

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-21-001-46 (2022. 5.)



의료기술재평가보고서 2022

F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장
신상진 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

김윤정 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

정청혼 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-21-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 질병 특성 및 현존하는 의료기술	6
1.3 가이드라인 및 선행 연구	12
2. 평가목적	14
II. 평가방법	15
1. 체계적 문헌고찰	15
1.1 개요	15
1.2 핵심질문	15
1.3 문헌검색	16
1.4 문헌선정	17
1.5 비뚤림위험 평가	17
1.6 자료추출	18
1.7 자료분석	18
2. 권고등급 결정	18
III. 평가결과	19
1. 문헌선정 결과	19
1.1 문헌선정 개요	19
1.2 선택문헌 특성	20
1.3 비뚤림위험 평가결과	23
2. 분석 결과	24
2.1 안전성	24
2.2 효과성	25
IV. 결과요약 및 결론	34
1. 평가결과 요약	34
1.1 안전성	34
1.2 효과성	34
2. 결론 및 제언	35

V. 참고문헌 37

VI. 부록 39

1. 의료기술재평가위원회 39

2. 소위원회 40

3. 문헌검색전략 41

4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식 44

5. 최종선택문헌 47

표 차례

표 1.1 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영 영상평가 결과	2
표 1.2 RCTU 점수	2
표 1.3 BAPL 점수	2
표 1.4 뇌 아밀로이드 영상용 방사성 의약품 비교	3
표 1.5 양전자방출·전산화단층엑스선조합촬영장치 허가사항	3
표 1.6 식품의약품안전처 허가사항	4
표 1.7 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	5
표 1.8 건강보험심사평가원 고시항목 상세	5
표 1.9 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 이용현황	5
표 1.10 국외 보험 및 행위등재현황	6
표 1.11 DSM-5 신경인지장애 분류 및 ICD-10의 기질성 정신장애 분류	7
표 1.12 치매 및 인지장애 관련 유병자 현황	7
표 1.13 DSM-5 섬망 진단기준	8
표 1.14 신경인지장애 진단기준(DSM-5)	8
표 1.15 DSM-5 알츠하이머병으로 인한 신경인지장애 진단기준(2013)	9
표 1.16 NIA-AA 알츠하이머병 진단 가이드라인(2012)	10
표 1.17 치매 진단방법	11
표 1.18 알츠하이머치매 진단을 위한 뇌영상 검사	12
표 1.19 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자방출 단층촬영 신의료기술평가결과보고서 요약	13
표 2.1 핵심질문의 각 구성요소에 대한 세부사항	15
표 2.2 국내 전자 데이터베이스	16
표 2.3 국외 전자 데이터베이스	16
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	17
표 2.5 권고 등급 체계 및 정의	18
표 3.1 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 선택문헌 특성	21
표 3.2 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 안전성 결과	24
표 3.3 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 AD 등 치매 관련 진단정확도	25
표 3.4 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 인지장애 관련 진단정확도	28
표 3.5 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 진단변화	30
표 3.6 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 치매 예측정확도	31
표 3.7 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 치료변화	32
표 3.8 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 비용-효과 결과	33

그림 차례

그림 3.1 문헌선정 흐름도	19
그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프	23
그림 3.3 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 요약	23
그림 3.4 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 AD 진단 Coupled forest plots	26
그림 3.5 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 AD 진단 SROC	27
그림 3.6 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 AD외 치매 진단 Coupled forest plots	27
그림 3.7 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 AD외 치매 진단 SROC	28
그림 3.8 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 인지장애 관련 진단 Coupled forest plots	29
그림 3.9 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 인지장애 관련 진단 SROC	29
그림 3.10 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 치매 예측 진단 Coupled forest plots	31
그림 3.11 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 치매 예측 진단 SROC	32

요약문 (국문)

평가배경

F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영(F-18 Florebetaben (FBB) brain positron emission tomography (PET)) 검사는 인지장애(의심) 환자를 대상으로 F-18 플로르베타벤을 주입한 후 뇌 양전자방출 단층촬영 또는 양전자방출전산화단층촬영을 시행하여 베타아밀로이드 신경반 밀도를 측정하고 평가함으로써 알츠하이머 질병 및 기타 원인의 인지장애를 감별 및 판별하기 위한 검사이다. F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사는 2015년 제3차 신의료기술평가위원회(2015.3.27.)에서 안전성 및 효과성이 있는 기술로 심의되어 보건복지부 고시(제2015-73호, 2015.5.11.) 후 비급여로 등재되었다(2016.7.1.). 보건의료 자원의 효율적 사용도모와 의료기술의 최적 사용을 유도하기 위해 최신 근거를 평가할 필요가 있는 안건으로 제안되었으며, 2021년 제10차 의료기술재평가위원회(2021.10.15.)에서 의료기술재평가 안건으로 선정되어 재평가를 수행하였다.

평가방법

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가 목적을 고려하여 “F-18 플로르베타벤/F-18 플루트메타몰 뇌 양전자단층촬영 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회는 핵의학과 2인, 정신건강의학과 2인, 신경과 2인, 영상의학과 1인, 근거기반의학 1인 등 총 8인으로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 “인지장애(의심) 환자에서 알츠하이머 질병 및 기타 원인의 인지장애 진단 및 예측 목적의 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영 검사가 임상적으로 안전하고 효과적인가?”이었고, 안전성은 검사 및 F-18 플로르베타벤 약물 관련 이상반응을 결과지표로, 효과성은 진단정확성, 진단변화, 예측정확성, 치료변화와 비용 등을 결과지표로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하여 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뮌위험 평가는 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2)를 사용하였고, 자료추출은 문헌의 연구국가, 대상자 특성, 안전성 지표, 효과성 지표 등을 사전에 정한 양식에 추출하였다. 비뮌위험 평가와 자료추출은 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치한 경우 논의하여 합의하였다. 자료분석은 정량적 분석(quantitative analysis)이 가능한 경우 통합정확도를 제시하였고, 정량적 분석이 불가능한 경우 정성적(qualitative review) 분석과 숲 그림(forest plot)을 제시

하였다. 본 평가는 소위원회의 결론을 검토하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

평가결과

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 최종 선택 문헌은 14편이었고, 안전성과 효과성 등 임상적 결과지표를 보고한 문헌은 13편(12개 연구)이었고, 비용-효과 결과를 보고한 문헌은 1편이었다. 대부분 문헌에서 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사는 참고표준인 임상 진단과 비교해 세부 진단 감별 및 인지장애 질환의 진단정확도를 확인하는 보조검사로 활용되었고, 대체가능성을 검토하기 위해 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사와 F-18 플루데옥시글루코스(Fluorodeoxyglucose, FDG) 뇌 PET 검사를 비교한 문헌은 1편이었다. 비뿔림위험 평가결과, '환자 선택'과 관련된 비뿔림위험 및 적용가능성에 대한 우려가 높은 연구는 주로 환자-대조군 연구였고, 그 외 '중재검사', '참고표준검사', '연구진행과 시점' 등은 비뿔림위험이 낮았다.

안전성

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 안전성에 대해 보고한 문헌은 14편 중 3편이었고, 3편 모두 심각한 부작용은 발생하지 않았고, 일부에서 약물 투여경로와 관련된 주사 부위 이상반응이 발생하였으나 방사선 관련 과민반응과는 관련이 없었고, 대부분의 부작용은 경증에서 중등도였고, 연구기간동안 회복되었다.

효과성

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 알츠하이머병 치매(Alzheimer's dementia, AD) 관련 진단정확도는 6편에서 보고하였고, 민감도 0.67~0.97, 특이도 0.45~1.00, ROC 곡선의 아래 면적(Area under the receiver operating characteristic (ROC) curve, AUC)은 0.62~0.90이었다. 통합민감도 0.82 (95% 신뢰구간(Confidence interval, CI) 0.73~0.88), 통합특이도 0.89 (95% CI 0.69~0.96), 통합AUC 0.89 (95% CI 0.85~0.91)였다. 알츠하이머병 치매가 아닌 기타 치매, 전두측두엽 치매 등의 진단정확도는 3편에서 보고하였고, 민감도 0.15~1.00, 특이도 0.71~1.00, AUC 0.31~0.90이었고, 치매 종류의 구분없이 전체 치매에 대한 진단정확도 결과(3편), 민감도 0.67~0.78, 특이도 0.50~1.00, AUC 0.63~0.75였다. F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 기억성 경증인지장애(Amnesic mild cognitive impairment, aMCI)의 진단 결과를 보고한 문헌은 2편이었고, 민감도 0.65~0.72, 특이도 0.58, AUC 0.63이었다. MCI 진단정확도는 3편의 문헌에서 보고하였고, 민감도 0.60~0.84, 특이도 0.72~0.84, AUC 0.68~0.81이었다. 주관적 인지감퇴(Subjective cognitive decline, SCD) 진단에 대해 보고한 문헌은 1편으로 민감도 0.38, 특이도 0.79, AUC 0.75였다.

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 후 진단변화에 대해 보고한 문헌은 3편이었고, AD 환자에서 11.1%,

전두측두엽 치매 환자에서 28.6%, 기타 치매 환자에서 10.0%, MCI 환자에서 18.8%가 진단이 변경되었다.

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 예측정확도는 3편에서 보고하였고, 1년 치매 예측정확도는 민감도 0.86, 특이도 0.78, AUC 0.81이었고, 2년 치매 예측정확도는 민감도 0.90, 특이도 0.76, AUC 0.82였고, 3년 치매 예측정확도는 민감도 0.50, 특이도 0.85, AUC 0.68이었고, 4년 치매 예측정확도는 민감도 0.81, 특이도 0.84, AUC 0.82였다.

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 후 치매환자의 30.3%, 66.8%에서 치료변화가 있었고(2편), MCI 환자의 29.9%에서 치료변화, SCD 환자의 10.7%에서 치료변화가 있었다. 약물복용은 치매 환자의 21.4%, MCI 환자의 22.2%, SCD 환자의 2.5%에서 추가되었다.

경제성 평가 문헌에서는 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사를 기존 치매 진단과정에 추가했을 때 비용-효과를 분석하였고, 기본분석 결과, 치매 전 코호트는 1인당 총 \$13,018 절감, 치매 코호트는 총 \$11,389 비용절감을 기대할 수 있는 것으로 보고하였다. 민감도 분석에서는 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사가 우세 전략이 되기 위해서는 치매 확진까지의 시간을 40% 이상 앞당겨야 한다고 보고하였다.

결론 및 제언

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 소위원회는 재평가 결과에 근거하여 다음과 같이 결론을 도출하였다.

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사는 일부 환자에서 약물 투입경로 관련 이상반응이 발생하였으나 증상이 경미하였고, 모두 회복되었다. 효과성 지표인 진단정확도는 알츠하이머병 치매 관련 진단정확도는 0.62~0.90, 통합AUC 0.89, 비알츠하이머병 치매 진단정확도는 0.31~0.90, 경증인지장애는 0.68~0.81로 알츠하이머병 치매의 진단정확도가 가장 높았다. F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사를 통해 알츠하이머병 치매 환자의 11%, 경증인지장애 환자의 18%에서 진단이 변경되었다. 1년 치매 예측정확도 0.81, 2년 치매 예측정확도 0.82, 3년 치매 예측정확도 0.68, 4년 치매 예측정확도 0.82였다. 또한, F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 결과가 양성인 경우 치료계획에 반영되거나 약물 복용이 증가하였다.

소위원회는 이를 종합하여 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사는 인지장애 및 치매 진단에서 보조검사로 주로 활용되며, 비교적 안전한 검사로 평가하였다. 알츠하이머병 치매 진단시 문헌간 이질성이 일부 존재했지만, 통합민감도 0.82, 통합특이도 0.89, 통합 AUC 0.89로 높은 진단정확도를 보이고, 치료계획 및 추적관찰 등을 고려할 때 효과적인 검사로 평가하였다. 소위원회는 알츠하이머병 외 다른 종류의 치매 및 인지장애 질환에서는 일부 연구들에서 높은 진단정확도를 보고하였으나, 결과가 일관되지 않아 개별 질환별로 결론을 내리기에는 임상근거가 부족하였다고 평가하였다.

또한, 소위원회는 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 및 F-18 플루트메타몰 뇌 PET 검사의 최적 사용을 위해서는 구체적인 적용 대상과 임상 적용 시기, 의료이용 경로, 비용-효과성 등에 대한 추가연구가 필

요하다고 제안하였다.

2022년 제5차 의료기술재평가위원회(2022.5.13.)에서는 소위원회 검토 결과를 논의하여 의료기술 재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사는 안전하고 알츠하이머병 치매 및 의심 환자에서 진단 및 예측의 보조검사로 효과적이라고 심의하였고, 알츠하이머병외 치매와 인지장애에 서는 근거가 불확실하여 결론 도출에 다양한 이견이 있음을 확인하였다. 또한, 검사비용이 100만원 이상의 고가인 점과 진단의 보조적 검사로 활용되고, 오·남용의 우려 등에 대한 의견이 있었다. 이러한 의견을 바탕으로 의료기술재평가위원회는 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영 검사는 알츠하이머 병 치매와 의심환자에서 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

주요어

F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영 검사, 인지장애, 알츠하이머병 치매, 안전성, 진단정확도
F-18 Florebetaben (FBB) Brain positron emission tomography, Cognitive impairment, Alzheimer's dementia, Dementia, Safety, Diagnostic accuracy

알기 쉬운 의료기술재평가

인지장애(의심) 환자에서 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영 검사가 안전하고 효과적인가요?

질환 및 의료기술

인지장애는 기억력, 주의력, 언어 능력, 시공간 능력, 판단력 등이 저하된 상태를 말하며 인지장애가 심하여 일상생활이나 사회생활에 지장을 주는 경우를 일반적으로 치매라고 한다. 알츠하이머병은 치매 사례의 60~80%로 가장 흔한 형태로 이 경우 베타아밀로이드 단백질이 침착된다고 알려져 있다. 알츠하이머병이 있는 경우 베타아밀로이드 단백질이 침착되어 있다고 알려져 있다.

인지장애(의심) 환자에서 “F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영(PET) 검사”는 뇌에서 베타아밀로이드 단백질이 축적되어 있는지를 이미지로 보여줘 인지장애의 원인을 확인하는데 도움이 되는 핵의학 영상검사이다. 해당 검사는 현재 검사비 전액을 환자가 지불해야 하는 비급여로 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

인지장애(의심) 환자에서 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영 검사가 안전하고 효과적인지를 평가하기 위해 14편의 문헌을 검토하였다. F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영 검사는 핵의학물질 투입시 경미한 부작용이 발생하였으나, 모두 회복이 되었고, 심각한 부작용은 발생하지 않았다. 알츠하이머병 치매에서는 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영 검사가 높은 진단정확도와 예측정확도를 보였고, 알츠하이머병 외 치매와 경증인지장애 등의 질환에서는 일관되지 않은 결과를 보고하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 알츠하이머병 치매에서 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영 검사는 안전하고 알츠하이머병 치매 및 의심 환자에서 진단 및 예측의 보조검사로 효과적이라고 결론을 내렸다. 알츠하이머병 치매와 의심환자에서 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영 검사를 “조건부 권고함”으로 결정하였다.

1. 평가배경

F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영(F-18 florebetaben (FBB) brain positron emission tomography (PET)) 검사는 인지장애(의심) 환자를 대상으로 F-18 플로르베타벤을 주입한 후 뇌 양전자방출 단층촬영 또는 양전자방출전산화단층촬영을 시행하여 베타아밀로이드 신경반 밀도를 측정하고 평가함으로써 알츠하이머 질병 및 기타 원인의 인지장애를 감별 및 판별하기 위한 검사이다.

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사는 2015년 제3차 신의료기술평가위원회(2015.3.27.)에서 안전성 및 효과성이 있는 기술로 심의되어 보건복지부 고시된(제2015-73호, 2015.5.11.) 후 비급여로 등재되었다(2016.7.1.). F-18 플루트메타몰 뇌 PET 검사는 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사와 유사하여 신의료기술로 인정되었고 복지부 고시 후 비급여 등재되었다(2016.11.1.).

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사는 보건의료 자원의 효율적 사용도모와 의료기술의 최적 사용을 유도하기 위해 최신 근거를 평가할 필요가 있어 내부 모니터링을 통해 제안되었으며, 2021년 제10차 의료기술재평가 위원회(2021.10.15.)에서 의료기술재평가 안전으로 선정되어 재평가를 수행하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

알츠하이머병의 발병 원인은 정확하게 밝혀지지 않았으나, 베타아밀로이드 단백질 생산 증가와 배출 감소로 인해 베타아밀로이드 단백질이 침착되고, 아밀로이드 반을 형성하여 다른 요인과 상호작용을 통해 광범위한 신경세포 파괴를 일으키는 것으로 알려져 있다. 인지기능이 정상인 고령군의 1/3에서도 베타아밀로이드 단백질의 축적이 확인되었으며, 이는 시간 경과에 따라 인지 저하의 촉진 및 알츠하이머병 전환의 위험성을 높이는 것으로 보고되고 있다(강동우와 임현국, 2018).

1.1.1 검사방법 및 진단방법(강동우와 임현국, 2018)

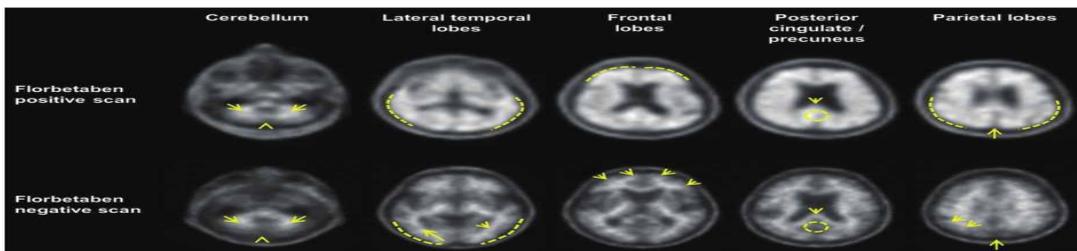
F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 방법은 다음과 같다(식품의약품안전처 의약품목통합정보시스템).

- ① F-18 플로르베타벤을 300 MBq (8.1mCi) 정맥 주사 한다(투여량은 240~360 MBq).
- ② 6 mL/sec 의 속도로 투여한 후 생리식염수(9 mg/mL, 0.9%) 약 10 mL를 관류한다.
- ③ F-18 플로르베타벤 투여량이 0.5~1 mL 일 경우 약 1mL 용량의 주사기를 사용하며 생리식염수로 관류한다.
- ④ 약물을 정맥 주사 후 약 90분 이후 20분의 영상을 획득하며, 훈련된 판독 전문가에 의해 분석한다.

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 영상평가는 외측두엽, 전두엽, 후측 대상피질과 췌기앞소엽, 두정엽 4가지 영역에서 평가한다.

표 1.1 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영 영상평가 결과

부위	정상 스캔	양성 스캔
외측두엽 전두엽	백질 패턴이 관찰됨	회색질에서 추적자가 흡수되어 피질 부근의 경계가 부드럽게 이어져 있음
후측 대상피질과 췌기앞소엽	뇌량 팽대(splenium) 근처에서 약한 흡수 강도의 구멍으로 관찰됨	구멍이 관찰되지 않음
두정엽	중간선이 뚜렷하게 관찰되며, 백질 패턴이 관찰됨	양측 두정엽 사이의 중간선이 얇게 관찰되며, 두정엽 회색질에서 추적자가 흡수되어 피질 부근의 경계가 부드럽게 이어져 있음



출처: 강동우와 임현국(2018)

시각 기반 평가를 기반으로, 각 영역에서의 방사능 추적자의 흡수 정도는 Regional cortical tracer uptake (RCTU) 라는 척도로 평가하고, 각 영역에서의 RCTU 점수에 기반하여 뇌의 아밀로이드 플라그 정도(Brain amyloid plaque Load, BAPL) 점수로 최종 평가를 한다. 외측두엽, 전두엽, 후측 대상피질과 췌기앞소엽 (precuneus), 두정엽 4가지 영역에서 평가한다.

표 1.2 RCTU 점수

RCTU score	평가조건
1(추적자 섭취 없음)	회백질 추적자 섭취(즉, 신호강도)가 백질에서의 추적자 섭취보다 낮음
2(중등도 추적자 섭취)	작은 지역의 추적자 섭취가 백질에 존재하는 것보다 높거나 같음; 각 부위 내 슬라이스의 대부분에 걸쳐 백질 가장자리(rim)을 넘어 대뇌 피질의 외부 경계까지 확장회백질 추적자
3(중증 추적자 섭취)	넓은 지역의 추적자 섭취가 백질에 존재하는 것보다 높거나 같고 각 부위 내 슬라이스의 대부분을 포함하는 전 영역에 걸쳐 백질 가장자리(rim)을 넘어 대뇌 피질의 외부 경계까지 확장

RCTU: Regional cortical tracer uptake

표 1.3 BAPL 점수

평가	BAPL score	평가규칙
음성스캔	베타-아밀로이드 축적이 없는 스캔	4개의 뇌 부위에서 각각의 RCTU 점수가 1(외측두엽, 전두엽, 후측 대상피질/췌기앞소엽(precuneus), 두정엽)
양성스캔	중등도 베타-아밀로이드 축적 스캔	4개의 뇌 부위 중 한 부위 이상에서 RCTU 점수가 2이지만 RCTU 점수가 3 이상인 뇌 부위는 없음
	중증 베타-아밀로이드 축적 스캔	4개의 뇌 부위의 적어도 하나에서 RCTU 점수가 3

BAPL: Brain amyloid plaque load, RCTU: Regional cortical tracer uptake

1.1.2 뇌 아밀로이드 영상용 방사성 의약품 비교

세 가지 종류의 플루오르계열 방사능 추적자는 PET 영상을 위해 가장 널리 사용되는 동위원소로, 가장 긴 반감기를 가진다(Cole 등, 2014). 플루오르 계열 방사능 추적자는 C-11 Pittsburgh compound B (PIB)보다 백질에서 더 강한 흡수를 보이고, 회색질에서는 약한 흡수를 보이는 특징을 가지며, 20분의 짧은 반감기로 현장에서 제작 및 투여가 가능하도록 사이클로트론을 운영하는 진료기관에서만 사용할 수 있는 제한점을 가진 C-11 PIB의 한계점을 보완하면서도 유사한 정도의 진단 정확도를 보이는 것으로 보고된다. F-18 플루트메타몰의 경우, 컬러 기반의 판독이 가능한 장점이 있다.

표 1.4 뇌 아밀로이드 영상용 방사성 의약품 비교

	플로르베타벤 (Florbetaben)	플루트메타몰 (Flutemetamol)	피츠버그 화합물 (Pittsburg compound B)	플로베타피어 (Florbetapir)
C or F label 동의어	18F	18F	11C	18F
반감기(분)	110	110	20	110
Binding	$\alpha\beta$ peptide (aggregated form)	$\alpha\beta$ peptide (soluble form 1-42)	$\alpha\beta(1-40)$ peptide (fibrillaroligomer)	$\alpha\beta$ peptide (aggregated form)
상품명	Neuraceq™	Vizamyl™		Amyvid™
Chemical group	Stilbene	Benzothiazole	Benzothiazole	Styrylpyridine
투여용량 (MBq)	300	185	240-450	300-380
affinity (Ki, nM)	2.4	0.7	0.9	2, 2
affinity (Kd, nM)	6.7	2.4	1.4~2.4	3.7±0.3
영상 획득 시간 (min)	70-130	80-100	40-90	50-70

출처: 신의료기술평가보고서(2015)

1.1.3 식품의약품안전처 허가사항

1.1.3.1. 소요장비

동 검사에 사용되는 소요장비로, 품목명 ‘양전자방출·전산화단층엑스선조합촬영장치’로 등록된 총 54건의 의료기기 중 최근의 허가 제품의 상세 내용은 다음의 내용과 같다.

표 1.5 양전자방출·전산화단층엑스선조합촬영장치 허가사항(2021년 기준)

품목명	양전자방출·전산화단층엑스선조합촬영장치
품목허가번호	수인18-4887호
제품명	Biograph Vision
모델명	Biograph Vision 600, Biograph Vision 450
업체명	지멘스헬시니어스(주)

품목명	양전자방출·전산화단층엑스선조합촬영장치
모양 및 구조	<p>인체내부에 위치한 양전자방출 방사성 핵종의 분포 및 위치를 LSO(Luteium Oxyorthosilicate) 크리스탈을 사용한 검출기에서 탐색하여 단층영상을 만드는 양전자 방출 전산화단층촬영장치와 엑스선관과 검출기가 양 방향으로 계속 회전하면서 엑스선을 인체에 조사하여 이상유무를 영상으로 진단하고 고속촬영과 다양한 폭의 단층면 정보를 획득하는 전산화단층엑스선촬영장치가 조합된 것이다.</p> <p>CT촬영과 PET촬영을 환자의 같은 위치에서 할 수 있도록 두 겐트리가 결합되어 있으며 같은 중심점을 갖도록 설계되어 있다. 전산화단층엑스선촬영장치의 해부학영상과 양전자방출 전산화단층 촬영 장치에서의 생리학적인 영상을 독립적으로 획득할 수 있으며 또한 이 영상들을 합성하여 볼 수 있기 때문에 병소의 위치 파악에도 탁월한 효과를 보일 수 있는 장점이 있다.</p>

출처 : 식품의약품안전처 의료기기정보포털

1.1.3.2. 사용의약품

동 기술과 관련하여 등재 의약품 관련 사항은 다음과 같다.

표 1.6 식품의약품안전처 허가사항(뉴라체크주사)

제품명	뉴라체크주사(18F 플로르베타벤)
업체명	카이바이오텍(주)
특허권자	피라말 이미징 에스에이
허가일	2014-12-19
품목구분	의약품
품목기준코드	201405960
효능효과	<p>다음 경우의 양전자방출 단층촬영(Positron emission tomography, PET)에 사용한다.</p> <p>알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD) 또는 인지장애의 기타 원인을 평가해야 하는 성인 인지장애 환자에서 뇌의 베타 아밀로이드 신경반 밀도(β- amyloid neurotic plaque density)의 양전자방출 단층촬영(PET) 영상 확인</p> <p>이 약은 임상학적인 평가와 함께 사용해야 한다.</p> <p>음성스캔은 베타 아밀로이드 신경반이 희박하거나 없다는 것을 나타내며, 영상 획득 당시 알츠하이머병의 신경병리학적 진단과 일치하는 것은 아니다; 음성스캔 결과는 환자의 인지장애가 알츠하이머병에 기인할 가능성을 줄여준다.</p> <p>양성스캔은 베타 아밀로이드 신경반의 밀도가 중등도나 그 이상임을 나타낸다; 신경병리학 검사를 통해서 중등도 또는 그 이상의 신경반은 알츠하이머병 환자에서 나타남을 보여준 바 있지만, 정상 인지능력을 가진 고령자 뿐만 아니라 다른 유형의 신경성 장애 환자에서도 나타날 수 있으므로 이 약은 다른 진단평가에 보조적 방법으로 사용되어야 한다.</p>
투여량	성인환자에게 300 MBq 플로르베타벤(18F) (8.1 mCi) 해당하는 양을 정맥투여한다. 최소 투여용량은 240 MBq 이며 최대 투여용량은 360 MBq이다. 이 약 0.5 ~ 10 mL로 유효 용량인 300 MBq를 투여해야 한다.
투여방법	단회정맥주사로 6mL/sec로 투여한다. 투여 후 생리식염수(9 mg/mL, 0.9%) 약 10mL로 관류한다. 이 약의 투여량이 0.5 ~ 1 mL일 경우 약 1mL 용량의 주사기를 사용하며 생리식염수로 관류한다.
사용제한	<p>회백질 내 아밀로이드 신경반의 축적은 증상 없는 노인과 다른 유형의 신경성 장애(알츠하이머병, 루이소체성치매, 파킨슨병 치매 등) 환자에서도 존재할 수 있으므로 다른 인지장애를 독립적으로 진단할 수 없다. 다음사항들에 대한 이 약의 안전성과 효과성은 확립되지 않았다:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 치매나 다른 신경계질환의 발생 진행 예측 · 치료에 대한 반응 모니터링

출처 : 식품의약품안전처>의약품안전나라의약품통합정보시스템>의약품등 제품정보

1.1.4 국내 건강보험 등재 현황

‘F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영’은 보건복지부 고시(제2016-104, 2016.6.23.)에 따라 건강보험 요양급여 비용 목록에 비급여로 등재되어 있다(도-227). 등재 현황 및 고시항목 상세내용은 아래 표와 같다.

표 1.7 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분 류
		제3부 행위 비급여 목록
		제3장 영상진단 및 방사선 치료료
		제3절 핵의학영상진단 및 골밀도검사료
도-227	HZ227	F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영(F-18 Florbetaben Brain PET)

출처 : 건강보험요양급여비용, 2020년 3월판

표 1.8 건강보험심사평가원 고시항목 상세[보험EDI코드: HZ227]

보험분류번호	도-227	보험EDI코드	HZ227	급여여부	비급여
행위명(한글)	F-18 플로르베타벤 뇌 양전자 단층촬영			적용일자	2016.07.01.
행위명(영문)	F-18 Florbetaben Brain PET (positron emission tomography)			관련근거	보건복지부고시 제2016-104호(2016.06.23.)
정의 및 적응증	인지장애(의심) 환자에서 베타아밀로이드 병리를 확인하여 보조적 진단				
실시방법	F-18 플로르베타벤을 정맥주사한 후 PET 또는 PET/CT 영상을 얻고, 얻어진 영상은 정량화하여 전문의가 판독함				

출처 : 요양기관업무포털 홈페이지>의료기준관리>행위평가신청>고시항목조회

1.1.5 국내 이용 현황

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사(도-227)는 등재 비급여 항목으로, 대한핵의학회에 이용현황 및 비용에 대한 공문 회신결과에 따르면, 2020년 기준 48개 기관에서 4,083건이 시행되었으며, 비용은 약가를 포함하여 100만 원~130만 원으로 추정된다(대한핵의학회 공문, 2022.01.10.).

표 1.9 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 이용현황

행위	항목	2016년	2017년	2018년	2019년	2020년
F-18 플로르베타벤 뇌 PET	실시건수	자료 없음	3,478	3,913	3,959	4,083
	실시기관	자료 없음	56	51	55	48

출처 : 대한핵의학회 공문(대핵의 제2022-009호(2022.01.10.))

1.1.6 국외 보험 및 행위 등재 현황

미국 행위분류 코드(Current procedural terminology, CPT)에서는 뇌 양전자방출촬영검사와 관련하여 코드(78608)가 확인되었다. Healthcare common procedure coding system (HCPCS)에서는 F-18 플로르베타벤은 없었고, F-18 플루트메타몰은 임상시험에 한해 급여하고 있었다. 또한 일본 진료보수 산정방법 고시내에는 E101-2에 PET 검사 관련 항목으로 F-18 FDG, N-13, O-15 방사성 동위원소를 이용한 검사만 확인되었다.

표 1.10 국외 보험 및 행위등재현황

국가	분류	내용
미국	CPT	78608 Brain imaging, positron emission tomography (PET): metabolic evaluation
미국	HCPCS	Covered Under Clinical Trial Only Q9982 Flutemetamol F18, diagnostic, per study dose, up to 5 millicuries
일본	진료보수점수표	E101-2 Positron emission tomography

CPT: current procedural terminology, HCPCS: Healthcare common procedure coding system

1.2 질병 특성 및 현존하는 의료기술(대한신경정신의학회, 2017)

인지기능은 복합적 주의력(complex attention), 집행기능(executive function), 학습과 기억(learning and memory), 언어(language), 지각-운동(perceptual-motor), 사회인지(social cognition) 6가지 영역으로 나뉘며, 신경인지장애는 이 중 한 가지 이상의 영역에 문제가 발생하고 빈번하게 행동증상이 동반되는 질환으로, 내과적이거나 신경과적인 상태가 인지기능의 장애와 행동 증상을 일으킬 수 있다는 것을 보여준다.

정신질환의 진단 및 통계 편람(Diagnostic and statistical manual of mental disorder 5 edition, DSM-5)은 인지기능장애를 섬망, 주요 신경인지장애(Major neurocognitive disorder), 경도 신경인지장애(Mild neurocognitive disorder)로 분류한다. 기존 DSM-4에서 기억장애를 포함하여 두 가지 이상의 영역에서 문제가 확인될 경우 치매로 정의하고, 기억장애가 단독으로 있는 경우를 기억상실 장애로 진단한데 반해, DSM-5에서는 어떤 영역이든 한 가지 이상의 영역에서 문제가 있을 경우 신경인지장애로 진단할 수 있다.

국제 질병 분류(International classification of diseases, ICD) 10판에서는 기질성 정신장애라는 용어를 F0로 유지하며, 치매, 기억상실 증후군, 섬망, 뇌의 손상 및 기능장애 그리고 신체 질병으로 인한 기타 정신장애 및 성격/행태 장애가 이에 해당한다.

표 1.11 DSM-5 신경인지장애 분류 및 ICD-10의 기질성 정신장애 분류

DSM-5 신경인지장애 분류	ICD-10의 기질성 정신장애 분류
■ 섬망(delirium) 달리 명시된 섬망(other specific delirium) 특정불능의 섬망(unspecific delirium)	알츠하이머 병의 치매 혈관성 치매 다른 곳에 분류된 질병의 치매 픽병의 치매 크로이츠펠트-야콥병의 치매 헌팅턴병의 치매 파킨슨병의 치매 인간면역결핍 바이러스(HIV) 병의 치매 기타 다른 곳에 분류된 질병의 치매
■ 주요/경도 신경인지장애(major/mild neurocognitive disorder) 알츠하이머병에 의한 주요/경도 신경인지장애 전측두엽 주요/경도 신경인지장애 루이소체 주요/경도 신경인지장애 혈관성 주요/경도 신경인지장애 외상성 뇌 손상에 의한 주요/경도 신경인지장애 약물/물질에 의해 유도된 주요/경도 신경인지장애 인간면역결핍 바이러스 감염에 의한 주요/경도 신경인지장애 프리온병에 의한 주요/경도 신경인지장애 파킨슨병에 의한 주요/경도 신경인지장애 헌팅턴무도병에 의한 주요/경도 신경인지장애 다른 의학적 상태에 의한 주요/경도 신경인지장애 여러 원인에 의한 주요/경도 신경인지장애 특정 불능의 신경인지장애	특정불능의 치매 알콜 및 기타 정신활성물질로 유발되지 않은 기질성 기억상 실증후군 알콜 및 기타 정신활성물질로 유발되지 않은 섬망 뇌의 손상 및 기능장애 그리고 신체 질병으로 인한 기타 정신 장애 뇌의 질병, 손상 및 기능부전으로 인한 성격 및 행태장애 특정불능의 기질성 또는 증상성 정신장애

DSM: Diagnostic and statistical manual of mental disorder, ICD: International classification of diseases
 출처: 대한신경정신의학회(2017)

보건의료빅데이터개방시스템에서 치매 및 인지장애 관련 유병자는 ‘알츠하이머병에서의 치매’가 2021년 기준 559,244명으로 치매 중 가장 많았고, 혈관성 치매가 23,756명, 상세 불명의 치매가 52,744명, 달리 분류된 기타 질환에서의 치매가 3,845명, 인지기능 및 자각에 관련된 기타 증상 및 징후는 53,658명이었다.

표 1.12 치매 및 인지장애 관련 유병자 현황

질환	ICD-10	2017년	2018년	2019년	2020년	2021년
알츠하이머병에서의 치매(G30.)	F00	393,774	441,456	495,117	522,502	559,244
혈관성 치매	F01	50,665	54,801	49,081	26,096	23,756
달리 분류된 기타 질환에서의 치매	F02	3,585	3,810	3,768	3,544	3,845
상세 불명의 치매	F03	54,440	60,827	60,309	50,595	52,744
인지기능 및 자각에 관련된 기타 증상 및 징후	R41	32,714	38,182	45,269	44,179	53,658

ICD: International classification of diseases
 출처: 보건의료빅데이터개방시스템

1.2.1 섬망

신체 질환이나 약물의 중독, 금단과 같은 의학적 상태의 결과로 나타나는 뇌의 전반적인 기능장애 증후군으로, 인지기능의 저하가 동반되는 의식의 장애가 주증상이며, 기분, 지각, 행동의 장애 및 신경학적 증상이 동반되기도 한다. 특히 주의력의 저하 및 시간, 장소에 대한 지남력 장애가 핵심 증상이며, 시각 구성 능력, 실행 기능 영역에서의 장애, 유창성 실어증, 명칭 실어증과 같은 언어 장애, 의심이나 망상과 같은 사고 과정 장애 등이 수 시간에서 수일에 걸쳐 급격하게 발생하는 것이 특징이다(Yang 등, 2018).

표 1.13 DSM-5 섬망 진단기준

- A. 주의력 장애(주의를 돌리고, 집중하고, 유지하고, 이동하는 능력의 감퇴)와 인식 장애(환경을 파악하는 능력의 감퇴)
- B. 장애가 단기간 동안(대개 몇 시간에서 며칠) 발전되고, 기준 시점의 주의력과 의식으로부터 변화가 있으며, 하루 중에도 증상의 심한 정도가 변화하는 경향이 있다.
- C. 추가적인 인지 장애(예: 기억력 장애, 지남력 장애, 언어 장애, 시공간 장애, 또는 지각 장애)
- D. 진단기준 A와 C의 장애가 다른 이전의, 확정되거나 발생된 신경인지 장애로 더 잘 설명되지 않으며 각성 수준의 심각한 감퇴(예: 혼수) 상태에서 발생되지 않아야 한다.
- E. 장애가 다른 의학적 상태, 물질 중독, 또는 금단(예: 약물 남용 또는 처방약물에 의한), 또는 독성의 노출, 또는 여러 원인들에 의한 직접적 생리적 결과라는 병력, 신체 검사 또는 검사실 검사 소견과 같은 증거가 있다.

DSM: Diagnostic and statistical manual of mental disorder, 출처: 대한신경정신의학회(2017)

1.2.2 경도인지장애

경도인지장애(Mild cognitive impairment, MCI)는 인지기능 감퇴가 있지만 치매라고 할 정도는 아닌 정상 노화와 치매의 중간단계에 해당한다. 일상생활능력이나 도구 일상생활능력에 장애가 없는 정도의 인지저하가 있으며, 진행은 정상 노인과 경증 알츠하이머병 환자의 중간에 해당하는 속도로 기능감퇴가 진행된다. 경도인지장애는 치매로 진행할 가능성이 상대적으로 높고, 65세 이상 정상인에서 치매 발생이 1~2%인 반면 경도인지장애는 10~15%에서 치매가 생기고 6년 장기 추적한 결과 80%가 치매로 진행되는 등 치매발병기전에 대한 임상적으로 중요한 역할을 한다(오응석과 이애영, 2016; Petersen, 2004).

경도인지장애의 진단기준은 기억상실성 진단기준과 국제 경증인지장애 워킹그룹(International working group on mild cognitive impairment)이 제안한 2가지 기준이 사용되고 있다. 경도인지장애는 기억력 저하유무와 침범된 인지영역의 수에 따라 기억상실성/비기억상실성, 단일영역/복합영역으로 구분된다. 단일영역 기억상실성 경도인지장애는 알츠하이머병으로 진행할 가능성이 있다(Ku 등, 2011; Winblad 등, 2004; Petersen 등, 2001; Roman 등, 1993).

표 1.14 신경인지장애 진단기준(DSM-5)

■ 주요신경인지장애 기준

- A. 다음에 근거하여 이전 수행수준으로부터 하나 또는 그 이상의 인지영역(복합 주의력, 실행기능, 학습과 기억, 언어, 지각-운동 또는 사회인지)에서 심각한 인지저하의 증거가 있음
 - 1. 심각한 인지저하가 있다고 본인, 정보제공자 또는 임상 의사가 걱정
 - 2. 표준화된 신경심리검사상 이를 뒷받침하는 상당한 손상 소견을 보임(이러한 검사가 없으면 다른 정상화된 임상 평가도 가능)
- B. 인지결손이 독립적인 일상생활 활동을 저해함(즉, 적어도 돈을 지불하거나 약을 관리하는 복잡한 도구적 일상 기능 수행에 도움이 필요해야 함)
- C. 인지결손이 섬망의 경과 중에만 나타나지 않음
- D. 인지결손이 다른 정신장애(예: 주요 우울장애, 조현병)로 더 잘 설명되지 않음

■ 경도신경인지장애 기준

- A. 다음에 근거하여 이전 수행수준에 비해 하나 또는 그 이상의 인지영역(복합한 주의력, 실행기능, 학습과 기억, 언어, 지각-운동 또는 사회인지)에서 경도 인지 저하의 증거가 있음
 - 1. 본인, 정보제공자 또는 임상 의사가 인지기능의 경도 저하를 걱정
 - 2. 표준화된 신경심리검사 또는 다른 정상적인 임상평가에서 확인되는 인지기능의 경도 저하
- B. 인지결손이 독립적인 일상생활 활동을 저해하지 않음(즉, 돈을 지불하거나 약을 관리하는 복잡한 도구적 일상 수행 기능은 보존되나 이를 위해서는 많은 노력이나 보상전략, 또는 적응이 필요할 수도 있음)
- C. 인지결손이 섬망의 경과 중에만 나타나는 것은 아님
- D. 인지결손이 다른 정신장애(예: 주요 우울장애, 조현병)로 더 잘 설명되지 않음

DSM: Diagnostic and statistical manual of mental disorder, 출처: 대한신경정신의학회(2017)

1.2.3 알츠하이머병 치매

알츠하이머병 치매(Alzheimer's dementia, AD)는 가장 흔한 퇴행성 신경정신질환으로 전체 치매 원인의 약 55~70%를 차지하며, 초기 단계에서는 경미한 최근 기억장애가 특징적이며, 이후 여러 가지 영역의 인지기능 저하 및 정신행동증상을 보이다가 말기 단계에 이르면 대부분의 인지기능이 소실되고 신경학적 증상 및 기타 신체적 이상이 나타나게 된다. DSM-5에서는 치매뿐만 아니라 경한 인지장애 단계인 경도신경인지장애 상태에서도 임상적으로 알츠하이머병을 진단 내릴 수 있게 하였으며, 치매의 명칭도 dementia 대신 주요신경인지장애(major neurocognitive disorder)를 사용하였다. 이에 DSM-5 기준에 따르는 경우 알츠하이머병은 알츠하이머병으로 인한 주요신경인지장애(major neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease) 또는 알츠하이머병으로 인한 경도 신경인지장애(mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease)로 진단하게 된다(Ku 등, 2011).

표 1.15 DSM-5 알츠하이머병으로 인한 신경인지장애 진단기준(2013)

■ 알츠하이머병으로 인한 주요 또는 경도 신경인지장애의 진단기준

- A. 주요신경인지장애 또는 경도신경인지장애 진단기준을 충족
- B. 1개 이상의 인지 영역에서 인지감퇴가 서서히 시작되고 점진적으로 진행되는 소견
(주요신경인지장애인 경우 적어도 2개 이상의 인지 영역의 손상이 있어야 함)
- C. 다음의 거의 확실한(probable) 알츠하이머병 또는 가능 알츠하이머병 진단기준을 만족:
알츠하이머병으로 인한 주요 신경인지장애의 경우:
거의 확실한 알츠하이머병은 아래 1, 2 중 하나 이상이 나타나면 진단 가능함
그렇지 않으면 가능성 있는(possible) 알츠하이머병으로 진단해야 함
 - 1. 가족력 또는 유전자 검사상 원인적인 알츠하이머병 유전자 돌연변이의 증거
 - 2. 다음 3가지 모두 충족
 - a. 기억 및 학습, 그리고 적어도 하나 이상의 다른 인지영역 저하의 명백한 증거(자세한 병력 또는 반복적인 신경심리평가에 근거함)
 - b. 지속적으로 진행되는 점진적인 인지기능 저하. 지속되는 정체기는 없어야 함
 - c. 흔해진 병인의 증거가 없음(즉, 인지저하에 기여할 것으로 보이는 다른 신경퇴행성 또는 뇌혈관 질환, 또는 다른 신경과, 정신과 장애, 전신 질환이나 상태가 없음)
- 알츠하이머병으로 인한 경도 신경인지장애의 경우:
거의 확실한 알츠하이머병은 가족력 또는 유전자 검사상 원인적인 알츠하이머병 유전자 돌연변이의 증거가 있으면 진단 가능하고, 원인적인 알츠하이머병 유전자 돌연변이의 증거가 없는 경우라면 아래 3가지를 모두 충족하면 가능성 있는 알츠하이머병으로 진단해야 함
 - 1. 기억 및 학습 저하의 명백한 증거
 - 2. 지속적으로 진행되는 점진적인 인지기능 저하. 지속되는 정체기는 없어야 함
 - 3. 흔해진 병인의 증거가 없음(즉, 인지저하에 기여할 것으로 보이는 다른 신경퇴행성 또는 뇌혈관 질환, 또는 다른 신경과, 정신과 장애, 전신 질환이나 상태가 없음)
- D. 인지장애가 뇌혈관질환, 다른 신경퇴행성질환, 물질 영향, 또는 다른 정신과, 신경과 장애 및 전신질환에 의해 더 잘 설명되지 않음

DSM: Diagnostic and statistical manual of mental disorder, 출처: 대한신경정신의학회(2017)

표 1.16 NIA-AA 알츠하이머병 진단 가이드라인(2012)

■ 알츠하이머병에 의한 경도인지장애: 핵심 임상 기준

- A. 임상 및 인지증후군으로서의 경도인지장애 기준
 - 1. 이전 기능 변화에 대한 우려(환자 본인 또는 정보제공자나 환자를 본 숙련된 임상가의 보고)
 - 2. 한가지 이상 인지영역의 장애(환자의 연령, 교육 수준에 비해 저하)
 - 3. 전반적인 일상생활기능의 독립성 유지(이전보다 복잡한 과제 수행 능력의 경미한 저하는 있을 수 있음)
 - 4. 치매는 아님(이전에 비해 인지장애로 인한 심각한 사회 또는 직업적 기능수행 장애가 없어야 함)
- B. 원인으로 알츠하이머병 병태생리과정에 부합하는 경도인지장애 기준
 - 1. 인지 저하를 설명할 수 있는 다른 전신 또는 뇌 질환이 배제되어야 함(필수)
 - 2. 인지기능의 종적 진행성 저하에 대한 증거(지지 증거)
 - 3. 알츠하이머병과 관련된 유전적 요인(APP, PS1, PS2 돌연변이 또는 아포지단백 E ε4 대립유전자)의 존재(지지 증거)

■ 알츠하이머병에 의한 경도인지장애: 연구 기준

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

- A. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 높음
: 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커가 둘 다 양성으로 확인됨
- B. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 중간
: 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커가 둘 중 어느 한 가지만 양성으로 확인됨
- C. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 낮음
: 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커가 둘 다 음성으로 확인됨

NIA-AA: the National institute of aging and the Alzheimer's association
출처 : 이동영과 손보경(2012)

1.2.4 혈관성 치매

뇌졸중 후 3개월 내에 20~30% 정도가 혈관성 치매로 진단되며, 원인 뇌혈관질환의 종류에 따라 피질 혈관성 치매(Cortical vascular dementia) 또는 경색성 치매 또는 뇌졸중 후 치매, 피질하(허혈성) 혈관성 치매(Subcortical (ischemic) vascular dementia, SIVD) 또는 소혈관 치매(Small vessel dementia), 관류저하 치매, 출혈성 치매, 유전성 치매(Hereditary dementia), 뇌혈관질환을 동반한 알츠하이머병 등으로 분류한다.

혈관성 치매를 유발하는 뇌혈관질환들은 환자의 특성, 병변의 위치, 다양한 기전의 특성 등이 달라서 인지저하를 포함한 임상양상이 다르게 나타난다. 피질 병변은 실어증(aphasia), 실행증(apraxia), 간질 증상 등이 나타나고, 뇌백질 병변을 포함하는 피질하 병변은 서동증(bradykinesia), 집행기능장애(executive dysfunction), 보행장애, 요실금, 파킨슨 증상이 나타날 수 있다(이애영, 2005).

1.2.5 전두측두엽 치매

전두엽 또는 측두엽 부위에 국소적인 위축을 보이며 임상적으로는 사회, 행동, 언어 기능에 점진적인 퇴행 증상을 보이는 것이 특징이다. 행동변형 전두측두엽 치매는 가장 흔한 임상증후군으로, 내측전두엽(mesiofrontal), 안와 전두엽(orbitofrontal), 앞 섬피질(anterior insular cortex)의 현저한 위축이 성격변화와 행동장애를 점진적으로 일으키며, 초기부터 탈억제, 무감동, 공감결여, 고집증(perseveration) 및 상동행동, 과탐식(hyperorality) 등과 같은 사회적 행동과 개인행동의 이상을 보인다.

의미치매는 측두엽변형 전두측두엽 치매(Frontotemporal dementia, FTD)로 불리기도 하며, 왼쪽 측두엽의 위축이 두드러지면 언어장애가 주로 오고 오른쪽 측두엽의 위축이 두드러지면 얼굴인식불능증 등이

나타난다. 이는 말을 유창하게 하지만 언어를 이해하고 표현하는 것에 영향을 주는 어휘력의 점진적인 손상이 특징적으로 나타난다. 진행성 비유창실어증은 좌측 실비우스 주변 피질의 위축과 앞쪽 섬피질의 대사저하가 동반되어 언어표현에 뚜렷한 장애를 보이고 함구증(mutism)으로까지 진행할 수 있는 데에 비해, 기억력이나 시공간기능, 일상생활 기능은 상대적으로 잘 보존되는 특징을 보인다(전병선과 박준혁, 2016).

1.2.6 루이소체 치매

시누클레인병리(synucleinopathy)를 가진 대표적인 질환으로 알파시누클레인(α -synuclein)의 응집으로 인한 대뇌피질의 루이소체 병리를 특징으로 하고, 변동이 심한 인지기능 손상과 함께 환시 그리고 파킨슨 증 양상의 운동 장애를 특징적으로 보인다. 루이소체 치매는 알츠하이머병과는 상당히 다른 임상양상을 보이고 다양한 증상이 질병의 진행기간 중 발생하며, 대표적인 증상으로 인지기능의 손상 및 그 정도에 따라 일상생활기능과 사회적 그리고 직업적 활동 장애를 보인다. 또한 특징적으로 파킨슨증과 같은 운동증상과 환시와 같은 신경정신의학적 증상이 있으며, 그 외 수면의 문제, 신경이완제 과민성, 자율신경계의 이상 등 다양한 증상이 나타난다(이선아 등, 2016).

1.2.7 현존하는 의료기술

치매의 진단은 인지기능 평가, 인지기능 저하로 인한 일상생활의 기능저하 평가, 치매에서 흔하게 동반되는 이상행동 평가, 치매 중증도 평가, 치매 원인 확인 등의 과정을 거쳐 종합적 검토를 통해 이루어진다. 치매의 확진 및 원인 질환을 찾기 위해 신체검사 및 신경학적 검사, 갑상선기능검사, 비타민 B12, 엽산, 매독 등을 포함한 혈액검사, 뇌척수액 검사, 유전자 검사, 뇌 조직 생검, 뇌영상 검사 등이 있다(최성혜, 2012).

표 1.17 치매 진단방법

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

ADL: Activity of daily living, BEHAVE-AD: Behavior pathology in Alzheimer's disease rating scale, CDR: Clinical dementia rating, CERAD-K: Korean version of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, GDS: Global deterioration scale, IADL: Instrumental activity of daily living, MMSE: Mini mental state examination, NPI: Neuropsychiatric inventory
출처 : 이윤경 등(2018)

표 1.18 알츠하이머치매 진단을 위한 뇌영상 검사

구분	내용
MRI 영상검사를 이용한 시각기반평가	측두엽 위축 De Leon 척도, Scheltens 척도, Galton 척도, Kaneko 척도가 있으며 측두엽에 대한 평가와 더불어 주변 해부학적 영역에 대한 동반평가여부, 평가하는 뇌 영상면에 있어서 차이를 보이지만 Scheltens 척도가 임상 현장과 연구 목적으로 가장 많이 활용
	피질의 전반적 위축 Pasquier 척도, 전반적 피질 위축 척도(Global cortical atrophy scale, GCA)가 있으며 이 중 GCA 척도는 피질과 백질의 위축에 의해 이차적으로 발생하는 대뇌 고랑의 확장과 이랑 부피의 감소를 4단계로 평가
	후측 뇌 위축 Koedam 척도가 있으며 이는 두정엽 피질의 위축정도와 후측 대상과 두정-후두엽의 고랑의 너비를 그 정도에 따라 4단계로 분류하고 좌우측 반구에서 각각 평가한 뒤 더 높은 점수를 최종 평가결과로 함
	백질의 변화 Fazeka 척도는 백질 내 고강도 신호의 크기와 위치에 따라 4단계로 분류
F-18 Fludeoxyglucose(FDG) 양전자방출 단층촬영	<ul style="list-style-type: none"> · 대뇌 신경세포 접합부에서의 포도당 대사 능력을 평가하는 검사, 대뇌 혈류와 산소 이용률을 반영 · 신경세포 접합부의 기능 저하로 인해 인지 기능저하가 나타나는 퇴행성 뇌 질환에 유용하게 사용
아밀로이드 양전자 방출 단층촬영	C-11 Pittsburgh Compound B (C11-PIB) · 11C-PIB는 thioflavin T의 방사능 유사체로 뇌혈관 장벽을 즉시 통과하여 비수용성 아밀로이드섬유체인 베타아밀로이드 40과 42로 구성되어 있는 아밀로이드반(amyloid plaque)에 높은 친화도로 부착 · 하지만 11C-PIB는 반감기가 20분 가량 밖에 되지 않기 때문에 현장에서 제작 및 투여가 가능하도록 사이클로트론을 운영하는 진료기관에서만 사용할 수 있는 제한점을 가지고 있음
	F-18 Flutemetamol 전두엽, 후측 대상피질과 췌기앞소엽, 외측 측두엽, 두정엽, 선조체의 5가지 관심영역을 평가
	F-18 Florbetaben 측상면영상에서 회색 스케일을 이용하여 외측 측두엽, 전두엽, 후측 대상피질과 췌기앞소엽, 두정엽의 4가지 관심영역에서 평가

출처 : 강동우와 임현국(2018)

1.3 가이드라인 및 선행 연구

1.3.1 가이드라인

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)의 치매 가이드라인(2018)은 치매와 관련된 진단, 치료 및 지원에 대한 지침을 제공하였다. 인지장애 진단을 위해 임상적 판단을 위한 기준 등을 제시하였으며, 진단이 불확실하고 알츠하이머병이 의심되는 경우 fluorodeoxyglucose (FDG) PET, 관류 단일광자방출 컴퓨터단층촬영(Single photon emission computed tomography, SPECT) 또는 뇌척수액 검사(총 타우 및 인산화타우단백, 베타아밀로이드 등)를 고려하고, 루이소체 치매 의심시 I-123 Fluoro propyl carbomethoxy iodophenyl tropan (FP-CIT) SPECT, I-123 meta iodobenzyl-guanidine (MIBG) cardiac scintigraphy 시행 및 그 외 부위의 불확실한 진단에서 자기공명영상 (Magnetic resonance imaging, MRI) 또는 컴퓨터 단층촬영(Computed tomography, CT) 등의 진단 방법 등을 제시하였다. 그러나 해당 가이드라인에서 F-18 플로르베타벤을 이용한 검사에 대한 내용은 확인되지 않았다.

1.3.2 관련 의료기술평가 결과

신의료기술평가(2015년)는 총 8편의 문헌을 바탕으로 이루어졌으며, 방사선 유효선량이 인체에 위해를 야기할 만한 수준이 아니며, 진단정확성과 비교검사와의 일치도가 의미있어 안전하고 유효한 검사라고 평가하였다.

표 1.19 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자방출 단층촬영 신의료기술평가결과보고서 요약

제목	F-18 플로르베타벤 뇌 양전자방출 단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영)
발행	보건복지부, 신의료기술평가위원회
국가(연도)	한국(2015)
평가목적	18F Florbetaben Brain PET, PET/CT의 안전성 및 유효성 평가
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> • 대상환자 <ul style="list-style-type: none"> - 인지장애 (의심) 환자 - 임상전 환자: 알츠하이머 질병, 기타 인지 장애, 루이소체 치매, 전두측두엽 치매 등 • 중재검사 <ul style="list-style-type: none"> - F-18 플로르베타벤 뇌 양전자방출 단층촬영, F-18 플로르베타벤 뇌 양전자방출전산화단층촬영 • 표준기준 <ul style="list-style-type: none"> - 임상 진단, 병리 검사, 임상적 추적관찰 • 비교검사 <ul style="list-style-type: none"> - 인지능력 평가도구(MMSE, DSM-IV, NINCDS-ADRDA criteria, Clinical Dementia Rating (CDR), Global Deterioration Scale (GDS) 등) - 다른 방사성의약품을 사용한 뇌 양전자방출 단층촬영/ 양전자방출전산화단층촬영 (F-18 FDG PET/PET-CT, C-11 PiB PET/PET-CT, F-18 Florbetapir PET/PET-CT, F-18 Flutemetamol PET/PET-CT 등) - 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI) • 의료결과 <ul style="list-style-type: none"> - 안전성: 방사성의약품 유효선량, 방사성의약품에 대한 부작용, 검사 관련 합병증 - 유효성: 진단정확성, 비교검사와의 일치도, 검사자간 일치도, 임상 결과에 미치는 영향
선택문헌	<ul style="list-style-type: none"> • 선택문헌: 총 8편(진단법평가연구 8편)
평가결과	<ul style="list-style-type: none"> • 안전성 <ul style="list-style-type: none"> - 방사성의약품 유효선량: 동 검사로 인한 유효선량 대부분 20mSv 이하로(식약처 허가사항), F-18 FDG-PET 검사로 인한 유효선량(13~33mSv)을 고려해 볼 때 유사한 양임 - 검사관련 합병증: 5편에서 0~3.4%로 보고함 • 유효성 <ul style="list-style-type: none"> - 진단정확성(7편) <ul style="list-style-type: none"> 정량검사(4편): 통합민감도 0.82, 통합특이도 0.88, 통합양성우도비 6.88, 통합진단교차비 60.48 시각검사(6편): 통합민감도 0.86, 통합특이도 0.85, 통합양성우도비 5.38, 통합진단교차비 54.60 - 비교검사와의 일치도(3편) <ul style="list-style-type: none"> 1편에서 동 검사(정량검사)와 C-11 PiB 일치도 $r=0.97(p<0.00)$ 2편에서 동 검사(시각검사)와 인지장애척도 일치도 각각 $X^2=15.35(p=0.00)$, $r=0.66(p=0.00)$ - 검사자간 일치도(4편) <ul style="list-style-type: none"> 검사주입 90~110분 후, 검사스캔 20분을 기준으로 정량검사는 $Kappa=0.60$, 시각검사는 $Kappa=0.82\sim 1.00$

출처 : 한국보건의료연구원(2015)-신의료기술평가보고서

1.3.3 체계적 문헌고찰 결과

Martinez 등(2017)은 F-18 플로르베타벤을 이용하여 MCI에서 AD 또는 다른 치매로의 진행에 진단정확도를 평가한 연구를 검토하였으며, 1편의 연구에서 45명을 대상으로 4년 추적관찰 결과, 21명(47%)이 알츠하이머병 치매로 진단되었고, 11%가 다른 유형의 치매로 진단되었다. MCI에서 AD로 진행에 대한 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 민감도는 100%, 특이도는 83%였고, 다른 형태의 치매(non-AD)에 대한 민감도 0%, 특이도 38%였다. MCI에서 모든 형태의 치매로의 진행에 대한 민감도는 81%, 특이도는 79%로 보고하였다.

1.3.4 일차문헌 결과

Manca 등(2019)은 뇌척수액 타우단백질 농도의 단독 증가가 있는 MCI 및 AD 의심 환자 34명을 대상으로 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사를 하여 아밀로이드 침착 정도를 평가하였다. 그 결과, T타우 단백질만 증가한 9명에서는 아밀로이드의 침착이 확인되지 않았으나 P타우 단백질의 농도가 증가한 25명 중 8명에서 아밀로이드 침착이 확인되었다. PET 검사 결과 이후 알츠하이머병의 진단신뢰도 점수가 증가하였고, 환자의 약물치료 계획변경 등에 영향을 미치는 것으로 보고하였다.

2. 평가목적

본 평가는 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영(F-18 Florbetaben Brain PET) 검사의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 평가를 통해 의사결정 지원을 위한 최신의 근거를 제공하고자 한다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가는 체계적 문헌고찰 수행을 통해 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자 단층촬영(F-18 Florebetaben Brain PET)의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거를 평가하고, 모든 평가방법은 소위원회 논의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

다음 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- 인지장애(의심) 환자에서 알츠하이머 질병 및 기타 원인의 인지장애 진단 및 예측목적의 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영 검사가 임상적으로 안전하고 효과적인가?

표 2.1 핵심질문의 각 구성요소에 대한 세부사항(F-18 플루트메타몰 뇌 양전자방출 단층촬영)

구분	세부내용
Patients (대상환자)	인지장애(의심) 환자
Index test (중재검사)	F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영
Comparators (비교검사)	<ul style="list-style-type: none"> • 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI); 구조적 MRI 한정 • 다른 방사성의약품을 사용한 뇌 양전자방출 단층촬영
Reference standard(참고표준기준)	임상진단
Outcomes (결과변수)	임상적 안전성 <ul style="list-style-type: none"> • 방사선의약품에 대한 부작용 • 검사 관련 합병증
	임상적 효과성 <ul style="list-style-type: none"> • 진단 정확성 • 의료결과에의 영향 <ul style="list-style-type: none"> - 치료변화 - 예측정확도 - 비용-효과 및 비용절감 결과
Time (추적관찰기간)	제한하지 않음
Setting (임상세팅)	제한하지 않음
Study designs (연구유형)	제한하지 않음
연도 제한	제한하지 않음

1.3 문헌검색

1.3.1 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하였다(표 2.2).

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
한국과학기술정보연구원(SienceON)	https://scienceon.kisti.re.kr

1.3.2 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.3). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다.

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://www.thecochranelibrary.com

1.3.3 검색 전략

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

국내 검색원의 경우 국외 검색 시 사용한 검색 전략을 기본으로 하되 논리연산자나 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정하고 간소화하여 사용하였다. 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다. 최종 검색은 2021년 12월 22일에 완료하였으며, 문헌 검색 전략은 [부록4]에 제시하였다.

1.3.4 검색기간 및 출판언어

문헌검색은 연도 제한하지 않고 검색을 수행하였으며, 한국어 및 영어로 출판된 문헌으로 제한하여 확인하였다.

1.4 문헌선정

문헌의 선택배제는 기존에 수립된 선택/배제 기준에 의거하여 진행하였다. 검색된 문헌에 대하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 수행 후, 의견 합의를 통하여 문헌을 최종 선택하였다. 이러한 과정에서 평가자 간 의견의 불일치가 있을 경우 제3자와 논의를 통하여 의견 일치를 이루도록 하였다. 1차 문헌선택 과정은 문헌의 제목과 함께 초록을 검토하여 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌들을 배제하였다. 2차 문헌선택 과정은 초록으로는 선택여부의 명확한 판단이 어려운 문헌의 전문을 검토하여 선택/배제기준에 따라 핵심 질문에 적합한 문헌을 선정하였다. 문헌선정 과정은 PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis) 흐름도로 제시하였다. 자세한 문헌 선택/배제 기준은 아래 표와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 인지장애 또는 인지장애 의심환자를 대상 연구 • F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영 검사 연구 	<ul style="list-style-type: none"> • 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) • 적절한 의료결과를 하나 이상 보고하지 않은 연구 • 비교대상이 적절하지 않은 연구 • 중복문헌 • 원문 확보 불가

1.5 비뚤림위험 평가

진단법평가 문헌의 비뚤림위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)을 사용하여 2명의 평가자가 독립적으로 시행하고 의견 불일치 시 논의를 통해 조정하였다. QUADAS-2는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. 비뚤림위험 평가결과 'low'이면 비뚤림위험이 적은 것으로, 'high'이면 비뚤림위험이 높은 것으로, 'unclear'이면 비뚤림위험이 명확하지 않은 것으로 판단하였다. 문항은 환자 선택에 있어 연속적 표본을 사용했는지 혹은 환자 대조군 설계를 피하였는지, 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는지, 임계값이 사전에 명시되었는지, 참고표준검사는 질병상태를 정확히 구분할 수 있는지 등을 포함하여 비뚤림위험 및 적용성에 대한 우려를 구분하여 평가하였다.

1.6 자료추출

자료추출은 평가자가 필요한 모든 자료를 추출하기 위하여 기본 서식을 작성하여 시범적으로 수행한 후에 시행하였으며, 평가자가 모든 자료추출을 수행한 후 해당 내용에 대한 오류가 있는지에 대해 다른 평가자가 확인하였다. 자료추출에 포함된 주요 내용은 연구의 일반적 특성 자료(예: 출판연도, 저자명, 연구국가, 연구설계 등), 연구대상, 중재검사, 참고표준검사, 비교검사와 연구에서 사전에 정한 결과지표(이상반응 또는 부작용, 진단정확성, 예측정확도, 의료결과에의 영향 등)를 포함하였다.

1.7 자료분석

진단정확도에 대한 자료분석은 정량적 분석(quantitative analysis)이 가능한 경우 메타분석 결과를 제시하였고, 정량적 분석이 불가능한 경우 정성적(qualitative review) 분석과 숲 그림(forest plot)을 제시하였다. 정량적 분석은 Stata/MP 14.2를 이용하였고, 정성분석에서의 숲그림은 R을 이용하여 분석 및 결과를 제시하였다.

2. 권고등급 결정

재평가위원회에서 소위원회의 결론 및 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 최종 권고등급을 제시하였다.

표 2.5 권고등급 체계 및 정의

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 특정 조건(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

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

국내의 데이터베이스를 통해 검색된 문헌은 총 3,186편(국외 3,062편, 국내 124편)이었다. 중복 문헌을 제거한 후, 총 2,455편(국외 2,400편, 국내 55편)을 대상으로 제목·초록 검토를 시행하였다. 문헌 선정기준에 따라 선택된 326편(국외 317편, 국내 9편)의 문헌의 원문(full text) 검토를 통해 최종 선정된 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 문헌은 14편(국외 14편, 국내 0편)이었다(그림 3.1).

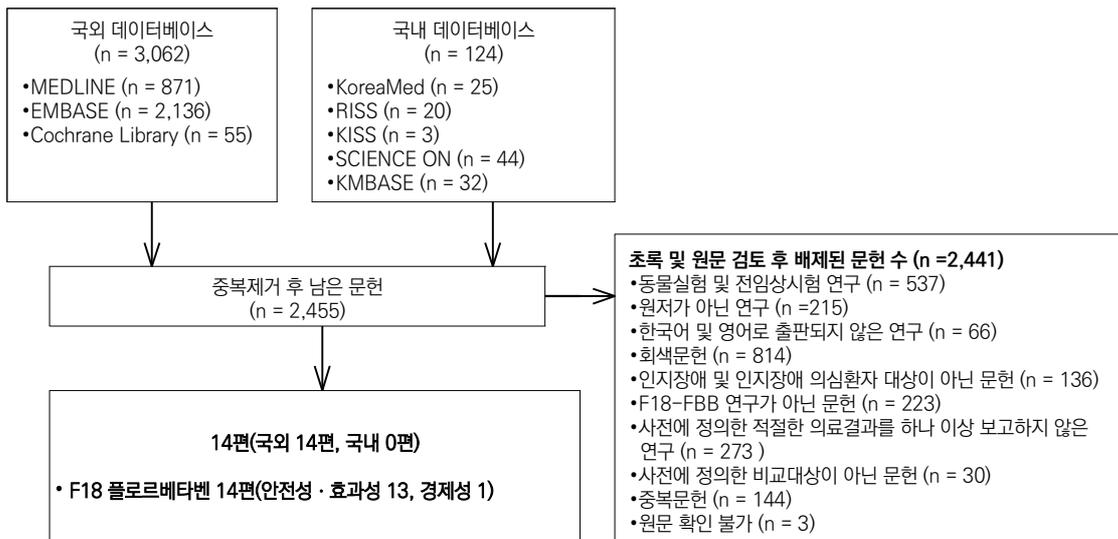


그림 3.1 문헌선정 흐름도

1.2 선택문헌 특성

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 선택문헌은 총 14편(13개 연구)였다. 연구국가는 이탈리아 4개, 독일 3개, 프랑스 2개, 한국, 네덜란드, 호주, 미국이 각 1개였다. 연구대상자는 치매의심환자를 대상으로 한 연구가 3개였고, 인지장애 환자를 포함한 연구가 5개, 치매환자를 포함한 연구가 4개, 뇌척수액 검사결과 P-Tau가 증가되어 있는 환자를 추적관찰한 연구가 1개였다.

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 대부분은 보조검사로 참고표준인 임상진단과 비교해 세부 진단 감별 및 인지장애 관련 진단정확도를 보고하였으며, 대체가능성을 검토하기 위해 FDG-PET과 비교한 문헌 1편이 있었고, MRI, SPECT 등 이미지 검사와 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 진단정확도 결과를 보고한 문헌이 1편이 있었다. 선택문헌의 기초특성은 다음 표와 같다(표 3.1).

평가결과

표 3.1 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 선택문헌 특성

1저자 (연도)	연구국가	연구설계	대상질환	환자수	평균 연령 (세)	평균 MMSE (점)	FBB			1. 참고표준검사 2. 비교검사	안전성	진단 정확도	예측 정확도, 의료결과에 영향	비용
							약물투여량 (MBq)	판독기준	적용단계					
Jardel (2021)	프랑스	전향적 코호트 (진단적 코호트)	뇌척수액 검사상 P-Tau 증가된 대상, 추적관찰기간 39.2개월(14~63개월)	25	73	-	300±10%	BAPL score >1:양성	의료결과에 영향	1. 전문가 합의를 통한 임상진단	-	-	예측 정확도 (3년 치매발생)	-
Lee (2020)	한국	후향적 코호트 (진단법 평가)	MCI(naMCI, aMCI)	102 (34/68)	74.6	aMCI -1.12* naMCI -0.42*	-	BAPL score 2~3:양성	보조검사: aMCI, naMCI 감별	1. 전문가 합의를 통한 임상진단	-	민감도, 감별진단 비교	-	-
Alongi (2019)	이탈리아	후향적 코호트 (진단법 평가)	치매의심	44 (AD 28/다른 치매 13/ 정상 3)	AD 72.3, AD 19, 다른 치매 72.3, 정상 68	AD 19, 다른 치매 22.6, 정상 26.5	296±10%	전문의 시각적 판단	보조검사: AD와 비AD감별, 기술의 대체	1. 다학적 합의를 통한 임상진단 2. FDG-PET	-	민감도, 특이도, 정확도	-	-
Ciarmiello _a(2019) Ciarmiello _b(2019)	이탈리아	전향적 코호트 (진단법 평가, 진단적 코호트)	aMCI	63	75.9	25.4	306±29	SUVr >1.3:양성	보조검사: aMCI감별 의료결과에 영향	1. 신경정신과 전문의의 임상진단	-	민감도, 특이도	1년 후 치매진단	-
Ferrari (2019)	이탈리아	후향적 코호트 (진단법 평가)	치매의심	38	63	-	300±20%	BAPL score 2~3:양성	기술의 대체	1. MMSE를 이용한 임상진단 2. 이미지 검사(MRI, FDG-PET, SPECT 등)	-	민감도, 특이도	-	-
Spallazzi (2019)	이탈리아	전향적 코호트 (진단법 평가)	인지장애의심 (MCI, AD, FTD, OD)	104	69.1	23.7	240~360	BAPL score 2~3:양성	보조검사: 진단변화, 감별	1. 다학적 합의를 통한 임상진단	-	민감도, 특이도, 진단변화율	-	-
De-Wilde (2018)	네덜란드	전향적 코호트 (진단법 평가)	인지장애 및 주관적 인지감퇴 (치매, MCI, SCD)	507	치매: 66 MCI: 67 SCD: 61	치매: 23 MCI: 27 SCD: 28	300±20%	핵의학과 전문의 시각적 판단	보조검사: 감별, 진단변화, 의료결과에 영향: 치료변화	1. 다학적 합의를 통한 임상진단	-	민감도, 특이도	진단변화, 치료변화	-

1저자 (연도)	연구국가	연구설계	대상질환	환자수	평균 연령 (세)	평균 MMSE (점)	FBB			1. 참고표준검사 2. 비교검사	안전성	진단 정확도	예측 정확도, 의료결과에 영향	비용
							약물투여량 (MBq)	판독기준	적용단계					
Ceccaldi (2018)	프랑스	다기관 4상 임상연구 (진단법 평가)	치매의심	205	70.9	22.1	300±20%	BAPL score 2~3:양성	보조검사: 진단변화, 의료결과에 영향: 치료변화	1. 전문의의 임상진단	-	민감도, 특이도	진단변화, 치료변화	-
Ong (2015)	독일	전향적 코호트 (진단적 코호트)	MCI 추적관찰기간 46±7개월	45	72.5	27.3	286±19	SUVR ≥1.4: 양성	의료결과에 영향	1. 신경정신과 전문의의 임상진단	0	-	2년, 4년 AD 예측 정확도	-
Tiepol (2013)	독일	환자-대조군 (진단적 환자-대조군)	AD(mild~moderate), 연령 매칭 건강인	50 (AD 25/ 정상 25)	AD: 70.9 정상: 67.1	AD: 22.5 정상: 29.2	300±60	전문가가 시각적 판단	보조검사	1. 임상, 신경심리검사를 통한 임상진단	-	민감도, 특이도	-	-
Barthel (2011)	독일	환자-대조군 (진단적 환자-대조군)	AD환자, 건강인	150 (AD 81/ 정상 69)	AD: 70.7 정상: 68.2	AD: 22.6 정상: 29.3	300±20%	BAPL score 2~3:양성	보조검사	1. 임상, 신경심리검사를 통한 임상진단	0	민감도, 특이도	-	-
Villemagne (2011)	호주	환자-대조군 (진단적 환자-대조군)	MCI, AD, 기타 치매, 환자, 건강인	109	63.5~ 73.4	22.8~ 29.6	300	SUVR ≥1.4: 양성	보조검사: 감별	1. 신경과, 정신과 의사 합의를 통한 임상진단	0	민감도, 특이도	-	-
Guo (2012)**	미국	리뷰 문헌	AD	1,000명	-	-	-	-	추가검사	기존 치료	-	-	-	비용 절감

* 연령, 성별, 교육수준으로 보정한 Z-score, ** 경제성분석 문헌, -: Not reported

AD: Alzheimer's dementia, aMCI: Amnesic mild cognitive impairment, BAPL: Brain amyloid plaque load, FBB: F-18 florbetaben, FDG: Fluorodeoxyglucose, FTD: Frontotemporal dementia, MMSE: Mini mental state examination, naMCI: Non amnesic mild cognitive impairment, OD: Other dementia diagnosis, PET: Positron emission tomography, SCD: subjective cognitive decline, SPECT: Single photon emission computed tomography, SUVR: Standardized uptake value ratio

1.3 비뚤림위험 평가결과

선택된 총 13개 연구(14편 문헌) 중 비용결과를 보고한 연구 1편을 제외하고, 진단결과를 보고한 12개 연구에 대해 진단법 평가도구 QUADAS-2를 이용하여 문헌의 비뚤림위험을 평가하였다.

‘환자선택(Patient selection)’과 관련된 비뚤림위험 및 적용가능성에 대한 우려가 높은(High) 연구는 대부분 환자-대조군 연구였고, ‘중재검사(Index test)’와 관련하여 해당 검사는 정량, 반정량적 검사로 참고표준 검사와 관련된 비뚤림위험은 없을 것으로 보았다. 또한 대부분 임계치에 대해 사전에 명시되어 있어 관련 비뚤림위험 및 적용가능성에 대한 우려가 낮음(Low)으로 나타났으나, 일부 문헌에서 임계치를 사전에 명시하지 않은 연구의 비뚤림위험은 불확실(Unclear)이었다. ‘참고표준검사(Reference standard)’에 대해서는 잘 확립된 기준 및 병리학적 진단을 사용하고 있어 관련 비뚤림위험 및 적용가능성에 대한 우려는 낮음(Low)으로 평가하였다.

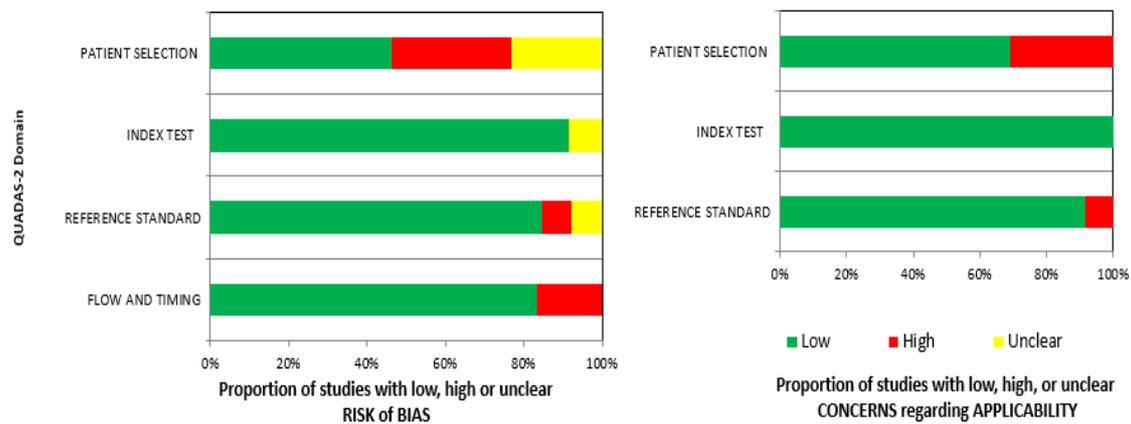


그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프

(year)	Author	Bias				Applicability		
		PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	FLOW AND TIMING	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD
Jardel (2021)		High	Low	Low	Low	High	Low	
Lee (2020)		Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	
Alongi (2019)		Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	
Ciarmiello_a (2019), Ciarmiello_b (2019)		Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	
Ferrari (2019)		Low	Low	High	High	Low	High	
Spallazzi (2019)		Low	Low	Low	Low	Low	Low	
De-Wilde (2018)		Low	Low	Low	High	Low	Low	
Ceccaldi (2018)		Low	Low	Low	Low	Low	Low	
Ong (2015)		Low	Low	Low	Low	Low	Low	
Tiepolo (2013)		High	Low	Low	Low	Low	Low	
Barthel (2011)		High	Low	Low	High	Low	Low	
Villemagne (2011)		High	Low	Low	High	Low	Low	

그림 3.3 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 요약

2. 분석결과

2.1 안전성

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 안전성에 대해 보고한 문헌은 14편 중 3편이었고, 3편 모두 심각한 이상반응은 없었다고 보고하였다. 1편의 문헌(Barthel 등, 2011)에서 알츠하이머병 환자 10명과 건강한 대조군 14명(연구 모집단의 16%)에서 검사 관련 부작용이 29건 발생하였다. 흔한 이상반응은 방사선 동위원소 투여경로와 관련된 주사부위 이상반응이었지만, 방사선 관련 과민반응과는 관련이 없었고, 대부분의 부작용은 경증에서 중등도였고, 연구기간동안 회복되었다.

표 3.2 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 안전성 결과

1저자 (출판연도)	연구 대상자	판독기준		FBB		안전성 결과
		방법	임계값 (양성)	투여량 (MBq)	환자수	
Ong (2015)	MCI	SUVr	≥1.4	286	45	<ul style="list-style-type: none"> 모든 환자에서 심각한 이상 반응이 없었고, 검사 전 혈액 검사 결과와 검사 1주 후 혈액검사 결과 유의미한 변동은 없었음
Barthel (2011)	AD, 건강인	BAPL score	2~3	300	150	<ul style="list-style-type: none"> 10명의 알츠하이머병 환자와 14명의 건강한 대조군(전체 대상자의 16%)에서 29건의 치료 관련 부작용이 보고됨 가장 흔한 이상반응: 투여경로와 관련된 주사부위 이상반응, 방사선 관련 과민반응과는 관련이 없음 대부분의 부작용은 경증에서 중등도였고, 연구기간동안 회복
Villemagne (2011)	MCI, AD, OD, 건강인	SUVr	≥1.4	300	109	<ul style="list-style-type: none"> 약물과 관련된 심각한 부작용이 관찰되거나 보고되지 않았고, 혈액검사에서 유의미한 변동이 없었음

AD: Alzheimer's dementia, BAPL: Brain amyloid plaque load, FBB: F-18 florbetaben, MCI: Mild cognitive impairment, OD: Other dementia diagnosis, SUVr: Standardized uptake value ratio

2.2 효과성

2.2.1 진단정확도

2.2.1.1 알츠하이머병 등 치매 관련 진단정확도

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 알츠하이머병 치매 진단정확도를 보고한 문헌은 6편이었고, 알츠하이머병 치매의 다른 종류의 치매의 진단정확도를 보고한 문헌 3편, 치매 종류 구분없이 진단정확도를 보고한 문헌이 3편이었다.

알츠하이머병 치매의 민감도는 0.67~0.97, 특이도는 0.45~1.00, ROC 곡선의 아래 면적(Area under the receiver operating characteristic (ROC) curve, AUC)은 0.62~0.90이었다. 비교검사인 FDG PET의 민감도는 0.86, 특이도는 1.00, AUC는 0.87이었고, 해당 문헌의 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 민감도, 특이도, AUC는 동일하였다. 알츠하이머병 치매 진단에서 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 통합민감도는 0.82(95% 신뢰구간(Confidence interval, CI) 0.73~0.88), 통합특이도 0.89 (95% CI 0.69~0.96), 통합 AUC는 0.89(0.85~0.91)였다.

알츠하이머병 치매가 아닌 기타 치매, 혈관성 치매, 전두측두엽 치매 등의 민감도는 0.15~1.00, 특이도는 0.71~1.00, AUC는 0.31~0.90이었다. 특정 유형을 구분하지 않은 치매 전체에 대한 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 민감도는 0.67~0.78, 특이도는 0.50~1.00, AUC는 0.63~0.75였다.

표 3.3 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 AD 등 치매 관련 진단정확도

1저자 (출판연도)	연구 대상자	판독기준		결과 지표	참고표준 /비교	진단정확도									
		방법	임계값 (양성)			TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC	
AD															
Alongi (2019)	치매의심	전문의 시각적 판단	-	AD	임상진단 임상진단/ FDG	24	0	4	3	0.86	1.00	1.00	0.43	0.87	
						24	0	4	3	0.86	1.00	1.00	0.43	0.87	
Spallazzi (2019)	인지장애 의심	BAPL score	2~3	AD	임상진단	15	0	2	1	0.88	1.00	1.00	0.33	0.89	
Ceccaldi (2018)	치매의심 환자	BAPL score	2~3	AD	임상진단	109	23	54	19	0.67	0.45	0.83	0.26	0.62	
Tiepolt (2013)	AD, 건강인	전문의 시각적 판단	-	AD	임상진단	20	1	5	24	0.80	0.96	0.95	0.83	0.88	
Barthel (2011)	AD, 건강인	BAPL score	2~3	AD (주입 90- 110분 판독)	임상진단	62	6	16	62	0.79	0.91	0.91	0.79	0.85	
						AD (주입 45- 60분 판독)	63	7	15	61	0.81	0.90	0.90	0.80	0.85
						AD (주입 110- 130분 판독)	61	7	17	61	0.78	0.90	0.90	0.78	0.84
Villemagne (2011)	MCI, AD, OD, 건강인	SUVr	≥1.4	AD	임상진단	29	5	1	27	0.97	0.84	0.85	0.96	0.90	

1저자 (출판연도)	연구 대상자	판독기준		결과 지표	참고표준 /비교	진단정확도								
		방법	임계값 (양성)			TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
다른 종류의 치매(non-AD)														
Alongi (2019)	치매의심	전문의 시각적 판단	-	OD	임상진단	2	0	11	3	0.15	1.00	1.00	0.21	0.31
					임상진단/ FDG	5	0	8	3	0.38	1.00	1.00	0.27	0.50
Spallazzi (2019)	인지장애 의심	BAPL score	2~3	FTD	임상진단	0	2	0	5	-	0.71	0.00	1.00	0.71
				OD	임상진단	3	1	0	6	1.00	0.86	0.75	1.00	0.90
Villemagne (2011)	MCI, AD, OD, 건강인	SUVR	≥1.4	VaD	임상진단	3	5	1	27	0.75	0.84	0.38	0.96	0.83
				FTLD	임상진단	10	5	1	27	0.91	0.84	0.67	0.96	0.86
				DLB	임상진단	5	5	2	27	0.71	0.84	0.50	0.93	0.82
치매 (종류 구분 없음)														
Alongi (2019)	치매의심	전문의 시각적 판단	-	치매	임상진단	26	0	13	3	0.67	1.00	1.00	0.19	0.69
					임상진단/ FDG	29	0	12	3	0.71	1.00	1.00	0.20	0.73
Ferrari (2019)	치매의심	BAPL score	2~3	치매	FBB/이미 지검사*	19	5	10	4	0.66	0.44	0.79	0.29	0.61
					임상진단 (MMSE ≤24 기준)	10	5	4	5	0.71	0.50	0.67	0.56	0.63
De-Wilde (2018)	인지장애 및 주관적 인지감퇴	전문의 시각적 판단	-	치매	임상진단	128	23	36	47	0.78	0.67	0.85	0.57	0.75

*이미지 검사 MRI, FDG-PET, SPECT 등), -: Not reported, AD: Alzheimer's dementia, AUC: Area under the receiver operating characteristic curve, BAPL: Brain amyloid plaque load, DLB: Dementia with Lewy bodies, FDG: Fluorodeoxyglucose, FN: False negative, FP: False positive, FTD: Frontotemporal dementia, FTLD: Frontotemporal lobar degeneration, MCI: Mild cognitive impairment, MMSE: Mini mental state examination, OD: Other dementia diagnosis, SUVR: Standardized uptake value ratio, TN: True negative, TP: True positive, VaD: Vascular dementia

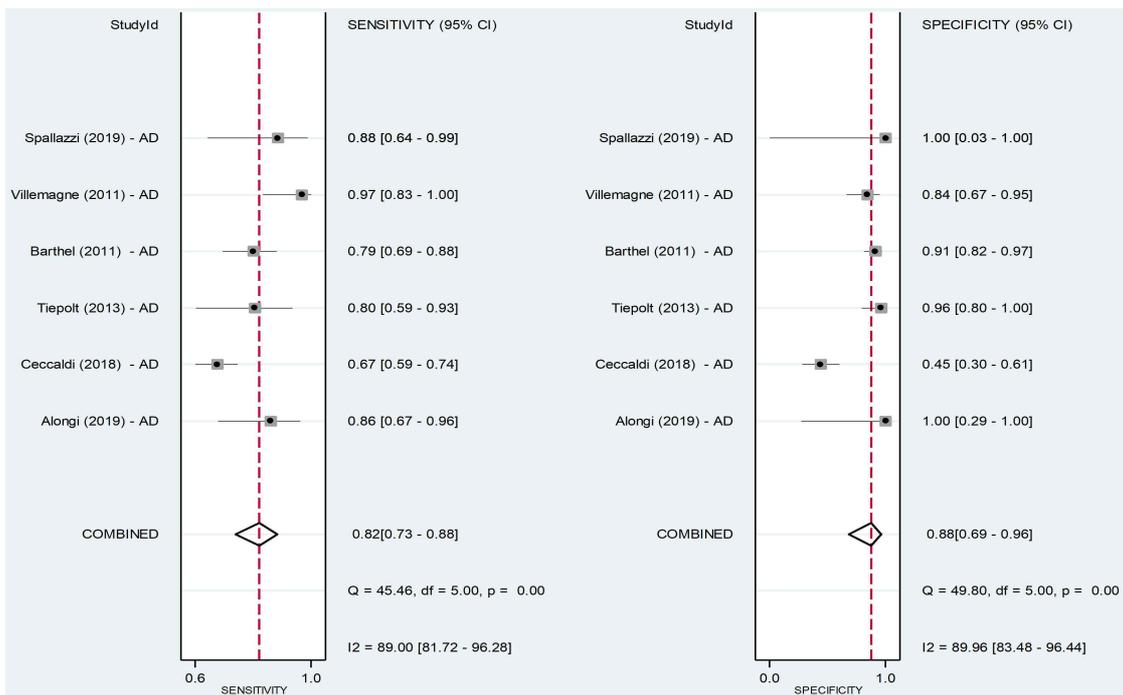


그림 3.4 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 AD 진단 Coupled forest plots

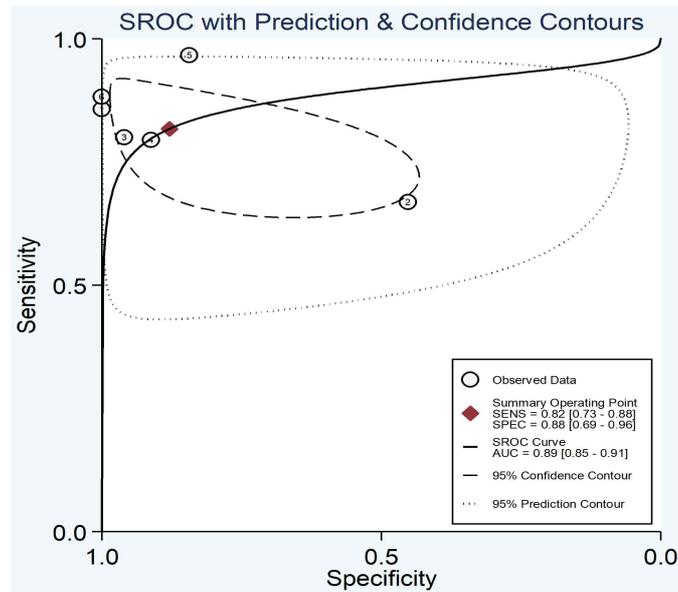


그림 3.5 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 AD 진단 SROC

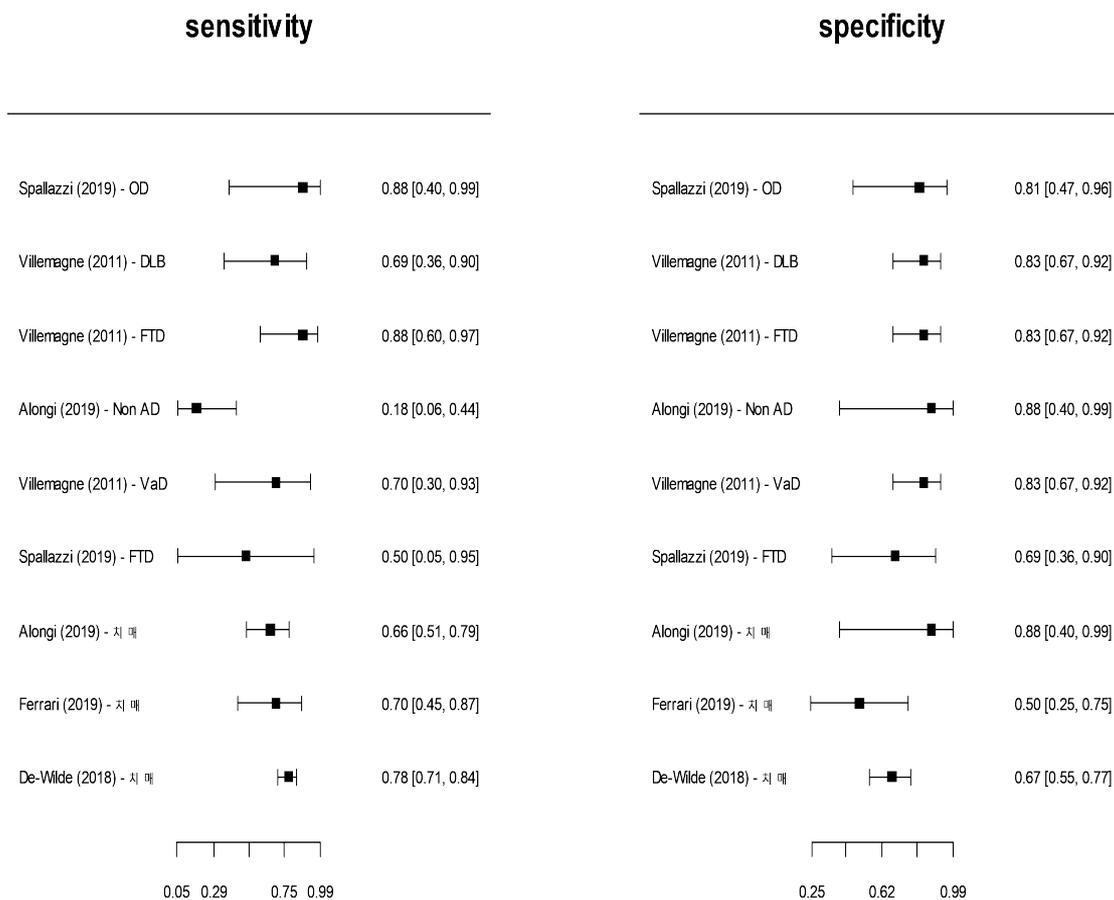


그림 3.6 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 AD와 치매 진단 Coupled forest plots

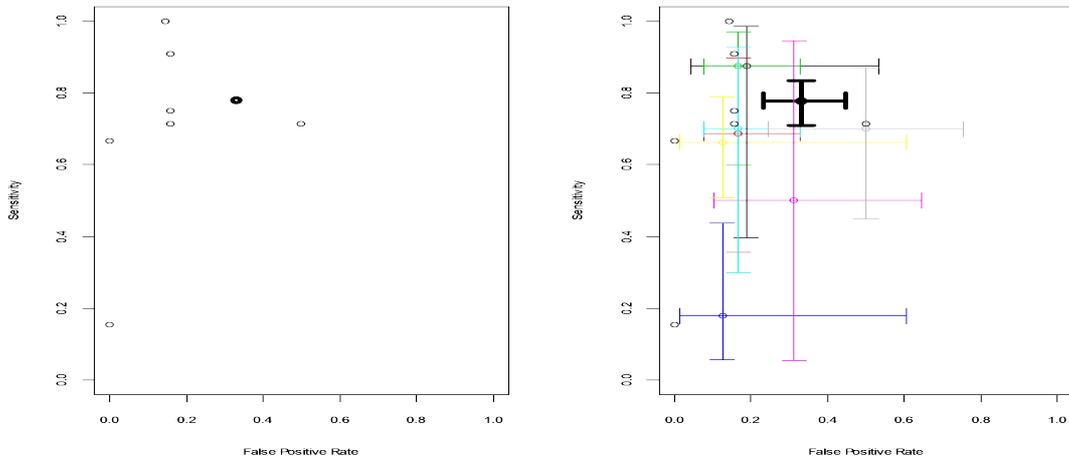


그림 3.7 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 AD외 치매 진단 SROC

2.2.1.2 인지장애 관련 진단정확도

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 인지장애 관련 진단정확도를 보고한 문헌은 5편이었다.

aMCI 진단(2편) 민감도는 0.65~0.72, 특이도는 0.58, AUC는 0.63이었고, naMCI(1편) 진단은 민감도만 보고하였고 0.26이었다. MCI 진단(3편) 민감도는 0.60~0.84, 0.72~0.84, AUC는 0.68~0.81이었다. 주관적 인지감퇴(Subjective cognitive decline, SCD) 진단(1편)에 대한 민감도는 0.38, 특이도는 0.79, AUC는 0.75였다.

표 3.4 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 인지장애 관련 진단정확도

1저자 (출판연도)	연구 대상자	판독기준		결과 지표	참고표준/ 비교	진단정확도								
		방법	임계값 (양성)			TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
Lee (2020)	MCI	BAPL score	2~3	aMCI	임상진단	44	-	24	-	0.65	-	-	-	-
				naMCI	임상진단	9	-	25	-	0.26	-	-	-	-
				aMCI	MMSE ≤ 24	18	16	7	22	0.72	0.58	0.53	0.76	0.63
Ciarmiello_a (2019)	aMCI	SUVR	>1.3	기억 감퇴	episodic memory score ≤ 0.125	28	6	7	22	0.80	0.79	0.82	0.76	0.79
				비기억 감퇴	Non-memory score ≤ 0.06	23	11	9	20	0.72	0.65	0.68	0.69	0.68
Spallazzi (2019)	인지장애 의심	BAPL score	2~3	MCI	임상진단	43	5	8	13	0.84	0.72	0.90	0.62	0.81
De-Wilde (2018)	MCI, SCD	전문의 시각적 판단	NR	MCI	임상진단	45	10	27	32	0.63	0.76	0.82	0.54	0.68
				SCD	임상진단	6	30	10	113	0.38	0.79	0.17	0.92	0.75
Villemagne (2011)	MCI, AD, OD, 건강인	SUVR	≥1.4	MCI	임상진단	12	5	8	27	0.60	0.84	0.71	0.77	0.75

-: Not reported, AD: Alzheimer's dementia, aMCI: Amnesic mild cognitive impairment, AUC: Area under the receiver operating characteristic curve, BAPL: Brain amyloid plaque load, FN: False negative, FP: False positive, MMSE: Mini mental state examination, naMCI: Non amnesic mild cognitive impairment, OD: Other dementia diagnosis, SCD: subjective cognitive decline, SUVR: Standardized uptake value ratio, TN: True negative, TP: True positive

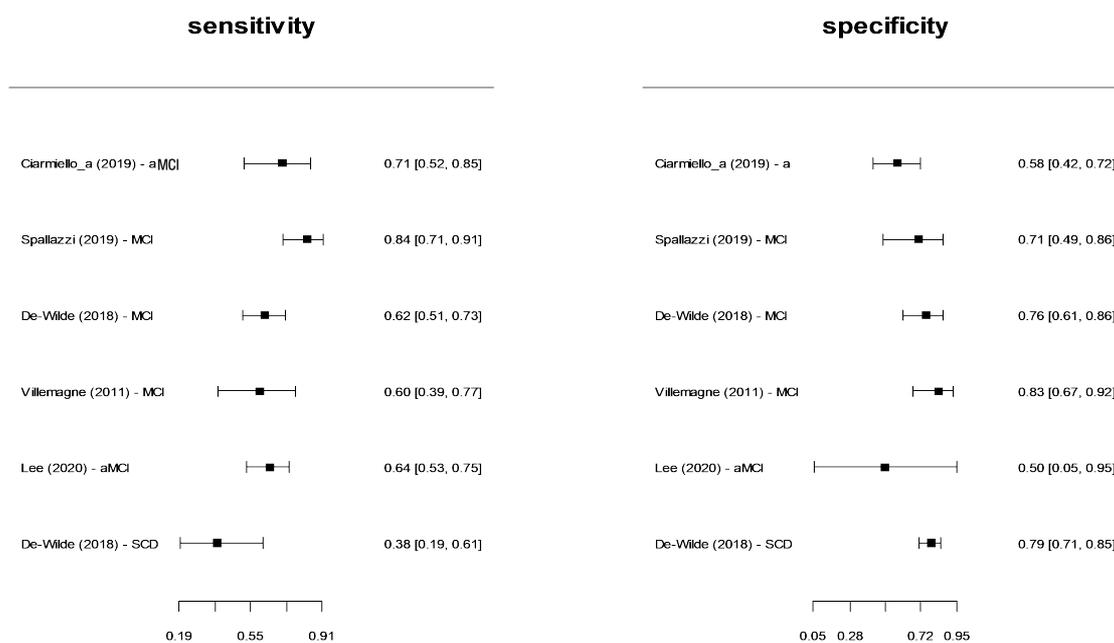


그림 3.8 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 인지장애 관련 진단 Coupled forest plots

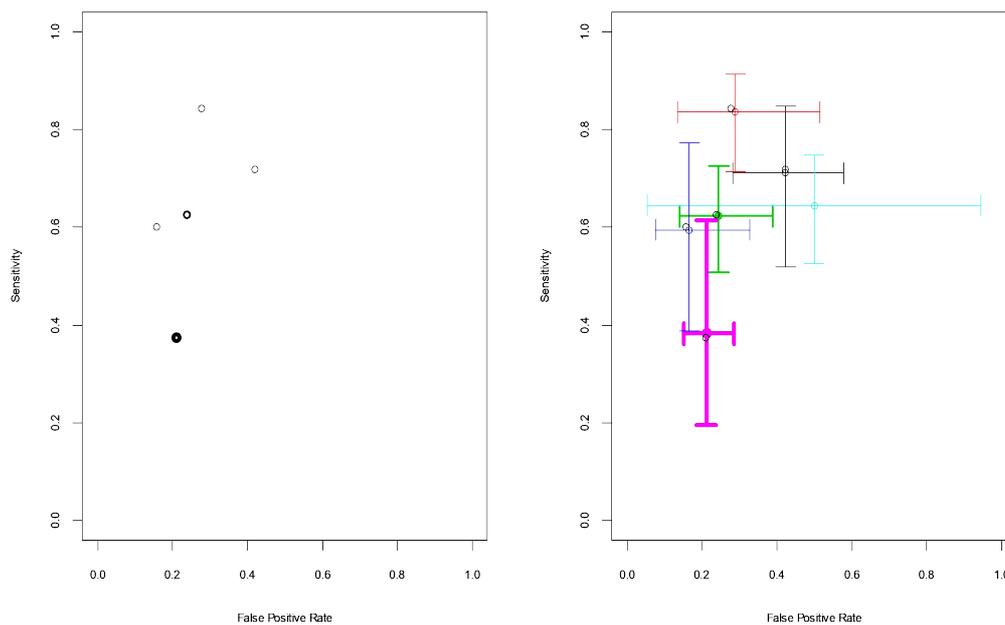


그림 3.9 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 인지장애 관련 진단 SROC

2.2.2 진단변화

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 후 진단의 변화에 대해 보고한 문헌은 3편이었다. 임상진단 MCI 환자에서 진단변화는 18.8%(베타아밀로이드 양성 10.4%, 베타아밀로이드 음성 36.4%)였고, AD 환자에서 진단변화는 11.1%(베타아밀로이드 양성 0%, 베타아밀로이드 음성 66.7%), 전두측두엽 치매 환자에서 진단변화는 28.6%(베타아밀로이드 양성 100%, 베타아밀로이드 음성 0%), 기타 치매 환자에서 진단변화는 10.0%(베타아밀로이드 양성 25.0%, 베타아밀로이드 음성 0%)였다. 치매 진단변화는 66.8%(베타아밀로이드 양성 57.6%, 베타아밀로이드 음성 83.6%)였다.

표 3.5 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 진단변화

1저자 (출판연도)	연구 대상자	판독기준		결과 지표	전체		베타아밀로이드 +		베타아밀로이드 -	
		방법	임계값 (양성)		n/N (명)	%	n/N (명)	%	n/N (명)	%
Spallazzi (2019)	인지장애의심	BAPL score	2~3	MCI 진단변화	13/69	18.8%	5/48	10.4%	8/22	36.4%
				AD 진단변화	2/18	11.1%	0/15	0.0%	2/3	66.7%
				FTD 진단변화	2/7	28.6%	2/2	100%	0/5	0.0%
				OD 진단변화	1/10	10.0%	1/4	25.0%	0/6	0.0%
Ceccaldi (2018)	치매의심환자	BAPL score	2~3	치매 진단변화	137/205	66.8%	76/132	57.6%	61/73	83.6%

1저자 (출판연도)	연구 대상자	판독기준		질환	지표	진단군		비진단군	
		방법	임계값 (양성)			mean	SD	mean	SD
De-Wilde (2018)	MCI, SCD	전문의 시각적 판단	-	치매	진단신뢰도 변화	10±15	9±14		
				MCI		13±18	17±16		
				SCD		12±17	6±13		

-: Not reported, AD: Alzheimer's dementia, BAPL: Brain amyloid plaque load, FTD: frontotemporal dementia, MCI: Mild cognitive impairment, OD: Other dementia diagnosis, SCD: subjective cognitive decline, SD: Standard deviation

2.2.3 의료결과에 영향

2.2.3.1 예측정확도

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 예측정확도를 보고한 문헌은 3편이었다.

1년 치매 예측 정확도의 민감도는 0.86, 특이도는 0.78, AUC는 0.81이었고, 2년 치매 예측 민감도는 0.90, 특이도는 0.76, AUC는 0.82이었고, 3년 치매 예측의 민감도 0.50, 특이도 0.85, AUC 0.68이었고, 4년 치매 예측 민감도 0.81, 특이도 0.84, AUC 0.82이었다.

표 3.6 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 치매 예측정확도

1저자 (출판연도)	연구 대상자	판독기준		결과 지표	참고표준 /비교	진단정확도								
		방법	임계값 (양성)			TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
Jardel (2021)	뇌척수액 에서 P- Tau가 증 가되어 있 는 환자	BAPL score	> 1	3년 치매	임상진단	6	2	6	11	0.50	0.85	0.75	0.65	0.68
Ciarmiello_b (2019)	aMCI	SUVR	>1.3	1년 치매	임상진단	12	5	2	18	0.86	0.78	0.71	0.90	0.81
				2년 치매 (SUVR 기준)	임상진단	18	6	2	19	0.90	0.76	0.75	0.90	0.82
Ong (2015)	MCI	SUVR	≥1.4	4년 치매 (SUVR 기준)	임상진단	21	3	5	16	0.81	0.84	0.88	0.76	0.82
				2년 치매 (시각적 판단기준)	임상진단	19	6	1	5	0.95	0.45	0.76	0.83	0.77

aMCI: Amnesic mild cognitive impairment, AUC: Area under the receiver operating characteristic curve, BAPL: Brain amyloid plaque load, FN: False negative, FP: False positive, SUVR: Standardized uptake value ratio, TN: True negative, TP: True positive

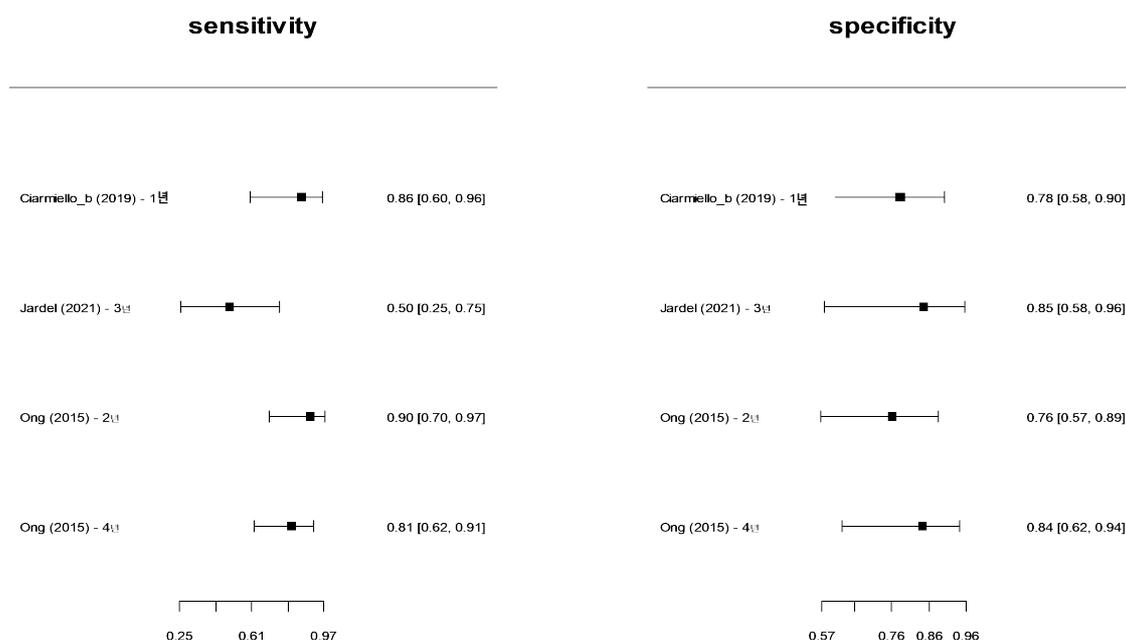


그림 3.10 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 치매 예측 진단 Coupled forest plots

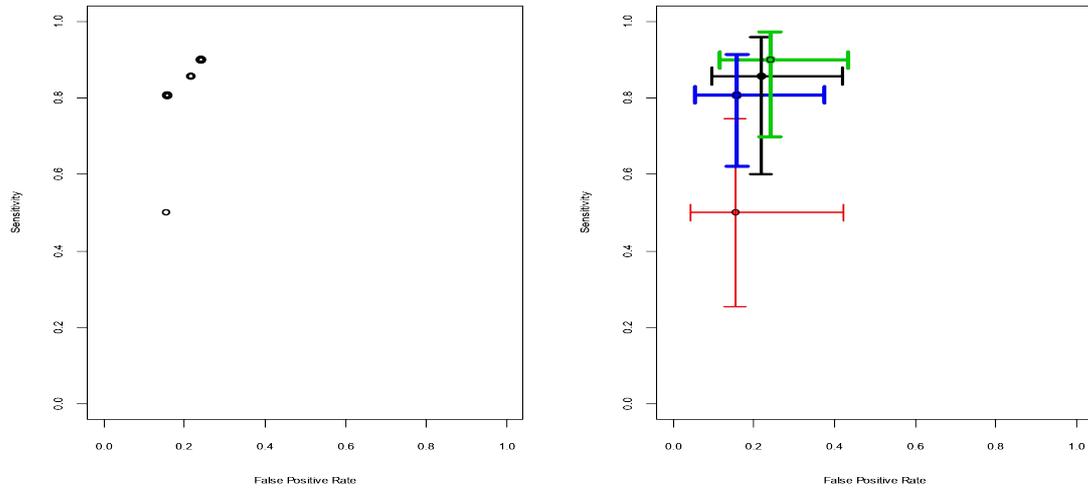


그림 3.11 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 치매 예측 진단 SROC

2.2.3.2 치료변화

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 후 치료변화에 대해 보고한 문헌은 2편이었다. 치매진단 환자의 30.3%, 66.8%에서 치료변화가 있었고, MCI 환자의 29.9%에서 치료변화, SCD 환자의 10.7%에서 치료변화가 있었다. 약물복용은 치매환자의 21.4%, MCI 환자의 22.2%, SCD 환자의 2.5%에서 추가되었다.

표 3.7 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 치료변화

1저자 (출판연도)	연구 대상자	판독기준		결과 지표	전체		진단군		비진단군	
		방법	임계값 (양성)		n/N (명)	%	n/N (명)	%	n/N (명)	%
De-Wilde (2018)	MCI, SCD	전문의 시각적 판단	-	치매 치료변화	71/234	30.3%	58/164	35.4%	13/70	18.6%
				MCI 치료변화	35/117	29.9%	25/72	34.7%	10/45	22.2%
				SCD 치료변화	17/159	10.7%	4/16	25.0%	13/143	9.1%
Ceccaldi (2018)	치매의심환자	BAPL score	2~3	치료변화	64/205	66.8%	-	-	-	-
De-Wilde (2018)	MCI, SCD	전문의 시각적 판단	-	치매 약물복용	50/234	21.4%	45/164	27.4%	5/70	7.1%
				MCI 약물복용	26/117	22.2%	21/72	29.2%	5/45	11.1%
				SCD 약물복용	4/159	2.5%	1/16	6.3%	3/143	2.1%
De-Wilde (2018)	MCI, SCD	전문의 시각적 판단	-	치매 부가검사	27/234	11.5%	19/164	11.6%	8/70	11.4%
				MCI 부가검사	9/117	7.7%	5/72	6.9%	4/45	8.9%
				SCD 부가검사	7/159	4.4%	2/16	12.5%	5/143	3.5%
De-Wilde (2018)	MCI, SCD	전문의 시각적 판단	-	치매 Care	4/234	1.7%	2/164	1.2%	2/70	2.9%
				MCI Care	5/117	4.3%	2/72	2.8%	3/45	6.7%
				SCD Care	8/159	5.0%	3/16	18.8%	5/143	3.5%

-: Not reported, BAPL: Brain amyloid plaque load, MCI: Mild cognitive impairment, SCD: subjective cognitive decline

2.2.3.3 비용-효과

비용-효과를 보고한 문헌(Guo 등, 2012) 1편이었고, 알츠하이머병 진단 프로세스에서 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사를 사용할 경우에 대한 경제성 결과를 제시하였다.

환자단위 시뮬레이션 Discrete event simulation (DES) 모델을 사용하였고, 1,000번을 반복하였다. 대상자는 치매전코호트(Predementia Cohort)와 치매코호트(Dementia Cohort) 두 그룹이었고, 중재군은 기존 알츠하이머병 진단프로세스에 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사를 추가한 것이었고, 비교군은 기존 알츠하이머병 진단 프로세스였다. 경제성 분석을 위한 가정은 다음과 같다.

- 환자는 초기 의사 방문 후 진단 정밀검사를 받음
- 방문한 모든 환자의 치매는 전치매(predementia diagnosis)가 확진된 것으로 가정함
- 플로르베타벤군에 배정된 환자는 PET 스캔을 시행하고, 양성 환자는 치매치료제 등 치매치료를 시작함(진단 정확도 값 적용함)
- 비교군도 치매 진단이 확정된 후 치매치료를 받을 수 있음
- 치매 치료를 받은 환자는 다음 단계로의 질병의 진행을 지연시킬 수 있음: 이 모델에서는 알츠하이머병 치매 전단계, 알츠하이머병 치매, 복합 알츠하이머병 치매에서만 치매 약물인 cholinesterase inhibitors, memantine이 효과가 있는 것으로 가정함

기본 분석결과, 치매전 코호트에서는 1인당 총 \$13,018 절감, 치매코호트에서는 총 \$11,389의 비용이 절감되었다. 한편, 민감도 분석 결과에서 우세 전략이 되기 위해서는 치매 확진시간이 단축되어야 하며, 현재보다 40% 이상 진단 시간을 앞당겨야 한다고 보고하였다.

표 3.8 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 비용-효과 결과

1저자 (출판연도)	분석	결과	
		치매전 코호트	치매 코호트
Guo (2012)	기본	<ul style="list-style-type: none"> • 평생 1인당 net discounted cost savings 기준: 직접 의료비용 \$12,374 절감, 간병비용 \$643 절감, 총 \$13,018 절감 	<ul style="list-style-type: none"> • 평생 1인당 net discounted cost savings 기준: 직접 의료비용 \$11,086 절감, 간병비용 \$303 절감, 총 \$11,389 절감
	일원민감도	<ul style="list-style-type: none"> • 치매 확진까지의 시간 단축이 없다면 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사를 사용하여 전구 알츠하이머병 환자를 선별하는 것보다 선별없이 모든 치매 환자를 치료하는 것이 우세한 전략이 될 수 있음 • 치료가 치매 전환을 25%에서 50%까지 줄일 수 있다고 가정할 때, F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 사용이 우세 전략이 되기 위해서는 진단 확인 시간을 40% 이상 줄여야 함 	<ul style="list-style-type: none"> • 치매전 코호트와 결과 유사함
	확률적 민감도	<ul style="list-style-type: none"> • 1,000번 반복시 치매 전단계 환자에서 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사를 사용했을 때 얻은 순 QALY는 0.08(-0.67~1.29), 평균 순 총 비용은 -\$3,059(범위 -\$101,109~\$93,610) • 임계값 \$50,000/QALY 적용시 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사는 1,000명의 58%에서 비용 효과적인 것으로 간주됨 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,000번 반복시 치매 전단계 환자에서 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사를 사용했을 때 얻은 순 QALY는 0.02(0.0006~0.09), 평균 순 총 비용은 -\$9,525 (범위 -\$44,210~\$1,117) • 임계값 \$50,000/QALY 적용시 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사는 1,000명의 98%에서 비용-효과적인 것으로 간주됨

QALY: Quality adjusted life year

IV

결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 최종 선택 문헌은 14편이었고, 안전성과 효과성 등 임상적 결과지표를 보고한 문헌은 13편(12개 연구)이었고, 비용-효과 결과를 보고한 문헌은 1편이었다. 대부분 문헌에서 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사는 참고표준인 임상 진단과 비교해 세부 진단 감별 및 인지장애 질환의 진단정확도를 확인하는 보조검사로 활용되었고, 대체가능성을 검토하기 위해 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사와 F-18 플루데옥시글루코스(Fluorodeoxyglucose, FDG) 뇌 PET 검사를 비교한 문헌은 1편이었다. 비돌립위험 평가결과, '환자 선택'과 관련된 비돌립위험 및 적용가능성에 대한 우려가 높은 연구는 주로 환자-대조군 연구였고, 그 외 '중재검사', '참고표준검사', '연구진행과 시점' 등은 비돌립위험이 낮았다.

1.1 안전성

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 안전성에 대해 보고한 문헌은 14편 중 3편이었고, 3편 모두 심각한 부작용은 발생하지 않았고, 일부에서 약물 투여경로와 관련된 주사 부위 이상반응이 발생하였으나 방사선 관련 과민반응과는 관련이 없었고, 대부분의 부작용은 경증에서 중등도였고, 연구기간동안 회복되었다.

1.2 효과성

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 알츠하이머병 치매(Alzheimer's dementia, AD) 관련 진단정확도는 6편에서 보고하였고, 민감도 0.67~0.97, 특이도 0.45~1.00, ROC 곡선의 아래 면적(Area under the receiver operating characteristic (ROC) curve, AUC)은 0.62~0.90이었다. 통합민감도 0.82 (95% 신뢰구간(Confidence interval, CI) 0.73~0.88), 통합특이도 0.89 (95% CI 0.69~0.96), 통합AUC 0.89 (95% CI 0.85~0.91)였다. 알츠하이머병 치매가 아닌 기타 치매, 전두측두엽 치매 등의 진단정확도는 3편에서 보고하였고, 민감도 0.15~1.00, 특이도 0.71~1.00, AUC 0.31~0.90이었고, 치매 종류의 구분없이 전체 치매에 대한 진단정확도 결과(3편), 민감도 0.67~0.78, 특이도 0.50~1.00, AUC 0.63~0.75였다. F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 기억성 경증인지장애(Amnestic mild cognitive impairment, aMCI)의 진단 결과를 보고한 문헌은 2편이었고, 민감도 0.65~0.72, 특이도 0.58, AUC 0.63이었다. MCI 진단정확도는 3편의 문헌에서 보고하였고, 민감도 0.60~0.84, 특이도 0.72~0.84, AUC 0.68~0.81이었다. 주관적 인지감퇴(Subjective cognitive decline, SCD) 진단에 대해 보고한 문헌은 1편으로 민감도 0.38, 특이도 0.79, AUC 0.75였다.

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 후 진단변화에 대해 보고한 문헌은 3편이었고, AD 환자에서 11.1%, 전두측두엽 치매 환자에서 28.6%, 기타 치매 환자에서 10.0%, MCI 환자에서 18.8%가 진단이 변경되었다.

F18 플로르베타벤 뇌 PET 검사의 예측정확도는 3편에서 보고하였고, 1년 치매 예측정확도는 민감도 0.86, 특이도 0.78, AUC 0.81이었고, 2년 치매 예측정확도는 민감도 0.90, 특이도 0.76, AUC 0.82였고, 3년 치매 예측정확도는 민감도 0.50, 특이도 0.85, AUC 0.68이었고, 4년 치매 예측정확도는 민감도 0.81, 특이도 0.84, AUC 0.82였다.

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 후 치매환자의 30.3%, 66.8%에서 치료변화가 있었고(2편), MCI 환자의 29.9%에서 치료변화, SCD 환자의 10.7%에서 치료변화가 있었다. 약물복용은 치매 환자의 21.4%, MCI 환자의 22.2%, SCD 환자의 2.5%에서 추가되었다.

경제성 평가 문헌에서는 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사를 기존 치매 진단과정에 추가했을 때 비용-효과를 분석하였고, 기본분석 결과, 치매 전 코호트는 1인당 총 \$13,018 절감, 치매 코호트는 총 \$11,389 비용절감을 기대할 수 있는 것으로 보고하였다. 민감도 분석에서는 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사가 우세 전략이 되기 위해서는 치매 확진까지의 시간을 40% 이상 앞당겨야 한다고 보고하였다.

2. 결론 및 제언

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 소위원회는 재평가 결과에 근거하여 다음과 같이 결론을 도출하였다.

F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사는 일부 환자에서 약물 투입경로 관련 이상반응이 발생하였으나 증상이 경미하였고, 모두 회복되었다. 효과성 지표인 진단정확도는 알츠하이머병 치매 관련 진단정확도는 0.62~0.90, 통합AUC 0.89, 비알츠하이머병 치매 진단정확도는 0.31~0.90, 경증인지장애는 0.68~0.81로 알츠하이머병 치매의 진단정확도가 가장 높았다. F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사를 통해 알츠하이머병 치매 환자의 11%, 경증인지장애 환자의 18%에서 진단이 변경되었다. 1년 치매 예측정확도 0.81, 2년 치매 예측정확도 0.82, 3년 치매 예측정확도 0.68, 4년 치매 예측정확도 0.82였다. 또한, F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사 결과가 양성인 경우 치료계획에 반영되거나 약물 복용이 증가하였다.

소위원회는 이를 종합하여 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사는 인지장애 및 치매 진단에서 보조검사로 주로 활용되며, 비교적 안전한 검사로 평가하였다. 알츠하이머병 치매 진단시 문헌간 이질성이 일부 존재했지만, 통합민감도 0.82, 통합특이도 0.89, 통합 AUC 0.89로 높은 진단정확도를 보이고, 치료계획 및 추적관찰 등을 고려할 때 효과적인 검사로 평가하였다. 소위원회는 알츠하이머병 외 다른 종류의 치매 및 인지장애 질환에서는 일부 연구들에서 높은 진단정확도를 보고하였으나, 결과가 일관되지 않아 개별 질환별로 결론을 내리기에는 임상근거가 부족하였다고 평가하였다.

또한, 소위원회는 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 및 F-18 플루트메타몰 뇌 PET 검사의 최적 사용을 위해서는 구체적인 적용 대상과 임상 적용 시기, 의료이용 경로, 비용-효과성 등에 대한 추가연구가 필요하다고 제언하였다.

2022년 제5차 의료기술재평가위원회(2022.5.13.)에서는 소위원회 검토 결과를 논의하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 F-18 플로르베타벤 뇌 PET 검사는 안전하고 알츠하이머병 치매 및 의심 환자에서 진단 및 예측의 보조검사로 효과적이라고 심의하였고, 알츠하이머병외 치매와 인지장애에 서는 근거가 불확실하여 결론 도출에 다양한 이견이 있음을 확인하였다. 또한, 검사비용이 100만원 이상의 고가인 점과 진단의 보조적 검사로 활용되고, 오·남용의 우려 등에 대한 의견이 있었다. 이러한 의견을 바탕으로 의료기술재평가위원회는 F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영 검사는 알츠하이머병 치매와 의심환자에서 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.



1. 강동우, 임현국. 알츠하이머병 환자의 뇌 영상 검사의 최신 지견과 임상 적용 방법. *신경정신의학*, 2018;57(1):12-22.
2. 대한신경정신의학회 편. *신경정신의학(3rd Edition)*. 2017.(주)아이엠이즈컴퍼니.
3. 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템. <https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug>
4. 오응석, 이애영. 경도인지장애. *대한신경과학회지*. 2016;34(3):167-75.
5. 이동영, 손보경. 새로운 알츠하이머병 임상진단기준: NIA-AA 진단가이드라인을 중심으로. *노인정신의학*. 2012;16(1):7-12.
6. 이선아, 임동규, 김지은, 허재혁. 도파민 영상과 뇌척수액 검사로 진단된 루이소체 치매 1 예. *임상노인의학회지*. 2016;17(1):42-5.
7. 이애영. 혈관성 인지장애의 최신치료. *Dementia and Neurocognitive Disorders*. 2005;4(2):63-7.
8. 이윤경, 정영철, 유재언, 임정미, 정경희, 김세진, et al. 치매 관련 통계 생산 및 관리 체계화 방안. 보건복지부; 2018.
9. 전병선, 박준혁. 전두측두엽 치매. *Korean Journal of Biological Psychiatry*. 2016;23(3):69-79.
10. 최성혜. 치매의 임상적 진단. *Journal of Korean Diabetes*. 2012;13(3):133-9.
11. 한국보건의료연구원 (신의료기술평가보고서) F-18 플로르베타벤 뇌 양전자방출단층촬영, 양전자방출단층촬영. 2015.
12. Cole EL, Stewart MN, Littich R, Hoareau R, Scott PJ. Radiosyntheses using fluorine-18: the art and science of late stage fluorination. *Current topics in medicinal chemistry*. 2014;14(7):875-900.
13. Ku BD, Kim SG, Lee J-Y, Park KH, Shin JH, Kim KK, et al. Clinical practice guideline for dementia by Clinical Research Center for Dementia of South Korea. *jkma*. 2011;54(8):861-75.
14. Manca C, Hopes L, Kearney-Schwartz A, Roch V, Karcher G, Baumann C, et al. Assessment of 18F-Florbetaben Amyloid PET Imaging in Patients with Suspected Alzheimer's Disease and Isolated Increase in Cerebrospinal Fluid Tau Proteins. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2019;68(3):1061-9.
15. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Flicker L, Bonfill Cosp X. 18F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;11(11):Cd012883.
16. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. *Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2018.; 2018
17. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*. 2001;58(12):1985-92.
18. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2004;10(1):9-28.

19. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings J, Masdeu J, Garcia J, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250-60.
20. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine*. 2004;256(3):240-6.
21. Yang JW, Kim JW, Kang WS, Lee SM, Kim YJ, Paik J-W. Melatonin for Treatment of Delirium in Hospitalized Patients: Retrospective Trial. *Korean Journal of Psychosomatic Medicine*. 2018;26(2):112-8.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영, F-18 플루트메타몰 뇌 양전자방출 단층촬영의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2021년 제10차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 10월 8일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2022년 제5차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2022년 4월 29일 ~ 2022년 5월 4일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 5월 13일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

F-18 플로르베타벤 뇌 양전자단층촬영, F-18 플루트메타몰 뇌 양전자방출 단층촬영 소위원회는 연구기획자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 7인(정신건강의학과 2인, 신경과 2인, 핵의학과 1인, 영상의학과 1인, 근거기반의학 1인)과 학회의 추천을 받아 선정된 전문의 1인(핵의학과), 총 8인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2021년 12월 13일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2022년 3월 4일
- 회의내용: 최종 선택 문헌 검토, 자료추출 양식 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2022년 4월 20일
- 회의내용: 평가결과 및 결론 논의, 보고서 검토

3. 문헌검색전략

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to December 22, 2021

(검색일: 2021. 12. 22.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Index test	1	florbetaben*.mp.	332
	2	neuraceq*.mp.	8
	3	(AV-1 or AV1).mp.	329
	4	(BAY94-9172 or BAY 94-9172 or BAY 949172).mp.	20
	5	or/1-4	665
	6	flutemetamol*.mp.	250
	7	vizamyl*.mp.	10
	8	(GE067 or GE-067).mp.	8
	9	(3-F-PIB or F-PIB or 3FPIB or FPIB).mp.	7
	10	or/6-9	256
I 종합	11	5 or 10	871

3.1.2 Embase 1974 to 2021 December 21

(검색일: 2021. 12. 22.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Index test	1	florbetaben*.mp.	1090
	2	neuraceq*.mp.	70
	3	(AV-1 or AV1).mp.	424
	4	(BAY94-9172 or BAY 94-9172 or BAY 949172).mp.	71
	5	or/1-4	1530
	6	flutemetamol*.mp.	840
	7	vizamyl*.mp.	75
	8	(GE067 or GE-067).mp.	40
	9	(3-F-PIB or F-PIB or 3FPIB or FPIB).mp.	11
	10	or/6-9	860
I 종합	11	5 or 10	2136

3.1.3 CENTRAL

(검색일: 2021. 12. 22.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
Index test	1	florbetaben:ti,ab,kw	31
	2	flutemetamol:ti,ab,kw	30
I 종합	3	#1 or #2	55

3.2 국내데이터 베이스

(검색일: 2021. 12. 22.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	((“florbetaben”[ALL])) OR (“flutemetamol”[ALL])	25	advanced search
	소계		25	
한국의학논문데이터베이스(KMbase)	1	([ALL=플로르베타벤] OR [ALL=플루트메타몰])	2	국내발표논문
	2	([ALL=florbetaben] OR [ALL=flutemetamol])	30	
	소계		32	
한국학술정보(KISS)	1	전체 = 플로르베타벤 OR 전체 = 플루트메타몰	0	전체 통합 검색 (학술지로 제한)
	2	전체 = florbetaben OR 전체 = flutemetamol	3	
	소계		3	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	플로르베타벤	1	상세검색 이용 국내학술지
	2	플루트메타몰	0	
	3	florbetaben	15	
	4	flutemetamol	4	
	소계		20	
한국과학기술정보연구원(SienceON)	1	전체=플로르베타벤	0	국내논문
	2	전체=플루트메타몰	0	
	3	전체=florbetaben	32	
	4	전체=flutemetamol	12	
	소계		44	

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

QUADAS-2

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

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

4.2 자료추출 양식

연번(Ref ID)																								
1저자(출판연도)*																								
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구수행국가: 연구설계: 																							
연구대상자	<ul style="list-style-type: none"> 연구대상자 <ul style="list-style-type: none"> - 질환: 선택배제 기준 <ul style="list-style-type: none"> - 환자수 및 특성 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>전체</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>대상자수</td> <td></td> </tr> <tr> <td>연령</td> <td></td> </tr> <tr> <td>성별, 남성</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MMSE</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> 		전체	대상자수		연령		성별, 남성		MMSE														
	전체																							
대상자수																								
연령																								
성별, 남성																								
MMSE																								
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> 중재검사법 <ul style="list-style-type: none"> - 기술명: - 사용장비: - 약물용량: - 시간: 영상분석방법 <ul style="list-style-type: none"> - - 판독기준 																							
중재검사 적용 단계	<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>기술의 대체</th> <th>선별검사</th> <th>보조 진단(감별)</th> <th>의료결과에 영향</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>확인</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		기술의 대체	선별검사	보조 진단(감별)	의료결과에 영향	확인																	
	기술의 대체	선별검사	보조 진단(감별)	의료결과에 영향																				
확인																								
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> 안전성 결과: 유효성 <ul style="list-style-type: none"> - 참고표준: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 진단 정확도 및 진단변화율 																							
연구결과-효과성	<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">AB PET 스캔전 진단</th> <th colspan="2">AB PET 스캔후 진단</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>ab+</th> <th>ab-</th> <th>ab+</th> <th>ab-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">치매 임상진단</td> <td>+</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			AB PET 스캔전 진단		AB PET 스캔후 진단				ab+	ab-	ab+	ab-	치매 임상진단	+					-				
		AB PET 스캔전 진단		AB PET 스캔후 진단																				
		ab+	ab-	ab+	ab-																			
치매 임상진단	+																							
	-																							
저자 결론	<ul style="list-style-type: none"> 치료관리 변화 : 																							
비고	<ul style="list-style-type: none"> 																							

* 제 1저자 기준

5. 최종선택문헌

1. Jardel A, Hopes L, Malaplate C, Roch V, Manca C, Jonveaux TR, et al. Prognostic Impact of 18-F-Florbetaben Amyloid PET Imaging in Patients with Isolated Increases in Cerebrospinal Fluid Phospho-Tau Biomarkers: A Longitudinal Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021;80(4):1389-94.
2. Lee SH, Lee JH, Byun MS, Yi D, Jung G, Park JE, et al. Comparison of amyloid positivity rate and accumulation pattern between amnesic and non-amnesic type mild cognitive impairment. *Psychiatry Investigation*. 2020;17(6):603-7.
3. Alongi P, Sardina DS, Coppola R, Scalisi S, Puglisi V, Arnone A, et al. 18F-Florbetaben PET/CT to Assess Alzheimer's Disease: A new Analysis Method for Regional Amyloid Quantification. *Journal of Neuroimaging*. 2019;29(3):383-93.
4. Ciarmiello A, Tartaglione A, Giovannini E, Riondato M, Giovacchini G, Ferrando O, et al. Amyloid burden identifies neuropsychological phenotypes at increased risk of progression to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2019;46(2):288-96.*
5. Ciarmiello A, Giovannini E, Riondato M, Giovacchini G, Duce V, Ferrando O, et al. Longitudinal cognitive decline in mild cognitive impairment subjects with early amyloid-beta neocortical deposition. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019;46(10):2090-8.*
6. Ferrari C, Caputo P, Pisani AR, Nappi AG, Branca A, Lavelli V, et al. Use of amyloid PET/CT with ¹⁸F-Florbetaben in the management of patients with Alzheimer's disease. *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2019;22(Supplement 2):142-52.
7. Spallazzi M, Barocco F, Michelini G, Morelli N, Scarlattei M, Baldari G, et al. The Incremental Diagnostic Value of [18 F]Florbetaben PET and the Pivotal Role of the Neuropsychological Assessment in Clinical Practice. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;67(4):1235-44.
8. De Wilde A, Van Der Flier WM, Pelkmans W, Bouwman F, Verwer J, Groot C, et al. Association of amyloid positron emission tomography with changes in diagnosis and patient treatment in an unselected memory clinic cohort: The ABIDE project. *JAMA Neurology*. 2018;75(9):1062-70.
9. Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, Krolak-Salmon P, Houzard C, Godefroy O, et al. Added value of 18F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(3):293-305.
10. Ong KT, Villemagne VL, Bahar-Fuchs A, Lamb F, Langdon N, Catafau A, et al. Abeta imaging with 18F-florbetaben in prodromal Alzheimer's disease: A prospective outcome study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2015;86(4):431-6.
11. Tiepolt S, Barthel H, Butzke D, Hesse S, Patt M, Gertz HJ, et al. Influence of scan duration on the accuracy of beta-amyloid PET with florbetaben in patients with Alzheimer's disease and healthy volunteers. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013;40(2):238-44.
12. Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, et al. Cerebral amyloid-beta PET with florbetaben (¹⁸F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: A multicentre phase 2 diagnostic study. *The Lancet Neurology*. 2011;10(5):424-35.
13. Villemagne VL, Ong K, Mulligan RS, Holl G, Pejoska S, Jones G, et al. Amyloid imaging with ¹⁸F-florbetaben in alzheimer disease and other dementias. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011;52(8):1210-7.
14. Guo S, Getsios D, Hernandez L, Cho K, Lawler E, Altincatal A, et al. Florbetaben PET in the early diagnosis of alzheimer's disease: A discrete event simulation to explore its potential value and key data gaps. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2012;(no pagination)(548157).

* 동일 연구

발행일 2022. 09. 30.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-92691-02-2