

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-21-001-11 (2021.11.)



의료기술재평가보고서2021

과립구 흡착요법

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

이진이 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

김희원 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-21-011)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문)	i
----------------	---

I. 서론 1

1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황	3
1.3 질병 특성: 궤양성 대장염(Ulcerative colitis)	4
1.4 국내외 임상진료지침	6
1.5 선행연구	6
1.6 기존 의료기술평가	7
2. 평가목적	7

II. 평가 방법 8

1. 선행 체계적 문헌고찰 검토	8
1.1 개요	8
1.2 핵심질문	8
1.3 문헌검색	9
1.4 문헌선정	9
1.5 비뚤림위험 평가	10
1.6 문헌 선택	10
2. 업데이트 체계적 문헌고찰	11
2.1 개요	11
2.2 핵심질문	11
2.3 추가 문헌 검색	12
2.4 추가 문헌 선정	12
3. 평가 내용	13
3.1 비뚤림위험 평가	13
3.2 자료추출	14
3.3 자료분석	14
3.4 근거수준 평가	15
3.5 권고등급 결정	15
4. 위원회 운영	15

III. 평가결과 16

1. 문헌선정 결과	16
1.1 체계적 문헌고찰 문헌 선정	16
1.2 업데이트 체계적 문헌고찰 결과	18

1.3 최종 선택문헌 특성	19
1.4 비뚤림위험 평가 결과	23
2. 분석결과	25
2.1 안전성	25
2.2 유효성	29
2.3 GRADE 근거수준 평가	33
IV. 결과요약 및 결론	36
1. 평가결과 요약	36
1.1 안전성	36
1.2 유효성	37
2. 결론	37
V. 참고문헌	39
VI. 부록	40
1. 의료기술재평가위원회	40
2. 소위원회	41
3. 문헌검색현황	42
4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식	48
5. 최종선택문헌	54

표 차례

표 1.1 건강보험심사평가원 고시항목 상세	2
표 1.2 과립구 흡착요법 관련 기기 식약처 허가사항	2
표 1.3 행위 비급여 목록	3
표 1.4 국외 행위 등재 현황	3
표 2.1 PICO-TS 세부 내용(체계적 문헌고찰 문헌)	8
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	9
표 2.3 체계적 문헌고찰 문헌 선택 및 배제기준	9
표 2.4 AMSTAR 국문	10
표 2.5 PICO-TS 세부 내용(추가되는 원저 문헌)	11
표 2.6 국외 전자 데이터베이스	12
표 2.7 국내 전자 데이터베이스	12
표 2.8 원저 문헌의 선택 및 배제 기준	13
표 2.9 비뚤림위험 평가도구(ROB)	14
표 2.10 자료추출 항목	14
표 2.11 권고등급	15
표 3.1 선정된 체계적 문헌고찰 문헌 특성	17
표 3.2 AMSTAR 평가 결과	18
표 3.3 선택문헌의 특성	20
표 3.4 안전성 - 다빈도 이상반응 비교(GMA vs. Sham)	25
표 3.5 안전성 - 중재군에서 보고된 부작용	28
표 3.6 유효성 - 관해/반응(흡착요법 vs. 흡착요법 미수행(기존 약물치료 유지))	30
표 3.7 유효성 - 관해/반응(흡착요법 vs. Sham)	31
표 3.8 유효성 - 기타 생체지표	32
표 3.9 유효성 - 삶의 질	32
표 3.10 결과변수의 중요도	33
표 3.11 GRADE 근거수준 평가	34

그림 차례

그림 1.1	궤양성 대장염 연도별 환자 추이	4
그림 1.2	궤양성 대장염 연도별 비용	4
그림 3.1	문헌검색전략에 따라 선택된 체계적 문헌고찰 문헌	16
그림 3.2	문헌검색전략에 따라 추가로 평가에 선택된 문헌	19
그림 3.3	비뚤림위험 그래프	23
그림 3.4	비뚤림위험에 대한 평가결과 요약	24

요약문 (국문)

평가 배경

과립구 흡착요법은 중증의 활동기 궤양성 대장염환자를 대상으로 체외 순환형 혈액정화기를 이용하여 말초혈중의 과립구 및 단구를 선택적으로 흡착하는 기술이며, 신의료기술평가제도가 확립되기 전인 2006년 비급여로 등재되었다.

2021년 의료기술재평가 내부 모니터링을 통해 발굴된 기술로 우선순위심의를 통해 재평가대상으로 선정하여 2021년 제4차 의료기술재평가위원회(2021.04.09.)에서 평가계획서 및 소위원회 구성(안)을 심의하였으며, 2021년 제 11차 의료기술재평가위원회(2021.11.12.)에서 최종심의를 수행하였다.

본 평가의 목적은 과립구 흡착요법의 임상적 안전성 및 유효성 등에 대한 과학적 근거를 제공하고 이를 통해 의료기술의 적정사용 등 정책적 의사결정을 지원하는 것이다.

평가 방법

과립구 흡착요법의 안전성 및 유효성을 평가하기 위하여 업데이트 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 소화기내과 3인, 외과 1인, 소아청소년과(소아소화기) 1인, 근거기반의학 1인 등 총 6인으로 구성된 과립구 흡착요법 재평가 소위원회(이하 소위원회)의 심의를 거쳐 확정하였다.

핵심질문은 ‘중증의 활동기 궤양성 대장염 환자에서 과립구 흡착요법은 임상적으로 안전하고 유효한가?’이다. 본 핵심질문을 토대로 검색된 체계적 문헌고찰 문헌들을 문헌선정 및 배제기준에 따라 적합한 체계적 문헌고찰 문헌을 선택하였으며 AMSTAR(A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews)를 이용하여 비뚤림위험 평가를 수행하였다. 선택된 체계적 문헌고찰 문헌의 검색일을 기준으로 1년 전부터 현재까지 간행된 문헌을 검색하였고, 선택된 체계적 문헌고찰 문헌의 분석대상으로 포함된 원저들(original articles)과 중복되지 않는 원저들을 추가적으로 선택하였다. 선택된 체계적 문헌고찰 문헌에 포함된 원저 연구들과 추가로 포함된 원저들 모두에 대하여 Cochrane의 Risk of Bias를 이용하여 비뚤림위험 평가를 수행하였고, 자료추출을 진행하였다.

문헌 검토 및 선정, 비뮴립위험 평가, 자료 추출 등에 대한 모든 과정은 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 최종 자료분석은 정성적 분석을 적용하였다. 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다.

평가 결과

최종 선택된 체계적 문헌고찰 문헌(Kiss 등, 2021)에 포함된 11편의 원저 문헌들과 추가로 선정된 문헌 3편을 포함하여 총 14편의 무작위 배정 임상시험연구(Randomized controlled trial, RCT)가 선정되어, 해당 연구들을 기준으로 평가를 수행하였다. 중재군, 비교군 모두 기존의 약물치료 유지하면서 중재군에만 과립구 흡착요법 수행하는 경우이고, 비교군은 기존 약물 치료만을 유지하거나, 가짜치료(sham)이 적용된 경우였다.

문헌의 비뮴립위험 수준은 대체로 낮은 것으로 평가되었으나, 일부 문헌에서 참가자와 평가자의 눈가림이 진행되지 않은 경우가 있었으며, 기기 제조업체의 연구비를 지원받은 일부 연구들에게서 높은 수준으로 평가받은 항목들이 존재했다.

안전성

안전성 관련 지표에 대한 결과값은 14편 중 13편의 문헌에서 보고하고 있었으나, 과립구 흡착요법의 수행과 직접적으로 관련된 안전성 지표를 별도로 구분하여 보고하지 않는 경우가 대부분이었다.

동 기술과 가짜치료(sham)를 비교한 1편의 대규모 연구에서 보고된 두통, 저혈압 등의 다빈도 부작용은 항목별로 결과의 방향성이 상이하였으며, 2개 항목(두통, 복부통증)을 제외하고 중재군과 비교군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 해당 문헌에서 보고한 부작용 지표들이 시술 과정과의 관련성이 불분명하다고 소위원회는 판단하였다.

13편의 문헌에서 중재시술과 관련되었다고 보고한 부작용들은 대부분 경미한 부작용(예. 두통, 오한, 메스꺼움(nausea), 복부 통증, 어지러움, 상열감(flushing), 피부가려움 등)에 해당하였다.

1개 문헌에서 중등도 이상의 부작용으로 아나필락시스 1건을 보고하였으며, 다른 1개 문헌에서 시술 부위의 혈종 발생 1건이 보고되었다. 시술 과정 중 일시적 저혈압의 발생 4건을 보고한 1개 문헌도 있었다.

전반적으로 선택문헌에서 보고한 부작용 및 이상반응들 중, 과립구 흡착요법과 관련된 중등도 이상의 부작용으로 주의 깊게 고려할만한 부작용은 없는 것으로 소위원회는 판단하였다.

유효성

과립구 흡착요법의 유효성은 소위원회의 논의를 바탕으로 주요 지표(관해/반응), 기타 지표(삶의 질, 생체 반응지표)등으로 평가하였다.

관해율을 보고한 모든 연구(11편)에서 중재군의 관해율이 비교군(과립구 수행요법 미수행)의 관해율보다 높게 나타났으나, 통계적으로 유의하게 높은 경우는 2편에 불과하였다. 2편의 연구는 모두 2008년에 출판된 연구이며, 최근 10년 내에 출판된 연구들 중 유의미한 결과를 보고한 경우는 없었으며, 특히 미국/유럽/일본에서 진행된 대규모 연구 1편의 결과에서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

반응률을 보고한 모든 연구(9편)에서 중재군의 반응률은 비교군(과립구 수행요법 미수행)의 반응률보다 높게 나타났으나, 통계적으로 유의하게 높은 경우는 3편이었다. 유의한 차이를 보고한 3편 연구 중 2편은 각 군의 환자수가 10명 이하의 소규모 연구였다. 미국/유럽/일본에서 진행된 대규모 연구에서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

생체 반응지표들의 치료 전후 값을 비교한 1편의 연구에서 동 시술의 치료 후 통계적으로 유의하게 개선된 생체 반응지표를 보고하였다. 1편의 연구에서 동 시술과 비교군 간의 삶의 질의 변화를 비교하였는데, 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

유효성 지표 관련하여 연구마다 결과지표 정의 방식에 차이가 있어 직접 비교에 문제가 있는 경우도 있었고, 일부 연구들의 경우 표준화되지 않은 방식으로 유효성 지표들을 정의하여 사용하기도 하였다. 일부 긍정적인 효과를 보고한 연구들도 있으나, 대규모 연구의 결과를 포함하여 통계적으로 유의하지 않은 결과를 제시하는 자료가 더 많았다.

결론 및 제언

과립구 흡착요법 재평가 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

궤양성 대장염 환자에서 과립구 흡착요법의 안전성은 시술과 직접적인 관련성이 있는 부작용 및 합병증 대부분이 경미한 항목이며, 중등도 이상의 부작용 사례가 드문 안전한 기술로 판단하였다. 유효성 측면에서는 궤양성 대장염 치료에서 중요한 변수인 관해, 반응 면에서 대규모 환자자료에 기반한 연구결과를 포함하여 상당수의 연구에서 과립구 흡착요법 수행군과 미수행군간의 효과차이가 없어 동 기술을 유효하지 않은 의료기술로 판단하였다. 아울러 본 기술이 도입된 2000년대 중반 이후로 궤양성 대장염 치료에 이용가능한 치료법이 다양해져 현시점에서 동 기술의 임상적 유용성은 기술 도입시기보다 낮아 임상에서 활용되지 않는다는 의견이었다.

2021년 제11차 의료기술재평가위원회(2021.11.12.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “과립구 흡착요법”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 과립구 흡착요법의 안전성은 시술과 직접적인 관련성이 있는 부작용 및 합

병증 대부분이 경미한 항목이며, 중등도 이상의 부작용 사례가 드문 안전한 기술로 판단하였다. 유효성 측면에서는 궤양성 대장염 치료에서 중요한 변수인 관해, 반응 면에서 대규모 환자자료에 기반한 연구결과를 포함하여 상당수의 연구에서 과립구 흡착요법 수행군과 미수행군 간의 효과차이가 없어 동 기술을 유효하지 않은 의료기술로 판단하였다.

이에 따라 의료기술재평가위원회는 중증의 활동기 궤양성 대장염 환자치료에 과립구 흡착요법을 수행하는 것에 대해 권고하지 않음으로 심의하였다.

주요어

궤양성 대장염, 과립구 흡착요법, 안전성, 유효성

Ulcerative colitis, Granulocyte/monocyte Adsorption Apheresis, Safety, Effectiveness

1. 평가배경

‘과립구 흡착요법’은 중증의 활동기 궤양성 대장염 환자를 대상으로 체외 순환형 혈액정화기를 이용하여 말초혈종의 과립구 및 단구를 선택적으로 흡착을 통해 궤양성 대장염을 치료하는 방법으로서, 신의료기술평가제도가 확립되기 전인 2006년 비급여로 등재되었다.

2021년 의료기술재평가 내부 모니터링을 통해 발굴된 기술로 우선순위심의를 통해 재평가대상으로 선정하여 2021년 제4차 의료기술재평가위원회(2021.04.09.)에서 동 기술의 평가계획서 및 소위원회구성안을 심의한 후 임상적 안전성 및 유효성을 평가하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 행위 정의

건강보험심사평가원의 행위정의(보건복지부 고시 제2006-30호(2006.04.26.))에 따르면, 과립구 흡착요법은 중증의 활동기 궤양성 대장염 환자를 대상으로 ‘아다칼럼(Adacolumn)’이라는 체외 순환형 혈액정화기를 이용하여 말초혈종의 과립구 및 단구를 선택적으로 흡착하여 궤양성 대장염을 치료하는 방법이다. 혈액순환펌프를 통하여 혈액을 외부 순환시키는 도중에 흡착칼럼을 통하여 과립구/단구 흡착한다. 1회 치료는 유속 30ml/분에서 60분간 체외순환을 기본으로 하며 환자의 상태에 맞춰 의사가 판단한다(보건복지부고시 제 2006-30호, 2006.04.26.).

‘과립구 흡착요법’을 한글 행위명으로, ‘Granulocyte/monocyte Adsorption Apheresis’(이하 GMA)를 영문 행위명으로 한다.

표 1.1 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	조-471	보험EDI코드	QZ471	급여여부	비급여
관련근거	보건복지부 고시 제2006-30호(2006.04.26.)			적용일자	2006-05-01
행위명(한글)	과립구 흡착요법			선별급여구분	해당없음
행위명(영문)	Granulocyte/monocyte Adsorption Apheresis			예비분류코드 구분	아니오
정의 및 적응증	중증의 활동기 궤양성 대장염환자를 대상으로 '아다칼럼(Adacolumn)'이라는 체외 순환형 혈액정화기를 이용하여 말초혈중의 과립구 및 단구를 선택적으로 흡착하는 방법임				
실시방법	〈실시방법〉 혈액순환펌프를 통하여 혈액을 외부 순환시키는 도중에 흡착칼럼을 통하여 과립구/단구 흡착. 1회 치료는 유속 30ml/분에서 60분간 체외순환을 기본으로 하며 환자의 상태에 맞춰 의사가 판단함.				

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

1.1.2 소요 장비

심평원 치료재료 급여·비급여 목록 및 급여상한금액표(2020.12.1.) 고시에 의하면 과립구흡착요법용(중분류코드: 900034)으로 ADACOLUMN (제조회사: JAPAN IMMUNORESEARCH LABORATORIES CO.,LTD., 수입업소: 한국오츠카제약)이 비급여품목으로 고시되어 있다(보건복지부 고시 제2006-30호, 2006.04.26.).

해당 의료기술과 관련하여 식품의약품안전처 등록된 의료기기 허가사항은 아래 [표 1.2]와 같다.

표 1.2 과립구 흡착요법 관련 기기 식약처 허가사항

혈액관류장치, 아다칼럼	
업체명	한국오츠카제약(주)
품목허가번호	수허01-1189호
허가일	2001-10-08
품목기준코드	혈액관류장치
표준코드	A09250
효능효과	궤양성 대장염에서의 활동기에서의 완해 촉진을 위한 과립구 흡착용 백혈구 제거 (단, 중증도에 의한 분류가 중증인 환자)
기타	3등급

1.1.3 국내 이용현황

동 기술은 비급여 항목으로 정확한 국내 사용 현황 파악이 어려워, '염증성 장질환 연구회' 회원들을 대상으로 사용여부를 메일로 문의한 결과, 회원들 소속기관에서 사용하는 경우가 없었다.

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

과립구 흡착요법은 2006년 5월 1일부터 비급여로 등재되어 있는 기술이다(보건복지부 고시 제2006-30호(2006.04.26.)). 보험분류번호는 '조-471'이며, 보험EDI코드는 'QZ471'를 부여하고 있다.

표 1.3 행위 비급여 목록

분류번호	코드	분류
		제3부 행위 비급여 목록
		제9장 처치 및 수술료 등
		제1절 처치 및 수술료
		【장, 장간막, 허니아】
조-491	QZ471	과립구 흡착요법 Granulocyte/monocyte Adsorption Apheresis

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

동 기술과 관련된 미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT코드)로 36511(Therapeutic apheresis; for white blood cells)가 있는 것으로 확인되었으며, 일본 진료보수 산정방법 고시 내에는 J041 및 J041-2로 확인되고 있다.

표 1.4 국외 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	36511 Therapeutic apheresis; for white blood cells
일본	진료보수 점수표	J041 흡착식 혈액 정화법 (1일당) 2000점 주. 흡착식 혈액 정화법을 야간에 시작하여 자정에 종료된 경우에는 1일로 산정.
		J041-2 혈구 성분 제거 요법 (1일당) 2000점 주. 혈구 성분 제거 치료를 야간에 시작하여 자정에 종료된 경우에는 1일로 산정.

1.3 질병 특성: 궤양성 대장염(Ulcerative colitis)¹⁾

1.3.1 현황

궤양성 대장염이란 대장의 점막 또는 점막하층에 국한된 염증을 특징으로 하는 원인 불명의 만성 염증성 장 질환이다. 직장으로부터 연속적으로 대장을 침범하고 병적인 변화가 여기저기 흩어져 있지 않고 모두 연결되어 있다는 특징이 있다. 거의 모든 궤양성 대장염 환자에서 직장에 염증이 발견되며, 약 절반의 환자에서는 직장부터 S상 결장까지, 1/4은 직장부터 S상 결장과 왼쪽 대장까지, 나머지 1/4은 직장으로부터 횡행 결장 또는 오른쪽 대장에 이르기까지 대장 전체에 걸쳐 염증이 존재하게 된다.

국내 염증성 장질환 환자수는 꾸준히 증가하고 있어 2019년 궤양성 대장염 환자는 약 37,000명으로 지난 10년 동안 2배 이상 증가하였으며 2019년 궤양성 대장염의 유병률은 인구 10만 명당 65.7명으로 보고되었다. 염증성 장질환의 연간 직접의료비는 상승하고 있으며 최근 10년간 크론병에서 5.8배, 궤양성 대장염에서 4배 증가하였다.

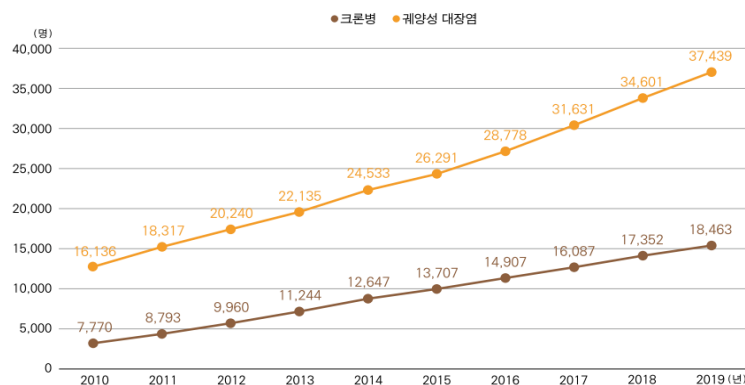


그림 1.1 궤양성 대장염 연도별 환자 추이

출처: 대한장연구학회, 2020 염증성 장질환 팩트시트, 2020

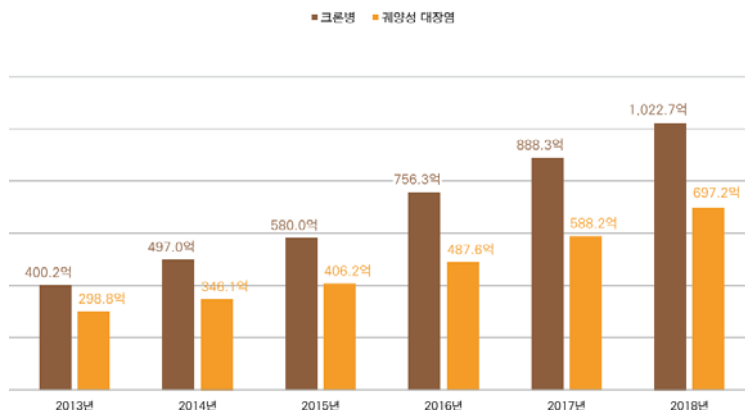


그림 1.2 궤양성 대장염 연도별 비용

출처: 대한장연구학회, 2020 염증성 장질환 팩트시트, 2020

1) 대한장연구학회, 2020 염증성 장질환 팩트시트, 2020 내용에서 발췌

1.3.2 원인 및 증상

궤양성 대장염의 원인은 아직 정확히 알려진 것이 없지만, 환경적 요인, 유전적 요인과 함께 장내에 정상적으로 존재하는 세균에 대한 우리 몸의 과도한 면역반응 등이 중요한 발병 요인으로 여겨지고 있다. 최근에는 서구화되어 가는 생활습관의 영향으로 우리나라와 일본 등의 동양에서도 염증성 장질환의 발병 빈도가 급격하게 증가하고 있는 추세이다.

비교적 흔한 증상으로는 혈액과 점액을 함유한 묽은 변 또는 설사가 하루에 수회 나타나는 증상, 심한 복통, 탈수, 빈혈, 열, 식욕감퇴, 체중감소, 피로감 등이 있다. 직장을 침범한 경우 변비가 오거나, 변을 본 후에도 잔변감이 있는 등의 증세가 나타날 수 있고, 만성 출혈에 의해 빈혈이 생기기도 함. 대장 증상 외에도 관절염, 피부 변화, 간질환, 열, 체중감 등이 나타날 수 있다.

1.3.3 진단

한 가지 방법으로 진단하는 것은 어려우며, 진단을 위해서는 여러 가지 검사를 병행해야 한다. 병력을 듣고 진찰을 한 후 몇 가지 혈액검사와 함께 대장 엑스레이검사 및 대장 내시경검사로 장의 내부를 관찰한다. 이때 직장을 침범하여 직장에서 시작하여 연속적으로 나타나는 점막의 부종, 삼출, 혈관 소실, 과립상, 미란과 궤양 등이 내시경 검사상 다양한 정도로 나타날 수 있다. 점막에 국한된 만성 염증, 선와농양 등의 조직학적인 병리적 변화도 진단에 도움이 된다.

1.3.4 치료법

궤양성 대장염의 치료의 목표는 증상과 점막의 염증을 호전시켜 관해를 유도하고 유지하여 환자의 삶의 질을 높이는 것이다. 약물치료에 반응하지 않는 경우나 합병증이 발생하였을 때, 수술적 치료를 시행하게 된다. 질병의 범위, 중증도 그리고 임상 양상에 따라 치료 방법을 결정한다.

궤양성 대장염 치료에 사용하는 주요 약제는 항염증제(설파살라진, 메살라민), 부신피질 호르몬제제, 면역조절제(아자치오프린, 퓨리네톨), 항생제(메트로니다졸, 시프로플록사신), 생물학적 제제(항 TNF 제제, $\alpha 4\beta 7$ integrin 단클론 항체)가 있다. 항염증제인 설파살라진과 메살라민은 구역질, 속쓰림, 두통, 어지러움, 빈혈 및 피부 발진 등의 부작용을 일으킬 수 있으며, 드물게는 이들 약물로 인해 간염, 췌장염, 폐렴 등이 유발되기도 한다. 또한 면역억제제는 골수기능이 억제되어 백혈구 감소증이 생길 수 있으며, 구역, 간독성, 췌장염, 탈모증이 유발되기도 한다.

1.3.5 경과 및 관리

대부분의 경우 증상의 악화와 호전이 반복되며, 때로는 상당히 오랜 기간 증상이 없는 경우도 있다. 장 천공 또는 독성 거대결장 등의 심한 급성 국소합병증이 발생한다. 직장에만 병적인 변화가 나타나는 궤양성 대장염은 병의 경과 및 치료 결과가 비교적 좋으므로 일시적인 약물치료만으로도 완치되기도 한다. 직장 이상의 부위에서 병적인 변화가 발생한 궤양성 대장염의 경우 합병증이나 대장암으로 진행되기도 하며

약물치료를 하더라도 계속 재발하는 경우가 흔하다. 좌측 및 광범위 대장염의 경우에는 진단 후 8-10년 이후에는 대장암의 감시를 위한 규칙적인 대장내시경 검사가 필요하다.

증상 완화에 도움이 되는 특별한 음식은 없으며, 충분한 영양 공급과 균형 잡힌 식사가 중요하다. 증상을 악화시키는 음식으로는 콩, 야채, 절인 채소, 오렌지, 레몬, 과일 주스, 시거나 맵고 짠 음식, 기름진 음식, 마가린, 설탕, 카페인 함유 음료, 우유 등을 들 수 있지만, 이러한 음식들이 항상 증상을 악화시키는 것은 아니므로 무조건 피하는 것보다 식사 일지를 기록하는 습관을 길러서 식사와 증상 사이의 관계를 알아보는 것이 좋다.

1.4 국내외 임상진료지침

국내에서 발행된 최신 궤양성 대장염 치료 가이드라인 개정판(2017)을 검토한 결과 약물치료법에 대한 내용들이 주를 이루고 있으며, 과립구 흡착요법에 대한 내용이 포함되어 있지 않았다.

미국의 소화기학회 가이드라인 (ACG (American College of Gastroenterology) Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults (2019))을 살펴보면 진단, 평가, 예후, 환자 관리 등에 대한 다양한 내용을 포함하고 있으나, 과립구 흡착요법에 대한 내용은 언급되지 않았다.

1.5 선행연구

Kiss (2021)의 연구에서는 궤양성 대장염 환자에 대하여 Granulocyte/monocyte apheresis (GMA)에 대하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 총 11개의 RCT 문헌이 포함되었다. GMA는 관습적 치료보다는 더 효과적으로 임상 관해를 유지하는 것으로 나타났다. 부작용 및 이상반응에는 큰 차이가 없는 것으로 나타났다.

Yoshino (2014)의 연구는 궤양성 대장염 환자에게 과립구와 단핵구 흡착 분리가 궤양성 대장염에 중요한 역할을 한다는 가정 하에, Medline과 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)을 이용하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 궤양성 대장염 환자를 대상으로 (1) 과립구 흡착요법과 스테로이드 요법을 비교, (2) 관습적 치료와 집중적 치료를 비교하였다. 연구 결과, 9편의 무작위배정 비교임상시험이 포함되었고, 자료를 합성하였을 때, 과립구 및 단핵구 흡착법은 스테로이드 투약군에 비해 궤양성 대장염 환자에서 임상적 관해(remission)를 유도하는 데 효과적(odds ratio, 2.23; 95% 신뢰구간 : 1.38-3.60)으로 나타났으나, 과립구 및 단핵구 흡착 채취의 효능은 수행 횟수에 의존하지 않았다. 집중 수행(주당 2 회 이상 세션)은 주간 1회 수행보다 임상 완화를 유도하는 데 더 효과적(odds ratio, 2.10; 95% 신뢰구간: 1.12-3.93)인 것으로 나타났다. 이상 반응의 비율은 스테로이드보다 유의하게 낮았다(odds ratio, 0.24; 95% 신뢰구간: 0.15-0.37). 메타분석 결과, 집중적(intensive) 과립구 및 단핵구 흡착법은 스테로이드 군에 비해 궤양성 대장염에 대한 임상적 관해 및 반응률이 더 높은 안전하고 효과적인 치료법임을 보여주었다.

Thanaraj (2010)의 체계적 문헌고찰에는 9개의 무작위비교임상시험연구가 포함되었으며, 궤양성 대장염 환자에서 과립구흡착요법과 일반적 약물치료 또는 sham 치료와 비교하였을 때 더 높은 관해율을

확인할 수 있었다.

39명 급성 궤양성대장염 환자를 대상으로 과립구 흡착요법을 수행한 연구(Matsuda et al., 2019)에서는 시술 과정 관련하여 2명이 알레르기 반응이 있어서 시술을 완료하지 못했으며 그 외에는 시술과정 중 심각한 합병증은 관찰되지 않은 것으로 보고되었다.

Panés (2007) 연구에서는 유럽에서 활용가능한 자료를 이용하여 두 가지 시나리오(기존 치료방법과 과립구흡착요법을 이용) 안에서의 비용을 평가하였다. 연구결과 중등도에서 중증 궤양성 대장염 환자의 치료 관리에 GMA-Apheresis (Adacolumn)를 같이 병합하여 사용하는 것은 비용 효과적인 것으로 보고하였으며, 스테로이드 약물 사용으로 인한 부작용 감소 및 수술 횟수 감소와 관련이 있다고 제시하였다.

1.6 기존 의료기술평가

동 기술 관련 국내외 의료기술평가는 검색할 수 없었다.

2. 평가목적

중증의 활동기 궤양성 대장염 환자에서 ‘과립구 흡착요법’의 의료기술의 적정사용 등 정책적 의사결정을 지원하기 위해 해당 의료기술의 임상적 안전성, 유효성을 확인하고자 한다.

1. 선행 체계적 문헌고찰 검토

1.1 개요

본 평가의 핵심질문과 관련하여 현재까지 출판된 선행 체계적 문헌고찰 문헌을 종합적으로 검토하고자 한다. 자세한 평가방법은 아래 기술된 바와 같으며, 모든 평가방법은 평가목적을 고려하여 소위원회의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

동 평가의 핵심질문은 ‘중증의 활동기 궤양성 대장염 환자에서 ‘과립구 흡착요법’은 임상적으로 안전하고 유효한가?’ 이다. 핵심질문에 따라 확정된 평가범위(PICO-TS)는 [표 2.1]과 같다.

표 2.1 PICO-TS 세부 내용(체계적 문헌고찰 문헌)

구분	세부내용	
Patients (대상 환자)	중증의 활동기 궤양성 대장염 환자	
Intervention (중재법)	과립구 흡착요법 (Granulocyte/monocyte Adsorption Apheresis)	
Comparators (비교치료법)	과립구 흡착요법 이외 치료 (예. 약물치료, Sham, 기타)	
Outcomes (결과변수)	안전성 - 시술 관련 부작용 및 이상반응	유효성 - 관해(remission) - 반응(response) - 기타(삶의 질, 생체 지표) 등
Time (추적기간)	제한하지 않음	
Setting (세팅)	제한하지 않음	
Study Designs (연구유형)	체계적 문헌고찰	

1.3 문헌검색

관련 체계적 문헌고찰 문헌들을 검색하기 위해 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스에서 관련 문헌들을 검색하였다. 사용한 데이터베이스는 아래와 같으며 각 데이터베이스의 검색 내역은 [부록 3]에 자세히 기술하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-Embase	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	http://www.cochranelibrary.com

1.4 문헌선정

문헌선택 및 배제기준은 소위원회의 심의를 거쳐 [표 2.3]과 같이 확정하였다.

표 2.3 체계적 문헌고찰 문헌 선택 및 배제기준

구분	내용
선택기준	• 중증의 활동기 궤양성 대장염 환자에서 과립구 흡착요법의 사용을 검토한 체계적 문헌고찰 연구 • 의료 결과를 한 가지 이상 보고한 연구
배제기준	• 과립구 흡착요법이 시행되지 않은 연구 • 동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구 • 체계적 문헌고찰이 아닌 연구 • 원자가 아닌 연구(narrative review, expert opinion, editorial, letter articles, book chapters, comments, proceedings 등) • 한국어나 영어로 출판되지 않은 연구 • 중복문헌 • 회색문헌

문헌선택의 첫 번째 과정은 데이터베이스에서 검색된 문헌의 중복여부를 색인하는 것이다. 데이터베이스별로 소장하고 있는 문헌들이 중복되며, 경우에 따라 동일한 데이터베이스 내에서도 중복 문헌이 검색된다. 서지관리 프로그램(EndNote)의 기능을 이용하였고, 일부는 수기로 중복문헌을 배제하였다.

문헌선택 및 배제기준에 의한 문헌선정은 중복문헌을 배제한 후 실시하였으며, 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하였으며, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선정하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제3자와의 논의를 통해 의견일치를 이루었다.

1.5 비뚤림위험 평가

최종 선정된 문헌의 비뚤림위험 평가는 문헌의 연구설계에 따라 적합한 도구를 활용하여, 2명의 검토자가 독립적으로 시행하였다. 체계적 문헌고찰 연구에서 사용되는 AMSTAR(A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews)는 총 11개 항목으로 문헌의 비뚤림위험을 평가하는 도구로, 각 항목에 대하여 ‘예’, ‘아니오’, ‘대답할 수 없음’, ‘적용할 수 없음’ 네 가지로 판단했다(김수영 등, 2011).

표 2.4 AMSTAR 국문

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

1.6 문헌 선택

최종 선정된 문헌들에 대한 비뚤림위험 평가 결과, 각 문헌에 포함된 원문들의 발행 연도 등을 고려하여 적합한 체계적 문헌고찰 문헌을 선택했다.

2. 업데이트 체계적 문헌고찰

2.1 개요

동 평가에서는 과립구 흡착요법의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 앞 절에서 선택한 체계적 문헌고찰 문헌의 검색 범위 이후에 발간된 원문(original articles)들을 찾기 위하여, 업데이트 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 선택된 체계적 문헌고찰 문헌의 검색일을 기준으로 1년 전부터 현재까지 간행된 문헌을 대상으로 하였다. 선택된 체계적 문헌고찰에서 국내 문헌을 포함하고 있지 않아 국내에서 간행된 원문들을 검색하기 위해서 연도제한없이 검색하여 포함하였다.

2.2 핵심질문

동 평가의 핵심질문은 ‘중증의 활동기 궤양성 대장염 환자에서 ‘과립구 흡착요법’은 임상적으로 안전하고 유효한가?’ 이다. 핵심질문에 따라 확정된 평가범위(PICO-TS)는 [표 2.5]와 같다.

표 2.5 PICO-TS 세부 내용(추가되는 원저 문헌)

구분	세부내용	
Patients (대상 환자)	중증의 활동기 궤양성 대장염 환자	
Intervention (중재법)	과립구 흡착요법 (Granulocyte/monocyte Adsorption Apheresis)	
Comparators (비교치료법)	과립구 흡착요법 이외 치료 (예. 약물치료, Sham, 기타)	
Outcomes (결과변수)	안전성 - 시술 관련 부작용 및 이상반응	유효성 - 관해(remission) - 반응(response) - 기타
Time (추적기간)	제한하지 않음	
Setting (세팅)	제한하지 않음	
Study Designs (연구유형)	무작위배정 임상시험연구(RCT)	

2.3 추가 문헌 검색

국외 문헌검색은 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 간주되는 Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 3개의 전자 데이터베이스를 이용했다. 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용했다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.6 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid Embase	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://www.cochranelibrary.com

국내 문헌검색은 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMBASE), 한국학술정보(KISS), 한국교육학술정보원(RISS), 국가과학기술정보센터(NDSL) 5개의 전자 데이터베이스를 이용하여 수행하였다.

표 2.7 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medric.or.kr
한국학술정보(KISS)	http://kiss.kstudy.com
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr
사이언스온(SCIENCEON)	https://scienceon.kisti.re.kr/

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

2.4 추가 문헌 선정

문헌선정은 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 문헌선정 단계에서는 제목 및 초록을 바탕으로

본 평가의 평가대상과 관련성이 없는 것으로 판단되는 문헌을 배제하고, 2차 단계에서는 문헌의 전문(full-text)을 검토하여 본 평가의 선택기준에 맞는 문헌을 최종적으로 선정하였다. 의견 불일치가 있을 경우, 제3자 검토 및 소위원회를 통하여 의견일치를 이루었다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 [표 2.8]와 같다.

표 2.8 원저 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준 (Inclusion Criteria)	배제기준 (Exclusion Criteria)
- 중증의 활동기 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 연구 - 과립구 흡착요법을 수행한 연구 - 사전에 정의한 연구 설계에 해당하는 연구 - 한글 또는 영어로 출판된 연구	- 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) - 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등) - 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 - 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우) - 원문 확보 불가 - 중복 출판된 문헌 - 과립구 흡착요법과 다른 처치법을 혼용하여 다른 처치법의 효과를 평가하는 경우 - 동일한 원리의 중재법들 간의 비교인 경우

3. 평가내용

최종 선정된 체계적 문헌고찰 문헌에 포함된 원저들과 업데이트 체계적 문헌고찰 과정을 통해 추가된 문헌들에 대하여 비뚤림위험을 평가하고, 자료추출 및 합성, 근거수준 평가, 권고등급을 결정하였다.

3.1 비뚤림위험 평가

최종 선정된 문헌의 비뚤림위험 평가는 문헌의 연구설계에 따라 적합한 도구를 활용하여, 2명의 검토자가 독립적으로 시행하였다. 무작위배정 임상시험연구(RCT)의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용한다(Higgins et al., 2011). Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가했다. Risk of Bias 평가결과 '낮음'이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단했다. 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처를 확인하여 평가했다.

표 2.9 비뚤림위험 평가 도구(ROB)

비뚤림 유형	Risk of Bias (RoB)	평가결과
선택 비뚤림	무작위배정 순서생성 배정은폐	낮음/ 불확실/ 높음
실행 비뚤림	눈가림 수행	
결과확인 비뚤림	결과 평가에 대한 눈가림 수행	
탈락 비뚤림	불안전한 결과자료	
보고 비뚤림	선택적 결과보고	
기타 비뚤림	재정지원	

3.2 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행시술, 안전성 결과, 유효성 결과 등이 포함되었다.

표 2.10 자료추출 항목

추출항목	내용
연구설계	- 연구유형 - 연구국가 - 연구기관 (다기관 여부) - 대상자 모집기간
연구대상	- 대상환자 (환자 수, 연령, 성별) - 대상특성 - 선택기준 - 배제기준
수행시술	- 중재시술 (시술방법, 병행시술) - 비교시술 (시술방법, 병행시술) - 추적관찰 (방법, 주기, 기간, 탈락률)
안전성 결과	시술 관련 부작용 및 이상반응
유효성 결과	- 관해 - 재발 - 기타: 삶의 질, 생리학적 지표

3.3 자료분석

본 평가에서는 주요지표인 관해, 반응의 정의를 보고한 문헌들이 다수이긴 하나, 지표의 정의가 문헌마다 상이하고, 중재치료의 실시횟수, 비교방식, 평가시점 등도 문헌마다 차이가 있어 양적 분석은 적합하지 않다고 판단하여 문헌마다 보고한 수치를 표로 제시하는 방식으로 질적 검토를 진행하는 것이 적절하다고

판단하였다. 질적 검토시, 문헌에서 보고한 군간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

3.4 근거수준 평가

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다(김수영 등, 2011). 모든 결과지표는 ① 핵심적인(critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical), ③ 덜 중요한(limited importance)의 3개 범주에 따라 중요도(importance)를 구분하고 ‘핵심적인’, ‘중요하지만 핵심적이지 않은’ 결과지표를 대상으로 GRADE 근거수준을 확인하여 평가하였다.

3.5 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래와 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.11 권고등급

권고등급	설명
권고함	임상적 안전성과 효과성 근거가 충분(확실)하고, 그 외 평가항목을 고려하였을 때 사용을 권고함
조건부 권고함	임상적 안전성과 효과성에 대한 근거 및 권고 평가항목을 고려하여 특정조건(구체적 제시 필요) 또는 특정 대상(구체적 제시 필요)에서 해당 의료기술에 대한 사용을 선택적으로 권고함
권고하지 않음	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음
불충분	임상적 안전성과 효과성 등에 대한 활용가능한 자료가 불충분하여 권고 결정이 어려운 기술

4. 위원회 운영

과립구 흡착요법 재평가 소위원회는 소화기내과 3인, 외과 1인, 소아청소년과(소아소화기) 1인, 근거기반의학 1인 등 총 6인의 위원으로 구성되었다. 소위원회는 평가방법 프로토콜 수립부터 문헌선정, 자료합성 및 결과 도출 등 모든 평가 과정에 참여하여 객관적인 전문가 자문을 수행하였다. 소위원회 운영에 대한 세부사항은 [부록 2]에 자세히 기술하였다.

1. 문헌선정 결과

1.1 체계적 문헌고찰 문헌 선정

평가주제와 관련된 체계적 문헌고찰을 찾기 위해 국외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 체계적 문헌고찰은 총 19편이었다. 각 데이터베이스에서 중복 검색된 7편을 제외한 12편의 문헌을 바탕으로 문헌선택과정이 이루어졌다.

중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관 있는 5편의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 5편의 문헌은 원문을 검토한 후 문헌선택 및 배제기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 5편의 체계적 문헌고찰 문헌을 선정하였다.

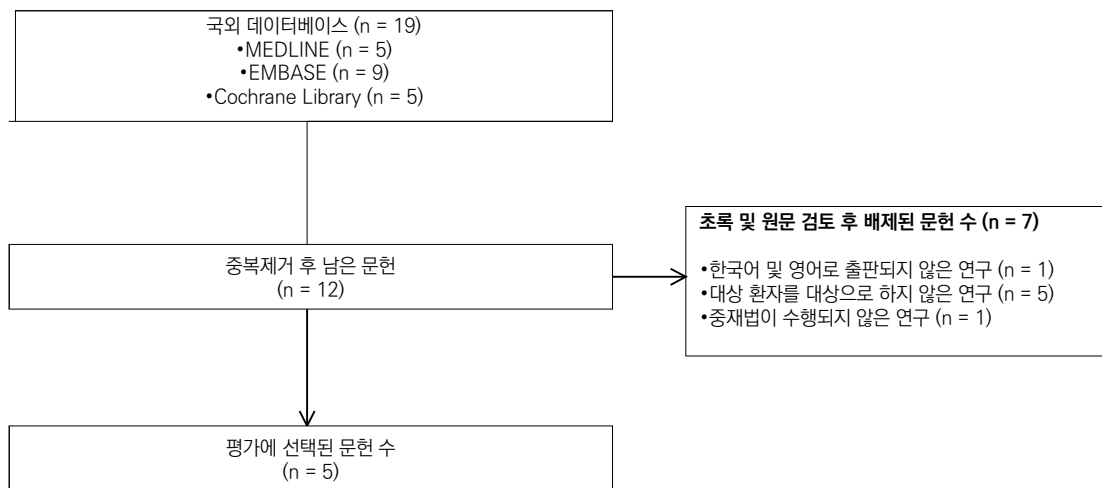


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 선택된 체계적 문헌고찰 문헌

최종 선정된 체계적 문헌고찰 문헌은 2021년 1편, 2014년 1편, 2011년 1편, 2010년 2편이 출판되었으며, 교신저자가 소속된 기관이 소재한 국가는 전부 다르게 나타났다. 포함된 문헌 수는 7편~11편 사이였다.

표 3.1 선정된 체계적 문헌고찰 문헌 특성

연번	1저자 (연도)	연구 국가	연구대상	중재법	비교 중재법	포함 문헌수	비고
1	Kiss (2021)	헝가리	염증성 장질환 및 궤양성 대장염 환자	GMA (adjunctive)	standard therapy	RCT 11편	-
2	Yoshino (2014)	일본	염증성 장질환 및 궤양성 대장염 환자	GMA	conventional therapy (corticosteroids)	RCT 9편	GMA (강도 - 횟수) 하위군 분석
3	Zhu (2011)	중국	염증성 장질환 및 궤양성 대장염 환자	leukocyt- pheresis (supplemental)	conventional pharmacotherapy	RCT 9편	Adacolumn Cellsorba 모두 포함
4	Thanaraj (2010)	영국	염증성 장질환 및 궤양성 대장염 환자	GMA	-	RCT 9편	-
5	Habermalz (2010)	독일	궤양성 대장염 환자	GMA	-	RCT 7편	Adacolumn 의 경우만

체계적 문헌고찰 문헌의 비뚤림위험 평가 도구인 AMSTAR를 이용하여 평가한 결과는 [표 3.2]과 같다. 5편 중 가장 최신 문헌인 Kiss 등(2021)의 연구가 9개 항목에서 '예'로 평가되어 가장 높은 질의 체계적 문헌고찰 문헌으로 평가되었다.

표 3.2 AMSTAR 평가 결과

문항	Kiss (2021)	Yoshino (2014)	Zhu (2011)	Thanaraj (2010)	Habermalz (2010)
1. 사전에 체계적 문헌고찰의 계획이 수립되었는가?	예	대답할 수 없음	대답할 수 없음	대답할 수 없음	대답할 수 없음
2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?	예	대답할 수 없음	예	예	대답할 수 없음
3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?	예	예	예	예	예
4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가?	아니오	대답할 수 없음	예	대답할 수 없음	대답할 수 없음
5. 포함 및 배제된 연구 목록이 제시되었는가?	대답할 수 없음	대답할 수 없음	대답할 수 없음	대답할 수 없음	대답할 수 없음
6. 포함된 연구의 특성이 제시되었는가?	예	예	대답할 수 없음	대답할 수 없음	대답할 수 없음
7. 포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가?	예	대답할 수 없음	예	대답할 수 없음	예
8. 포함된 연구의 질은 결론을 도출하는데 적절히 사용되었는가?	예	대답할 수 없음	대답할 수 없음	대답할 수 없음	예
9. 개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가?	예	예	대답할 수 없음	대답할 수 없음	예
10. 출판 비뚤림의 가능성을 평가하였는가?	예	예	예	대답할 수 없음	예
11. 이해상충이 기술되었는가?	예	예	예	예	예
AMSTAR 평가결과*	9	5	6	3	6

*AMSTAR 평가결과 총 11항목 중 '예(YES)'를 획득한 항목의 개수

1.2 업데이트 체계적 문헌고찰 결과

과립구 흡착요법의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 앞 절에서 가장 높은 평가를 받은 체계적 문헌고찰 문헌인 Kiss 등(2021)의 문헌을 기준으로 업데이트 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 동 문헌의 원저문헌 검색 범위(~ 2019.3.5.) 이후에 발간된 원저 문헌들을 찾기 위하여, 국외 DB에 대한 문헌검색을 수행하였다. 2018년 이후 간행된 국외 문헌들을 검색한 결과, 총 28건의 문헌이 검색되었다.

기존에 간행된 체계적 문헌고찰 문헌들이 국내 DB를 검색하지 않았으므로, 국내에서 간행된 원문들을 연도제한 없이 추가적으로 검색하여 포함한 결과, 총 16건의 문헌이 검색되었다. 기타 수기검색을 통하여 총 3건이 문헌이 추가되었다.

중복제거 후 남은 문헌 중, Kiss 등(2021)에 포함된 원저 문헌 2편을 제외하고 나머지 원저 22편에 대하여 검토 결과, 총 3편의 문헌이 추가되었다.

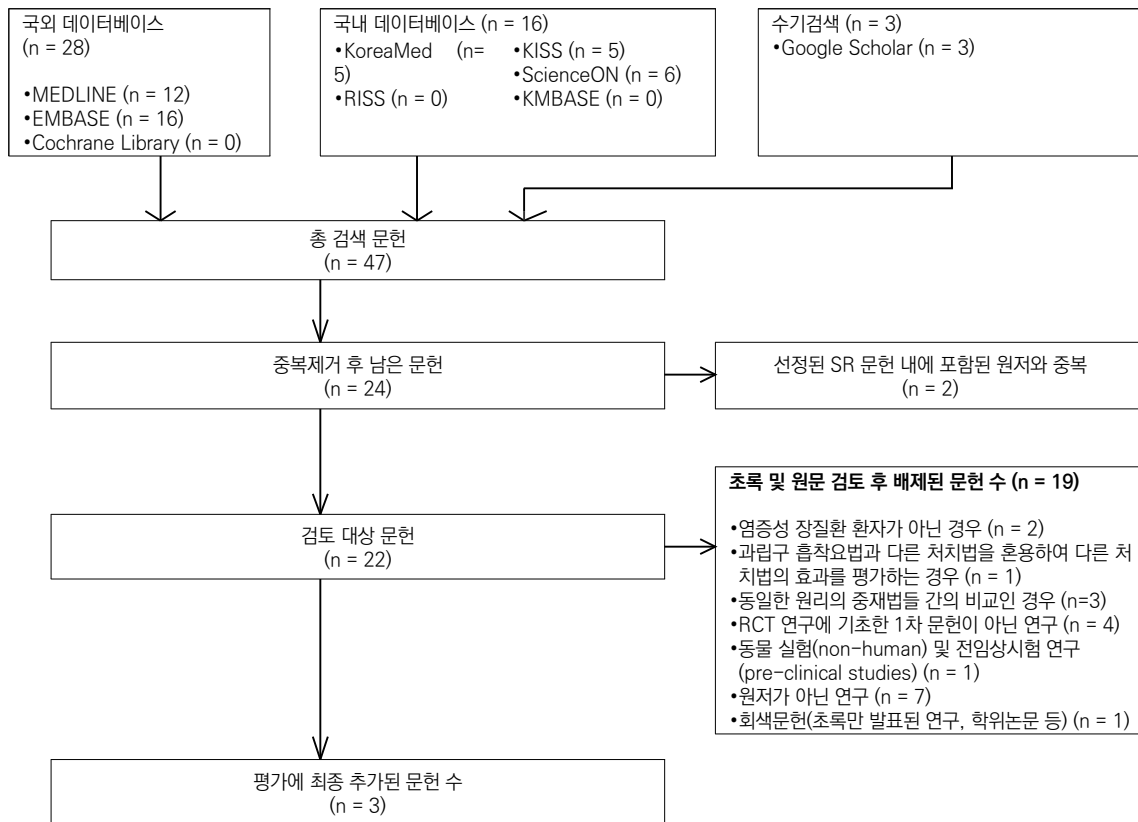


그림 3.2 문헌검색전략에 따라 추가로 평가에 선택된 문헌

1.3 최종 선택문헌 특성

최종 선택된 체계적 문헌고찰 문헌 (Kiss et al., 2021)에 포함된 11편의 원저 문헌들과 추가로 선정된 문헌 3편을 포함하여 총 14편의 무작위 배정 임상시험연구(RCT)가 선정되어, 평가에 사용되었다.

교신저자의 국가를 기준으로 연구수행 국가를 살펴보면, 일본 8편, 유럽 6편, 미국 1편이었고, 출판연도 별로는 2010년 이전 9편, 2011년 이후 5편이었다. 문헌들의 대상자 수는 20~215명 범위였으며, 100명 미만이 11편, 100명 이상이 3편이었다. 과립구 흡착요법의 수행방식, 평가시점, 결과지표의 정의도 문헌별로 차이가 있었다. 자세한 내용은 아래 [표 3.3]과 같다.

표 3.3 선택문헌의 특성

연번	제1저자 (출판연도)	기관/ 국가	대상자수 (중재군/비교군)	중재치료 (n) 치료횟수	비교치료 (n)	평가 시점	안전성	유효성	부가적 약물복용 (concomitant medication)	중재기기
Kiss et al (2021) 포함 문헌 (Adacolumn)										
1	Doménech (2018)	다기관(39) /유럽5국	133 (62/61)	GMA+prednisone 주 1회 6주간	prednisone	24주	adverse events	- 관해 (steroid-free clinical and endoscopic remission)(Mayo ≤2 및 no steroid use) - 반응(response)(Mayo score decrease ≥3 또는 at least 30% from baseline)	무작위할당 전부터 복용하던 AZA, 스테로이드는 허용	Adacolumn (Takasaki, Japan)
2	Fukunaga (2012)	단일 /일본	33 (11/11/11) *33명을 10주간 GMA 실시하고, 3군으로 나눔	GMA (11) 4주마다 1회 (월 1회)	Sham (11) 4주마다 1회 (월 1회) Control (11)	48주	side effects	- 관해 (remission)(CAI ≤4)	무작위할당 전부터 복용하던 AZA, 스테로이드 복용 허용	Adacolumn (Takasaki, Japan)
3	Bresci (2008)	단일 /이탈리아	80 (40/40)	GMA 주 1회 5주간	주사 methyl- prednisolon e (MP)	6주, 6, 9, 12개월	side-effects	- 관해 (remission) %(CAI <6; EI <4) - 반응률(partial response)(CAI <6; EI >4)	경구 5-ASA	Adacolumn (Takasaki, Japan)
4	Hanai (2008)	다기관(5) /일본	70 (35/35)	GMA 첫 3주간 주 2회, 이후 주 1회, 최대 11회	prednisolon e	2, 6, 12주	side-effects	- 반응(response)(CAI decreased by ≥5 points, but remained ≥5) - 관해 (remission)(CAI ≤4)	모든 환자가 salicylates 복용, 상당수가 적은 용량 스테로이드 복용	Adacolumn (Takasaki, Japan)
5	Maiden (2008)	단일 /영국	60 (29/31)	GMA 주 1회 5주간	No GMA	6개월	side-effects	- 관해 (remission)(CAI ≤6)	5-ASA, 경구 스테로이드 복용	Adacolumn (Takasaki, Japan)

연번	제1저자 (출판연도)	기관/ 국가	대상자수 (중재군/비교군)	중재치료 (n) 치료횟수	비교치료 (n)	평가 시점	안전성	유효성	부가적 약물복용 (concomitant medication)	중재기기
6a	Sands (2008)	다기관 /미국	*pivotal study 168 (112/56)	GMA						
6b	Sands (2008)	다기관 /유럽 및 일본	*companion study 47 (31/16)	9주간 10회 (첫 2주간 주 2회, 다음 2주간 주 1회, 1주 휴식, 주 1회 4주간)	Sham	12주	대상자 중 5%이상에서 보고된 부작용 및 심각한 부작용	- 관해 (remission) (Mayo score ≤ 2 ; 0-1 endoscopic score) - 반응률(response) (Mayo score decrease ≥ 3) - 삶의 질	5-ASA, 스테로이드, 6-MP(6-mercaptopurine) 또는 AZA	Adacolumn (Takasaki, Japan)
6c	Sands (2008)	다기관 /미국, 유럽, 일본	*combined study 215 (143/72)							
7	Hanai (2004)	단일 /일본	69 (46/23)	GMA + prednisolone(12mg/d) 첫주에 2회, 이후 10주간 주 1회	prednisolone 증량 30 mg/d	6, 12, 24주	adverse events	- 관해 (remission)(CAI ≤ 4)	스테로이드 또는 5-ASA	Adacolumn (Takasaki, Japan)
8	Nakamura (2004)	단일 /일본	20 (10/10)	GMA 주 1회 5주간	conventional Tx	6주, 6개월	보고 안함	- 향상(overall improvement: stool frequency, blood in the stool, abdominal pain and body temperature; Endoscopic score, Clinical activity index에 기초하여 판단) - 생체지표	모든 환자가 스테로이드 복용; 5-ASA 복용은 변화 없음	Adacolumn (Takasaki, Japan)
Kiss et al (2021) 포함 문헌 (Adacolumn 이외)										
9	Eberhardson (2017)	단일 /스웨덴	23 (14/9)	GMA 2일에 한 번, 총 5회	Sham	12일	safety	- 반응(response) (Mayo score 감소 ≥ 3 또는 최소 30% 감소) - 관해 (remission) (Mayo score ≤ 3)	스테로이드, 5-ASA, 또는 티오푸린(thiopurine) 복용을 허용	CCL25/CC R9-based apheresis

연번	제1저자 (출판연도)	기관/ 국가	대상자수 (중재군/비교군)	중재치료 (n) 치료횟수	비교치료 (n)	평가 시점	안전성	유효성	부가적 약물복용 (concomitant medication)	중재기기
			20(14/6)							
10	Emmrich (2007)	단일 /독일	*20명 5주간 주 1회 실시하고, 이 중 14명이 관해; 14명을 LCAP 지속/비지속군으로 나눈 연구	LCAP 지속 월 1회, 5개월간	LCAP 비지속	6개월	adverse Events	- 관해 (remission) (CAI ≤4)	5-ASA, 스테로이드, 또는 AZA	Cellsorba (Asahi Medical, Japan)
11	Sawada (2005)	다기관(6) /일본	19 (10/9)	LCAP 첫 5주 동안은 주 1회, 이후 4주 동안은 2주에 한번	Sham	10주	adverse effects	- 항상 (CAI improved)	스테로이드 및 기타약물 복용	Cellsorba (Asahi Medical, Japan)
추가 문헌										
12	Naganuma (2020)	다기관(31) /일본	161 (80/81)	GMA 또는 LCAP 월 2회 *기기별 구분안됨	No Apheresis	12개월	adverse Events	- 관해 (remission) (Mayo score ≤2; no endoscopic subscores > 1)	5-ASA, prednisolone, thiopurine (연구기간동안 용량유지)	Adacolumn (Takasaki, Japan) Cellsorba (Asahi Medical, Japan)
13	Kruis (2019)	다기관(4) /독일	24 (13/11)	GMA (12) 주 1회	경구용 prednisolone (10)	5주/ 12주	adverse events	- 관해 (remission) (Mayo score ≤2 [without endoscopy]; no steroid use) - 반응(response) (reduction in Mayo score by ≥1 compared to baseline)	시작 시점에서의 mesalazine 용량을 끝까지 복용	Immunopure (Nikkiso)
14	Sawada (2003)	다기관(16) /일본	76 (39/37)	LCAP 5주간 주 1회	high dose prednisolon e (h-PSL)	7주	adverse effects	- 항상 (improvement)	SASP, 5-ASA, 및 기타약물	Cellsorba (Asahi Medical, Japan)

5-ASA, 5-aminosalicylic acid; AZA, azathioprine; CAI, Clinical Activity Index; EI, Endoscopic Index; GMA, granulocyte and monocyte apheresis; LCAP, Leukocytapheresis; 6-MP, 6-mercaptopurine; n, number.

1.4 비뚤림위험 평가 결과

평가에 최종적으로 선택된 14편의 원저 문헌에 대한 비뚤림위험 평가가 수행되었다. 무작위 배정 임상시험 연구(RCT)의 비뚤림위험 평가를 위해 개발된 코크란 그룹의 Risk of bias (RoB)도구를 사용하여 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림에 관하여 평가하였다. 이 중 그 외 비뚤림위험으로 병용수행 여부, 연구수행 지원 여부에 따라 비뚤림위험을 평가하였다. 문헌별 평가결과 및 평가 요약 그래프는 [그림 3.3]과 [그림 3.4]에 제시하였다.

무작위 배정순서 생성은 5편의 연구에서 ‘낮음’으로 평가하였고, 나머지 연구에서는 명확한 기술이 없어 ‘불확실’로 평가하였다. ‘낮다’고 평가된 경우는 할당의 방법을 명확히 명시한 경우로 컴퓨터를 사용하여 배정할당이 이루어진 경우 3편, block을 형성하여 할당한 경우 1편, 선형 할당 숫자를 사용하여 할당할 경우 1편, 연속숫자를 가진 밀봉된 봉투를 이용하여 할당한 경우 1편이었다.

배정순서 은폐는 4편의 연구에서 눈가림 하에 무작위 배정 순서를 은폐하여 ‘낮음’으로 평가하였고, 나머지 연구에서는 ‘불확실’로 평가하였다. 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림은 4편의 연구에서만 눈가림을 하였다고 보고하였고, 다른 6편의 연구에서는 눈가림이 되지 않아 ‘높음’으로 보고하였다.

결과평가에 대한 눈가림은 5편의 문헌에서 평가자에 대한 눈가림이 진행되어 비뚤림위험이 낮았으며 3편에서는 ‘높음’으로 나타났다(open-label trial의 경우). 불충분한 결과자료와 선택적 보고에 대한 비뚤림위험은 10편에서 ‘낮음’으로 평가되었고, 2편에서는 ‘높음’으로 평가되었다. 본 평가에서 그 외 비뚤림위험으로 병용치료 수행여부에 관하여 평가하였을 때 대부분의 연구에서 ‘낮음’으로 평가하였다(11편). 연구비 지원에 관하여 평가하였는데, 3편 모두 민간업체로부터 지원이 확인되어 비뚤림위험이 높다고 평가하였다.

문헌별로 보았을 때는 Sands (2008) 논문이 기타 항목을 제외하고 연구설계와 관련된 모든 항목에서 비뚤림위험이 낮은 연구로 평가되었다.

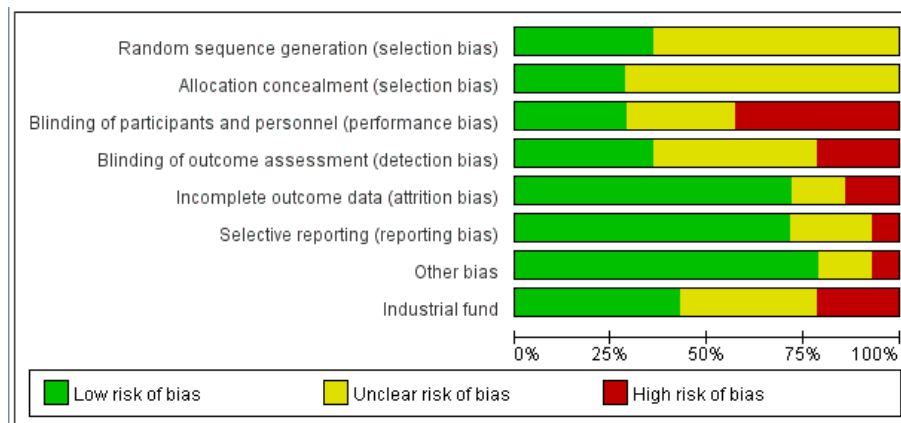


그림 3.3 비뚤림위험 그래프

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Industrial fund
Bresci 2008	?	?	-	?	+	+	+	?
Domenech 2018	+	+	-	-	-	+	+	-
Eberhardson 2017	?	?	?	+	+	?	+	+
Emmrich 2006	?	?	-	?	+	?	+	?
Fukunaga 2012	+	+	+	?	+	+	?	+
Hanai 2004	?	?	?	+	+	+	+	?
Hanai 2008	?	?	-	+	?	+	+	?
Kruis 2019	?	?	?	?	-	+	+	+
Maiden 2008	+	?	-	-	+	?	+	+
Naganuma 2020	+	+	-	-	?	+	+	+
Nakamura 2004	?	?	?	?	+	-	+	?
Sands 2008	+	+	+	+	+	+	-	-
Sawada 2003	?	?	+	?	+	+	?	-
Sawada 2005	?	?	+	+	+	+	+	+

그림 3.4 비뚤림위험에 대한 평가 결과 요약

2. 분석결과

2.1 안전성

과립구 흡착요법의 안전성은 소위원회 논의를 통해 시술관련 부작용 및 이상반응으로 평가하였다. 14편의 선택문헌 중 13편의 문헌에서 관련 결과를 보고하였으며, 일부 문헌에서 보고한 부작용 및 이상반응이 시술과 직접적인 관련이 있는지 판단하기 어려운 경우들이 있었다. 이상반응의 증증도의 정의도 문헌마다 다르게 나타났다.

2.1.1 중재군과 비교군과의 결과 비교

선택 문헌들 중, 환자수가 많고 연구 설계와 관련된 비뚤림위험이 낮은 연구로 평가된 Sands 등(2008)은 대상자의 5% 이상에서 다빈도로 발생한 부작용들의 항목별로 중재군과 비교군(Sham)의 결과값을 비교하여 통계적 유의성을 제시하였다. 지표별로 결과의 방향성이 상이하였으나, 2개 항목(두통, 복부 통증)을 제외하고 중재군과 비교군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 저혈압(hypotension) 발생은 증등도 이상의 부작용으로 간주될 수도 있는데, 저혈압 발생의 원인에 대해서는 서술하지 않았다. 중재 과정과의 인과관계가 불명확한 사례들도 보고되었을 것으로 소위원회는 판단하였다(예. 상기도감염).

표 3.4 안전성 - 다빈도 이상반응 비교(GMA vs. Sham)

항목	GMA (n=143)	Sham (n=72)	Difference (95% CI)
두통 (Headache)	48 (33.6%)	10 (13.9%)	19.7% (7.5%–29.8%)
궤양성 대장염 (Colitis, ulcerative)	28 (19.6%)	21 (29.2%)	–9.6% (–22.3% to 2.2%)
확장기 혈압 감소 (Blood pressure diastolic, decreased)	23 (16.1%)	12 (16.7%)	–0.6% (–12.0% to 9.1%)
비인두염 (Nasopharyngitis)	25 (17.5%)	8 (11.1%)	6.4% (–4.4% to 15.2%)
저혈압 (Hypotension)	16 (11.2%)	13 (18.1%)	–6.9% (–18.1% to 2.6%)
메스꺼움 (Nausea)	20 (14.0%)	8 (11.1%)	2.9% (–7.6% to 11.4%)
피로 (Fatigue)	12 (8.4%)	7 (9.7%)	–1.3% (–11.0% to 6.2%)
시술 후 혈종 (Post procedural hematoma)	15 (10.5%)	3 (4.2%)	6.3% (–2.1% to 13.0%)
복통 (Abdominal pain)	16 (11.2%)	1 (1.4%)	9.8% (2.4%–16.1%)
어지러움 (Dizziness)	14 (9.8%)	2 (2.8%)	7.0% (–0.8% to 13.3%)
구토 (Vomiting)	14 (9.8%)	2 (2.8%)	7.0% (–0.8% to 13.3%)
혈관 구멍부위 멍 (Vessel puncture site bruise)	5 (3.5%)	6 (8.3%)	–4.8% (–13.7% to 1.4%)
설사 (Diarrhea)	8 (5.6%)	1 (1.4%)	4.2% (–2.4% to 9.4%)
상기도 감염 (Upper respiratory tract infection)	4 (2.8%)	5 (6.9%)	–4.1% (–12.6%, 1.6%)
장내 가스 (Flatulence)	3 (2.1%)	4 (5.6%)	–3.5% (–11.5% to 1.7%)

* 대상자의 5%이상에서 보고된 이상반응만을 제시함

2.1.2 중재군 단독 부작용 결과

13편의 문헌에서 중재군에서 발생한 부작용 및 이상반응을 보고하였다. 대체로 두통, 오한, 메스꺼움(nausea), 복부 통증, 어지러움, 상열감(flushing), 피부 가려움 등을 보고하고 있었는데, 대부분 경미한 부작용에 해당되었다.

문헌마다 심각한(또는 중등도 이상) 부작용으로 분류한 항목이 다르게 나타났다.

Naganuma 등(2020)은 비교적 심각한 부작용으로 간주될 수 있는 아나필락시스를 1건 보고하고 있었으나, 발생 사례에 대한 구체적인 내용은 문헌에서 서술되지 않았다.

Doménech 등(2018)은 중등도 이상의 부작용으로 간주될 수도 있는 혈종(hematoma)의 발생 1례를 보고하고 있었다. 혈종의 경우는 중재요법이 정맥 주사이므로 주사부위에 생긴 혈종으로 판단되어 심각하게 고려할만한 부작용을 아닌 것으로 판단하였다.

Sands 등(2008)은 중재군에서 심각한 부작용 발생이 14%였다고 제시하였으나, 구체적인 항목들은 제시하지 않았다. 다만 가장 흔한 심각한 부작용으로 ‘폐양성 대장염 악화’가 2명에게 발생했다고만 보고하였다.

Emmrich 등(2007)은 흡착요법 과정과 관련된 부작용으로 두통, 일시적 저혈압 발생, 감각이상, 복부 통증 등을 제시하였다. 일시적 저혈압(transient hypotension) 4건은 시술 수행과 관련이 있는 것으로 보고하였다.

Sawada 등(2005)은 중등도(moderate) 이상반응 발생 1건을 보고하였는데, methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA)에 의한 장내감염과 연관된 것으로 추정되었다. 이 환자가 연구 개시 전 기간(pre-observation) 동안 고열이 있었다는 점을 보면, 연구에 배정되기 이전에 이미 감염되었을 것으로 추정되나, 해당 시기에 배양검사를 하지 않았기 때문에 정확한 인과관계는 파악하기 어렵다고 문헌에서 제시하였다.

전반적으로 선택문헌에서 보고한 부작용 및 이상반응들 중, 과립구 흡착요법의 수행과 관련되어 중등도 이상으로 간주할만한 부작용은 없는 것으로 소위원회는 판단하였다.

표 3.5 안전성 - 중재군에서 보고된 부작용

연번	1저자 (연도)	대상 자수	부작용 및 이상반응																		
1	Naganuma (2020)	80	- 과립구 흡착요법 관련 - 심각한 부작용 (0건) - 총 9명(11.3%)에게서 아래와 같은 부작용 발생 <table><tr><th>부작용, n (%)</th><th>발생 건수</th></tr><tr><td>두통</td><td>3</td></tr><tr><td>피부 발진, 가려움</td><td>2</td></tr><tr><td>피곤함</td><td>2</td></tr><tr><td>아나필락시스</td><td>1</td></tr><tr><td>기침</td><td>1</td></tr><tr><td>상복부/복부 통증</td><td>2</td></tr><tr><td>메스꺼움</td><td>1</td></tr><tr><td>두드러기(Hives)</td><td>1</td></tr></table>	부작용, n (%)	발생 건수	두통	3	피부 발진, 가려움	2	피곤함	2	아나필락시스	1	기침	1	상복부/복부 통증	2	메스꺼움	1	두드러기(Hives)	1
부작용, n (%)	발생 건수																				
두통	3																				
피부 발진, 가려움	2																				
피곤함	2																				
아나필락시스	1																				
기침	1																				
상복부/복부 통증	2																				
메스꺼움	1																				
두드러기(Hives)	1																				
2	Kruis (2019)	13	- 과립구 흡착요법과의 관련성은 미확인 - 기관지 감염 (1건)																		
3	Doménech (2018)	62	- 중재군에서 이상 반응 총 23건 보고됨 - 과립구 흡착요법 관련 5명 - 혈종 (1명), 오한 (1명), 어지러움 (1명), 순환장애 (1명), 장비관련 (1명)																		
4	Eberhardso n (2017)	14	- 과립구 흡착요법과의 관련성은 미확인 - 주요 부작용 및 불편 (major safety/ discomforts) (0건), 감염 (0건) - 가장 흔한 부작용은 두통 (수치 제시 안됨) - 메스꺼움 (1건)																		
5	Fukunage (2012)	11	- 과립구 흡착요법과의 관련성은 미확인 - 심각한 부작용 (0건) - 메스꺼움 (2명)																		
6	Sands (2008)	143	- 과립구 흡착요법과의 관련성은 미확인 - 사망 (0건) - 심각한 부작용 14% (* 부작용 항목 및 명수는 제시 안함; 궤양성 대장염 악화 2명)																		
7	Bresci (2008)	40	- 과립구 흡착요법과의 관련성은 미확인 - 두통 (2명)																		
8	Maiden (2008)	29	- 과립구 흡착요법 관련 - 사망 (0건), 심각한 부작용 (0건) - 기타 발생한 부작용들은 아래와 같음 <table><tr><th>부작용, n (%)</th><th>환자 (n = 29)</th></tr><tr><td>두통</td><td>16 (55%)</td></tr><tr><td>정맥주사 부위에 통증 및 멍</td><td>5 (17%)</td></tr><tr><td>오한</td><td>5 (17%)</td></tr><tr><td>무기력(lethargy)</td><td>5 (17%)</td></tr><tr><td>메스꺼움/구토 (nausea/vomiting)</td><td>5 (17%)</td></tr><tr><td>감기증세 (flu-like or coryzal symptoms)</td><td>4 (14%)</td></tr><tr><td>어지러움 (dizzy/faint)</td><td>4 (14%)</td></tr><tr><td>요로 감염 (urinary tract infection)</td><td>1 (3%)</td></tr></table>	부작용, n (%)	환자 (n = 29)	두통	16 (55%)	정맥주사 부위에 통증 및 멍	5 (17%)	오한	5 (17%)	무기력(lethargy)	5 (17%)	메스꺼움/구토 (nausea/vomiting)	5 (17%)	감기증세 (flu-like or coryzal symptoms)	4 (14%)	어지러움 (dizzy/faint)	4 (14%)	요로 감염 (urinary tract infection)	1 (3%)
부작용, n (%)	환자 (n = 29)																				
두통	16 (55%)																				
정맥주사 부위에 통증 및 멍	5 (17%)																				
오한	5 (17%)																				
무기력(lethargy)	5 (17%)																				
메스꺼움/구토 (nausea/vomiting)	5 (17%)																				
감기증세 (flu-like or coryzal symptoms)	4 (14%)																				
어지러움 (dizzy/faint)	4 (14%)																				
요로 감염 (urinary tract infection)	1 (3%)																				
9	Hanai (2008)	35	- 과립구 흡착요법 관련 - 홍조(flushing) (7건), 어지러움/경미한 두통 (5건) - 위의 부작용으로 치료 중단은 하지 않았다고 하고, 치료 후에 감염은 발생하지 않았다고 보고함																		

연번	1저자 (연도)	대상 자수	부작용 및 이상반응	
10	Emmrich (2007)	68	과립구 흡착요법 관련	
			부작용, n (%)	총 횟수 (139회)
			두통	1 (0.7%)
			일시적 저혈압	4 (2.9%)
			감각 없음(paraesthesia)	13 (9.4%)
11	Sawada (2005)	10	- 과립구 흡착요법과의 관련성은 없는 것으로 추정된다고 문헌에서 서술 - 중등도 이상반응 (1건): 감염 (* methicillin-resistant staphylococcus aureus에 의한 장내감염과 연관된 것으로 추정)	
12	Hanai (2004)	46	- 과립구 흡착요법 관련 - 홍조(flushing) (6건), 메스꺼움(2건), 미열(2건) - 위의 부작용으로 치료 중단은 하지 않았다고 하고, 치료 후에 감염은 발생하지 않았다고 보고함	
13	Sawada (2003)	39	- 과립구 흡착요법과의 관련성은 미확인: 총 19건 - 경증 15건: 복통 (1건), 메스꺼움 (3건), 열 (1건), 불쾌함(malaise) (1건), 혀/입술 무감각 (1건), 호흡곤란 (Dyspnea) (1건), 두통 (2건), 사지 무감각 (1건), 등통증 (1건), 하지 부종 (1건), 저단백혈증 (Hypoproteinemia) (1건), 간부전 (1건) - 중등도 4건: 흉통 (1건), 두통 (2건), 빈혈 (1건)	

2.2 유효성

과립구 흡착요법의 유효성은 소위원회의 논의를 바탕으로 주요 지표(관해, 반응), 기타 지표(삶의 질, 생체 반응지표) 등으로 평가하였다.

‘관해’란 임상적으로 환자가 느끼는 징후나 증상이 거의 없는 상태를 의미하며, ‘반응’의 경우, 관해 상태까지는 아니지만, 처음 치료 전과 비교하여 증상이 어느 정도 좋아진 상태로 볼 수 있다.

소위원회에서는 주요지표인 관해, 반응의 정의를 보고한 문헌들이 다수이긴 하나, 지표의 정의가 문헌마다 상이하고, 중재치료의 실시횟수, 비교방식, 평가시점 등도 문헌마다 차이가 있어 양적 분석은 적합하지 않아 문헌마다 보고한 수치를 표로 제시하는 방식으로 질적검토를 진행하는 것이 적절하다고 판단하였다.

2.2.1 주요지표: 관해/반응

과립구 흡착요법과 흡착요법 미수행(기존 관습적 치료(약물치료) 유지)와의 비교 문헌 10편에서 보고한 관해/반응 지표의 결과는 아래 [표 3.6]와 같다. 모든 연구에서 중재군의 결과값이 비교군의 결과값보다 높게 나타났으나 일부 연구의 결과만이 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

과립구 흡착요법과 가짜치료(Sham)와의 비교 문헌 4편에서 보고한 관해/반응 지표의 결과는 아래 [표 3.9]와 같다. 모든 연구에서 중재군의 관해/반응 지표값이 비교군의 결과값보다 높게 나타났으나, 1개 연구의 결과만이 반응지표에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

관해율을 보고한 모든 연구(11편)에서 비교대상과 관계없이 중재군의 관해율이 비교군의 관해율보다 높게 나타났으나, 통계적으로 유의하게 높은 경우는 2편이었다. 2편의 연구 모두 2008년에 간행된 연구이며, 최근 10년 내에 수행된 연구에서의 유의미한 결과가 없었다. Hanai 등(2008) 연구에서는 12주 후, 중재군의 관해율이 비교군보다 높게 나타났고($p=0.0234$), Maiden 등(2008) 연구에서는 6개월 후, 중재군의 관해율이 비교군보다 높게 나타났다($p=0.0023$). 미국/유럽/일본에서 대규모로 진행된 연구(Sands et al., 2008)의 결과에서도 통계적으로 유의한 차이가 없는 결과를 제시하였다.

반응률을 보고한 모든 연구(9편)에서 비교대상과 관계없이 중재군의 반응율이 비교군의 반응율보다 높게 나타났으나, 통계적으로 유의하게 높은 경우는 3편이었다. Domenech 등(2018) 연구에서는 12주 후의 반응율이 중재군에서 유의하게 높게 나타났으며($p=0.025$), Nakamura 등(2004) 연구에서는 6주 후의 반응율이 중재군에서 유의하게 높게 나타났다($p<0.05$). Sawada 등(2005)에서는 10주후의 중재군의 반응율이 sham군 보다 유의하게 높게 나타났다($p<0.05$). 유의한 차이를 보인 3편의 논문 중 2편(Sawada et al., 2005; Nakamura et al., 2004)은 각 군에 할당된 환자수가 10명 이하로 소규모 연구였다. 미국/유럽/일본에서 대규모로 진행된 연구(Sands et al., 2008)의 결과에서도 통계적으로 유의한 차이가 없는 결과를 제시하였다.

표 3.6 유효성 - 관해/반응(흡착요법 vs. 흡착요법 미수행(기존 약물 치료 유지))

연번	문헌별 지표 정의	평가 시점	결과값 (중재군 (n))	결과값 (비교군 (n))	군간 차이 P-value
1	Naganuma (2020)		GMA 또는 LCAP (80)	No Apheresis (81) *기존 약물 치료 유지	
	관해(remission) (Mayo score ≤ 2; no endoscopic subscores > 1)	12개월	47.5% (38/80)	32.1% (26/81)	0.054
2	Kruis (2019)		Apheresis (*immunopure) (13)	경구용 prednisolone (11)	
	관해 (remission) (Mayo score ≤ 2)	12주	25% (3/12)	20% (2/10)	1.0
	반응(response) (Mayo score 감소 ≥ 1)	12주	75% (9/12)	50% (5/10)	0.378
3	Doménech (2018)		GMA+prednisone (62)	prednisone (61)	
	관해 (remission) (Mayo ≤ 2 및 steroid 미사용)	12주	19.4% (12/62)	18.0% (11/61)	0.42
		24주	12.9% (8/62)	6.6% (4/61)	0.12
	반응(response) (Mayo score 감소 ≥ 3 또는 최소 30% 감소)	12주	45.1% (28/62)	24.6% (15/61)	0.025
		24주	21.0% (13/62)	9.8% (6/61)	0.068
4	Bresci (2008)		GMA (40)	methyl-prednisolone (40)	
	관해(remission) (CAI < 6; EI < 4)	6주	72.5% (29/40)	50.0% (20/40)	NS
		12개월	40.0% (16/40)	25.0% (10/40)	NS
	부분 반응(partial response) (CAI < 6; EI > 4)	6주	20.0% (8/40)	15.0% (6/40)	NS
5	Hanai (2008)		GMA (35)	prednisolone (35)	
	관해 (remission) (CAI ≤ 4)	12주	74.3% (26/35)	48.6% (17/35)	0.0234
	반응(response) (CAI ≤ 5; 점수 감소폭 5점 이상)	12주	80.0% (28/35)	63.9% (22/35)	NS
6	Maiden (2008)		GMA (29)	No GMA (31) *기존 약물치료 유지	
	관해 (remission) (CAI ≤ 6)	6개월	72.4% (21/29)	32.3% (10/31)	0.0023
7	Emmrich (2006)		LCAP 지속 (14)	LCAP 중단 (6) *기존 약물치료 유지	
	관해 (remission) (CAI ≤ 4)	6개월	62.5% (5/8)	20% (1/5)	-
8	Hanai (2004)		GMA + prednisolone(12mg/d) (46)	prednisolone 증량 30 mg/d (23)	
	관해 (remission) (CAI ≤ 4)	6주	52.2% (24/46)	60.9% (14/23)	NS
		12주	84.8% (39/46)	65.2% (15/23)	NS
9	Nakamura (2004)		GMA (10)	관습적 치료 (10)	
	반응(response) (CAI 기준이나, 명시 안 됨)	6주	80% (8/10)	20% (2/10)	<0.05
10	Sawada (2003)		LCAP (39)	high dose prednisolone (h-PSL) (37)	
	반응(response): 모든 임상 증상 없어진 '향상 (improvement)'으로 표현함	7주	23.1% (9/39)	16.2% (6/37)	-

CAI, Clinical Activity Index; EI, Endoscopic Index; GMA, granulocyte and monocyte apheresis; LCAP, Leukocytapheresis; n, number.

표 3.7 유효성 - 관해/반응(흡착요법 vs. Sham)

연번	지표 정의	평가 시점	결과값 (중재군)	결과값 (비교군)	P-value
1	Eberhardson (2017)		Apheresis (14)	Sham (8)	
	관해 (remission) (Mayo score ≤ 3)	12일	35.7% (5/14)	12.5% (1/8)	-
	반응(response) (Mayo score 감소가 3 이상이거나 최소 30%이상 감소)	12일	57.1% (8/14)	37.5% (3/8)	-
2	Fukunaga (2012)		GMA (11)	Sham (11) Control (11)	
	관해 (remission) (CAI ≤ 4)	48주	40.0%	(S) 9.1%	0.12
			40.0%	(C) 18.2%	0.42
3	Sands (2008)		GMA	Sham	
	관해 (remission) (Mayo score ≤ 2 ; 0-1 endoscopic score)	12주	미국 17% (19/112)	11% (6/56)	0.361
			유럽/일본 16% (5/31)	19% (3/16)	1.00
			통합 17% (24/143)	13% (9/72)	0.548
	반응(response) (Mayo score 감소 ≥ 3)	12주	미국 44% (49/112)	39% (22/56)	0.622
			유럽/일본 52% (16/31)	44% (7/16)	0.760
			통합 46% (65/143)	40% (29/72)	0.560
4	Sawada (2005)		LCAP (10)	Sham (9)	
	반응 향상(CAI improved)	10주	80% (8/10)	33.3% (3/9)	<0.05

CAI, Clinical Activity Index; EI, Endoscopic Index; GMA, granulocyte and monocyte apheresis; LCAP, Leukocytapheresis;

2.2.2 기타지표

1편의 연구(Nakamura et al., 2004)에서 기타 생체 반응지표들의 치료 전후 값의 변화를 군간 비교하고 있었다(표 3.8). 중재군에서 치료 전후 통계적으로 유의한 변화가 있었다고 보고하였고, 미수행군에서의 변화와 비교하였을 때 통계적으로 유의하게 지표가 향상되었다.

1편의 연구(Sands et al., 2008)에서 삶의 질의 변화를 비교하였는데, 중재군 및 비교군(sham 치료) 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(표 3.9).

표 3.8 유효성 - 기타 생체 반응지표

지표 정의	평가 시점	GMA (10) 주 1회 5주간	GMA 미수행 (conventional Tx) (10)	군간 차이 P-value
urine albumin/ creatinine ratio	6주	치료전후 변화: 6.6 → 1.8 (p<0.01)	치료전후 변화: 6.2 → 6.0 (NS)	<0.01
endotheline	6주	치료전후 변화: 3.7 → 1.4 (p<0.05)	치료전후 변화: 3.3 → 3.0 (NS)	<0.05
TNF-alpha	6주	치료전후 변화: 19.2 → 3.8 (p<0.01)	치료전후 변화: 18.4 → 17.4 (NS)	<0.01

GMA, granulocyte and monocyte apheresis.

표 3.9 유효성 - 삶의 질

지표 정의	평가시점	GMA (중재군)	Sham	P-value
삶의 질(SF-36 physical)	12주	-	-	0.40
삶의 질(SF-36 mental)	12주	-	-	0.57
삶의 질(염증성 장질환 관련)	12주	-	-	0.44
삶의 질(EuroQol)	12주	-	-	0.32
삶의 질(Work limitation)	12주	-	-	0.23

GMA, granulocyte and monocyte apheresis.

2.3 GRADE 근거수준 평가

모든 결과지표는 ① 핵심적인(critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical), ③ 덜 중요한(of limited importance)의 3개 범주에 따라 중요도(importance)를 구분하였고, ① 핵심적인 (critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical) 결과지표를 대상으로 GRADE 근거수준을 확인하였다.

소위원회에서는 과립구 흡착요법과 관련된 안전성, 유효성 결과변수를 확인하고 각 결과변수의 중요도를 다음과 같이 결정하였다. 결과지표는 중요도에 따라 ‘부작용 및 이상반응’, ‘관해’ 및 ‘반응’은 핵심적인 항목으로, ‘삶의 질’은 ‘중요하지만 핵심적이지 않은 항목’으로 분류하였다.

표 3.10 결과변수의 중요도

구분		결과변수의 중요도									결정
		덜 중요한 (of limited importance)			중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)			핵심적인 (critical)			
안전성	부작용 및 이상반응	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
	관해(remission)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
유효성	반응(response)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
	삶의 질	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important

안전성 및 유효성 결과는 모두 정량적으로 합성되지 못하여 서술적(narrative)으로 정리되었다. 삶의 질, 부작용 및 이상반응에 대한 근거수준이 높음(high)이고, 나머지 결과변수에 대한 근거수준은 낮음(low)으로 확인되었다.

표 3.11 GRADE 근거수준 평가

Certainty assessment							Summary of findings		중요도
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Impact	Certainty	
관해									
11	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	- 모든 연구(11편)에서 동기술 수행군의 관해율이 미시행군의 관해율보다 높게 나타났으나, 통계적으로 유의하게 높은 경우는 2편에 불과하였음 2편의 연구 모두 2008년에 간행된 연구로, 최근 10년 내에 수행된 연구에서의 유의미한 결과가 없음 - 미국/유럽/일본에서 대규모로 진행된 연구(Sands et al., 2008)의 결과에서도 통계적으로 유의한 차이가 없는 결과를 제시함	 Low	CRITICAL
반응									
9	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	- 모든 연구(9편)에서 동기술 수행군 반응율이 미시행군의 반응률보다 높게 나타났으나, 통계적으로 유의하게 높은 경우는 3편에 불과하였음 - 유의한 차이를 보인 3편의 논문 중, 2편은 각 군에 할당된 환자수가 10명 이하로 소규모 연구였음 - 미국/유럽/일본에서 대규모로 진행된 연구(Sands et al., 2008)의 결과에서도 통계적으로 유의한 차이가 없는 결과를 제시함	 Low	CRITICAL
삶의 질									
1	randomised trials	not serious	not applicable	not serious	not applicable	none	미국/유럽/일본에서 대규모로 진행된 연구의 결과 (Sands et al., 2008)에서 중재군과 비교군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없는 결과를 제시함	 High	IMPORTANT

부작용 및 이상반응

1	randomised trials	not serious	not applicable	not serious	not applicable	none	- 미국/유럽/일본에서 대규모로 진행된 연구(Sands et al., 2008)의 결과에서 중재군과 비교군 간에 다빈도 부작용 항목을 비교하여 제시하였음 - 지표별로 결과의 방향성이 상이하였으나, 2개 항목(두통, 복부 통증)을 제외하고 중재군과 비교군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었음	 High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------	-------------	----------------	------	---	---	----------

설명

- a. blinding이 되지 않는 연구들(예. open-label trial)이 포함되어 있음
 b. 중재법에 사용되는 기기의 종류가 상이하고, 결과를 정의하는 방식이 문헌마다 차이가 있음

GRADE 근거수준의 의미

높음(high): 효과의 추정치에 대한 확신(confidence)이 실제 효과에 가깝다는 것을 매우 확신할 수 있다.

중등도(moderate): 효과의 추정치에 대한 확신을 중등도로 할 수 있다. 효과의 추정치는 실제 효과에 근접할 것으로 보이지만 상당히 다를 수도 있다.

낮음(low): 효과의 추정치에 대한 확신이 제한적이다. 실제 효과는 효과추정치와 상당히 다를 수 있다.

매우 낮음(very low): 효과의 추정치에 대한 확신이 거의 없다. 실제 효과는 효과의 추정치와 상당히 다를 것이다.

1. 평가결과 요약

과립구 흡착요법은 중증의 활동기 궤양성 대장염환자를 대상으로 체외 순환형 혈액정화기를 이용하여 말초혈종의 과립구 및 단구를 선택적으로 흡착하는 기술이며, 신의료기술평가제도가 확립되기 전인 2006년 비급여로 등재되었다.

2021년 제4차 의료기술재평가위원회(2021.04.09.)에서는 보건의료 자원의 효율적 사용을 위한 의사결정에 문헌적 근거를 토대로 한 정보를 제공하기 위하여, 체계적 문헌고찰을 통해 평가하고, 동 안전에 대하여 권고등급 결정을 수행하는 것으로 심의하였다.

업데이트 체계적 문헌고찰 결과, 평가에 활용된 문헌은 총 14편이다. 선택문헌의 연구설계는 무작위 배정 임상시험연구(Randomized controlled trial, RCT)였으며, 안전성 및 유효성의 결과를 정리하면 다음과 같다.

1.1 안전성

안전성 관련 지표에 대한 결과값은 14편 중 13편의 문헌에서 보고하고 있었으나, 과립구 흡착요법의 수행과 직접적으로 관련된 안전성 지표를 별도로 구분하여 보고하지 않는 경우가 대부분이었다.

동기술 수행군과 가짜치료(sham)를 비교한 1편의 대규모 환자연구(Sands et al., 2008)에서 보고된 다빈도 부작용은 항목별로 결과의 방향성이 상이하였으며, 2개 항목(두통, 복부통증)을 제외하고 중재군과 비교군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 본 문헌에서 보고한 부작용 지표들이 시술 과정과의 관련성이 불분명하다고 소위원회는 판단하였다.

13편의 문헌에서 중재시술과 관련되었다고 보고한 부작용들은 대부분 경미한 부작용(예. 두통, 오한, 메스꺼움(nausea), 복부 통증, 어지러움, 상열감(flushing), 피부가려움 등)에 해당하였다.

1개 문헌(Naganuma et al., 2020)에서 중등도 이상의 부작용으로 아나필락시스 1건을 보고하였으며, 1개 문헌(Doménech et al., 2018)에서 시술 부위의 혈종 발생을 보고하였고, 1개 문헌(Emmrich, 2007)에서 시술 과정 중 일시적 저혈압의 발생 4건을 보고하였다.

전반적으로 선택문헌에서 보고한 부작용 및 이상반응들 중, 과립구 흡착요법과 관련된 중등도 이상의 부작용으로 주의 깊게 고려할만한 부작용은 없는 것으로 소위원회는 판단하였다.

1.2 유효성

관해율을 보고한 모든 연구(11편)에서 동 시술 수행군의 관해율이 미시행군의 관해율보다 높게 나타났으나, 통계적으로 유의하게 높은 경우는 2편에 불과하였다. 2편의 연구는 모두 2008년에 출판된 연구이며, 최근 10년 내에 출판된 연구들 중 유의미한 결과를 보고한 경우는 없었으며, 특히 미국/유럽/일본에서 진행된 대규모 연구(Sands et al., 2008)에서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

반응률을 보고한 모든 연구(9편)에서 동 시술 수행군의 반응률이 미시행군의 반응률보다 높게 나타났으나, 통계적으로 유의하게 높은 경우는 3편이었다. 유의한 차이를 보고한 3편 연구 중 2편은 각 군의 환자수가 10명 이하의 소규모 연구이다. 미국/유럽/일본에서 진행된 대규모 연구(Sands et al., 2008)에서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

생체 반응지표들의 치료 전후 값을 비교한 1편의 연구(Nakamura et al., 2004)에서 동 시술의 치료 후 통계적으로 유의하게 개선된 생체 반응지표를 보고하였고, 미수행군에서의 변화와 비교하였을 때 통계적으로 유의하게 지표가 향상되었다. 1편의 연구(Sands et al., 2008)에서 동 시술 수행군과 미시행군 간의 삶의 질의 변화를 비교하였는데, 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

유효성 지표 관련하여 연구마다 결과지표 정의 방식에 차이가 있어 직접적으로 비교에 문제가 있는 경우도 있었고, 일부 연구들의 경우 표준화되지 않은 방식으로 유효성 지표들을 정의하여 사용하기도 하였다. 일부 긍정적인 효과를 보고한 연구들도 있으나, 대규모 연구의 결과를 포함하여 통계적으로 유의하지 않은 결과를 제시하는 자료가 더 많았다.

2. 결론

소위원회에서는 궤양성 대장염 환자에서 과립구 흡착요법의 안전성은 시술과 직접적인 관련성이 있는 부작용 및 합병증 대부분이 경미한 항목이며, 중등도 이상의 부작용 사례가 드문 안전한 기술로 판단하였다. 유효성 측면에서는 궤양성 대장염 치료에서 중요한 변수인 관해, 반응 면에서 대규모 환자자료에 기반한 연구결과를 포함하여 상당수의 연구에서 과립구 흡착요법 수행군과 미수행군 간의 효과차이가 없어 동 기술을 유효하지 않은 의료기술로 판단하였다. 아울러 본 기술이 도입된 2000년대 중반 이후로 궤양성 대장염 치료에 이용가능한 치료법이 다양해져 현시점에서 동 기술의 임상적 유용성은 기술 도입시기보다 낮아 임상에서 활용되지 않는다는 의견이었다.

2021년 제11차 의료기술재평가위원회(2021.11.12.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “과립구 흡착요법”에 대해 다음과 같이 심의하였다. 의료기술재평가위원회는 중증의 활동기 궤양성 대장염 환자치료에 과립구 흡착요법을 수행하는 것에 대해 권고하지 않음으로 심의하였다. 권고사유는 다음과 같다.

과립구 흡착요법의 안전성은 시술과 직접적인 관련성이 있는 부작용 및 합병증 대부분이 경미한 항목이며, 중등도 이상의 부작용 사례가 드문 안전한 기술로 판단하였다. 유효성 측면에서는 궤양성 대장

염 치료에서 중요한 변수인 관해, 반응 면에서 대규모 환자자료에 기반한 연구결과를 포함하여 상당수의 연구에서 과립구 흡착요법 수행군과 미수행군 간의 효과차이가 없어 동 기술을 유효하지 않은 의료기술로 판단하였다.



1. 궤양성 대장염 치료 가이드라인 개정판(2017), Korean J Gastroenterol Vol. 69 No. 1, 1-28
2. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
3. [네이버 지식백과] 궤양성 대장염 [ulcerative colitis] (서울대학교병원 의학정보, 서울대학교병원): <https://terms.naver.com/entry.naver?docId=926872&cid=51007&categoryId=51007>
4. 대한장연구학회, 국민건강보험. 2020 염증성 장질환 팩트 시트
5. 최창환, 문원, 김유선, 김은수, 이보인, 정윤희 등. 궤양성 대장염 치료 가이드라인 개정판, Korean J Gastroenterol 2017;69(1):1-28.
6. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults, Am J Gastroenterol 2019;114:384-413. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>; published online February 22, 2019
7. Kiss S, Németh D, Hegyi P, Földi M, Szakács Z, Erőss B, Tinusz B, Hegyi PJ, Sarlós P, Alizadeh H., Granulocyte and monocyte apheresis as an adjunctive therapy to induce and maintain clinical remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2021 May 19;11(5):e042374.
8. Matsuda K, Ohno K, Okada Y, Yagi T, Tsukamoto M, Fukushima Y et al., Adsorptive Granulocyte and Monocyte Apheresis Is Effective in Ulcerative Colitis Patients Both with and without Concomitant Prednisolone. Inflamm Intest Dis. 2020;5(1):36-41.
9. Panés J, Guílera M, Ginard D, Hinojosa J, González-Carro P, González-Lara V, Varea V, Domènech E, Badia X. Treatment cost of ulcerative colitis is apheresis with Adacolumn cost-effective? Dig Liver Dis. 2007 Jul;39(7):617-25.
10. Thanaraj S, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review: granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Dec;32(11-12):1297-306.
11. Yoshino T, Nakase H, Minami N, et al. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: a meta-analysis. Dig Liver Dis. 2014;46(3):219-26.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 과립구 흡착요법의 안전성 및 유효성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최하였다.

1.1 2021년 제4차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 4월 9일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2021년 제11차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회 분과위원회

- 회의일시: 2021년 10월 29일~2021년 11월 8일 (서면)
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 11월 12일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

과립구 흡착요법 재평가 소위원회는 소화기내과 3인, 외과 1인, 소아청소년과(소아소화기) 1인, 근거기반의학 1인 등 총 6인의 위원으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2021년 7월 8일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2021년 9월 13일
- 회의내용: 최종 선택문헌 검토 및 분석 계획 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2021년 10월 20일
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 방향 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE® 1946~현재까지

(검색일: 2021. 08. 24.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	gma OR apheresis OR adsorption OR "cell separation" OR leukapher* OR leukopher* OR leukocyapher* OR leukocytopher* OR lymphapher* OR lymphopher* OR lymphocytopher* OR lymphocyapher*	205692
대상자	2	"inflammatory bowel disease" OR "ulcerative colitis"	74944
(연구설계)	3	Random Allocation/ or random*.mp.	1488975
대상자 & 중재	4	1 and 2	596
대상자 & 중재 & (연구설계)	5	3 and 4	65
SIGN Filter (Systematic Review)	6	Meta-Analysis as Topic/	20215
	7	meta analy\$.tw.	208616
	8	metaanaly\$.tw.	2305
	9	Meta-Analysis/	140260
	10	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	214510
	11	exp Review Literature as Topic/	17542
	12	or/6-11	358790
	13	cochrane.ab.	101894
	14	embase.ab.	114169
	15	(psychlit or psyclit).ab.	915
	16	(psychinfo or psycinfo).ab.	43891
	17	(cinahl or cinhal).ab.	34559
	18	science citation index.ab.	3347
	19	bids.ab.	574
	20	cancerlit.ab.	635
	21	or/13-20	184513
	22	reference list\$.ab.	19683
	23	bibliograph\$.ab.	19809
	24	hand-search\$.ab.	7574
	25	relevant journals.ab.	1247
	26	manual search\$.ab.	5011
	27	or/22-26	47831

구분	연번	검색어	검색결과(건)
	28	selection criteria.ab.	32512
	29	data extraction.ab.	25226
	30	28 or 29	55296
	31	Review/	2848107
	32	30 and 31	30417
	33	Comment/	924445
	34	Letter/	1148457
	35	Editorial/	577924
	36	animal/	6901962
	37	human/	19621025
	38	36 not (36 and 37)	4843500
	39	or/33-35,38	6761160
	40	12 or 21 or 27 or 32	429525
	41	40 not 39	408200
SR 문헌 종합	42	5 and 41	5

최신문헌 추가

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	gma OR apheresis OR adsorption OR "cell separation" OR leukapher* OR leukopher* OR leukocyapher* OR leukocytopher* OR lymphapher* OR lymphopher* OR lymphocytopher* OR lymphocyapher*	205692
대상자	2	"inflammatory bowel disease" OR "ulcerative colitis"	74944
(연구설계)	3	Random Allocation/ or random*.mp.	1488975
대상자 & 중재	4	1 and 2	596
대상자 & 중재 & (연구설계)	5	3 and 4	65
연도제한	6	(2018년 이후 간행)	12

3.1.2 Ovid-Embase 1974 to 2021 August 23

(검색일: 2021. 08. 24.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	gma OR apheresis OR adsorption OR "cell separation" OR leukapher* OR leukopher* OR leukocytopher* OR leukocytopher* OR lymphapher* OR lymphopher* OR lymphocytopher* OR lymphocytopher*	214859
대상자	2	"inflammatory bowel disease" OR "ulcerative colitis"	141738
(연구설계)	3	Random Allocation/ or random*.mp.	1931129
대상자 & 중재	4	1 and 2	1024
대상자 & 중재 & (연구설계)	5	3 and 4	116
SIGN Filter (Systematic Review)	6	exp Meta Analysis/	223690
	7	((meta adj analys\$) or metaanalys\$).tw.	271786
	8	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	262628
	9	or/6-8	452265
	10	cancerlit.ab.	737
	11	cochrane.ab.	130828
	12	embase.ab.	143376
	13	(psychlit or psyclit).ab.	1003
	14	(psychinfo or psycinfo).ab.	42455
	15	(cinahl or cinhal).ab.	40482
	16	science citation index.ab.	3864
	17	bids.ab.	726
	18	or/10-17	222956
	19	reference lists.ab.	21122
	20	bibliograph\$.ab.	25144
	21	hand-search\$.ab.	9248
	22	manual search\$.ab.	6020
	23	relevant journals.ab.	1489
	24	or/19-23	56781
	25	data extraction.ab.	30780
	26	selection criteria.ab.	39787
	27	25 or 26	68164
	28	review.pt.	2776274
	29	27 and 28	32242

구분	연번	검색어	검색결과(건)
	30	letter.pt.	1186428
	31	editorial.pt.	699530
	32	animal/	1523652
	33	human/	22472070
	34	32 not (32 and 33)	1116440
	35	or/30-31,34	2984752
	36	9 or 18 or 24 or 29	536061
	37	36 not 35	522149
SR 문헌 종합	38	5 and 37	9

최신문헌 추가

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	gma OR apheresis OR adsorption OR "cell separation" OR leukapher* OR leukopher* OR leukocyapher* OR leukocytopher* OR lymphapher* OR lymphopher* OR lymphocytopher* OR lymphocyapher*	214859
대상자	2	"inflammatory bowel disease" OR "ulcerative colitis"	141738
(연구설계)	3	Random Allocation/ or random*.mp.	1931129
대상자 & 중재	4	1 and 2	1024
대상자 & 중재 & (연구설계)	5	3 and 4	116
연도제한	6	(2018년 이후 간행)	16

3.1.3 CENTRAL (in Trials)

(검색일: 2021. 08. 24.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	gma OR apheresis OR adsorption OR "cell separation" OR leukapher* OR leukopher* OR leukocyapher* OR leukocytopher* OR lymphapher* OR lymphopher* OR lymphocytopher* OR lymphocyapher*	2869
대상자	2	(inflammatory bowel disease) OR (ulcerative colitis)	7977
(연구설계)	3	random*	1261100
대상자 & 중재	4	#1 and #2	98
SR문헌 후보	5	#3 and #4 (Cochrane Reviews)	5

최신문헌 추가

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	gma OR apheresis OR adsorption OR "cell separation" OR leukapher* OR leukopher* OR leukocyapher* OR leukocytopher* OR lymphapher* OR lymphopher* OR lymphocytopher* OR lymphocyapher*	2869
대상자	2	(inflammatory bowel disease) OR (ulcerative colitis)	7977
(연구설계)	3	random*	1261100
대상자 & 중재	4	#1 and #2	98
대상자 & 중재 & (연구설계)	5	#3 and #4 (Trials)	67
연도제한	6	(2018년 이후 간행)	0

3.2 국내 데이터베이스

(검색일: 2021. 08. 24.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	("ulcerative colitis"[ALL]) AND (("apheresis"[ALL]) OR ("adsorpti"[ALL]) OR ("adacolumn"[ALL]))	5	-
	소계		5	
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	1	(ulcerative colitis) AND ((apheresis) OR (adsorpti) OR (adacolumn))	0	국내발표논문
	2	(궤양성 대장염) AND ((흡착) OR (adacolumn) OR (아다칼럼))	0	
	소계		0	
한국학술정보 (KISS)	1	(ulcerative colitis) AND ((apheresis) OR (adsorpti) OR (adacolumn))	5	-
	2	(궤양성 대장염) AND ((흡착) OR (adacolumn) OR (아다칼럼))	0	
	소계		5	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	(ulcerative colitis) AND ((apheresis) OR (adsorpti) OR (adacolumn))	0	국내학술논문
	2	(궤양성 대장염) AND ((흡착) OR (adacolumn) OR (아다칼럼))	0	
	소계		0	
한국과학기술정보연구원 (NDSL)	1	(ulcerative colitis) AND ((apheresis) OR (adsorpti) OR (adacolumn))	5	국내논문
	2	(궤양성 대장염) AND ((흡착) OR (adacolumn) OR (아다칼럼))	1	
	소계		6	

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

- AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews)

연번(Ref ID)			
1저자(출판연도)			
질문	설명	판단	판단근거
1. '사전에' 체계적 문헌고찰의 계획이 수립되었는가?	고찰 수행 전에 핵심질문과 포함기준이 확립되어야 한다. 비고: 프로토콜 유무, IRB 승인이나 사전에 연구목표로 출판된 연구를 참조하여 "예"라고 체크한다.	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 대답할 수 없음 ☐ 적용할 수 없음	
2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?	적어도 두 명의 연구자에 의해 독립적으로 문헌선택과 자료추출이 수행되어야 하고, 의견 불일치를 해소한 합의 과정이 제시되어야 한다. 비고: 문헌선택과 자료추출과정 모두에서 두 사람이각기 수행하여 합의를 하거나 혹은 한 사람이 다른 사람의 자료추출을 체크하였음이 확인되는 경우에 "예"라고 체크한다.	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 대답할 수 없음 ☐ 적용할 수 없음	
3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?	적어도 두 개의 전자 자료원을 이용하여 검색되어야 한다. 검색연도와 데이터베이스(예: Central, EMBASE, MEDLINE), 주제어(MeSH 제시 가능)가 기술되어야 하고, 실행 가능한 검색전략이 제시되어야 한다. 최신지견, 종설, 교과서, 특성화된 연구등록원(specialized register)검토, 해당분야 전문가 자문, 참고문헌 검토 등을 통해 검색을 보완하여야 한다. 비고: 적어도 하나의 전자 자료원과 하나의 보완 전략이 사용되었으면 "예"로 체크한다.	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 대답할 수 없음 ☐ 적용할 수 없음	
4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가?	출판여부에 관계없이 문헌이 검색되었는지, 출판상태와 언어 등에 따라 문헌을 배제했는지 여부가 기술되어야 한다. 비고: 언어에 대한 제한, 출판된 문헌에 대해서만 검색하였다는 말이 있으면 "예"로 체크한다.	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 대답할 수 없음 ☐ 적용할 수 없음	
5. 포함 및 배제된 연구 목록이 제시되었는가?	포함 및 배제된 연구 목록이 제시되어야 한다. 비고: 목록에 전자링크가 깨졌다면, "아니오"로 체크한다.	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 대답할 수 없음 ☐ 적용할 수 없음	
6. 포함된 연구의 특성이 제시되었는가?	개별연구의 연구대상, 중재, (중재)결과가 표 등의 형태로 제시되어야 한다. 분석된 연구의 특성(예: 연령, 인종, 성별, 사회경제적 상태, 질병상태, 이환기간, 중증도, 동반질환)이 제시되어야 한다. 비고: 위에 제시된 특성들이 표 형태가 아니더라도 인정할 수 있다.	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 대답할 수 없음 ☐ 적용할 수 없음	

연번(Ref ID)				
1저자(출판연도)				
질문	설명	판단	판단근거	
7. 포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가?	사전에 계획된 평가 방법을 제시하여야 한다. 예를 들어 효과성 평가 연구에서는 무작위 위약대조 이중 눈가림 연구만을 포함시킬 수 있고 배정은폐를 포함기준으로 사용하기도 한다. 다른 연구 형태에는 특정 기준이 더 적합할 수 있다. 비고: 예를 들어 Jadad scale, risk of bias, 민감도 분석 또는 질평가 항목 제시같은 질평가 점수 도구나 체크리스트를 이용한 각 문헌의 질평가 결과가 제시되어 있다(어떤 문헌이 “낮음”, “높음”으로 평가되었다는 것을 명백하게 제시한다면 인정할 수 있다. 전체 연구들의 점수의 요약이나 범위를 제시했다면 인정할 수 없다.).	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 대답할 수 없음 ☐ 적용할 수 없음		
8. 포함된 연구의 질은 결론을 도출하는데 적절히 사용되었는가?	방법론적 엄격성과 질평가 결과가 자료분석, 결론도출 시 고려되었다. 비고: “포함된 연구들의 질이 낮아 결과는 주의깊게 해석되어야 한다” 등의 언급이 있을 수 있다. 7번 항목에 “아니오”로 체크했다면 이 항목에서 “대답할 수 없음”으로 체크한다.	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 대답할 수 없음 ☐ 적용할 수 없음		
9. 개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가?	연구들의 동질성을 평가하여 결과의 결합 가능성이 검증되어야 한다(예: 동질성에 대한 카이 제곱 검정, I²). 이질성이 있다면 무작위 효과 모형(random effects model)을 사용하고 결과를 결합하는 것이 임상적으로 적절한지 고려되어야 한다(예: 결합하는 것이 합리적인가?). 비고: 예를 들어 중재간의 이질성/다양성으로 인해 통합하지 못했다고 설명하거나, 이질성에 대해 언급하거나 설명하였다면 “예”로 체크한다. 예를 들어, 메타분석이 가능하지 않거나 저자에 의해 시도되지 않은 경우에는 “적용할 수 없음”에 체크한다.	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 대답할 수 없음 ☐ 적용할 수 없음		
10. 출판 비뚤림의 가능성을 평가하였는가?	출판 비뚤림의 가능성을 그래프(예: funnel plot 등) 또는 통계적 검정 결과(예: Egger 회귀검정)로 평가하여야 한다. 비고: funnel plot이나 검사 결과값이 포함되지 않았다면, “아니오”에 체크한다. 포함된 연구가 10개 미만이라서 출판 비뚤림이 평가되지 못했다는 언급이 있다면 “예”로 평가한다. 9번 항목에 “적용할 수 없음”을 체크했다면 이 항목에서도 “적용할 수 없음”으로 체크한다.	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 대답할 수 없음 ☐ 적용할 수 없음		
11. 이해상충이 기술되었는가?	체계적 문헌고찰 및 포함된 연구들의 연구비 출처가 명확하게 제시되어야 한다. 비고: 체계적 문헌고찰의 연구비 출처나 지원에 대해 명시한 경우 “예”로 체크한다.	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 대답할 수 없음 ☐ 적용할 수 없음		

출처: Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of Clinical Epidemiology 2009;62:1013-20.

대답할 수 없음(3): 시행할 수 있으나 시행여부가 기술되지 않은 경우

적용할 수 없음(4): 시행할 수 없는 경우(예: 메타분석이 가능하지 않거나 저자에 의해 시도되지 않은 경우)

- RoB

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
Adequate sequence generation (무작위 배정순서 생성)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	문헌에 정확한 clue(ex. '무작위 배정순서 생성'의 경우에 'randomization'과 관련한 단어는 있지만 무작위 배정이 어떤 방법으로 이루어졌는지에 관한 기술이 없어 이 과정에서 bias가 생길 위험이 있었는지 판단할 수 없는 경우)가 제시되어 있지 않은 경우는 'unclear'로 평가
Allocation concealment (배정순서 은폐)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	-낮음: 적절한 방법에 의해 배정순서가 은폐됨으로써 연구자가 배정내용을 알 수 없는 경우 -높음: 배정순서가 은폐될 수 있는 방법을 사용하지 않았거나 부적절한 방법의 사용에 의해 배정순서가 은폐되지 않은 경우 -불확실: 배정순서 은폐 방법에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우 -낮음: · 눈가림이 시행되지 않았거나 불완전하나, 눈가림이 (중재)결과에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 경우 · 눈가림을 채택하여 수행하였고 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림이 깨지지 않았을 것으로 확인되는 경우 -높음: · 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림이 시도되었으나 눈가림이 유지되지 않았을 것으로 판단되고, 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 것으로 판단되는 경우 · 눈가림이 (중재)결과에 영향을 미칠 수 있는 경우임에도 눈가림을 시행하지 않았거나, 눈가림을 시도하였으나 방법이 부적절한 경우 -불확실: · 눈가림에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우 · 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우 -낮음: · 결과평가에 대한 눈가림을 채택하여 수행하였고 결과평가자에 대한 눈가림이 깨지지 않았을 것으로 확인되는 경우 · 눈가림이 시행되지 않았으나, 눈가림이 결과평가에 영향을 미치지 않을 것으로 판단 되는 경우 -높음: · 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 수 있는 경우임에도 눈가림을 시행하지 않은 경우 · 결과평가자에 대한 눈가림이 시도되었으나 눈가림이 유지되지 않았을 것으로 판단 되고, 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 것으로 판단되는 경우 -불확실: · 눈가림에 대한 비뚤림 위험이 '낮음', '높음' 중 어디에 해당하는지 불확실한 경우 · 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	다음 중 한 가지 이상에 해당되는 경우 - 낮음: · 결측치가 없는 경우 · 결측치가 결과에 영향을 미치지 않는 경우(생존분석에서는 결측이 절단값으로 다루어짐) · 결측치가 중재군 간에 유사하게 발생하고 결측치가 발생한 원인도 유사함 · 이분형 변수의 경우 결측치 분율이 관찰발생위험을 비추어볼 때 중재효과 추정에 임상적으로 유의한 차이를 낼 것으로 보이지 않는 경우

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
		· 연속형 변수의 경우 결측값들로부터 예견되는 중재효과 크기가 관찰된 효과의 크기 추정에 임상적으로 유의한 영향을 미칠 것으로 보이지 않는 경우 · 적절한 통계적 방법을 사용하여 결측치를 대체한 경우 - 높음: · 상당수의 결측치가 존재하고 결측치의 원인이 실제 결과에 영향을 미칠 수 있는 경우 - 중재군 간의 불균형한 결측치 수 차이 자체 또는 결측이 생긴 이유가 결과에 비뚤임을 초래할 수 있는 경우 · 이분형 변수의 경우 결측치 분율이 결과변수의 관찰발생위험에 비추어 상당 수여서 중재효과 추정에 임상적으로 유의한 차이를 낼 것으로 보이지 않는 경우 · 연속형 변수의 경우, 결측 결과로부터 예견되는 군간 중재효과 차이가 (평균의 차이 혹은 표준화 평균의 차이)가 효과크기 추정결과에 임상적으로 유의한 비뚤임을 초래 하기에 충분한 경우 · 무작위 배정된 중재를 받지 않은 사람이 상당수 임에도 중재 받은 대로만 분석을 수행하여(per-protocol analysis) 결과자료를 제시한 경우 · 부적절한 방법으로 결측치를 대체한 경우 - 불확실: · 배제/탈락에 대한 보고가 불충분한 경우(예, 무작위수 언급 없음, 결측 이유에 대한 언급 없음) · 연구에서 해당 결과를 다루지 않은 경우
Free of selective reporting (선택적 보고)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	선택적 보고의 경우 안전성과 유효성 결과를 모두 보고한 경우에 'Low'로 평가, 둘 중 하나만 보고한 경우에는 'unclear'로 평가?? => 안전성 및 유효성 결과를 둘다 보고하였는지, 둘중 하나만 보고하였는지 기록해 둘 것
Other bias: Cointervention (그 외 비뚤림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	병행치료 수행 여부를 명확히 기록하고 이 병행 치료가 outcome에 영향을 미치는 경우 이를 위한 보정 or standardized를 위한 노력을 하거나, 영향을 미칠만한 병행치료를 수행하지 않았음이 명확히 기술된 경우 'Low'로 평가
Other bias: Funding (그 외 비뚤림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	민간 연구비 지원

4.2 자료추출 양식

자료추출 양식_중재평가

연번(Ref ID)																			
1저자(출판연도)																			
연구특성	- 연구수행국가* - 연구설계: - 연구기관: 예) 센터(병원) (단일/다기관) - 연구대상자 모집기간:																		
연구대상	- 연구대상 특성: - 질환명 - 선택기준 - 배제기준 - 환자 기본 특성표 : 총 명 (중재/비교중재), 평균연령: 세 (Range:) / 성별, 기타 기저 질환(*보통 문헌마다 첫 번째 표로 보고하므로 문헌마다 보고된 형태로 표나 기술법 사용)																		
중재법	- 시술명: - 의료기기(장비명): - 시술 방법 (실시 횟수 포함):																		
비교중재법	- 정의: - 실시 방법: (의약품의 경우 투약방법, 용량, 기간 등)																		
부가적 약물 복용 (concomitant medication)	내용:																		
추적관찰 및 결과변수	- 추적관찰기간 - 탈락률 (문헌에 보고된 경우, 보고된대로)																		
결과분석방법	통계방법																		
연구결과-안전성	<table border="1"> <thead> <tr> <th>결과변수</th> <th>중재군 % (n/N)</th> <th>비교군 % (n/N)</th> <th>군간 P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(없으면 기재안함)</td> </tr> </tbody> </table>				결과변수	중재군 % (n/N)	비교군 % (n/N)	군간 P-value				(없으면 기재안함)							
	결과변수	중재군 % (n/N)	비교군 % (n/N)	군간 P-value															
				(없으면 기재안함)															
명이 아닌 건이나 회당 얼마... 이런 식으로 보고하면 문헌에서 보고된 형태로 기재.																			
결과변수																			
연구결과-유효성	※아래표는 연구설계 및 결과변수에 따라 형식 변경 가능함. - 이분형 결과변수 <table border="1"> <thead> <tr> <th>결과변수</th> <th>중재군 % (n/N)</th> <th>비교군 % (n/N)</th> <th>군간 P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				결과변수	중재군 % (n/N)	비교군 % (n/N)	군간 P-value											
	결과변수	중재군 % (n/N)	비교군 % (n/N)	군간 P-value															
	- 연속형 결과변수(1)																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">결과변수</th> <th colspan="2">중재군</th> <th colspan="2">비교군</th> <th rowspan="2">군간 P-value</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>M±SD</th> <th>n</th> <th>M±SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				결과변수	중재군		비교군		군간 P-value	n	M±SD	n	M±SD						
결과변수	중재군		비교군		군간 P-value														
	n	M±SD	n	M±SD															

연번(Ref ID)					
1저자(출판연도)					
- 연속형 결과변수(2)					
결과변수	중재군		비교군		군간 P-value
	n	M±SD	n	M±SD	
결론					
funding					
비고					

* 제 1저자 기준

** claven dindo classification reference

- grade I : 수술 중 혈관 손상이 있어서 입원기간이 늘어났거나 정상적인 수술 후 과정에서 약간 벗어날 경우
- grade II : 추가로 약물치료를 했을때
- grade III : 국소마취하 시술이나 전신마취하 재수술을 한 경우
- grade IV : 중환자실을 치료했을 경우

5. 최종선택문헌

연번	저자	제목	서지정보
1	Bresci G, Parisi G, Mazzoni A, Scatena F, Capria A.	Granulocytophoresis versus methylprednisolone in patients with acute ulcerative colitis: 12-month follow up.	J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(11):1678-1682.
2	Domènech E, Panés J, Hinojosa J, et al.	Addition of Granulocyte/Monocyte Apheresis to Oral Prednisone for Steroid-dependent Ulcerative Colitis: A Randomized Multicentre Clinical Trial	J Crohns Colitis. 2018;12(6):687-694.
3	Eberhardson M, Karlén P, Linton L, et al.	Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial of CCR9-targeted Leukapheresis Treatment of Ulcerative Colitis Patients.	J Crohns Colitis. 2017;11(5):534-542.
4	Emmrich J, Petermann S, Nowak D, et al.	Leukocytophoresis (LCAP) in the management of chronic active ulcerative colitis--results of a randomized pilot trial.	Dig Dis Sci. 2007;52(9):2044-2053.
5	Fukunaga K, Yokoyama Y, Kamokozuru K, et al.	Adsorptive granulocyte/monocyte apheresis for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a prospective randomized, double blind, sham-controlled clinical trial.	Gut Liver. 2012;6(4):427-433.
6	Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al.	Intensive granulocyte and monocyte adsorption versus intravenous prednisolone in patients with severe ulcerative colitis: an unblinded randomised multi-centre controlled study.	Dig Liver Dis. 2008;40(6):433-440.
7	Hanai H, Watanabe F, Yamada M, et al.	Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis.	Digestion. 2004;70(1):36-44.
8	Kruis W, Nguyen P, Morgenstern J, et al.	Novel Leucocyte/Thrombocyte Apheresis for Induction of Steroid-Free Remission in Ulcerative Colitis: A Controlled Randomized Pilot Study.	J Crohns Colitis. 2019;13(7):949-953.
9	Maiden L, Takeuchi K, Baur R, et al.	Selective white cell apheresis reduces relapse rates in patients with IBD at significant risk of clinical relapse.	Inflamm Bowel Dis. 2008;14(10):1413-1418.
10	Naganuma M, Yokoyama Y, Motoya S, et al.	Efficacy of apheresis as maintenance therapy for patients with ulcerative colitis in an open-label prospective multicenter randomised controlled trial.	J Gastroenterol. 2020;55(4):390-400.
11	Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, et al.	Effect of granulocyte and monocyte adsorption apheresis on urinary albumin excretion and plasma endothelin-1 concentration in patients with active ulcerative colitis.	Blood Purif. 2004;22(6):499-504.
12	Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, et al.	A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis.	Gastroenterology. 2008;135(2):400-409.

연번	저자	제목	서지정보
13	Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, et al.	Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment.	Am J Gastroenterol. 2005;100(6):1362-1369.
14	Sawada K, Muto T, Shimoyama T, et al.	Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column.	Curr Pharm Des. 2003;9(4):307-321.

발행일 2022. 3. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-881-5