명; 북아프리카인, 2명; 중국인, 1명; 남/중앙아메리카/카리브인(caribbean), 3명; 아메리카 원주민, 1명; 태평양 섬 주민, 1명; 에리트레아인(Eritrean), 1명; 동인도인, 1명; 중동인, 1명; 라틴아메리카인, 1명; 갈색인(brown), 1명; 백인, 1명

가) 선택문헌의 비뚤림 위험 평가 결과

최종적으로 선택된 문헌 11편에 대한 비뚤림 위험을 Cochrane RoB를 이용하여 평가하였다.

평가영역별로 살펴보면, ‘기저특성 불균형’에 대한 비뚤림 위험은 63.6%에서 낮음(low)으로 평가되었으며, ‘무작위 배정순서 생성’에 대한 비뚤림 위험은 72.7%에서 낮음으로 평가되었다. ‘배정 은폐’에 대한 비뚤림 위험은 63.6%가 불명확(unclear)이었고, 27.3%에서 낮음으로 평가되었다. ‘눈가림’에 대한 비뚤림 위험은 ‘자가보고 의료결과’와 ‘객관적 의료결과’의 경우 모두 낮음으로 평가되었고, ‘불충분한 결과자료’에 대한 비뚤림 위험과 ‘선택적 결과보고’에 대한 비뚤림 위험도 모두 낮음으로 평가되었다. ‘민간 연구비 지원’에 대한 비뚤림 위험은 45.5%에서 높음(high), 36.4%에서 불명확으로 평가되었다.

표 4-18. 비뚤림 위험에 대한 평가결과 요약

제1저자 (출판년도)	기저특성 불균형	무작위 배정순서 생성	배정 은폐	눈가림 (자가보고 의료결과)	눈가림 (객관적 의료결과)	불충분한 결과자료	선택적 결과보고	민간 연구비 지원
[핵심질문 1] MMF/MPS 경구투여요법(중재군)과 CYC 정맥주사요법(대조군)의 비교								
Rathi (2016)	High	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Feng (2014)	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	High
Walsh (2013)	High	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	High
Li (2012)	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low
El-Shafey (2010)	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Appel (2009)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Ginzler (2005)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Ong (2005)	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
[핵심질문 2] 저용량 CYC 정맥주사요법(중재군)과 고용량 CYC 정맥주사요법(대조군)의 비교								
Mitwalli (2011)	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Sabry (2009)	High	High	High	Low	Low	Low	Low	Unclear
Houssiau (2002)	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low

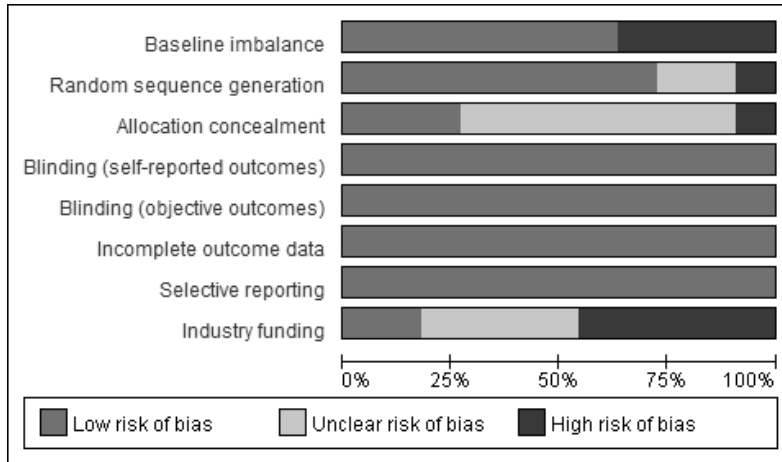


그림 4-3. 비뚤림의 위험 그래프

	Baseline imbalance	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding (self-reported outcomes)	Blinding (objective outcomes)	Incomplete outcome data	Selective reporting	Industry funding
Appel 2009	+	+	+	+	+	+	+	-
El-Shafey 2010	+	+	?	+	+	+	+	?
Feng 2014	+	+	?	+	+	+	+	-
Ginzler 2005	+	+	+	+	+	+	+	-
Houssiau 2002	+	+	?	+	+	+	+	+
Li 2012	+	?	?	+	+	+	+	+
Mitwalli 2011	+	?	?	+	+	+	+	?
Ong 2005	-	+	+	+	+	+	+	-
Rathi 2016	-	+	?	+	+	+	+	?
Sabry 2009	-	-	-	+	+	+	+	?
Walsh 2013	-	+	?	+	+	+	+	-

그림 4-4. 비뚤림의 위험 요약표

1.4 [핵심질문 1] MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법의 비교

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법을 비교한 문헌은 8편 (Rathi 등, 2016; Feng 등, 2014; Walsh 등, 2013; Li 등, 2012; El-Shafey 등, 2010; Appel 등, 2009; Ginzler 등, 2005; Ong 등, 2005)이었다.

가) 유효성 결과

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법을 비교한 문헌 중 유효성 결과를 제시한 문헌은 8편이었다. 관해는 8편, 말기신부전 발생률은 3편, 루푸스신염 재발률은 0편, 혈청 크레아티닌 수준은 4편, 혈청 알부민 수준은 3편, 신장 생존율은 1편, 단백뇨 수준은 6편에서 보고하였다.

① 관해

본 연구에서 관해는 Appel 등(2009)에서 사용한 혈청 크레아티닌과 단백뇨 양을 기준으로 한 정의(신장 관해)에 준하는 경우로 판단하였다. 루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 관해 결과를 제시한 문헌은 8편(Rathi 등, 2016; Feng 등, 2014; Walsh 등, 2013; Li 등, 2012; El-Shafey 등, 2010; Appel 등, 2009; Ginzler 등, 2005; Ong 등, 2005)이었다.

완전 관해율은 8편에서 보고되었으며, 1편에서는 MMF군이 CYC군보다 유의하게 높았으나 나머지 7편에서는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 완전 관해율을 보고한 문헌 중 양적 합성이 가능한 연구 8편의 최종 추적관찰시점에 대한 메타분석 결과, MMF군과 CYC군 간에 완전 관해율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.24, 95% CI 0.95, 1.61, $I^2=1\%$).

부분 관해율은 6편에서 보고되었으며, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 부분 관해율을 보고한 문헌 중 양적 합성이 가능한 연구 6편의 최종 추적관찰시점에 대한 메타분석 결과, MMF군과 CYC군 간에 부분 관해율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.05, 95% CI 0.88, 1.25, $I^2=0\%$).

관해까지 소요된 시간은 1편에서 보고되었으며, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

표 4-19. 완전 관해율을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	측정시점	MMF군			CYC군			군 간 차이	
			N	발생n	%	N	발생n	%	P	유의성
1	Rathi (2016)	6개월	50	27	54	50	25	50	0.84	NS
2	Feng (2014)	6개월	25	6	24.0	28	7	25.0	0.93 ^{a)}	NS
3	Walsh (2013)1)	6개월	20	1	5.0	12	1	8.3	0.71 ^{a)}	NS
4	Li (2012)	6개월	20	9	45.0	20	6	30.0	0.33 ^{a)}	NS
5	El-Shafey (2010)	6개월	24	6	25	23	5	21.7	0.53	NS
6	Appel (2009)2)	6개월	185	16	8.6	185	15	8.1	0.85 ^{a)}	NS
7	Ginzler (2005)	6개월	71	16	22.5	69	4	5.8	0.01	S
8	Ong (2005)	6개월	19	5	26	25	3	12	0.22	NS

S: significant, NS: not significant

1) 신기능 저하 환자만 대상으로 함.

2) 반응률은 치료군 및 인종 간에 유의한 상호작용이 있었음(P = 0.047): 반응(전체 인종), OR = 1.2 (95% CI 0.8, 1.8); 반응(아시아 인종), OR = 0.6 (95% CI 0.13, 1.3); 반응(백인 인종), OR = 1.1 (95% CI 0.6, 2.1); 반응(기타 인종), OR = 2.4 (95% CI 1.1, 5.4)

a) Review Manager 5.3을 이용하여 산출함

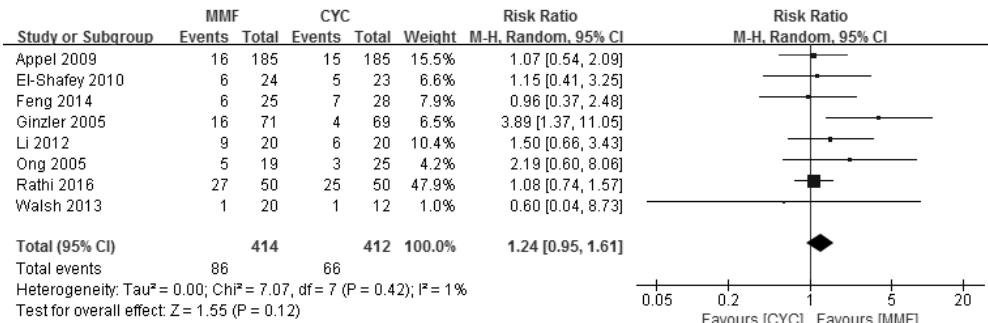


그림 4-5. 완전 관해율(6개월)에 대한 forest plot

표 4-20. 부분 관해율을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	측정시점	MMF군			CYC군			군 간 차이	
			N	발생 n	%	N	발생 n	%	P	유의성
1	Feng (2014)1)	6개월	25	12 ^{a)}	48.0	28	14 ^{b)}	50.0	0.88 ^{c)}	NS
2	Li (2012)	6개월	20	6	30.0	20	6	30.0	1.00 ^{c)}	NS
3	El-Shafey (2010)	6개월	24	8	33.3	23	7	30.4	0.54	NS
4	Appel (2009)2)	6개월	185	88	47.6 ^{b)}	185	83	44.9b)	0.60 ^{c)}	NS
5	Ginzler (2005)	6개월	71	21	29.6	69	17	24.6	0.51	NS
6	Ong (2005)	6개월	19	6	31.6 ^{b)}	25	10	40.0b)	0.56 ^{c)}	NS

S: significant, NS: not significant

1) 전체 반응률과 완전 관해율로부터 계산함,

2) Henderson (2012)의 자료를 활용함

a) N과 %로부터 n을 추정함, b) N과 n으로부터 계산함, c) Review Manager 5.3을 이용하여 산출함

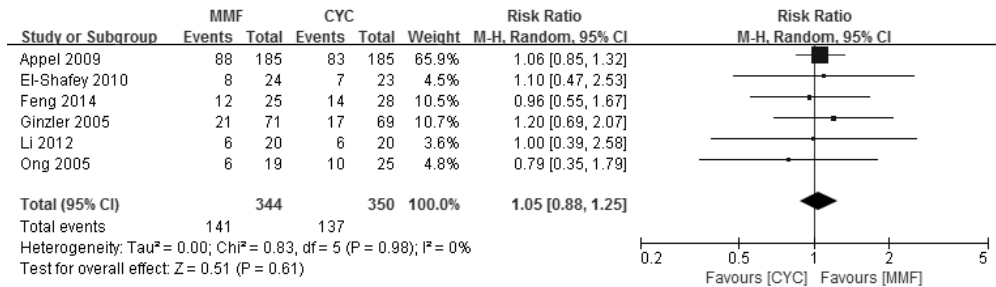


그림 4-6. 부분 관해율(6개월)에 대한 forest plot

표 4-21. 관해까지 소요시간을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	변수명	측정 시점	MMF군			CYC군			군 간 차이	
				N	Mean	SD	N	Mean	SD	P	유의성
1	Ong (2005)	관해까지 소요시간	6개월	19	12.4주	5.0	25	11.7주	7.3	0.80	NS
		완전 관해까지 소요시간	6개월	19	13.0주	5.7	25	11.4주	9.4	0.77	NS

NS: not significant

② 말기신부전 발생률

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 말기신부전 발생률을 제시한 문헌은 3편(Walsh 등, 2013; El-Shafey 등, 2010; Ong 등, 2005)이었다. 말기신부전 발생률은 2편에서는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 1편에서는 두 군에서 모두 발생이 없었다.

말기신부전 발생률을 보고한 문헌 중 양적 합성이 가능한 연구 3편의 최종 추적관찰 시점에 대한 메타분석 결과, MMF군과 CYC군 간에 말기신부전 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.12, 95% CI 0.22, 5.82, I²=0%).

표 4-22. 말기신부전 발생률을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	측정시점	MMF군			CYC군			군 간 차이	
			N	발생 n	%	N	발생 n	%	P	유의성
1	Walsh (2013)	6개월	20	0	0	12	0	0	-	-
2	El-Shafey (2010)	6개월	24	2	8.33	23	1	4.34	0.58 ^{a)}	NS
3	Ong (2005)	최종 추적관찰시 ¹⁾	19	1	5.3 ^{b)}	25	2	8.0 ^{b)}	0.72 ^{a)}	NS

NS: not significant

1) 추적관찰: 평균 37.8개월

a) Review Manager 5.3을 이용하여 산출함, b) N과 n으로부터 계산함

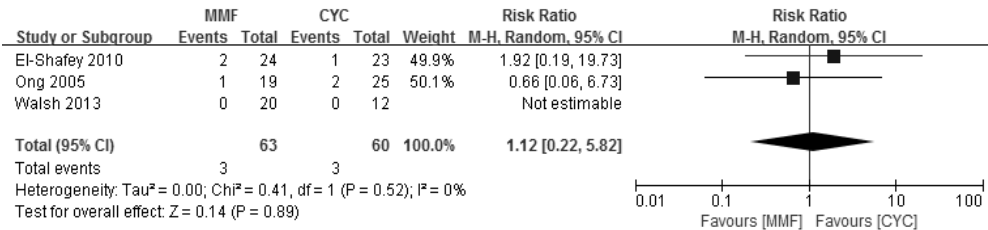


그림 4-7. 말기신부전 발생률에 대한 forest plot

③ 루푸스신염 재발

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 루푸스신염 재발 결과를 제시한 문헌은 없었다.

④ 혈청 크레아티닌 수준

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 혈청 크레아티닌 수준을 제시한 문헌은 4편(Li 등, 2012; El-Shafey 등, 2010; Ginzler 등, 2005; Ong 등, 2005)이었다. 혈청 크레아티닌 수준은 6개월에 측정 시 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

혈청 크레아티닌 수준은 문헌마다 측정단위가 달라 SMD로 통합 추정치를 제시하였다. 양적 합성이 가능한 2편의 최종 추적관찰시점에 대한 메타분석 결과, MMF군과 CYC군 간에 혈청 크레아티닌 수준은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(SMD -0.04, 95% CI -0.66, 0.57, I²=71%).

표 4-23. 혈청 크레아티닌 수준을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	측정 시점	MMF군			CYC군			군 간 차이	
			N	Mean / Median	SD / Range	N	Mean / Median	SD / Range	P	유의성
1	Li (2012)	기저선	20	60.5 ^{a)}	39, 274 ^{b)}	20	87.0 ^{a)}	34, 394 ^{b)}	0.23 ^{c)}	NS
		6개월	20	60.5 ^{a)}	46, 135 ^{b)}	20	66.0 ^{a)}	34, 143 ^{b)}	-	NS
2	El-Shafey (2010)	기저선	24	132.33	55.01	23	142.17	45.27	0.50	NS
		6개월	24	81.68	29.7	23	92.95	24.6	0.16 ^{d)}	NS
3	Ginzler (2005)	기저선	71	1.06	0.52	69	1.08	0.49	0.84	NS
		6개월	71	0.91	0.25	69	0.85	0.28	0.27	NS
4	Ong (2005)	기저선	19	96.5	37.3 ^{b)}	25	4.0	40.2 ^{b)}	0.83 ^{d)}	NS
		6개월	19	109.5	168.4 ^{b)}	25	94.4	61.5 ^{b)}	-	NS

단위: μmol/L (단, Ginzler (2005)의 경우 mg/dL); NS: not significant

a) Median 값, b) Range 값, c) 3군 간 비교(Tacrolimus군 포함), d) Review Manager 5.3을 이용하여 산출함

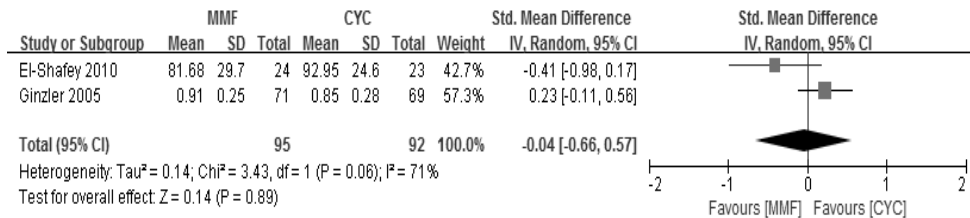


그림 4-8. 혈청 크레아티닌 수준(6개월)에 대한 forest plot

⑤ 혈청 알부민 수준

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 혈청 알부민 수준을 제시한 문헌은 3편(Li 등, 2012; Ginzler 등, 2005; Ong 등, 2005)이었다. 6개월 시점에 측정된 혈청 알부민 수준은 2편에서는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 다른 1편에서는 두 군 간 차이가 불명확하였다.

혈청 알부민을 보고한 문헌 중 양적 합성이 가능한 연구 2편의 최종 추적관찰시점에 대한 메타분석 결과, MMF군과 CYC군 간에 혈청 알부민 수준은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(MD 0.05, 95% CI -0.16, 0.27, I²=50%). Li 등(2012)은 Mean과 SD를 알 수 없어서 합성하지 못했다.

표 4-24. 혈청 알부민 수준을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	측정 시점	MMF군			CYC군			군 간 차이	
			N	Mean / Median	SD / Range	N	Mean / Median	SD / Range	P	유의성
1	Li (2012)	기저선	20	2.8 ^{a)}	1, 4.3 ^{b)}	20	2.35 ^{a)}	0.7, 4.3 ^{b)}	0.16 ^{c)}	NS
		6개월	20	4.02 ^{a)}	2.6, 4.7 ^{b)}	20	3.32 ^{a)}	1.4, 4.4 ^{b)}	-	-
2	Ginzler (2005)	기저선	71	2.81	0.95	69	2.69	0.56	0.36	NS
		6개월	71	3.42	0.42	69	3.44	0.25	0.79	NS
3	Ong (2005)	기저선	19	3.03	0.79	25	2.80	0.60	0.28 ^{d)}	NS
		6개월	19	3.67	0.43	25	3.45	0.63	0.20 ^{d)}	NS

단위: g/dL (단, Li (2012)와 Ong (2005)의 경우 g/L 단위로 제시되어 단위를 변환함.)

NS: not significant

a) Median 값, b) Range 값, c) 3군 간 비교(Tacrolimus군 포함), d) Review Manager 5.3을 이용하여 산출함

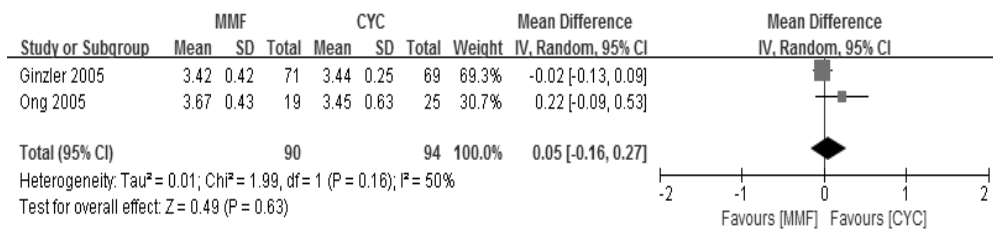


그림 4-9. 혈청 알부민 수준(6개월)에 대한 forest plot

⑥ 신장 생존율

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 신기능 결과를 제시한 문헌은 1편(Ong 등, 2005)이었고, 신장 생존율은 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

표 4-25. 신장 생존율을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	변수명	측정 시점	MMF군			CYC군			군 간 차이	
				N	발생n	%	N	발생n	%	P	유의성
1	Ong (2005)	신장 생존율	3년	19	18 ^{a)}	94	25	23 ^{a)}	92	0.75	NS

NS: not significant

a) N과 %로부터 n을 추정함

⑦ 단백질 수준

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 단백질 수준을 제시한 문헌은 6편(Feng 등, 2014; Walsh 등, 2013; Li 등, 2012; El-Shafey 등, 2010; Ginzler 등, 2005; Ong 등, 2005)이었다.

단백질 수준은 6편에서 보고되었으며, 1편은 MMF군에서 통계적으로 유의하게 높았던 반면 다른 1편에서는 CYC군에서 통계적으로 유의하게 높았다. 3편에서는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 나머지 1편에서는 두 군 간 차이가 불명확하였다.

단백질 수준을 보고한 문헌 중 양적 합성이 가능한 연구 4편의 최종 추적관찰시점에 대한 메타분석 결과, MMF군이 CYC군보다 단백질 수준이 통계적으로 유의하게 높았다 (MD 0.10, 95% CI -0.42, 0.62, I²=89%).

Walsh 등(2013)과 Li 등(2012)은 Mean과 SD를 알 수 없어서 합성하지 못했다.

표 4-26. 단백뇨 수준을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	측정 시점	MMF군			CYC군			군간 차이	
			N	Mean	SD /	N	Mean	SD /	P	유의성
				/	IQR /		/	IQR /		
			Median	Range	Median	Range				
1	Feng (2014)	기저선	30	2.8	0.4	30	2.1	0.1	0.00 ^{a)}	S
		6개월	25	1.18	0.27	28	0.64	0.12	0.00 ^{a)}	S
2	Walsh (2013)	기저선	20	4.28 ^{b)}	1.84, 6.07 ^{c)}	12	4.49	1.75, 5.39 ^{c)}	0.05	NS
		6개월	20	-	-	12	-	-	0.9	NS
3	Li (2012)	기저선	20	3.66 ^{b)}	0.38, 9.87 ^{d)}	20	3.70 ^{b)}	0.48, 6.44 ^{d)}	0.87 ^{e)}	NS
		6개월	20	0.46 ^{b)}	0.04, 3.35 ^{d)}	20	0.39 ^{b)}	0.02, 4.93 ^{d)}	-	-
4	El-Shafey (2010)	기저선	24	1.98	0.94	23	2.09	1.16	0.73	NS
		6개월	24	0.68	0.5	23	0.72	0.48	0.78 ^{a)}	NS
5	Ginzler (2005)	기저선	71	4.1	3.1	69	4.4	3.5	0.54	NS
		6개월	71	2.03	2.79	69	1.46	1.27	0.22	NS
6	Ong (2005)	기저선	19	1.8	1.2	25	3.0	1.8	0.02 ^{a)}	S
		6개월	19	1.1	0.6	25	1.9	1.5	0.03 ^{a)}	S

단위: g/24h

S: significant, NS: not significant

a) Review Manager 5.3을 이용하여 산출함, b) Median 값, c) IQR 값, d) Range 값, e) 3군간 비교 (tacrolimus군 포함)

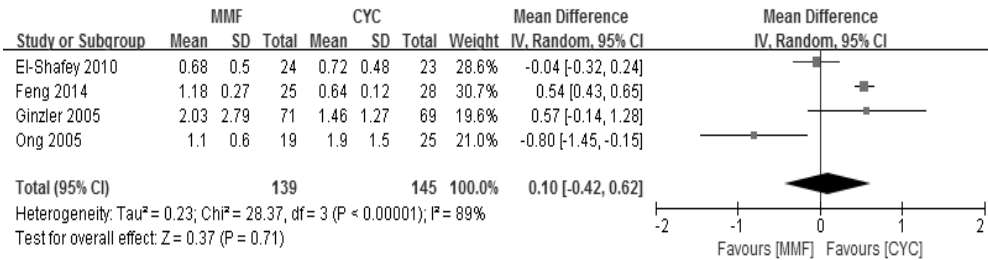


그림 4-10. 단백뇨 수준(6개월)에 대한 forest plot

가) 안전성 결과

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법을 비교한 문헌 중 안전성 결과를 제시한 문헌은 8편이었다. 생식샘 독성 또는 월경 이상/장애 발생률 6편, 사망률은 7편, 생존율은 1편, 그 외 치료 관련 주요 부작용은 8편에서 보고하였다. 치료 관련 주요 부작용 종류별로 분류 시 방광 독성 발생률 0편, 주요/중증 감염률 3편, 대상 포진바이러스 감염률 4편, 탈모 발생률 4편, 백혈구감소증 발생률 3편, 위장관 장애/부작용/유해사례 발생률 6편, 골 독성 발생률 0편, 기타 악성종양/신생물 발생률 0편, 부작용으로 인한 병원 입원을 0편이었다.

① 생식샘 독성 또는 월경 이상/장애

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 생식샘 독성 또는 월경 이상/장애 결과를 제시한 문헌은 6편(Rathi 등, 2016; Feng 등, 2014; Li 등, 2012; El-Shafey 등, 2010; Ginzler 등, 2005; Ong 등, 2005)이었으며, 6편에서 모두 두 군 간에 월경 장애 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

생식샘 독성 또는 월경 이상/장애 발생률을 보고한 문헌 중 양적 합성이 가능한 연구 6편의 최종 추적관찰시점에 대한 메타분석 결과, MMF군과 CYC군 간에 월경 장애 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 0.55, 95% CI 0.25, 1.07, I²=0%).

표 4-27. 월경 장애 발생률을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	변수명	측정 시점	MMF군		CYC군		군 간 차이			
				N	발생 n	%	N	발생 n	%	P	유의 성
1	Rathi(2016)	월경 과다	6개월	50	0	0 ^{a)}	50	1	2 ^{a)}	0.47 ^{b)}	NS
		무월경	6개월	50	2	4 ^{a)}	50	1	2 ^{a)}	0.56 ^{b)}	NS
2	Feng(2014)	월경 장애	6개월	25	0 ^{c)}	0	28	4 ^{c)}	15.15	0.10 ^{b)}	NS
3	Li(2012)	불규칙 월경	6개월	20	1	5.0	20	4	20.0	0.14 ^{b)}	NS
4	El-Shafey(2010)	월경 이상	6개월	24	1	4.17	23	2	8.69	0.53 ^{b)}	NS
5	Ginzler(2005) ¹⁾	월경주기 변화	6개월	83	8	9.6 ^{a)}	75	9 ^{d)}	17.3 ^{a)}	0.63 ^{b)}	NS
		비가역적 무월경	6개월	83	0	0 ^{a)}	75	2	2.7 ^{a)}	0.26 ^{b)}	NS
6	Ong (2005)	희발 월경	6개월	19	0	0 ^{a)}	25	1	4.0 ^{a)}	0.60 ^{b)}	NS

NS: not significant

1) '월경주기 변화'와 '비가역적 무월경'을 포괄적으로 '월경 불규칙'이라 지칭함

a) N과 n으로부터 계산함, b) Review Manager 5.3을 이용하여 산출함, c) N과 %로부터 n을 추정함, d) 논문의 본문 내용과 표에서 서로 다른 수치를 제시하여, 본문의 값을 따름

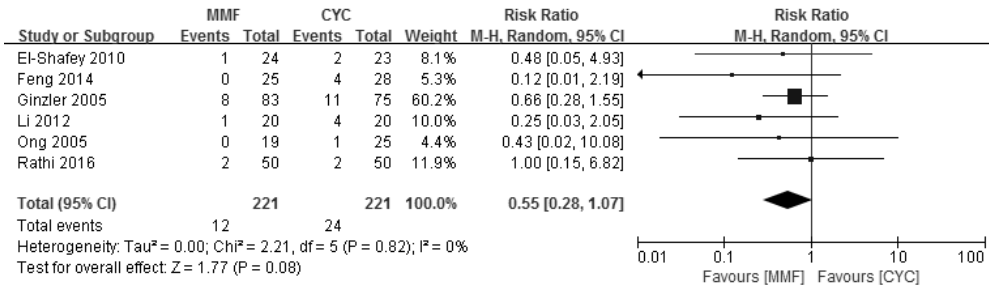


그림 4-11. 월경 장애 발생률(6개월)에 대한 forest plot

② 사망률

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 사망률을 제시한 문헌은 7편(Rathi 등, 2016; Walsh 등, 2013; Li 등, 2012; El-Shafey 등, 2010; Appel 등, 2009; Ginzler 등, 2005; Ong 등, 2005)이었고, 사망률은 7편에서 모두 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

사망률을 보고한 문헌 중 양적 합성이 가능한 연구 7편의 최종 추적관찰시점에 대한 메타분석 결과, 사망률은 MMF군과 CYC군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.37, 95% CI 0.65, 2.90, I²=0%).

표 4-28. 사망률을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	변수명	측정 시점	MMF군			CYC군			군 간 차이	
				N	발생n	%	N	발생n	%	P	유의성
1	Rathi (2016)	사망률	6개월	50	5	10	50	2	4	0.43	NS
2	Walsh (2013)	사망률	6개월	20	2	10.0	12	0	0	0.44 ^{a)}	NS
3	Li (2012)	사망률	6개월	20	1	5 ^{b)}	20	2	10 ^{b)}	0.55 ^{a)}	NS
4	El-Shafey (2010)	사망률	6개월	24	0	0	23	1	4.34	0.44 ^{a)}	NS
5	Appel (2009)	사망률	6개월	184	9	4.9	180	5	2.8	0.29	NS
6	Ginzler (2005)	사망률	6개월	71	0	0 ^{b)}	69	2	2.9 ^{b)}	0.28 ^{a)}	NS
7	Ong (2005)	사망률	6개월	19	0	0	25	0	0	1.00 ^{a)}	NS

NS: not significant

a) Review Manager 5.3을 이용하여 산출함, b) N과 n으로부터 계산함

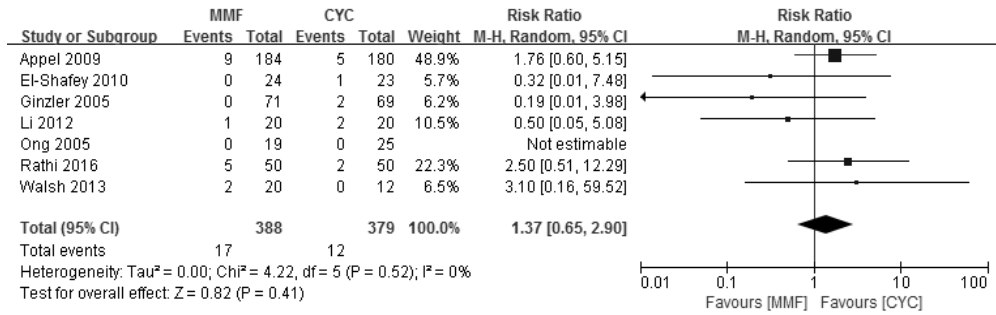


그림 4-12. 사망률(6개월)에 대한 forest plot

③ 생존율

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 생존율을 제시한 문헌은 1편(Ong 등, 2005)이었고, 생존율은 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

표 4-29. 생존율을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	변수명	측정 시점	MMF군			CYC군			군 간 차이	
				N	발생n	%	N	발생n	%	P	유의성
1	Ong (2005)	생존율	3년	19	18 ^{a)}	94	25	24 ^{a)}	94	0.88	NS

NS: not significant

a) N과 %로부터 n을 추정함

④ 치료 관련 주요 부작용 - 방광 독성 발생률

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 방광 독성 발생률을 제시한 문헌은 없었다.

⑤ 치료 관련 주요 부작용 - 주요/중증 감염률

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 주요/중증 감염률

을 제시한 문헌은 5편(Feng 등, 2014; Walsh 등, 2013; Li 등, 2012; El-Shafey 등, 2010; Ginzler 등, 2005)이었다. 주요 감염률은 1편에서는 CYC군에서 유의하게 높았으나 4편에서는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

주요 감염률을 보고한 문헌 중 양적 합성이 가능한 연구 5편의 최종 추적관찰시점에 대한 메타분석 결과, MMF군과 CYC군 간에 주요 감염률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 0.87, 95% CI 0.52, 1.48, I²=13%).

표 4-30. 주요 감염률을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	변수명	측정 시점	MMF군			CYC군			군 간 차이	
				N	발생 n	%	N	발생 n	%	P	유의 성
1	Feng (2014)	감염 ¹⁾	6개월	25	0 ^{a)}	0	28	1 ^{a)}	3.03	0.47 ^{b)}	NS
2	Walsh (2013)	감염 ¹⁾	6개월	20	14	70.0	11	7	63.6	0.72 ^{b)}	NS
3	Li (2012)	중증 감염 ²⁾	6개월	20	6	30.0	20	7	35.0	0.74 ^{b)}	NS
4	El-Shafey (2010)	주요/ 중증 감염	6개월	24	2	8.33	23	2	8.69	0.97 ^{b)}	NS
5	Ginzler (2005)	중증 감염 ³⁾	6개월	83	1	1.2 ^{c)}	75	6	8.0c)	0.04 ^{b)}	S

S: significant, NS: not significant

- 1) 정맥 내 항생제요법을 요하는 경우,
- 2) 입원 항생제요법을 요하는 경우,
- 3) 정맥 내 항생제요법을 요하는 경우(예: 폐렴, 폐 농양, 괴사근막염, 그람음성 패혈증)

a) N과 %로부터 n을 추정함, b) Review Manager 5.3을 이용하여 산출함, c) N과 n으로부터 계산함

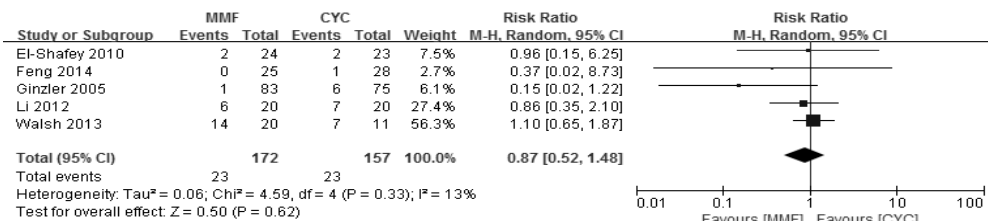


그림 4-13. 주요 감염률(6개월)에 대한 forest plot

⑥ 치료 관련 주요 부작용 - 대상포진바이러스 감염률

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 대상포진바이러스 감염률을 제시한 문헌은 4편(Rathi 등, 2016; El-Shafey 등, 2010; Ginzler 등, 2005; Ong 등, 2005)이었고, 4편에서 모두 대상포진바이러스 감염률에 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

대상포진바이러스 감염률을 보고한 문헌 중 양적 합성이 가능한 연구 4편의 최종 추적관찰시점에 대한 메타분석 결과, MMF군과 CYC군 간에 대상포진바이러스 감염률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 0.76, 95% CI 0.36, 1.61, I²=0%).

표 4-31. 대상포진바이러스 감염률을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	변수명	측정 시점	MMF군			CYC군			군 간 차이	
				N	발생n	%	N	발생n	%	P	유의성
1	Rathi (2016)	대상포진 감염	6개월	50	3	6 ^{a)}	50	5	10.0 ^{a)}	0.46 ^{b)}	NS
2	El-Shafey (2010)	대상포진 감염	6개월	24	2	8.33	23	3	13.04	0.60 ^{b)}	NS
3	Ginzler (2005)	대상포진 감염 ¹⁾	6개월	83	3	3.6 ^{a)}	75	4	5.3 ^{a)}	0.60 ^{b)}	NS
4	Ong (2005)	대상포진 감염	6개월	19	3	15.8 ^{a)}	25	3	12.0 ^{a)}	0.72 ^{b)}	NS

NS: not significant

1) 처음에 각 요법에 할당된 환자들 뿐 아니라 해당 요법으로 교차된 환자들도 포함함

a) N과 n으로부터 계산함, b) Review Manager 5.3을 이용하여 산출함

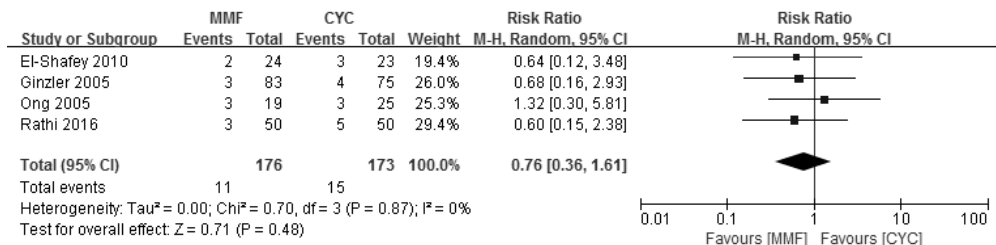


그림 4-14. 대상포진바이러스 감염률(6개월)에 대한 forest plot

⑦ 치료 관련 주요 부작용 - 탈모 발생률

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 탈모 발생률을 제시한 문헌은 4편(Rathi 등, 2016; Feng 등, 2014; Appel 등, 2009; Ginzler 등, 2005)이었다. 3편에서는 탈모가 CYC군에서 통계적으로 유의하게 적게 발생하였고, 다른 1편에서는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

탈모 발생률을 보고한 문헌 중 양적 합성이 가능한 연구 4편의 최종 추적관찰시점에 대한 메타분석 결과, MMF군이 CYC군보다 탈모 발생률이 통계적으로 유의하게 적었다 (RR 0.41, 95% CI 0.26, 0.63, I²=1%).

표 4-32. 탈모 발생률을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	변수명	측정 시점	MMF군			CYC군			군 간 차이	
				N	발생n	%	N	발생n	%	P	유의성
1	Rathi (2016)	탈모	6개월	50	0	0 ^{a)}	50	1	2 ^{a)}	0.47 ^{b)}	NS
2	Feng (2014)	탈모	6개월	25	0 ^{c)}	0	28	4 ^{c)}	15.15	0.05 ^{b)}	S
3	Appel (2009)	탈모	6개월	184	29	10.9	180	64	35.6	0.00 ^{b)}	S
4	Ginzler (2005)	탈모 ¹⁾	6개월	83	0	0 ^{a)}	75	8	10.7 ^{a)}	0.04 ^{b)}	S

S: significant, NS: not significant

1) 전신홍반성 루푸스와 무관

a) N과 n으로부터 계산함, b) Review Manager 5.3을 이용하여 산출함, c) N과 %로부터 n을 추정함

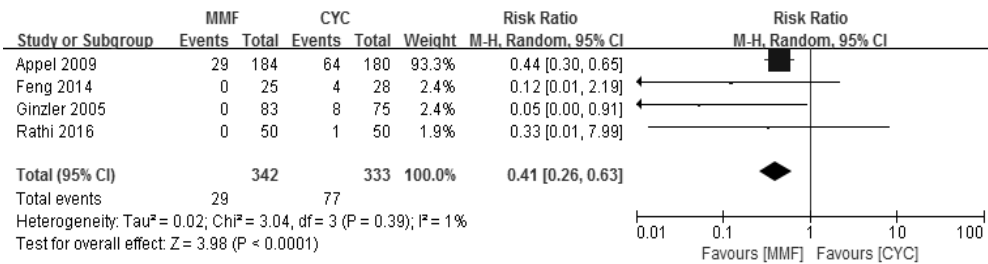


그림 4-15. 탈모 발생률(6개월)에 대한 forest plot

⑧ 치료 관련 주요 부작용 - 백혈구감소증 발생률

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 백혈구감소증 발생률을 제시한 문헌은 3편(Li 등, 2012; El-Shafey 등, 2012; Ong 등, 2005)이었고, 모두 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

백혈구감소증 발생률을 보고한 문헌 중 양적 합성이 가능한 연구 3편의 최종 추적관찰시점에 대한 메타분석 결과, MMF군과 CYC군 간에 백혈구감소증 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 0.81, 95% CI 0.44, 1.48, I²=0%).

표 4-33. 백혈구감소증 발생률을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	변수명	측정 시점	MMF군			CYC군			군 간 차이	
				N	발생n	%	N	발생n	%	P	유의성
1	Li (2012)	백혈구감소증	6개월	20	1	5.0	20	1	5.0	1.00 ^{a)}	NS
2	El-Shafey (2010)	백혈구감소증	6개월	24	4	16.7	23	3	13.0	0.73 ^{a)}	NS
3	Ong (2005)	백혈구감소증	6개월	19	7 ^{b)}	36.8	25	13 ^{a)}	52.0	0.32	NS

NS: not significant

a) Review Manager 5.3을 이용하여 산출함, b) N과 %로부터 n을 추정함

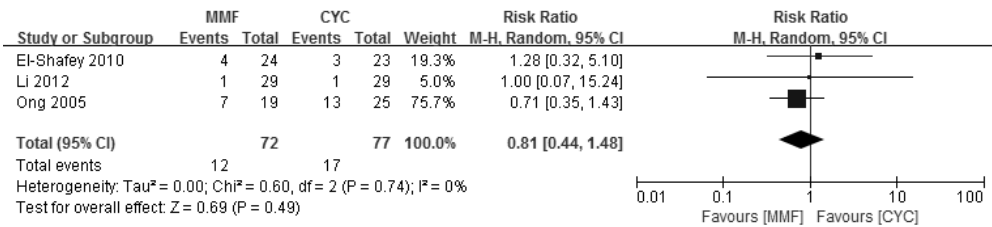


그림 4-16. 백혈구감소증 발생률(6개월)에 대한 forest plot

⑨ 치료 관련 주요 부작용 - 위장관 장애/부작용/유해사례 발생률

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 위장관 장애 발생률을 제시한 문헌은 6편(Rathi 등, 2016; Feng 등, 2014; El-Shafey 등, 2010; Appel 등, 2009; Ginzler 등, 2005; Ong 등, 2005)이었다.

(i) 상부 위장관 장애(구토, 오심, 위궤양 등) 발생률은 5편에서 보고되었다. 2편에서는 MMF군이 CYC군보다 상부 위장관 장애 발생률이 통계적으로 유의하게 낮았으나, 다른 3편에서는 두 군 간에 상부 위장관 장애 발생률이 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

양적 합성이 가능한 연구 5편의 최종 추적관찰시점에 대한 메타분석 결과, MMF군이 CYC군보다 상부 위장관 장애 발생률이 통계적으로 유의하게 낮았다(RR 0.46, 95% CI 0.23, 0.96, $I^2=74%$).

(ii) 하부 위장관 장애의 경우 설사 발생률에 대해서만 4편에서 보고되었다. 2편에서는 MMF군이 CYC군보다 설사 발생률이 통계적으로 유의하게 높았으나, 다른 2편에서는 두 군 간에 설사 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

양적 합성이 가능한 연구 4편의 최종 추적관찰시점에 대한 메타분석 결과, MMF군이 CYC군보다 설사 발생률이 유의하게 높았다(RR = 2.45, 95% CI 1.63, 3.68, $I^2=0%$).

(iii) 상·하부 위장관 장애 발생률은 2편에서 보고되었다. 1편에서는 MMF군이 CYC군보다 위장관 증상 발생률이 통계적으로 유의하게 높았으나, 다른 1편에서는 MMF군과 CYC군에서 위장관 유해사례 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

2편의 문헌에서 사용한 지표단위가 달라서 합성하지 못했다.

표 4-34. 위장관 장애 발생률을 보고한 문헌 세부결과

No.	1저자 (년도)	변수명	측정 시점	MMF군			CYC군			군 간 차이	
				N	발생 n	%	N	발생 n	%	P	유의성
상부 위장관 장애											
1	Rathi (2016)	위궤양	6개월	50	0	0	50	1	2	0.47 ^{a)}	NS
2	Feng (2014)	구토	6개월	25	0 ^{b)}	0	28	17 ^{b)}	6.06	0.00 ^{a)}	S
3	El-Shafey (2010)	상부 위장관 증상 ¹⁾	6개월	24	4	16.67	23	5	21.74	0.66 ^{a)}	NS
4	Appel (2009)	구토	6개월	184	25	13.6	180	68	37.8	0.00 ^{a)}	S
		오심	6개월	184	27	14.7	180	82	45.6	0.00 ^{a)}	S
5	Ginzler (2005)	상부 위장관 증상 ¹⁾	6개월	83	23	27.7 ^{c)}	75	25	33.3 ^{c)}	0.44 ^{a)}	NS
하부 위장관 장애											
1	Feng (2014)	설사	6개월	25	1 ^{b)}	2.63	28	0 ^{b)}	0	0.44 ^{a)}	NS
2	El-Shafey (2010)	설사	6개월	24	5	20.83	23	2	8.69	0.23 ^{a)}	NS

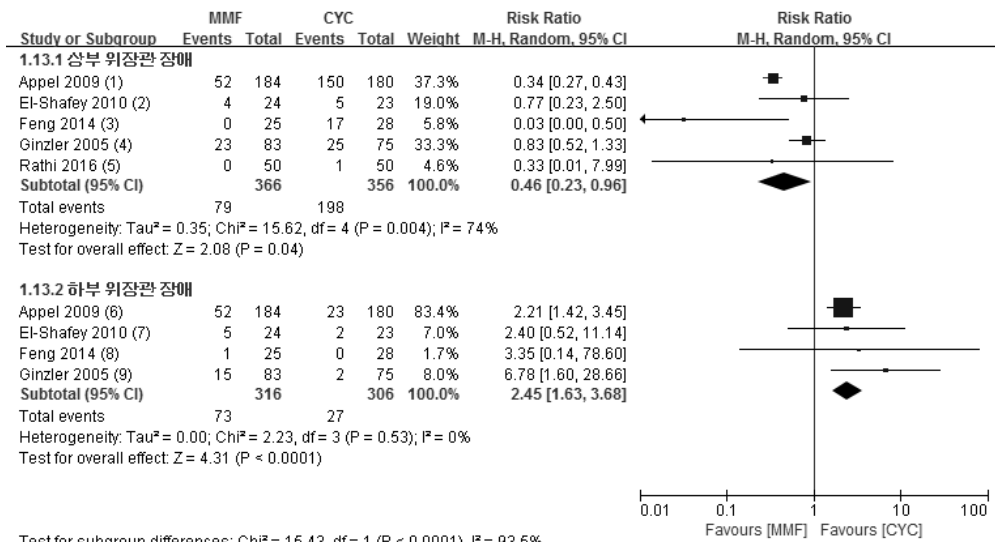
3	Appel (2009)	설사	6개월	184	52	28.3	180	23	12.8	0.00 ^{a)}	S
4	Ginzler (2005)	설사	6개월	83	15	18.1 ^{c)}	75	2	2.7 ^{c)}	0.00 ^{a)}	S
상·하부 위장관 장애											
1	Rathi (2016)	위장관 증상	6개월	50	26 ^{b)}	52	50	2 ^{b)}	4	<0.001	S
2	Ong (2005)	위장관 유해사례2)	6개월	19	0.08 ^{d)}	-	25	0.07 ^{d)}	-	0.68	NS

S: significant, NS: not significant

1) 오심, 구토, 복부팽창(bloating), 상복부 통증

2) per patient-month

a) Review Manager 5.3을 이용하여 산출함, b) N과 %로부터 n을 추정함, c) N과 n으로부터 계산함, d) 단위: episodes



Footnotes

- (1) 변수명: 구토, 오심
- (2) 변수명: 상부 위장관 증상
- (3) 변수명: 구토
- (4) 변수명: 상부 위장관 증상
- (5) 변수명: 위계양
- (6) 변수명: 설사
- (7) 변수명: 설사
- (8) 변수명: 설사
- (9) 변수명: 설사

그림 4-17. 위장관 장애 발생률(6개월)에 대한 forest plot

⑩ 치료 관련 주요 부작용 - 골 독성 발생률

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 골 독성(무혈성 골 괴사, 골절) 발생률을 제시한 문헌은 없었다.

⑪ 치료 관련 주요 부작용 - 기타 악성종양/신생물 발생률

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 기타 악성종양/신생물 발생률을 제시한 문헌은 없었다.

⑫ 치료 관련 주요 부작용 - 부작용으로 인한 병원 입원율

루푸스신염 환자에서 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 후 부작용으로 인한 병원 입원율을 제시한 문헌은 없었다.

가) MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법의 비교 문헌 결과 요약표

표 4-35. (MMF-CYC) 메타분석 결과 요약

연 번	지표명	총 문 헌	합 성 문 헌	합성 N	통계 방법	효과크기 메타분석 결과	I ²	유의 성
유효성								
1	관해	8						
	1.1 완전 관해율	8	8	826	RR	1.24 (0.95, 1.61)	1%	NS
	1.2 부분 관해율	6	6	694	RR	1.05 (0.88, 1.25)	0%	NS
	1.3 관해까지 소요시간	1	0	-	-	-	-	-
2	말기신부전 발생률	3	3	123	RR	1.12 (0.22, 5.82)	0%	NS
3	루푸스신염 재발률	0	-	-	-	-	-	-
4	혈청 크레아티닌 수준	4	2	187	SMD	-0.04 (-0.66, 0.57)	71%	NS

연 번	지표명	총 문 헌	합 성 문 헌	합성 N	통계 방법	효과크기 메타분석 결과	I ²	유의 성
5	혈청 알부민 수준	3	2	184	MD	0.05 (-0.16, 0.27)	50%	NS
6	신장 생존율	1	0	-	-	-	-	-
7	단백뇨 수준	6	4	284	MD	0.10 (-0.42, 0.62)	89%	NS
안전성								
1	월경 장애 발생률	6	6	442	RR	0.55 (0.28, 1.07)	0%	NS
2	사망률	7	7	767	RR	1.37 (0.65, 2.90)	0%	NS
3	생존율	1	0	-	-	-	-	-
4	치료 관련 주요 부작용							
	4.1 방광 독성 발생률	0	-	-	-	-	-	-
	4.2 주요 감염률	5	5	329	RR	0.87 (0.52, 1.48)	13%	NS
	4.3 대상포진바이러스 감염률	4	4	349	RR	0.76 (0.36, 1.61)	0%	NS
	4.4 탈모 발생률	4	4	675	RR	0.41 (0.26, 0.63)	1%	S*
	4.5 백혈구감소증 발생률	3	3	149	RR	0.81 (0.44, 1.48)	0%	NS
	4.6 위장관 장애 발생률	6						
	- 상부 위장관 장애 발생률	5	5	722	RR	0.46 (0.23, 0.96)	74%	S*
	- 하부 위장관 장애 발생률	4	4	622	RR	2.45 (1.63, 3.68)	0%	S*
	- 상·하부 위장관 장애 발생률	2	0	-	-	-	-	-
	4.7 골 독성 발생률	0	-	-	-	-	-	-
	4.8 기타 악성종양 발생률	0	-	-	-	-	-	-
	4.9 부작용으로 인한 입원율	0	-	-	-	-	-	-

MD: Mean Difference (IV, Random, 95% CI); SMD: Standardized Mean Difference (IV, Random, 95% CI); RR: Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI); NS: not significant, S: significant

*탈모 및 상부 위장관 장애 발생률은 MMF군이 유의하게 낮았고, 하부 위장관 장애 발생률은 CYC군이 유의하게 낮았음.

나) 하위군 분석 결과

주요 결과지표(완전 관해율, 부분 관해율, 월경 장애 발생률) 및 MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법 간에 차이가 있었던 결과지표(탈모, 상부 위장관 발생률, 하부 위장관 발생률)의 경우 연구국가(아시아 단독, 아시아를 포함한 다국가, 아시아 외)를 토대로 한 하위군 분석을 수행하였으며, 그 결과는 아래와 같다.

표 4-36. [MMF vs. CYC] 하위군 분석 결과: 완전 관해율

분류	구분	연구수	RR	95% CI	I ²	유의성
전체	-	8	1.24	(0.95, 1.61)	1%	NS
	아시아 단독	4	1.16	(0.85, 1.59)	0%	NS
연구국가	다국가 (아시아 포함)	2	0.93	(0.42, 2.03)	8%	NS
	아시아 외	2	2.11	(0.63, 7.11)	63%	NS

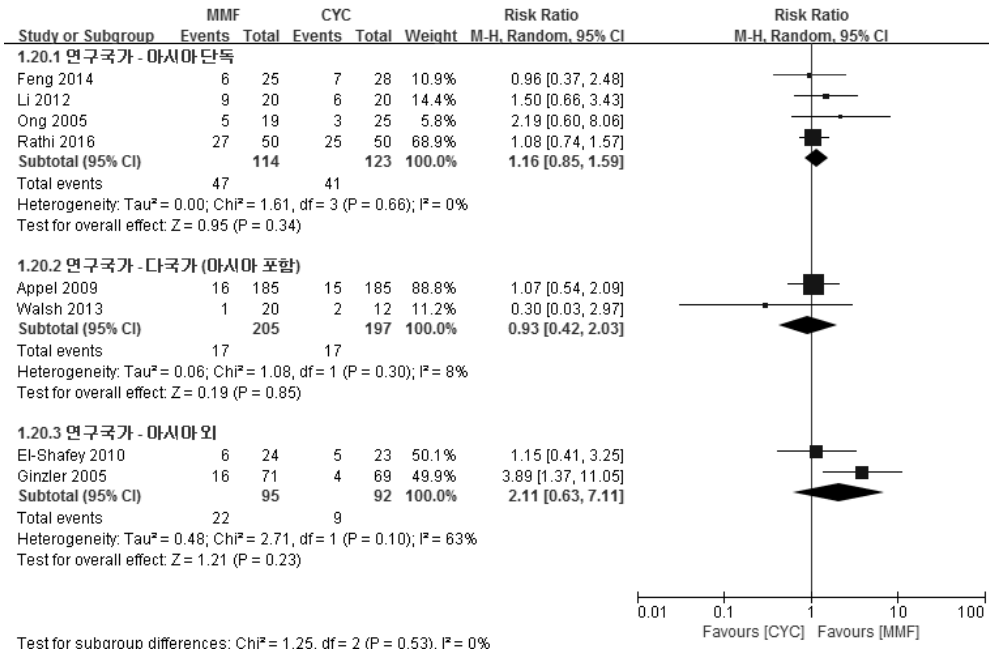


그림 4-18. [MMF vs. CYC] 완전 관해율 - 하위군 분석, forest plot

표 4-37. [MMF vs. CYC] 하위군 분석 결과: 부분 관해율

분류	구분	연구수	RR	95% CI	I ²	유의성
전체	-	6	1.05	(0.88, 1.25)	0%	NS
	아시아 단독	3	0.92	(0.61, 1.39)	0%	NS
연구국가	다국가 (아시아 포함)	1	1.06	(0.85, 1.32)	-	NS
	아시아 외	2	1.17	(0.74, 1.85)	0%	NS

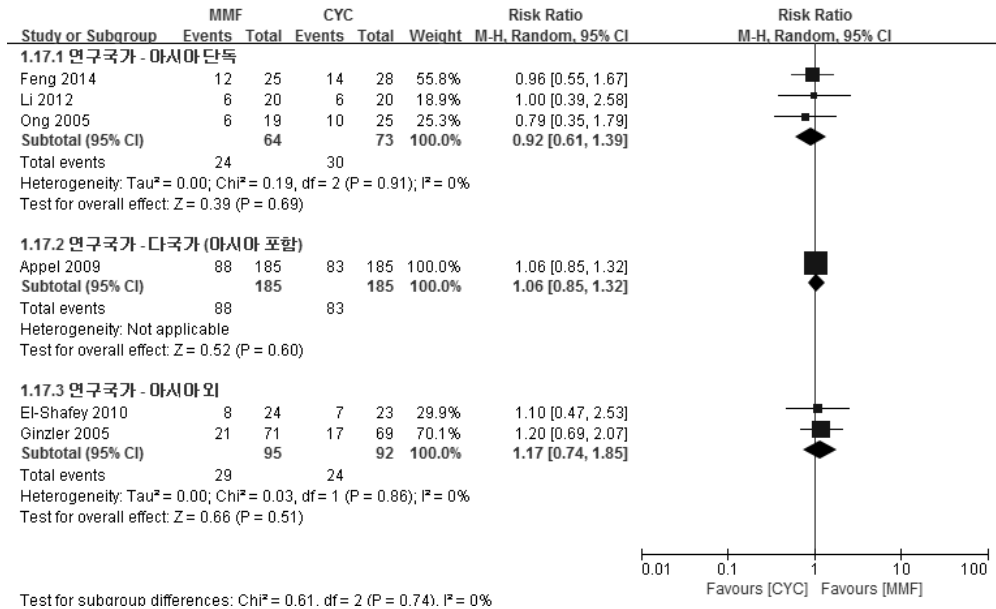


그림 4-19. [MMF vs. CYC] 부분 관해율 - 하위군 분석, forest plot

표 4-38. [MMF vs. CYC] 하위군 분석 결과: 월경 장애 발생률

분류	구분	연구수	RR	95% CI	I ²	유의성
전체	-	6	0.55	(0.28, 1.07)	0%	NS
연구국가	아시아 단독	4	0.40	(0.12, 1.32)	0%	NS
	다국가 (아시아 포함)	0	-	-	-	-
	아시아 외	2	0.63	(0.28, 1.41)	0%	NS

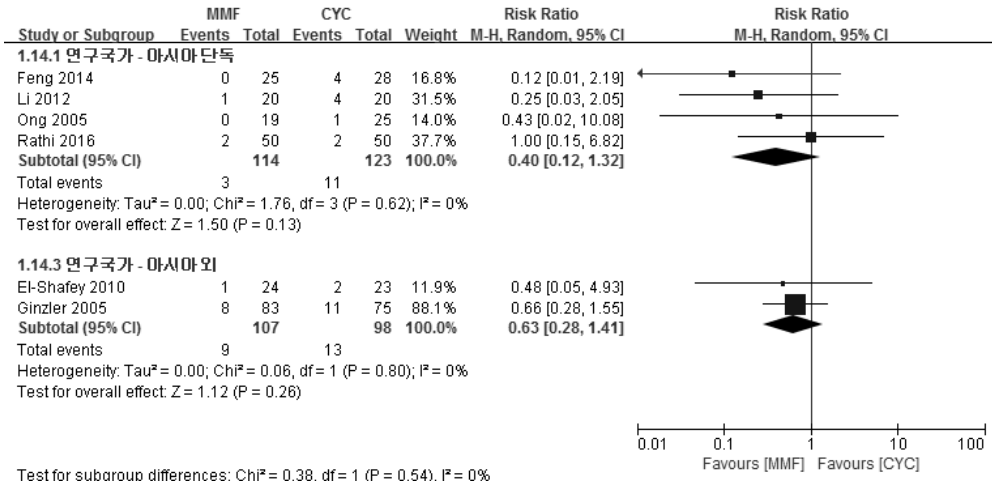


그림 4-20. [MMF vs. CYC] 월경 장애 발생률 - 하위군 분석, forest plot

표 4-39. [MMF vs. CYC] 하위군 분석 결과: 탈모

분류	구분	연구수	RR	95% CI	I ²	유의성
전체	-	4	0.41	(0.26, 0.63)	1%	S
	아시아 단독	2	0.19	(0.02, 1.63)	0%	NS
연구국가	다국가 (아시아 포함)	1	0.44	(0.30, 0.65)	-	S
	아시아 외	1	0.05	(0.00, 0.91)	-	S

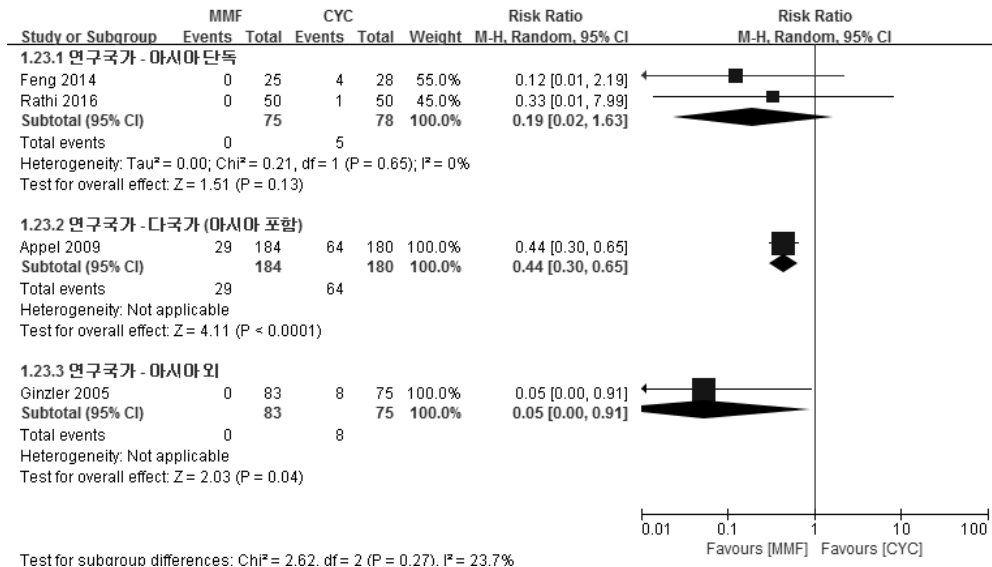


그림 4-21. [MMF vs. CYC] 탈모 - 하위군 분석, forest plot

표 4-40. [MMF vs. CYC] 하위군 분석 결과: 상부 위장관 발생률

분류	구분	연구수	RR	95% CI	I ²	유의성
전체	-	5	0.46	(0.23, 0.96)	74%	S
	아시아 단독	2	0.09	(0.01, 1.05)	26%	S
연구국가	다국가 (아시아 포함)	1	0.34	(0.27, 0.43)	-	S
	아시아 외	2	0.82	(0.53, 1.27)	0%	NS

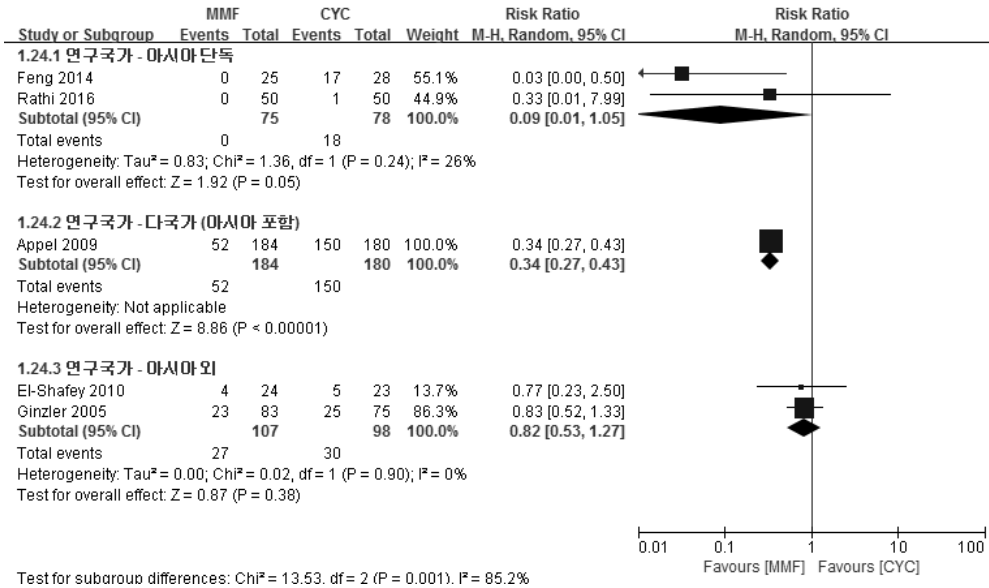


그림 4-22. [MMF vs. CYC] 상부 위장관 발생률 - 하위군 분석, forest plot

표 4-41. [MMF vs. CYC] 하위군 분석 결과: 하부 위장관 발생률

분류	구분	연구수	RR	95% CI	I ²	유의성
전체	-	4	2.45	(1.63, 3.68)	0%	S
연구국가	아시아 단독	1	3.35	(0.14, 78.60)	-	NS
	다국가 (아시아 포함)	1	2.21	(1.42, 3.45)	-	S
	아시아 외	2	4.17	(1.46, 11.92)	0%	S

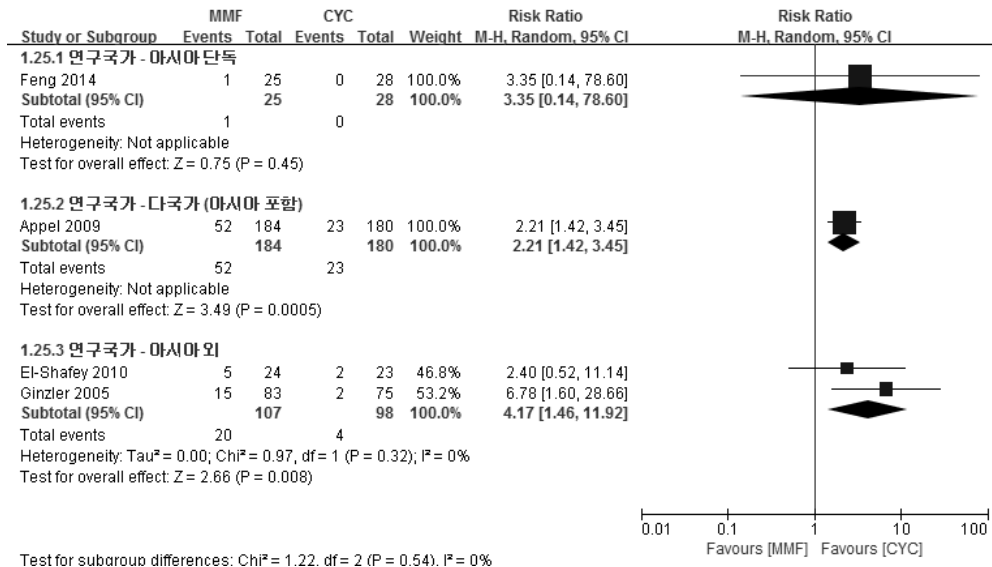


그림 4-23. [MMF vs. CYC] 하부 위장관 발생률 - 하위군 분석, forest plot

1.5 [핵심질문 2] 저용량 CYC 정맥주사요법과 고용량 CYC 정맥주사요법의 비교

루푸스신염 환자에서 저용량 CYC 정맥주사요법과 고용량 CYC 정맥주사요법을 비교한 문헌은 3편(Mitwalli 등, 2011; Sabry 등, 2009; Houssiau 등, 2002)이었고, Henderson (2012)에 포함된 문헌 외 추가 문헌은 없었다.

유효성 측면으로는 관해율, 신장 재발률, 혈청 크레아티닌 수준, 일일 단백뇨 수준 등의 지표가 보고되었고, 모두 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 보고되었다.

안전성 측면으로는 사망률과 치료 관련 주요 부작용(난소부전 발생률, 주요 감염률, 백혈구감소증 발생률, 악성 종양 발생률)이 보고되었다. 고용량 CYC에 노출된 경우 난소부전에 걸릴 확률이 2배 이상으로 보고되었고(2편, n=206: RR = 2.18, 95% CI 1.03, 4.59), 그 외에 다른 결과지표에서는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

표 4-42. (고용량 CYC-저용량 CYC) 메타분석 결과 요약

연번	지표명	총문헌	합성문헌	합성 N	통계 방법	효과크기 메타분석 결과	I ²	유의성
유효성								
1	관해	2						
	1.1 신장 완전 관해율	2	2	192	RR	1.44 (0.94, 2.20)	0%	NS
	1.2 신장 부분 관해율	2	2	192	RR	0.89 (0.69, 1.15)	0%	NS
2	말기신부전 발생률	2	0	-	-	-	-	-
3	신장 재발률	2	2	136	RR	1.30 (0.35, 4.85)	27%	NS
4	혈청 크레아티닌 수준	2	2	130	MD	0.0 (-0.50, 0.50)	0%	NS
5	안정적인 신장기능	1	0	-	-	-	-	-
6	일일 단백뇨 수준	2	2	121	MD	0.13 (-1.06, 1.32)	81%	NS
안전성								
1	난소부전 발생률	3	2	206	RR	2.18 (1.03, 4.59)	0%	S*
2	사망률	2	0	-	-	-	-	-

연번	지표명	총 문헌	합성 문헌	합성 N	통계 방법	효과크기 메타분석 결과	I ²	유의성
3	치료 관련 주요 부작용							
	3.1 주요 감염률	3	3	252	RR	1.54 (0.73, 3.25)	42%	NS
	3.2 대상포진바이러스 감염률	1	0	-	-	-	-	-
	3.3 백혈구감소증 발생률	2	2	206	RR	1.41 (0.34, 5.95)	21%	NS
	3.4 골 독성 발생률	1	0	-	-	-	-	-
	3.5 악성종양 발생률	2	2	206	RR	1.44 (0.09, 23.31)	41%	NS

MD: Mean Difference (IV, Random, 95% CI); RR: Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI); NS: not significant, S: significant

*난소부전 발생률은 저용량 CYC군이 유의하게 낮았음.

4. 소결

1.1 [핵심질문 1] MMF 경구투여요법과 CYC 정맥주사요법의 비교

Henderson 등(2012)에 포함된 연구 중 루푸스신염 환자(III형, IV형)에서 초기치료로 CYC 정맥주사요법과 비교하여 MMF 경구투여요법의 임상적 안전성 및 유효성을 비교한 문헌은 총 7편이었다. 두 요법은 일차 유효성 지표를 포함한 모든 유효성 지표에서 유의한 차이는 없었지만, 일차 안전성 지표인 난소부전과 이차 안전성 지표인 탈모 및 백혈구 감소증은 CYC 정맥주사요법 대비 MMF 경구투여요법에서 적게 발생하는 것으로 보고하였다.

본 체계적 문헌고찰에서는 Henderson 등(2012)에 포함된 문헌 중 본 연구의 선택배제기준에 부합하는 4편(Rathi 등, 2016; Feng 등, 2014; Walsh 등, 2013; Li 등, 2012)을 선택하고, 회색문헌 3편(Li 등 2009; Mulic-Bacic 등 2008; Sundel 등 2008)을 배제하였다. 이후에 추가 검색된 4편(El-Shafey 등, 2010; Appel 등, 2009; Ginzler 등, 2005; Ong 등, 2005)을 포함하여, 총 8편의 무작위배정 비교임상시험 연구를 분석하였다.

일차 유효성 지표인 완전 관해율(문헌 8편; RR 1.24, 95% CI 0.95, 1.61, $I^2=1%$)과 부분 관해율(문헌 6편; RR 1.05, 95% CI 0.88, 1.25, $I^2=0%$)에서 두 군 간 유의한 차이가 없었다. 또한, 말기신부전 발생률(문헌 3편; RR 1.12, 95% CI 0.22, 5.82, $I^2=0%$), 혈청 크레아티닌 수준(문헌 2편; SMD -0.04, 95% CI -0.66, 0.57, $I^2=71%$), 단백뇨 수준(문헌 4편; MD 0.10, 95% CI -0.42, 0.62, $I^2=89%$)에서도 두 군 간 유의한 차이가 없었다.

일차 안전성 지표인 월경 장애 발생률(문헌 6편; RR 0.55, 95% CI 0.28, 1.07, $I^2=0%$)에서 두 군 간 유의한 차이가 없었다. 또한, 사망률(문헌 7편; RR 1.37, 95% CI 0.65, 2.90, $I^2=0%$), 주요 감염률(문헌 5편; RR 0.87, 95% CI 0.52, 1.48, $I^2=13%$), 대상포진바이러스 감염률(문헌 4편; RR 0.76, 95% CI 0.36, 1.61, $I^2=13%$), 백혈구감소증 발생률(문헌 3편; RR 0.81, 95% CI 0.44, 1.48, $I^2=0%$)도 두 군 간 유의한 차이가 없었다.

MMF 경구투여요법군과 CYC 정맥주사요법군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였던 결과지표는 안전성 지표 중 탈모 발생률, 상부 및 하부 위장관 장애 발생률이었다. 탈모 발생률(문헌 4편)은 MMF군이 CYC군보다 유의하게 적었다(RR 0.41, 95% CI 0.26, 0.63, $I^2=1%$). 상부 위장관 장애 발생률(문헌 5편)은 MMF군이 CYC군보다 유의하게 낮았다(RR 0.46, 95% CI 0.23, 0.96, $I^2=74%$). 하부 위장관 장애 발생률(문헌 4편)은 CYC군이 MMF군보다 유의하게 낮았다(RR 2.45, 95% CI 1.63, 3.68, $I^2=0%$).

본 체계적 문헌고찰에서는 두 요법 간 모든 유효성 지표와 주요 안전성 지표에서 유의한 차이가 없음을 확인하였다. 다만, 안전성 지표 중 탈모와 상부 위장관 발생률은 MMF 경구투여요법군에서 더 적었고, 하부 위장관 발생률은 CYC 정맥주사요법군에서 더 낮게 발생하였다.

추가적으로 연구국가(아시아 단독, 아시아를 포함한 다국가, 아시아 외)를 토대로 한 하위군 분석을 수행하였으나, 주요 효과 및 안전성 지표(완전 관해율, 부분 관해율, 월경 장애 발생률)에 있어서 하위군 간 분석결과에 차이를 보이지 않았다. 다국가 연구에 비하여 일부 국가 연구의 연구대상자 수가 적어 추가 연구가 필요하다고 보인다.

1.2 [핵심질문 2] 저용량 CYC 정맥주사요법과 고용량 CYC 정맥주사요법의 비교

루푸스신염 환자(Ⅲ형, Ⅳ형)에서 초기치료로 고용량 CYC 정맥주사요법과 비교하여 저용량 CYC 정맥주사요법의 임상적 안전성 및 유효성을 평가하기 위하여 체계적 문헌 고찰을 수행하였으나, Henderson (2012)에 포함된 무작위배정 비교임상시험 연구 3편 (Mitwalli 등, 2011; Sabry 등, 2009; Houssiau 등, 2002) 외에 추가 문헌은 없었다.

루푸스신염 환자(Ⅲ형, Ⅳ형)에서 초기치료로 저용량 CYC 정맥주사요법과 고용량 CYC 정맥주사요법은 일차 유효성 지표인 관해율을 포함한 유효성 측면에 있어서는 두 군 간 유의한 차이가 없었으나, 일차 안전성 지표인 난소부전의 발생률은 저용량 CYC군이 고용량 CYC군보다 유의하게 낮아 안전성 측면에서는 저용량 CYC군이 더 우수한 것으로 보고되었다.

루푸스신염 환자(Ⅲ형, Ⅳ형)의 대다수가 가임기의 여성 환자임을 고려하면 의미있는 결과이나, 연구 대상자수(249명)가 적고 포함된 아시아인 대상자(6명)가 적어 명확한 결론을 짓기에는 한계가 있다.

V

고찰 및 결론

1. 연구결과 고찰 및 결론

본 연구에서는 건강보험 청구자료 분석을 통해 국내 루푸스신염 환자 현황을 파악하였고, 체계적 문헌고찰을 통해 루푸스신염 치료제 간 유효성과 안전성을 확인하였다.

국내 루푸스 환자의 규모와 루푸스신염 발생률을 산출하기 위해, 건강보험 청구자료를 분석하였다. 2011-2015년 건강보험자료로 확인된 루푸스 유병자수는 2011년 14,375명에서 2015년 18,185명으로 연 6%씩 증가하였다. 루푸스 유병률은 인구10만 명 당 2011년 28.8명에서 2015년에 36.6명으로 증가하였다. 건강보험자료를 이용한 Shim(2014)와 Ju(2014)에서 2004-2010년의 국내 루푸스 유병률을 인구 10만 명 당 18.8-26.5명으로 추계한 결과와 비교하면, 본 연구의 발생률이 높은 것을 알 수 있다. 이러한 차이는 건강보험 청구자료의 전산화 비율의 변화, 산정특례제도의 이용률 증가 등 제도적인 변화에 기인한 것으로 보인다.

루푸스신염 발생자수는 연간 300-400명으로, 루푸스 환자의 1.8-2.3%에서 루푸스신염이 발생하는 규모이다. 남성의 발생률이 3%로 여성 2%보다 높았고, 연령군별로는 10-19세에서 5%로 가장 높았고 연령이 증가할수록 낮아졌다. 국내 루푸스신염 발생률은 보고된 바 없어 추정치의 타당성을 평가할 수 없었으나, Yazdany(2014)에서 미국 루푸스 환자의 루푸스신염 발생률을 최소 20%라 추정한 결과와 비교하면, 본 연구의 루푸스신염 발생률은 매우 낮은 수준이다.

체계적 문헌고찰의 분석대상은 CYC 정맥주사요법과 MMF 경구투여요법 간 비교, 저용량 CYC 정맥주사요법과 고용량 CYC 정맥주사요법 간 비교이다. 이들의 유효성 지표로는 관해율, 말기신부전 발생률, 혈청 크레아티닌 수준, 단백뇨 수준 등을 선정하였고, 안전성 지표로는 사망률, 월경 장애 발생률, 주요 감염률, 대상포진바이러스 감염률, 탈모 발생률, 백혈구감소증 발생률, 상·하부 위장관 장애 발생률 등을 선정하였다.

CYC 정맥주사요법과 MMF 경구투여요법 간 비교를 위해 최종 8편의 무작위배정 비교임상시험 연구가 선택되었으며, 선택문헌을 대상으로 메타분석을 시행하였다. 모든 유효성 지표에 대한 메타분석 결과, 두 요법 간 유의한 차이가 확인되지 않았다. 또한 대부분의 안전성 지표에 대한 메타분석 결과에서도 두 요법 간 차이가 유의하지 않았는데, 이차 안전성 지표인 탈모 발생률 및 상·하부 위장관 장애 발생률에서 두 군 간 유의한 차이가 존재했다. 고용량 CYC 정맥주사요법과 저용량 CYC 정맥주사요법의 비교를 위해 선정된 무작위배정 비교임상시험 연구는 3편이었다. 메타분석 결과, 두 요법 간 일차 유효성 지표인 관해율을 포함한 유효성 측면에 있어서는 두 군 간 유의한 차이가 없었으나, 난소부전의 발생률은 저용량 CYC군이 고용량 CYC군보다 유의하게 낮아 안전성 측면에서는 저용량 CYC군이 더 우수한 것으로 보고되었다.

본 연구에서 활용한 체계적 문헌고찰 연구인 Henderson 등(2012)의 연구결과와 비교하면, 본 연구에서 4편의 무작위배정 비교임상시험 연구가 더 추가되었다. Henderson 등(2012)의 연구에서는 CYC 정맥주사요법과 MMF 경구투여요법 간 유효성 지표에서 유의한 차이는 없었지만 안전성 평가변수 중 일차 지표인 난소부전과 이차 지표인 탈모 및 백혈구 감소증은 CYC 정맥주사요법 대비 MMF 경구투여요법에서 적게 발생하는 것으로 보고하였다.

본 연구에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과에서는 두 요법 간 유효성 지표와 대부분의 안전성 지표(월경 장애 발생률 포함)에서 유의한 차이는 없었다. 다만, 안전성 지표 중 이차 지표인 탈모와 상부 위장관 발생률은 MMF 경구투여요법군에서 더 적었고, 하부 위장관 발생률은 CYC 정맥주사요법군에서 더 낮았다.

본 체계적 문헌고찰 시 Henderson 등(2012)과 유사한 안전성 및 유효성 결과 지표를 검토하였다. 하지만, 안전성 지표로 '난소부전'보다 넓은 의미의 용어인 '월경 장애'를 지표로 선정하여, 여러 문헌에서 보고된 다양한 생식샘 독성 결과들(월경주기 변화, 무월경, 월경 과다, 희발 월경 등)을 포괄하여 분석하였다.

Henderson 등(2012)과 본 체계적 문헌고찰에서 일부 지표(백혈구 감소증, 상·하부 위장관 장애 발생률)의 결과가 상이하게 나온 이유는 두 연구 간에 분석된 문헌이 서로 달랐기 때문인 것으로 추정된다. 본 연구에서는 동료심사를 거쳐 출판된 신뢰성 있는 문헌만을 선택하고자 회색문헌을 배제하였으며, Henderson 등(2012) 이후에 출판된 최신 문헌까지 포함하여 새롭게 분석을 수행하였다.

다른 체계적 문헌고찰 문헌인 Liu 등(2012) 및 Lee 등(2015)의 연구에서도 CYC 정맥주사요법 대비 MMF 경구투여요법 간 유효성 지표에는 차이를 보이지 않았다. Lee 등

(2015)의 연구에서는 요법 대비 MMF 경구투여요법 간 안전성 지표(심각한 감염)에서도 차이를 보고하고 있지 않다. 한편 Liu 등(2012)의 연구에서는, 24주 시점 CYC 투여군 대비 MMF 투여군의 완전관해 상태, 완전 또는 부분 관해상태에 있을 가능성이 높았으며, 말기신장질환 및 사망, 무월경 발생 확률이 적었고 감염, 위장관계 증상 발생 위험 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 이처럼 두 요법 간 유효성 및 안전성 비교 결과는 여러 선행연구에서 서로 다른 결과를 보이고 있었다. 이러한 차이는 문헌 검색 기간 및 포함 연구에 대한 선정배제 기준, 메타분석 방법 등의 차이에 기인한 것으로 판단된다.

2. 연구의 제한점

2차 자료를 통해 루푸스신염의 발생률을 산출하는 과정에서, 건강보험 청구자료에서는 조직검사 결과를 알 수 없으므로 검사 간격과 횟수를 제한하여 특이도를 높이는 방향으로 루푸스신염에 대한 조작적 정의를 하였다. 루푸스신염은 진료내역 상 해당 상병코드의 사용이 미비하고, 질환 특이적인 치료법이 없어 신장조직검사 등 관련 검사 내역에 기초하여 정의하였다는 한계가 존재한다. 본 연구에서 설정한 루푸스신염에 대한 조작적 정의는 의무기록과 청구자료의 비교를 통해 타당성이 검증되어야 할 것이다.

우리나라에서 MMF는 CYC요법에 치료효과가 없거나 부작용이 심각한 경우에만 건강보험 급여가 인정되다가 2016년 7월에 들어서 급여기준이 확대되어 1차 약제로 사용이 가능해졌다. MMF 경구투여요법이 유효성과 안전성 측면에서 CYC 정맥주사요법과 유의한 차이가 없다는 본 연구의 결과는, MMF의 급여기준 확대 정책에도 정당성을 부여할 수 있다. 또한 체계적 문헌고찰을 통해 현존하는 모든 근거를 기반으로 결과를 제시하였다는 데에 의미가 있다. 하지만 기존의 체계적 문헌고찰 연구에서, 안전성 비교 결과에 대해 일관되지 않은 결과를 보고하고 있기 때문에 국내 환자를 대상으로 수행한 치료제 간 비교효과 연구 등의 후속 연구가 필요하다고 보인다.

VI

참고문헌

- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(5):1103-12.
- Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-619.
- Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771-1782.
- Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Yarboro CH, Kippel JH, Balow JE. Risk of sustained amenorrhea in systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:366-9.
- Brown DS, Trogdon JG, Ekwueme DU, Chamiec-Case L, Guy GP Jr, Tangka FK, Li C, Trivers KF, Rodriguez JL., Health State Utility Impact of Breast Cancer in U.S. Women Aged 18-44 Years., *Am J Prev Med.* 2016 Feb;50(2):255-61.
- Chan TM, Tse KC, Tang CS, Lai KN, Li FK. Long term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005;14:265-72.
- Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK, Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005b;16(4):1076-84.
- Cheng TF, Wang JD, Uen WC., Cost-utility analysis of adjuvant goserelin (Zoladex) and adjuvant chemotherapy in premenopausal women with breast cancer., *BMC Cancer.* 2012 Jan 21;12:33.
- Chibnik LB, Massarotti EM, Costenbader KH. Identification and validation of lupus nephritis cases using administrative data. *Lupus.* 2010 May;19(6):741-3.
- Conteras G, Tozman E, Nahar N, Metz D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous

- cyclophosphamide. *Lupus*. 2005;14:S33-8.
- El-Shafey EM, Abdou SH, Shareef MM. Is mycophenolate mofetil superior to pulse intravenous cyclophosphamide for induction therapy of proliferative lupus nephritis in Egyptian patients? *Clin Exp Nephrol*. 2010;14(3):214-21.
- Feng X, Gu F, Chen W, Liu Y, Wei H, Liu L, Yin S, Da Z, Sun L. Mizoribine versus mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for induction treatment of active lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(21):3718-23.
- Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkeson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2219-28.
- Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, Boumpas DT, Klippel JH, Balow JE, Steinberg AD. Methylprednisolone and cyclophosphamide alone or in combination, in patients with lupus nephritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:549-57.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:797-808.
- Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, Webster AC. Treatment for lupus nephritis. *The Cochrane Library*, 2012.
- Henderson LK, Masson P, Craig JC, Roberts MA, Flanc RS, Strippoli GF, Webster AC. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Kidney Diseases*, 2013;61(1):74-87.
- Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011.
- Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2008.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gül A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2121-31.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):61-64.
- Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region:

- prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care & Research* 2012;64:159-16.
- Ju JH, Yoon SH, Kang KY, et al. Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in South Korea: An Administrative Database Study. *J Epidemiol.* 2014;24(4):295-303.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274.
- Li T, Carls GS, Panopalis P, Wang S, Gibson TB, Goetzel RZ. Long-term medical costs and resource utilization in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a five-year analysis of a large medicaid population. *Arthritis and rheumatism.* 2009 Jun 15;61(6):755-63.
- Li X, Ren H, Zhang Q, Wu X, Xu Y, Shen P, Chen N. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1467-1472.
- Li X, Ren H, Zhang W, Xu Y, Shen P, Zhang Q, et al. Induction therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, tacrolimus and intravenous cyclophosphamide [abstract]. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009;20:391A.
- Liu LL, Jiang Y, Wang LN, Yao L, Li ZL. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drugs* 2012;72(11):1521-33.
- Mar Fan HG, Houédé-Tchen N, Chemerynsky I, et al. Menopausal symptoms in women undergoing chemotherapy-induced and natural menopause: a prospective controlled study. *Ann Oncol.* 2010;21(5):983-7.
- Mersereau J, Dooley MA. Gonadal failure with cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: dvances in fertility preservation. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(1):99-108, viii.
- Miquel-Cases A, Retèl VP, Lederer B, von Minckwitz G, Steuten LM, van Harten WH1., Exploratory Cost-Effectiveness Analysis of Response-Guided Neoadjuvant Chemotherapy for Hormone Positive Breast Cancer Patients., *PLoS One.* 2016 Apr 28;11(4):e0154386.
- Mitwalli AH, Al Wakeel JS, Hurraib S, Aisha A, Al Suwaida A, Alam A, Hammad D, Sulimani F, Memon NA, Askar A, Al Tuwajri A, Qudsi A. Comparison of high and low dose of cyclophosphamide in lupus nephritis patients: a long-term randomized controlled trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(5):535-40.
- Mohara A, Pérez Velasco R, Praditsithikorn N, Avihingsanon Y, Teerawattananon Y., A cost-utility analysis of alternative drug regimens for newly diagnosed severe lupus nephritis patients in Thailand., *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jan;53(1):138-44.
- Mok CC1, Lau CS, Wong RW., Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum.* 1998 May;41(5):831-7.

- Mok CC, Ho CT, Siu YP, Chan KW, Kwan TH, Lau CS, Wong RW, Au TC. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(2):256-264.
- Mulic-Bacic S, Antic D, Krizic M, Hajdarovic A, Mulic E. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide in treatment of lupus nephritis [abstract]. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008;67(Suppl II):349.
- Nee R, Rivera I, Little DJ, Yuan CM, Abbott KC. Cost-Utility Analysis of Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine Based Regimens for Maintenance Therapy of Proliferative Lupus Nephritis., *Int J Nephrol.* 2015;2015:917567.
- Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, Teo SM, Wong HS, Tan SY, Shaariah W, Tan CC, Morad Z. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton).* 2005;10(5):504-10.
- Rathi M, Goyal A, Jaryal A, Sharma A, Gupta PK, Ramachandran R, Kumar V, Kohli HS, Sakhuja V, Jha V, Gupta KL. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int.* 2016;89(1):235-42.
- Rosenberg SM, Partridge AH., Premature menopause in young breast cancer: effects on quality of life and treatment interventions., *J Thorac Dis.* 2013 Jun;5 Suppl 1:S55-61.
- Sabry A, Abo-Zenah H, Medhat T, Sheashaa H, Mahmoud K, El-Huseini A. A comparative study of two intensified pulse cyclophosphamide remission-inducing regimens for diffuse proliferative lupus nephritis: an Egyptian experience. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(1):153-61.
- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013-20.
- Shim JS, Sung YK, Joo YB, Lee HS, Bae SC. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea. *Rheumatol Int* 2014;34:909-917.
- Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, McCune WJ. Use of a gonadotropin releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2761-2767.
- Sundel RP, Lisk L. Mycophenolate mofetil compared with intravenous cyclophosphamide as induction treatment for pediatric lupus nephritis: a randomized trial [abstract 1247]. *American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Oct 24-29, 2008, San Francisco (CA).* 2008.
- Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive therapies for the induction treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis. *The Journal of rheumatology,* 2014;41(10):1998-2007.
- Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate

- mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2011; 38(1):69-78.
- Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne DR. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(5):710-5.
- Ward S1, Simpson E, Davis S, Hind D, Rees A, Wilkinson A., Taxanes for the adjuvant treatment of early breast cancer: systematic review and economic evaluation.
- Wang J, Hu W, Xie H, Zhang H, Chen H, Zeng C, Liu Z, Li L. Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2007;16(9):707-12.
- Wendy Marder, Senait Fisseha, Martha A. Ganser, Emily C. Somers, Ovarian Damage During Chemotherapy in Autoimmune Diseases: Broad Health Implications beyond Fertility, *Clin Med Insights Reprod Health*. 2012;6:9-18.
- Wilson EC, Jayne DR, Dellow E, Fordham RJ., The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis., *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul;46(7):1096-101.
- Wolowacz SE, Cameron DA, Tate HC, Bagust A., Docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide as adjuvant treatment for early node-positive breast cancer: a cost-effectiveness and cost-utility analysis, *J Clin Oncol*. 2008 Feb 20;26(6):925-33.
- Wofsy D, Appel GB, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Solomons N, Lisk L, Group AS. Aspreva Lupus Management Study maintenance results. *Lupus*. 2010; 19 Abstr. Suppl.
- Yazdany J, Feldman CH, Liu J, Ward MM, Fischer MA, Costenbader KH. Quality of Care for Incident Lupus Nephritis Among Medicaid Beneficiaries in the United States. *Arthritis Care Res*. 2014;66(4):617-624.
- Yee CS, Gordon C, Dostal C, Petera P, Dadoniene J, Griffiths B, Rozman B, Isenberg DA, Sturfelt G, Nived O, et al. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(5):525-529.
- YH Lee, GG Song, Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials, *Lupus*, 2015;24,1520-8.
- 김수영, 박지은, 서현주, 이윤재, 손희정, 장보형, 서혜선, 신채민. NECA 체계적 문헌고찰 매뉴얼. 한국보건 의료연구원. 2011.
- 코리아메드, Available from: URL: <http://www.koreamed.org/>
- 한국의학논문데이터베이스, Available from: URL: <http://kmbase.medric.or.kr/>

VII

부록

1. 체계적 문헌고찰 선행연구 요약

[체계적 문헌고찰 선행연구 고찰 상세]

	Cochrane(2012) Henderson(2013)	Lee(2015)	Liu(2012)	Tian(2014)
1차지(연도)				
문헌포함 기간	~ 2012년 4월 15일	~ 2015년 2월	1979년 ~ 2011년 12월 1일	~ 2012년 7월
P(환자)	조직감사로 확진된 3형, 4형(3+5형, 4+5형 포함) 루푸스신염 환자	조직감사로 확진된 3형, 4형 활동성 루푸스신염 환자	조직감사로 확진된 3형, 4형, 5형 활동성 루푸스신염 성인환자	조직감사로 확진된 III형, IV형 (III형+V형, IV형+V형 포함)증식성 루푸스신염 신환자
(중재법)	관해유도요법 및 유지요법 - Corticosteroids - 면역억제제: CYC(고/저용량), MMF, Azathioprine, Tacrolimus, Cyclosporin	관해유도요법 목적의 Tacrolimus, MMF, CYC	관해유도요법 목적의 MMF, 코르티코스테로이드 병용요법	관해유도요법 목적의 CYC, MMF, Tacrolimus, Azathioprine, Prednisone
C(비교법)			관해유도요법 목적의 CYC, 코르티코스테로이드 병용요법	관해유도요법 목적의 CYC
문헌 검색	<ul style="list-style-type: none"> EMBASE (1988-2011) <ol style="list-style-type: none"> exp Lupus Erythematosus Nephritis/ lupus nephritis.tw. or/1-2 CENTRAL <ol style="list-style-type: none"> MeSH descriptor Lupus Nephritis, this term only (lupus):ti.ab,kw in Clinical Trials (#1 OR #2) MEDLINE (1966-2012.04.) 	<ul style="list-style-type: none"> 검색 키워드 <ul style="list-style-type: none"> "lupus nephritis" "tacrolimus" "cyclophosphamide" "mycophenolate mofetil" "MMF" 	<ul style="list-style-type: none"> 검색 키워드(MeSH term 포함) <ul style="list-style-type: none"> "lupus nephritis" "systemic lupus erythematosus" "mycophenolate mofetil" "mycophenolic acid and mycophenolic acid 2 morpholinoethyl ester" 	<ol style="list-style-type: none"> 검색어 <ul style="list-style-type: none"> ("lupus nephritis," "clinical trial," "cyclophosphamide," "azathioprine," "mycophenolate mofetil," "glucocorticoids," and "tacrolimus") 약제 일반명, 출시 이전 약제명(ex. nsc-109724 등) 상품명 'or'로 검색 연구 설계(Controlled trial 등) 관련 키워드

1저자(연도)	Cochrane(2012) Henderson(2013)	Lee(2015)	Liu(2012)	Tian(2014)
	1. Lupus Nephritis/ 2. lupus nephritis.tw 3. or/1-2 • 검색 키워드 "lupus nephritis", "proliferative glomerulonephritis", "membranous glomerulonephritis", "systemic lupus erythematosus"			4. 1&2&3
포함된 연구 유형	무작위배정 임상시험, 유사 무작위배정 임상시험 (quasi-RCT)	무작위배정 임상시험	무작위배정 임상시험 (초록만 출판된 경우, 배제)	무작위배정임상시험 (미출판, 부정적 연구결과가 보고된 문헌 포함)
문헌 검색방법	<ul style="list-style-type: none"> 전자 데이터베이스:EMBASE, Central, MEDLINE, Clinicaltrials.gov.com Nephrology 교과서 참고문헌, 수기 검색 등 	<ul style="list-style-type: none"> 전자 데이터베이스:PubMed, EMBASE, the Cochrane Controlled Trials Register (CCTR) 수기 검색 	<ul style="list-style-type: none"> 전자 데이터베이스:PubMed/MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT) 	<ul style="list-style-type: none"> 전자 데이터베이스:MEDLINE, EMBLASE, Trial registries(clinicaltrials.gov., clinicaltrialsregister.eu.), Cochrane Controlled Trial Register
주요 선정기준	<ul style="list-style-type: none"> 기 정의한 연구대상으로 연구한 문헌 MMF와 CYC를 비교한 문헌 고용량 CYC와 저용량 CYC를 비교한 문헌 	<ul style="list-style-type: none"> 관해 유도요법으로서 Tacrolimus와 CYC, Tacrolimus와 MMF, CYC와 MMF를 비교한 무작위배정 임상시험 6개월 관해 유도요법 후 	<ul style="list-style-type: none"> 조직검사로 확인된 루푸스신염 성인 환자를 대상으로 한 문헌 유도치료로서 MMF+ corticosteroids와 CYC+ corticosteroids 비교 연구 	<ul style="list-style-type: none"> 6개월 이내 조직검사로 확인된 III형, IV형 루푸스신염을 확진 받은 환자를 대상으로 한 연구 관해 유도요법으로서 Tacrolimus와 CYC, Tacrolimus와 MMF,

1차지(연도)	Cochrane(2012) Henderson(2013)	Lee(2015)	Liu(2012)	Tian(2014)
	<ul style="list-style-type: none"> • 사전에 정의한 의료결과를 보고한 문헌 	<p>Tacrolimus, MMF, CYC의 유효성 및 안전성 평가변수에 대한 결과가 제시되어 있는 연구</p> <ul style="list-style-type: none"> • 조직검사로 확진된 3형 혹은 4형의 루푸스신염 환자를 대상으로 한 무작위배정 임상시험 	<ul style="list-style-type: none"> • 신장관해, 말기신질환, 사망, 치료 관련 부작용(감염, 백혈구 감소증, 위장관계 증상, 설사, 빈혈, 탈모)을 보고한 문헌 	<p>CYC와 MMF를 비교한 무작위배정 임상시험</p>
<p>주요 배제기준</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 자료 불충분 및 분석 결과에 오류가 있는 연구(예, 전체 대상자 수와 각 배경군의 대상자 수가 맞지 않는 경우) • 표준치료 요법의 효과에 영향을 미칠 수 있는 합병증을 동반한 환자를 대상으로 한 연구(예, 비침습적 과사성 혈관병증) 	<ul style="list-style-type: none"> • 중복 연구 • 선정기준을 만족하지 않는 연구 결과 	<ul style="list-style-type: none"> • MMF나 CYC 외 기타 면역억제제와 비교한 연구 제외 • 중복문헌 제외 • 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 합병증을 동반한 연구 제외 	<ul style="list-style-type: none"> • 문헌의 연구대상자가 체계적 문헌고찰의 선정기준에 맞지 않는 경우(예, purely membranous LN) • 면역억제치료요법의 효과가 여러 원인에 의해 변질되었을 경우 • 6개월 시점 신장 관련 결과를 보고하지 않은 경우
<p>0 (결과변수)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 평가변수 - 단백뇨 관해: 완전/부분 - 신장 관해: 완전/부분, 신기능 안정 • 안전성 평가변수 - 총사망률(all-cause mortality) - 말기신부전: 이식 필요 - 루푸스신염의 재발 	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 평가변수 - 관해유도요법 6개월 후, 신장 관해 (완전 또는 부분 관해) 환자 수 • 안전성 평가변수 - 심각한 감염(serious/severe /major 감염, 폐렴, 폐렴 또는 상부 호흡기계 감염)을 경험한 환자수 	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 평가변수 - 완전, 부분 신장 관해 • 안전성 평가변수 - 말기신질환, 사망 - 치료 관련 부작용(감염, 백혈구 감소, 위장관계 증상, 설사, 무월경, 탈모) 	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 평가 - 신장관해에 도달한 대상자 수 (신장 관해는 단백뇨 관해, 혈청 크레아티닌 관해로 정의)

1차저(연도)	Cochrane(2012) Henderson(2013)	Lee(2015)	Liu(2012)	Tian(2014)
	<ul style="list-style-type: none"> - 혈청크레아티닌 두배 증가 - 신기능 악화: 혈청 크레아티닌 20% 이상 악화 - 주요 감염, herpes zoster 감염, 난소부전, 골 독성, 방광 독성, 탈모 등 	<p>랜덤 효과 모형을 이용한 베이지안 네트워크 메타 분석 시행</p>	<p>이질성 검사의 통계적 유의성에 따른 고정/랜덤 효과 모형을 이용한 메타 분석 시행</p>	<p>랜덤 효과 모형을 이용한 베이지안 네트워크 메타 분석 시행</p>
<p>분석 방법</p>	<p>랜덤 효과 모형을 이용한 메타 분석 시행</p>	<p>랜덤 효과 모형을 이용한 베이지안 네트워크 메타 분석 시행</p>	<p>이질성 검사의 통계적 유의성에 따른 고정/랜덤 효과 모형을 이용한 메타 분석 시행</p>	<p>랜덤 효과 모형을 이용한 베이지안 네트워크 메타 분석 시행</p>
<p>O (연구결과)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 평가변수(MMF vs CYC) <ul style="list-style-type: none"> - 신장 완전 관해 RR 1.39, 95% CI [0.99, 1.95] - 신장 부분 관해 RR 1.04, 95% CI [0.86, 1.25] - 신기능 안정 RR 1.05, 95% CI [0.94, 1.18] - 단백질뇨 완전 관해 RR 1.16, 95% CI [0.85, 1.58] 	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 평가변수 <ul style="list-style-type: none"> - Tacrolimus vs. CYC OR 2.35, 95% CI [1.03, 5.45] - Tacrolimus vs. MMF OR 1.60, 95% CI [0.70, 3.57] - MMF vs. CYC OR 1.45, 95% CI [0.96, 2.42] 	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 평가변수(MMF vs CYC) <ul style="list-style-type: none"> - 완전 관해 RR 1.72, 95% CI [1.17, 2.55] - 완전 또는 부분관해 RR 1.18, 95% CI [1.04, 1.35] 	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 평가변수(MMF vs CYC) <ul style="list-style-type: none"> - 신장 관해(3편) RR 1.72, 95% CI [0.71, 4.18] - 단백질뇨 관해(6편) RR 1.48, 95% CI [0.81, 2.67]
	<ul style="list-style-type: none"> • 안전성 평가변수(MMF vs CYC) <ul style="list-style-type: none"> - 사망률 RR 1.02, 95% CI [0.52, 1.98] - 난소부전 감소 RR 0.15, 95% CI [0.03, 0.80] 	<ul style="list-style-type: none"> • 안전성 평가변수 <ul style="list-style-type: none"> - Tacrolimus vs. CYC OR 0.49, 95% CI [0.21, 1.23] - Tacrolimus vs. MMF OR 0.56, 95% CI [0.24, 1.30] 	<ul style="list-style-type: none"> • 안전성 평가변수 <ul style="list-style-type: none"> - 사망 또는 말기신질환 RR 0.64, 95% CI [0.41, 0.98] - 백혈구 감소증 RR 0.47, 95% CI [0.34, 0.64] 	

1차저(연도)	Cochrane(2012) Henderson(2013)	Lee(2015)	Liu(2012)	Tian(2014)
	<ul style="list-style-type: none"> - 탈모 RR 0.22, 95% CI [0.06, 0.86] - 말기신부전, 신장재발, 신기능 악화, 주요 감염: 군 간 차이 없음 	<ul style="list-style-type: none"> - MMF vs. CYC OR 0.87, 95% CI [0.54, 1.53] 	<ul style="list-style-type: none"> - 무월경 RR 0.14 95% CI [0.04, 0.47] - 탈모 RR 0.25 95% CI [0.16, 0.40] - 설사 RR 2.54 95% CI [1.70, 3.80] 	
추적기간	6개월(24주)	6개월	6개월(24주)	6개월
최종선택 문헌 수	MMF vs CYC: 7건 High vs Low dose CYC: 3건	7편	7편	6편

CYC: Cyclophosphamide
MMF: Mycophenolate mofetil

2. 기존의 체계적 문헌고찰 검색을 위한 검색전략

- Ovid-MEDLINE : Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present (검색일:2016.7.20.)

구분	연 번	검색어	검색결과 (건)
Patient	1	exp Lupus Nephritis/	5,205
	2	Lupus Nephritis.mp.	7,814
	3	1 or 2	7,814
Intervention	4	exp Cyclophosphamide/	50,006
	5	cyclophosphamide.mp.	63,327
	6	4 or 5	66,655
SIGN search filter (SR)	7	Meta-Analysis as Topic/	15,167
	8	meta analy\$.tw.	94,959
	9	metaanaly\$.tw.	1,629
	10	Meta-Analysis/	70,869
	11	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	84,030
	12	exp Review Literature as Topic/	8,891
	13	or/7-12	176,564
	14	cochrane.ab.	47,583
	15	embase.ab.	47,915
	16	(psychlit or psyclit).ab.	897
	17	(psychinfo or psycinfo).ab.	12,617
	18	(cinahl or cinhal).ab.	16,064
	19	science citation index.ab.	2,652
	20	bids.ab.	397
	21	cancerlit.ab.	626
	22	or/14-21	75,457
	23	reference list\$.ab.	13,794
	24	bibliograph\$.ab.	13,804
	25	relevant journals.ab.	1,014
	26	hand-search\$.ab.	4,997
SIGN search filter (SR)	27	manual search\$.ab.	3,055
	28	or/23-27	32,927
	29	selection criteria.ab.	26,859
	30	data extraction.ab.	13,197
	31	29 or 30	37,777
	32	Review/	2,150,772
	33	31 and 32	26,422
	34	Comment/	677,328
	35	Letter/	926,884
	36	Editorial/	409,820
	37	Animal/	5,918,196

구분	연 번	검색어	검색결과 (건)
	38	Human/	16,152,080
	39	37 not (37 and 38)	4,243,995
	40	or/34-36, 39	5,690,064
	41	13 or 22 or 28 or 33	211,569
	42	41 not 40	199,610
P&I	43	3 and 6	1,093
P&I&연구유형	44	43 and 42	40
MEDLINE			40

■ Ovid-EMBASE : Embase 1974 to 2016 Week 29 (검색일: 2016.7.20.)

구분	연 번	검색어	검색결과 (건)
Patient	1	exp Lupus Erythematosus Nephritis/	11,360
	2	Lupus Nephritis.mp.	9,194
	3	1 or 2	12,894
Intervention	4	exp Cyclophosphamide/	186,031
	5	cyclophosphamide.mp.	192,281
	6	4 or 5	192,281
SIGN search filter (SR)	7	exp Meta Analysis/	111,939
	8	((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.	124,259
	9	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	103,532
	10	or/7-9	219,792
	11	cancerlit.ab.	680
	12	cochrane.ab.	55,627
	13	embase.ab.	56,229
	14	(psychlit or psyclit).ab.	965
	15	(psychinfo or psycinfo).ab.	12,896
	16	(cinahl or cinhal).ab.	16,921
	17	science citation index.ab.	2,658
SIGN search filter (SR)	18	bids.ab.	512
	19	or/11-18	88,269
	20	reference lists.ab.	12,997
	21	bibliograph\$.ab.	17,244
	22	hand-search\$.ab.	5,799
	23	manual search\$.ab.	3,550
	24	relevant journals.ab.	1,037
	25	or/20-24	36,567
	26	data extraction.ab.	15,659
	27	selection criteria.ab.	25,338
	28	26 or 27	39,475
	29	review.pt.	2,183,246
	30	28 and 29	18,815
	31	letter.pt.	947,477
	32	editorial.pt.	514,326

구분	연 번	검색어	검색결과 (건)
	33	Animal/	1,779,907
	34	Human/	17,248,579
	35	33 not (33 and 34)	1,334,599
	36	or/31-32,35	2,780,490
	37	10 or 19 or 25 or 30	262,010
	38	37 not 36	254,044
P&I	39	3 AND 6	3,187
P&I&연구유형	40	39 and 38	99
EMBASE			99

- Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 7 of 12, July 2016 (검색일: 2016.7.20.)

구분	연 번	검색어	검색결과 (건)
Patient	1	MeSH descriptor: [Lupus Nephritis] explode all trees	164
	2	lupus nephritis:ti,ab,kw	433
	3	#1 or #2	433
Intervention	4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	4,060
	5	cyclophosphamide:ti,ab,kw	8,025
	6	#4 OR #5	8,323
P&I	7	#3 AND #6	227
Cochrane Library		CDSR (1), DARE (13), HTA (1)	15

- KoreaMed (검색일: 2016.7.20.)

연번	검색어	KoreaMed 검색결과
1	"lupus nephritis" [ALL] AND cyclophosphamide [ALL]	40
2	합계 (중복 제거 이전)	40

- KMBase (검색일: 2016.7.20.)

연번	검색어	KMBase 검색결과
1	((ALL=루푸스신염) OR [ALL=루푸스신염]) AND ((ALL=시클로포스파미드) OR [ALL=사이클로포스파마이드])	2
2	[ALL=lupus nephritis] AND [ALL=cyclophosphamide]	39
3	합계 (중복 제거 이전)	41

3. 선정 체계적 문헌고찰의 자료추출 내용

Henderson 등(2012)									
연구기관/국가	Cochrane / 다국가								
주요 검색 DB	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTAL)								
검색 기간	~2012년 4월 15일								
검색전략/ 검색어	<table border="1"> <thead> <tr> <th>DB</th> <th>검색어</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MEDLINE</td> <td>1. Lupus Nephritis/ 2. lupus nephritis.tw. 3. or/1-2</td> </tr> <tr> <td>CENTRAL</td> <td>1. MeSH descriptor Lupus Nephritis, this term only 2. (lupus):ti,ab,kw in Clinical Trials 3. (#1 OR #2)</td> </tr> <tr> <td>EMBASE</td> <td>1. exp Lupus Erythematosus Nephritis/ 2. lupus nephritis.tw. 3. or/1-2</td> </tr> </tbody> </table>	DB	검색어	MEDLINE	1. Lupus Nephritis/ 2. lupus nephritis.tw. 3. or/1-2	CENTRAL	1. MeSH descriptor Lupus Nephritis, this term only 2. (lupus):ti,ab,kw in Clinical Trials 3. (#1 OR #2)	EMBASE	1. exp Lupus Erythematosus Nephritis/ 2. lupus nephritis.tw. 3. or/1-2
	DB	검색어							
	MEDLINE	1. Lupus Nephritis/ 2. lupus nephritis.tw. 3. or/1-2							
	CENTRAL	1. MeSH descriptor Lupus Nephritis, this term only 2. (lupus):ti,ab,kw in Clinical Trials 3. (#1 OR #2)							
EMBASE	1. exp Lupus Erythematosus Nephritis/ 2. lupus nephritis.tw. 3. or/1-2								
대상 질환	조직검사로 확진된 루푸스신염: 성인 및 소아								
중재법	유도요법 또는 유지요법 - Corticosteroids: prednisone, methylprednisolone - 기타 면역억제제: CYC(고용량, 저용량), MMF, azathioprine, tacrolimus, cyclosporin - 혈장교환술 또는 혈장분리반출술 - 항체물질(예: B세포 고갈 약제(B-cell depleting agents))								
비교중재	치료요법 간 상호비교								
연구설계	무작위배정 비교임상시험(RCT), 비무작위배정 비교임상연구(quasi-RCT)								
선정 기준	- 연구설계가 RCT 또는 quasi-RCT - 조직검사로 확진된 루푸스신염(III형, IV형, III+V형, IV+V형) 성인 및 소아 환자를 대상으로 한 연구 - 면역억제요법을 비교한 연구 - 사전에 정의한 의료결과를 보고한 문헌								
배제 기준	- 동물실험 또는 전임상 연구 - 표준치료 요법의 효과에 영향을 미칠 수 있는 합병증(예: 비침습적 과사성 혈관병증)을 동반한 환자를 대상으로 한 연구 - 자료 불충분 및 분석 결과에 오류가 있는 연구(예, 전체 대상자 수와 각 배정군의 대상자 수가 맞지 않는 경우)								
포함문헌	총 RCT 50편 → 본 연구 주제에 부합하는 문헌은 10편 < 유도요법: MMF+코르티코스테로이드 vs. IV CYC+코르티코스테로이드 (7편) > Appel (2009), El-Shafey (2010), Ginzler (2005), Li (2009), Mulic-Bacic (2008), Ong (2005), Sundel (2008) < 유도요법: 고용량 IV CYC vs. 저용량 IV CYC (3편) > Houssiau (2002), Mitwaii (2011), Sabry (2009)								
추적관찰기간	유도요법의 경우, 6~12개월								
	< 유도요법: MMF+코르티코스테로이드 vs. IV CYC+코르티코스테로이드 >								

Henderson 등(2012)	
주요 결과	<ul style="list-style-type: none"> - 사망률(7편): RR = 1.02 (95% CI, 0.52-1.98) - 말기신부전(3편): RR = 0.71 (95% CI, 0.27-1.84) - 재발(1편): RR = 0.97 (95% CI, 0.39-2.44) - 안정적인 신장기능(5편): RR = 1.05 (95% CI, 0.94-1.18) - 감염 <ul style="list-style-type: none"> · 주요 감염(6편): RR = 1.11 (95% CI, 0.74-1.68) · 대상포진바이러스 감염(4편): RR = 1.35 (95% CI, 0.71-2.58) - 난소부전(2편): RR = 0.15 (95% CI, 0.03-0.80) - 탈모(2편): RR = 0.22 (95% CI, 0.06-0.86) - 백혈구감소증(5편): RR = 0.49 (95% CI, 0.28-0.88) - 관해 <ul style="list-style-type: none"> · 신장 완전관해(6편): RR = 1.39 (95% CI, 0.99-1.95) · 신장 부분관해(6편): RR = 1.04 (95% CI, 0.86-1.25) · 단백뇨 완전관해(6편): RR = 1.16 (95% CI, 0.85-1.58) · 단백뇨 부분관해(4편): RR = 1.06 (95% CI, 0.89-1.25) - 일일 단백뇨(4편): MD = -0.11 (95% CI, -0.64-0.42) <p>< 유도요법: 고용량 IV CYC vs. 저용량 IV CYC ></p> <ul style="list-style-type: none"> - 사망률(2편) <ul style="list-style-type: none"> · 6개월, 사망률(1편): RR = 1.81 (95% CI, 0.19-16.85) · 5년, 사망률(1편): RR = 0.13 (95% CI, 0.01-2.51) · 10년, 사망률(1편): RR = 0.38 (95% CI, 0.08-1.87) - 신장 유해 의료결과(2편) <ul style="list-style-type: none"> · 말기신부전(2편, N=135): RR = 0.490 (95% CI, 0.05-5.20) · 5년, 말기신부전(1편, N=85): RR = 2.80 (95% CI, 0.30-25.81) · 10년, 말기신부전(1편, N=90): RR = 1.91 (95% CI, 0.37-9.92) · 신장 재발(2편, N=136): RR = 1.30 (95% CI, 0.35-4.85) · 혈청 크레아티닌 2배상승(2편, N=135): RR = 0.33 (95% CI, 0.04-3.02) · 6년, 혈청 크레아티닌 2배상승(2편, N=135): RR = 0.13 (95% CI, 0.02-1.04) · 10년, 혈청 크레아티닌 2배상승(2편, N=135): RR = 0.80 (95% CI, 0.26-2.42) - 안정적인 신장기능(1편) <ul style="list-style-type: none"> · 3년(1편): RR = 0.72 (95% CI, 0.50-1.03) · 5년(1편): RR = 1.30 (95% CI, 0.77-1.20) - 감염(3편) <ul style="list-style-type: none"> · 주요 감염(3편, N=252): RR = 1.54 (95% CI, 0.73-3.25) · 대상포진바이러스 감염(1편, N=78): RR = 2.44 (95% CI, 0.50-11.94) - 난소부전(3편, N=252): RR = 2.18 (95% CI, 1.03-4.59) - 골 독성(1편): RR = 2.93 (95% CI, 0.12-70.16) - 악성 종양(2편, N=206): RR = 1.44 (95% CI, 0.09-23.31) - 백혈구감소증(2편, N=206): RR = 1.41 (95% CI, 0.34-5.95)

Henderson 등(2012)	
	- 관해(2편) · 신장 완전관해(2편, N=192): RR = 1.44 (95% CI, 0.94~2.20) · 신장 부분관해(2편, N=192): RR = 0.89 (95% CI, 0.69~1.15) - 일일 단백뇨(2편, N=121): MD = 0.13 (95% CI, -1.06~1.32) - 혈청 크레아티닌(2편, N=130): MD = 0.0 (95% CI, -0.50~0.50)
결론	- MMF는 루푸스신염에서 관해 유도에 CYC만큼 효과적이지만, 난소부전의 위험은 낮아서 더 안전함.
질 평가 결과	총점 (11점) / Q2: 1점, Q3: 1점, Q4: 1점

Liu 등(2012)	
연구기관/국가	중국
주요 검색 DB	PubMed/ MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials
검색 기간	~2011년 12월 1일
검색전략/ 검색어	"lupus nephritis", "systemic lupus erythematosus", "mycophenolate mofetil", "mycophenolic acid", "mycophenolic acid 2 morpholinoethyl ester"
대상 질환	조직검사로 확진된 루푸스신염 성인 환자
중재법	유도요법, MMF+corticosteroid
비교중재	유도요법, CYC+corticosteroid
연구설계	RCT
선정 기준	- 연구설계가 RCT - 연구모집단이 조직검사로 확진된 루푸스신염 성인인 경우 - 유도치료로서 MMF+corticosteroid와 CYC+corticosteroid를 비교한 연구 - 신장관해, 말기신부전, 사망, 치료 관련 부작용(감염, 백혈구감소증, 위장관 증상, 설사, 무월경, 탈모증)에 대한 의료결과를 보고한 연구
배제 기준	- MMF나 CYC 외의 다른 면역억제제를 비교한 연구
포함문헌	RCT 7편: Appel (2009), Chan (2005b), El-Shafey (2010), Ginzler (2005), Li (2012), Ong (2005), Wang (2007)
추적관찰기간	6~63개월
주요결과	- 완전관해(6편): RR = 1.72 (95% CI, 1.17-2.55), p = 0.006 (※Chan (2005b) 제외) - 완전관해 또는 부분관해(6편): RR = 1.18 (95% CI, 1.04-1.35), p = 0.01 (※Chan (2005b) 제외) - 사망 또는 말기신부전(7편): RR = 0.64 (95% CI, 0.41-0.98), p = 0.04 - 백혈구감소증(7편): RR = 0.47 (95% CI, 0.34-0.64), p < 0.001 - 위장관 증상(6편): RR = 0.99 (95% CI, 0.86-1.14), p = 0.9 - 설사(4편): RR = 2.54 (95% CI, 1.70-3.80), p < 0.001 - 무월경(4편): RR = 0.14 (95% CI, 0.04-0.47), p = 0.001 - 탈모(3편): RR = 0.25 (95% CI, 0.16-0.40), p < 0.001
결론	- MMF는 CYC 정맥투여보다 신장 관해에 더 우수하고, 말기신부전 또는 사망 감소에 CYC보다 유의한 이점이 있음. - MMF는 백혈구감소증, 무월경, 탈모 위험이 CYC 정맥투여보다 낮음.
질 평가 결과	총점 (8점) / Q2: 0점, Q3: 1점, Q4: 1점

4. 추가된 무작위배정 임상시험 연구 검색 전략

- MEDLINE : Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present (검색일: 2016.8.4.)

구분	연 번	검색어	검색결과 (건)
Patient	1	Lupus Nephritis/	5,232
	2	lupus nephritis.tw.	6,316
	3	1 or 2	7,914
검색 연도 제한	4	Limit 3 to yr = "2011 - Current"	2,458
Intervention	5	exp Cyclophosphamide/	50,111
	6	cyclophosphamide.mp.	64,003
	7	5 or 6	67,335
P & I	8	3 and 7	1,106
P & 연도제한 & I	9	4 and 7	303
동물실험 제외	10	(Animals not (Human and Animals)).mp.	5,182,292
	11	9 not 10	294
SIGN search filter (RCT)	12	Randomized Controlled Trials as Topic/	109,118
	13	randomized controlled trial/	427,853
	14	Random Allocation/	88,291
	15	Double Blind Method/	138,520
	16	Single Blind Method/	22,593
	17	clinical trial/	504,880
	18	clinical trial, phase i.pt	16,549
	19	clinical trial, phase ii.pt	26,875
	20	clinical trial, phase iii.pt	11,759
	21	clinical trial, phase iv.pt	1,219
	22	controlled clinical trial.pt	91,529
	23	randomized controlled trial.pt	427,853
	24	multicenter study.pt	209,152
	25	clinical trial.pt	504,880
	26	exp Clinical Trials as topic/	300,579
	27	or/12-26	1,156,294
	28	(clinical adj trial\$.tw	271,678
	29	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw	146,842
	30	PLACEBOS/	33,607
	31	placebo\$.tw	183,354
32	randomly allocated.tw	21,232	
33	(allocated adj2 random\$.tw	24,084	
34	or/28-33	503,641	
35	27 or 34	1,349,635	
36	case report.tw	244,680	

구분	연 번	검색어	검색결과 (건)
	37	letter/	935,549
	38	historical article/	335,387
	39	or/36-38	1,502,323
	40	35 not 39	1,317,760
연구유형 제한	41	11 and 40	69
MEDLINE			69

- CENTRAL : Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 7 of 12, July 2016 (검색일: 2016.8.4.)

구분	연 번	검색어	검색결과 (건)
Patient	1	MeSH descriptor: [Lupus Nephritis] this term only	164
	2	(lupus):ti,ab,kw in Trials	1,181
	3	#1 or #2	1,208
검색 연도 및 연구유형 제한	4	#3 Publication Year from 2011 to 2016, in Trials	411
Intervention	5	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	4,060
	6	cyclophosphamide:ti,ab,kw	8,040
	7	#5 or #6	8,338
P & I	8	#3 and #7	275
동물실험 제외	9	MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	7,607
	10	#8 not #9	275
검색 연도 및 연구유형 제한	11	#10 Publication Year from 2011 to 2016, in Trials	59
CENTRAL			59

- EMBASE : Embase 1988 to 2016 Week 31 (검색일: 2016.8.4.)

구분	연 번	검색어	검색결과 (건)
Patient	1	exp Lupus Erythematosus Nephritis/	10,477
	2	lupus nephritis.tw.	8,086
	3	1 or 2	11,481
검색 연도 제한	4	Limit 3 to yr = "2011 - Current"	5,248
Intervention	5	exp Cyclophosphamide/	151,512
	6	cyclophosphamide.mp.	156,144
	7	5 or 6	156,144
P & I	8	3 and 7	2,988
P & 연도제한 & I	9	4 and 7	1,229
동물실험 제외	10	(Animals not (Human and Animals)).mp.	417,906
	11	9 not 10	1,228
SIGN search	12	Clinical trial/	815,928

구분	연 번	검색어	검색결과 (건)
filter (RCT)	13	Randomized controlled trial/	397,004
	14	Randomization/	68,880
	15	Single blind procedure/	22,540
	16	Double blind procedure/	123,219
	17	Crossover procedure/	48,021
	18	Placebo/	246,393
	19	Randomi?ed controlled trial\$.tw.	139,861
	20	Rct.tw.	20,983
	21	Random allocation.tw.	1,449
	22	Randomly allocated.tw.	24,019
	23	Allocated randomly.tw.	2,014
	24	(allocated adj2 random).tw.	562
	25	Single blind\$.tw.	16,596
	26	Double blind\$.tw.	146,341
	27	(treble or triple) adj (blind\$).tw.	546
	28	Placebo\$.tw.	219,843
	29	Prospective study/	338,865
	30	or/12-29	1,517,062
	31	Case study/	37,407
	32	Case report.tw.	274,100
33	Abstract report/ or letter/	799,568	
34	or/31-33	1,104,088	
35	30 not 34	1,479,036	
연구유형 제한	36	11 and 35	201
EMBASE			201

■ KoreaMed (검색일: 2016.8.4.)

연번	검색어	KoreaMed 검색결과
1	"lupus nephritis" [ALL]	183
2	Publication Date from 2011 to 2016	41

■ KMBase (검색일: 2016.8.4.)

연번	검색어	KMBase 검색결과
1	[ALL=루푸스신염] OR [ALL=루푸스신염] OR [ALL=lupus nephritis]	242
2	2011년 이후 문헌	33

5. 배제문헌 목록 및 배제사유

[체계적 문헌고찰 문헌]

연 번	배제문헌	배제사유
1	Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. <i>Am J Kidney Dis.</i> 1997 Feb;29(2):193-9.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌
2	Cai X, Xia Z. Meta-analysis of mycophenolatemofetil versus cyclophosphamide for severe proliferative lupus nephritis. <i>Pediatric Nephrology. Conference: IPNA Congress.</i> 2013;28(8):1549.	회색문헌 또는 초록만 발표된 연구
3	Chen M, Sun L, Zhao J, Zeng K, Zhou Z. Meta-analysis of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for diffuse proliferative lupus nephritis. <i>Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences).</i> 2008;29(5):549-555.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌, 영어 혹은 한국어 외의 언어로 쓰여진 문헌
4	Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment for lupus nephritis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2004;(1):CD002922.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌
5	Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2004 Feb;43(2):197-208.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌
6	Henderson LK, Masson P, Caig JC, Roberts MA, Flanc RC, Strippoli GF, Webster AC. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2013 Jan;61(1):74-87.	중복 출판된 연구
7	Henderson L, Masson P, Flanc R, Roberts M, Craig J, Webster A. Treatment for diffuse proliferative lupus nephritis: An updated Cochrane systematic review and meta-analysis. <i>Nephrology. Conference: 46th Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Society of Nephrology.</i> 2010;15:50-51.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌, 회색문헌 또는 초록만 발표된 연구
8	Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, Ingsathit A, Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2010 Jul;89(4):227-35.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌
9	Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: Abayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting.</i> 2015:67.	회색문헌 또는 초록만 발표된 연구

연 번	배제문헌	배제사유
10	Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Lupus</i> . 2015 Dec;24(14):1520-8.	본 체계적 문헌고찰에서 사전에 정의한 안전성 및 유효성 의료결과를 보고하지 않은 문헌
11	Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. <i>Lupus</i> . 2010 May;19(6):703-10.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌
12	Li YF, Yu Q, Yu WL, Zou YL, Zhao L, Guo Y. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in induction therapy for lupus nephritis: A systematic review. <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine</i> . 2011;11(7):826-834.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌
13	Majithia V, Swan JT, Riche D. Systematic review and meta-analysis of immunosuppressant therapy clinical trials in membranous lupus nephritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> . Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting. 2010;62:1401.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌
14	Mak A, Cheak AA, Tan JY, Su HC, Ho RC, Lau CS. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2009 Aug;48(8):944-52.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌
15	Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2006;8(6):R182.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌
16	Ou ST, Zhong LC, Du X, Huang SM, Liu Q, Zhao AJ, Chen ZJ. Mycophenolate mofetil for proliferative lupus nephritis: A systematic review. <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine</i> 2006;6(10):712-720.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌, 영어 혹은 한국어 외의 언어로 쓰여진 문헌
17	Paez Ardila HA, Suarez LEL, Rodriguez VA, Quintana GL. Mycophenolate or tacrolimus compared with cyclophosphamide for the management of lupus nephritis: Systematic review and meta-analysis. <i>Revista Colombiana de Reumatologia</i> 2014;21(4):213-225.	영어 혹은 한국어 외의 언어로 쓰여진 문헌
18	Singh J, Hossain A, Kotb A, Wells G. A systematic review and network meta-analysis of the risk of serious infections with immunosuppressives for lupus nephritis. <i>Arthritis and Rheumatology</i> . Conference: ACR/ARHP Annual Meeting. 2014;66:S429.	회색문헌 또는 초록만 발표된 연구
19	Singh J, Kotb A, Hossain A, Mudano A, Wells G. Rates of renal remission with immunosuppressives in lupus nephritis: A systematic review and network meta-analysis. <i>Arthritis and Rheumatology</i> . Conference: ACR/ARHP Annual Meeting. 2014;66:S463-464.	회색문헌 또는 초록만 발표된 연구

연 번	배제문헌	배제사유
20	Singh J, Kotb A, Hossain A, Wells GA. A systematic review and network meta-analysis of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil in lupus nephritis. <i>Arthritis and Rheumatology</i> . Conference: ACR/ARHP Annual Meeting. 2014:67.	회색문헌 또는 초록만 발표된 연구
21	Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive therapies for the induction treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis. <i>J Rheumatol</i> . 2014 Oct;41(10):1998-2007.	본 체계적 문헌고찰에서 사전에 정의한 안전성 및 유효성 의료결과를 보고하지 않은 문헌
22	Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. <i>J Rheumatol</i> . 2011 Jan;38(1):69-78.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌
23	Touma Z, Urowitz M, Gladman D. Systematic review and meta-analysis of randomized trials for mycophenolic acid and mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis. <i>Journal of Rheumatology</i> . Conference: 65 th Annual Meeting of the Canadian Rheumatology Association. 2010:37(6 SUPPL 2):1310-1311.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌, 회색문헌 또는 초록만 발표된 연구
24	Touma Z, Urowitz MB, Gladman D. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of mycophenolic acid/mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> . Conference: American Collge of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting. 2009:60:269.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌, 회색문헌 또는 초록만 발표된 연구
25	Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of Mycophenolic Acid/ Mycophenolate Mofetil for induction treatment of lupus nephritis. <i>Lupus</i> . Conference: 9 th International Congress on SLE. 2010:19:168.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌, 회색문헌 또는 초록만 발표된 연구
26	Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2007 Sep;2(5):968-75.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌
27	Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, Pan X, Yu H. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2007 Jul;22(7):1933-42.	최근 5년 이내에 출판되지 않은 문헌

[추가 무작위배정 비교임상시험 연구]

연 번	배제문헌	배제사유
1	Ghafoor V, Hussain M, Dhaygude A. Comparing two cyclophosphamide regimens for treatment of ANCA associated vasculitis. Nephrology Dialysis Transplantation. Conference: 51 st ERA-EDTA Congress. (2014)	회색문헌 또는 초록만 발표된 연구
2	Mitwalli AH, Al Wakeel JS, Hurraib S, Aisha A, Al Suwaida A, Alam A, Hammad D, Sulimani F, Memon NA, Askar A, Al Tuwaijri A, Qudsi A. Comparison of high and low dose of cyclophosphamide in lupus nephritis patients: a long-term randomized controlled trial. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011 Sep;22(5):535-40.	기존 체계적 문헌고찰 문헌에 포함되어 선택된 연구
3	Rathi M, Goyal A, Gupta PK, Jaryal A, Sharma A, Jha V, Ramachandran R, Kumar V, Kohli HS, Lal Gupta K, Sakhuja V. Randomized controlled trial of low-dose intravenous cyclophosphamide versus oral mycophenolate mofetil in treatment of lupus nephritis. Nephrology Dialysis Transplantation. Conference: 51 st ERA-EDTA Congress. (2014)	회색문헌 또는 초록만 발표된 연구



발행일 2017. 6. 30.

발행인 이영성

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-340-7

