

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-22-001-39 (2023. 3.)



의료기술재평가보고서 2023

# SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)

## 의료기술재평가사업 총괄

---

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장  
신상진 한국보건의료연구원 재평가사업단 단장

## 연구진

---

### 담당연구원

김진희 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

### 부담당연구원

박은정 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구위원

## 주 의

---

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-22-001)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
<b>I. 서론 .....</b>	<b>1</b>
1. 평가배경 .....	1
1.1 평가대상 의료기술 개요 .....	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황 .....	4
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술 .....	7
1.4 관련 교과서 .....	10
1.5 국내외 임상진료지침 .....	10
1.6 체계적 문헌고찰 현황 .....	11
1.7 기존 의료기술평가 .....	14
1.8 일차문헌 .....	15
2. 평가목적 .....	15
<b>II. 평가방법 .....</b>	<b>16</b>
1. 체계적 문헌고찰 .....	16
1.1 개요 .....	16
1.2 핵심질문 .....	16
1.3 문헌검색 .....	17
1.4 문헌선정 .....	17
1.5 비뚤림위험 평가 .....	18
1.6 자료추출 .....	18
1.7 자료합성 .....	19
2. 권고등급 결정 .....	19
<b>III. 평가결과 .....</b>	<b>20</b>
1. 문헌선정 결과 .....	20
1.1 문헌선정 개요 .....	20
1.2 선택문헌 특성 .....	21
1.3 비뚤림위험 평가 .....	25
2. 평가결과 .....	27
2.1 안전성 .....	27
2.2 효과성 .....	28
2.3 경제성 .....	48

<b>IV. 결과요약 및 결론</b>	<b>55</b>
1. 평가결과 요약	55
1.1 안전성	55
1.2 효과성	55
1.3 경제성	57
2. 결론	57
<b>V. 참고문헌</b>	<b>59</b>
<b>VI. 부록</b>	<b>61</b>
1. 의료기술재평가위원회	61
2. 소위원회	62
3. 문헌검색현황	63
4. 비독립위험 평가 및 자료추출 양식	67
5. 최종선택문헌	71

## 표 차례

표 1.1 식품의약품안전처 등록된 소요장비 허가사항 현황	3
표 1.2 관련 보건복지부 고시 사항	4
표 1.3 건강보험요양급여비용 목록 등재 현황	4
표 1.4 건강보험요양급여비용 목록 상세내용	5
표 1.5 의료행위전문평가위원회 평가결과	5
표 1.6 임신중독증(고위험산모)의 국내 환자 수 및 요양급여비용총액	6
표 1.7 SFLT-1/PLGF[정밀면역검사](정량)의 국내 요양급여 사용현황	6
표 1.8 SFLT-1/PLGF[정밀면역검사](정량)의 의료기관 종별 사용현황	6
표 1.9 임신 중 합병된 고혈압의 분류	7
표 1.10 전자간증 임상적 진단 기준	8
표 1.11 현존하는 의료기술	10
표 1.12 임계치 기준(NICE, 2022): Roche(Elecsys immunoassay)-ECLIA	11
표 1.13 체계적 문헌고찰 요약	12
표 1.14 SFLT-1/PLGF[정밀면역검사](정량) 관련 의료기술평가	14
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용	16
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	17
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	17
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	18
표 2.5 QUADAS-2 평가항목	18
표 2.6 권고등급 체계	19
표 3.1 선택문헌의 특성	22
표 3.2 안전성 결과	27
표 3.3 전자간증 발생 예측 임계치 기준	28
표 3.4 전자간증 발생 예측	29
표 3.5 검사 후 1주 이내 전자간증 발생 예측 메타분석 결과	31
표 3.6 검사 후 1주 이내 전자간증 발생 예측	32
표 3.7 검사 후 4주 이내 전자간증 발생 예측 메타분석 결과	34
표 3.8 검사 후 4주 이내 전자간증 발생 예측	35
표 3.9 임신 34주 이전 발생하는 전자간증 발생 예측	37
표 3.10 기타 전자간증 발생 예측	38
표 3.11 전자간증 진단 임계치 기준	39
표 3.12 전자간증 진단정확도 결과	40
표 3.13 초기 전자간증(early PE) 진단정확성 결과	43
표 3.14 후기 전자간증(late PE) 진단정확성 결과	45
표 3.15 전자간증으로 인한 출산 예측	46
표 3.16 전자간증으로 인한 입원 예측	47
표 3.17 경제성 결과 보고 문헌 특성	48
표 3.18 경제성 관련 결과	49

## 그림 차례

---

그림 1.1 SFLT-1/PLGF 진단기준 .....	2
그림 1.2 SFLT-1/PLGF[정밀면역검사](정량)의 사용현황(2021년) .....	7
그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌 .....	20
그림 3.2 비뿔림위험 평가(요약) .....	25
그림 3.3 비뿔림위험 평가 .....	26
그림 3.4 검사 후 1주 이내 전자간증 발생 예측 숲 그림(forest plot) .....	33
그림 3.5 검사 후 1주 이내 전자간증 예측 SROC .....	33
그림 3.6 검사 후 4주 이내 전자간증 발생 예측 통합 숲 그림 .....	36
그림 3.7 검사 후 4주 이내 전자간증 발생 예측 SROC .....	36

# 요약문 (국문)

## 평가배경

SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)은 임신 20-34주 사이 전자간증이 의심되는 임신부를 대상으로 전자간증의 예측 및 진단을 위해 실시하는 검사이다.

해당 검사는 2016년 제5차 신의료기술평가위원회(2016.5.27.)에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 심의(보건복지부 고시 제2016-122호, 2016.7.5.)되었으며 2017년 선별급여(50%)로 등재되었다(보건복지부 고시 제2017-151호, 2017.9.1.). 본 기술은 선별급여 적용 후 적합성 평가주기(3년)이 도래하여 재평가를 통해 해당 의료기술의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 최신 근거를 제공하고자 내부모니터링을 통해 재평가 안전으로 발굴되었으며, 임상자문 및 의료기술재평가위원회의 우선순위 심의를 거쳐 재평가가 필요한 기술로 선정되었다. 2022년 제6차 의료기술재평가위원회(2022.6.10.)에서 평가계획서를 심의한 후 재평가를 수행하였다.

## 평가 목적 및 방법

SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)에 대한 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)에 대한 안전성 및 효과성 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 산부인과 2인, 진단검사의학과 2인, 근거기반의학 1인의 전문가 5인으로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 ‘SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)은 전자간증이 의심되는 20-34주 임신부를 대상으로 전자간증을 예측 및 진단하는 데 안전하고 효과적인 검사인가?’ 이다.

위 핵심질문을 토대로 국외 데이터베이스 3개(Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials) 및 국내 데이터베이스 5개(KoreaMed, 의학논문데이터베이스, 학술데이터베이스, 한국교육학술정보원, 과학기술정보통합서비스)을 이용하여 문헌을 검색하였다. 문헌 선정기준 및 배제기준 적용을 통한 문헌선택과 자료추출, 비뮌위험 평가는 모두 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였고, 의견 불일치가 있을 경우 논의하여 합의하였다. 문헌의 비뮌위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)을 사용하였다. 정량적 분석이 가능한 부분은 양적분석(메타분석)을 수행하였고, 불가능한 경우 질적 검토 방법을 적용하였다.

## 평가 결과

체계적 문헌고찰 결과 선택된 문헌은 총 38편(진단법평가연구 26편, 전향적 코호트연구 2편, 후향적 코호트 연구 2편, 경제성평가연구 8편)이었으며, 안전성 및 효과성 결과로 진단정확도, 질환과의 관련성을 보고하였다.

진단법 평가연구에 해당하는 문헌 29편에 대해 비틀림위험을 평가한 결과 참고표준검사와 환자 선택 적용성 우려 부분에서는 모든 문헌에서 '낮음'으로 평가하였고, 중재검사의 적용성 우려 부분에서는 문헌의 69%에서 '낮음', 31%에서 '불확실'로 평가하였다. 연구진행과 시점의 비틀림위험은 모든 문헌에서 '낮음'으로 평가하였고, 참고표준검사의 비틀림위험에 대해서는 중재검사에 결과 정보가 없이 참고표준검사 결과 해석을 하였는지 확실하지 않은 문헌 17.2%에서 '불확실'로, 나머지 82.8%에서는 '낮음'으로 평가하였다. 중재검사의 비틀림위험에 대해서는 임계치가 사전에 명시되었는지 확실하지 않은 문헌 20.7%에서 '불확실'로 평가하였고, 환자선택 비틀림위험에서는 연속적 표본 또는 무작위 표본이 확실하지 않아 '불확실'로 평가한 문헌이 전체 문헌의 51.7% 였다.

## 안전성

SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)의 안전성은 검사 관련 이상반응을 보고한 1편을 기준으로 평가하였고, 동 문헌에서 검사로 인한 이상반응이 발생하지 않았다고 보고하였다.

## 효과성

SFLT-1/PLGF [정밀면역검사](정량)의 효과성은 전자간증 발생 예측, 전자간증 진단정확성, 의료결과와의 관련성(출산 예측, 입원 예측)을 보고한 29편을 기준으로 평가하였다. 29편을 기준으로 평가하였다. 효과성 검토 시 전자간증 발생 예측과 전자간증 진단정확도는 NICE 가이드라인(2022)에서 제시한 임계치를 기준으로 하였으며, 합성이 가능할 경우 메타분석을 통한 통합값을 제시하였으며, 합성이 불가할 경우에는 진단정확도의 범위를 기술하였다.

### 1) 전자간증 예측

전자간증 예측을 보고한 18편의 문헌에서는 검사 후 발병시기 예측, 임신 주수를 기준으로 한 예측, 기간을 따로 명시하지 않은 전자간증 예측 결과를 구분하여 제시하였다.

검사 1주 이내 전자간증이 발생하지 않을 것을 예측한 결과는 11편에서 보고하였다. 이때 동 검사의 민감도 0.63~1.00, 특이도 0.63~0.85, 양성예측도 0.09~0.78, 음성예측도 0.80~1.00이었다. NICE 가이드라인에서 제시한 임계치 38을 기준으로 합성 가능한 6편을 메타분석 한 결과 통합 민감도 0.92 (95% CI 0.80-0.97,  $I^2=61.7%$ ), 통합 특이도 0.80 (95% CI 0.78-0.82,  $I^2=0.0%$ ), 통합 AUC 0.82 (95% CI 0.79-0.85) 였다.

검사 4주 이내 전자간증 발생 예측은 9편에서 보고하였다. 이때 동 검사의 민감도 0.5~1.00, 특이도 0.69~0.88, 양성예측도 0.18~0.59, 음성예측도 0.84~1.00 이었다. NICE 가이드라인에서 제시한 임계치 38을 기준으로 합성 가능한 4편을 메타분석 한 결과 통합 민감도 0.66 (95% CI 0.58-0.73,  $I^2=0.0\%$ ), 통합 특이도 0.84 (95% CI 0.82-0.86,  $I^2=0.0\%$ ), 통합 AUC 0.83 (95% CI 0.79-0.86) 였다.

임신 34주 이전 전자간증 발생예측을 보고한 3편에서 동 검사의 민감도는 0.35~1.00, 특이도 0.72~1.00, 양성예측도 0.50~0.83, 음성예측도 0.91~1.00 이었다.

전자간증 발생 예측 기간이나 임신주수를 제시하지 않고 전자간증 발생 예측 결과를 제시한 3편에서는 민감도는 0.59~0.92, 특이도 0.68~0.91, 양성예측도 0.32~0.63, 음성예측도 0.89~0.98 이었다. 또한 1편의 문헌에서는 임신 24주 임신부에서 SFLT-1/PLGF 수치가 17 이상일 때 전자간증 발생이 통계적으로 유의하게 증가했다고 보고하였다(OR 37.13 (95% CI 4.78-288.25),  $p=0.002$ ).

## 2) 전자간증 진단정확성

전자간증 진단정확성을 보고한 10편에서 임신 34주를 기준으로 34주 이전에 발생하는 초기 전자간증의 진단(early-onset)과 34주 이후에 발생하는 후기 전자간증 진단(late-onset)으로 구분하여 결과를 제시하였다.

10편에서 보고한 초기 전자간증 진단 시 동 검사의 민감도 0.34~1.00, 특이도 0.6~0.98, 양성예측도 0.22~0.98, 음성예측도 0.68~1.00 이었다. NICE 가이드라인에서 제시한 임계치 85를 기준으로 할 때 진단정확도(4편)는 민감도 0.5~0.91, 특이도 0.7~0.98, 양성예측도 0.5~0.98, 음성예측도 0.7~0.99이었다.

5편에서 보고한 후기 전자간증 진단 시 동 검사의 진단정확도는 민감도 0~0.84, 특이도 0.73~1.00, 양성예측도 0.34~1.00, 음성예측도 0.81~0.97이었고, NICE 가이드라인에서 제시한 임계치 110을 기준으로 한 문헌은 없었다.

## 3) 의료결과와의 관련성

동 검사와 의료결과와의 관련성은 출산 및 입원 예측으로 평가하였다. 4편에서 검사 임계치 38 혹은 85를 기준으로 전자간증 검사 후 1주 혹은 2주 이내 출산 예측결과를 보고하였다. 1편에서는 초기 전자간증 진단 환자 중 검사 후 1주 이내 출산 할 환자가 약 22.1%로 보고하였고 나머지 3편에서는 1주 이내 출산 예측 시 민감도 0.96, 특이도 0.71, 양성예측도 0.42, 음성예측도 0.99로 보고하였고, 2주 이내 출산예측은 민감도 0.58~0.86, 특이도 0.76~0.94, 양성예측도 0.41~0.86, 음성예측도 0.68~0.99로 보고하였다. 검사 후 2주 이내 입원발생을 예측한 1편의 문헌에서 보고한 검사 민감도 0.6, 특이도 0.84로 보고하였다.

20-34주 임신부를 대상으로 NICE 지침에서 제시한 임계치를 적용한 문헌들에서 보고한 검사 후 1주 및 4주 이내 전자간증 발생 예측 시 동 검사의 통합민감도 0.66~0.92, 통합 특이도 0.80~0.84, 통합 AUC 0.82~0.83이었으며, 동 검사의 음성예측도가 0.8~1.00으로 높은 수준으로 확인되어 소위원회에서는 동 검사가 전자간증 발생 여부를 예측하는데 유용한 검사로 판단하였다.

또한 NICE 지침에서 제시한 임계치를 적용한 문헌에서 임신 34주 이전 초기 전자간증 진단 시 동 검사의 민감도는 0.5~0.91, 특이도가 0.7~0.98로 확인되어, 소위원회에서는 초기 전자간증 진단 시 동 검사의 진단정확도가 높은 수준은 아니지만 임상적 소견과 함께 동 검사를 보조적 검사로 사용 시 전자간증 진단에 도움을 줄 수 있는 유용한 검사로 판단하였다. 임신 34주 이후 후기 전자간증 진단에서 NICE 지침의 임계치를 적용한 문헌이 없어 소위원회는 동 검사의 유용성을 평가한 근거가 충분하지 않다고 판단하였다.

## 경제성

SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)의 경제성은 8편의 문헌을 기준으로 평가하였다.

모두 국외에서 수행된 연구들로, 공통적으로 SFLT-1/PLGF 검사로 전자간증 고위험 산모들을 감별해 불필요한 입원을 줄여 의료자원의 이용 및 비용 감소효과를 보고하였다. 이는 전자간증과 관련하여 과잉진단 및 치료를 줄이고, 신생아의 위허을 예방 할 수 있다고 보았다.

이에 소위원회에서는 산모의 임상증상과 함께 동 검사 결과를 참고한 임상적 판단은 국내 임상상황에서도 전자간증으로 인한 불필요한 입원이나 진료횟수를 감소시켜 의료비용 절감효과를 기대할 수 있을 것이라고 판단하였다.

## 결론

소위원회에서는 SFLT-1/PLGF [정밀면역검사](정량)에 대해 현재 평가 결과 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

SFLT-1/PLGF [정밀면역검사](정량)은 임신 20-34주 전자간증 의심 임신부를 대상으로 전자간증을 예측 및 진단하는데 안전한 검사로 판단하였다.

NICE 지침(2022)의 임계치를 기준으로 임신 20-34주 산모의 1주 및 4주 이내 전자간증 발생 예측을 위한 동 검사의 통합 민감도 및 통합 특이도와 음성예측도가 높은 수준으로 단기간 내 전자간증 발생 예측(rule-out/in)에 유용한 검사로 판단하였다. 초기 전자간증 진단에 있어, 문헌에서 보고한 진단정확도가 높은 수준은 아니지만 동 검사가 임상적 소견과 함께 보조적 검사로 전자간증 진단에 도움을 줄 수 있는 유용한 검사로 판단하였다. 또한 경제성 문헌을 검토하였을 때 산모의 임상증상과 동 검사결과를 참고한 임상적 판단을 통해 불필요한 입원이나 진료횟수를 감소시켜 국내 임상상황에서

도 의료비용 절감을 기대할 수 있을 것이라는 의견을 제시하였다.

추가적으로 현재 동 기술 외에 잘 정립된 전자간증 예측검사가 없다는 점과 동 검사가 단기간 내 전자간증 미발생(rule-out)을 예측하여 산모의 불필요한 입원과 치료를 줄일 수 있고, 전자간증 발생이 예측되는 산모는 추적관찰을 통한 적절한 관리 및 조기치료를 위한 추가적인 정보를 제공함으로써 임상에서 전자간증을 예측하는 보완적 검사로서 도움이 된다는 의견이었다. 또한, 국내 35세 이상 고령 산모의 증가추세로, 산전 진찰에서 고위험 산모에 대한 전자간증 진단 및 관리를 위해 우리나라 산모에게 적합한 임계치 설정을 위한 임상연구가 필요하다고 제안하였다.

2023년 제3차 의료기술재평가위원회(2023.3.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 임신 20-34주 전자간증이 의심되는 임신부를 대상으로 전자간증 예측 및 진단하는데 SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)의 사용을 ‘권고함’으로 심의하였다(권고등급: 권고함).

## 주요어

전자간증, SFLT-1/PLGF, 안전성, 효과성

Pre-eclampsia, SFLT-1/PLGF, Safety, Effectiveness

# 알기 쉬운 의료기술재평가

**임신20-34주 임신부에서 SFLT-1/PLGF 검사는 전자간증을 예측하고 진단하는데 안전하고 효과적인가요?**

## 질환 및 의료기술

전자간증(자간전증, 임신중독증)은 가장 흔한 임신 합병증으로 전체 임신의 3-5%에 해당한다. 임신 20주 이상의 임신부에서 처음 진단된 고혈압과 단백뇨가 있으면서, 혈소판 감소, 간 기능 이상, 신부전, 폐부종 등의 증상이 동반되는 경우를 말한다. 임신 주수가 늘어날수록 산모와 태아의 상태가 악화되기 때문에 가장 근본적인 치료방법은 분만을 하는 것이다.

임신 20-34주의 임신부에서 전자간증이 의심되는 경우 SFLT-1/PLGF 검사를 통해 전자간증 발생을 예측하거나 진단할 수 있으며, 현재 건강보험기준으로 해당 검사는 선별급여 50%로 사용되고 있다.

## 의료기술의 안전성 · 효과성

전자간증 의심 임신부에서 SFLT-1/PLGF 검사가 안전하고 효과적인지 평가하기 위해 38편의 문헌을 검토하였다. 동 검사와 관련한 부작용 및 이상반응 발생을 보고한 연구들은 없었다.

임신 20-34주의 임신부를 대상으로 동 검사는 검사 후 1주 혹은 4주 이내 전자간증의 발생여부를 예측할 수 있는 유용한 검사이고, 전자간증 진단 시에 전문가의 임상적 소견과 함께 보조적인 검사로 사용될 수 있는 검사였다.

## 결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 임신 20-34주 전자간증이 의심되는 임신부를 대상으로 전자간증 예측 및 진단하는데 'SFLT-1/PLGF'의 사용을 "권고함"으로 결정하였다.

## 1. 평가배경

‘SFLT-1/PLGF [정밀면역검사(정량)]은 전자간증(임신중독증, Pre-eclampsia)이 의심되는 임신부의 전자간증 예측 및 진단을 위한 검사로 2016년 신의료기술로 평가된 후 2017년 선별급여(50%)로 등재된 기술이다(보건복지부 고시 제2017-151호, 2017.9.1.). 당시 동 검사가 기존 산전 진찰에 비해 전자간증 고위험 산모의 진단 및 모니터링 등과 관련하여 추가적인 정보를 제공하는 점, 35세 이상 고령 산모가 증가하고 있는 사회적 요구도 등을 고려하여 선별급여 대상으로 결정한 바 있다.

선별급여 등재 이후 동 검사와 관련하여 축적된 임상적 근거를 확인할 필요성 및 선별급여 적합성 평가 주기(3년)를 고려하여 내부모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴되었다. 대상선별을 위한 임상자문회의에서 재평가가 필요한 안전으로 판단되었으며, 2022년 6차(2022.6.10.) 의료기술재평가위원회 우선순위 심의를 통해 재평가 대상기술로 선정되었다.

SFLT-1/PLGF [정밀면역검사(정량)]에 대한 체계적 문헌고찰을 통해 전문적·심층적 검토를 통해 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고 정책적 의사결정을 지원하기 위한 근거제공을 위해 재평가를 수행하였다.

### 1.1 평가대상 의료기술 개요

#### 1.1.1 SFLT-1 및 PLGF

SFLT-1(Soluble Fms-Like Tyrosine kinase-1)은 혈관내피성장인자(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)와 태반성장인자(Placental Growth Factor, PLGF)의 수용체인 Flt-1의 일종의 변이형 물질이다. 주로 태반에서 형성되어 VEGF에 대한 길항작용으로 혈관생성을 억제하고, 혈관내피세포의 활성화에 관여한다. 반면, PLGF는 주로 태반 영양막세포에서 생산되며 세포 증식과 이동, 혈관생성에 중요한 역할을 한다. 즉, PLGF는 FLT-1에 결합하여 비응고성 혈관형성(Non-branching angiogenesis)을 향상시키므로, PLGF 농도가 저하되면 태반 발달 장애가 발생한다(대한산부인과학회, 2015).

SFLT-1/PLGF 는 두 가지 물질을 정량적으로 검사하여 그 비율(ratio)을 통해 전자간증의 위험도를 평가하는 검사로, 전자간증 환자에서는 SFLT-1의 수치가 산모 혈청에서 서서히 증가하게 되며, PLGF의 수치는 낮아지는 특징을 사용한 것이다. SFLT-1/PLGF는 혈압과 단백뇨를 측정만으로는 전자간증의 중증도를 살피기에는 부족한 지표로 산모와 태아의 사망률에 영향을 줄 수 있다. SFLT-1/PLGF는

전자간증의 진단을 보조하는 검사로 권장되며, 임상 판단 및 기타 진단 검사와 사용해야 한다(Zeisler et al., 2016).

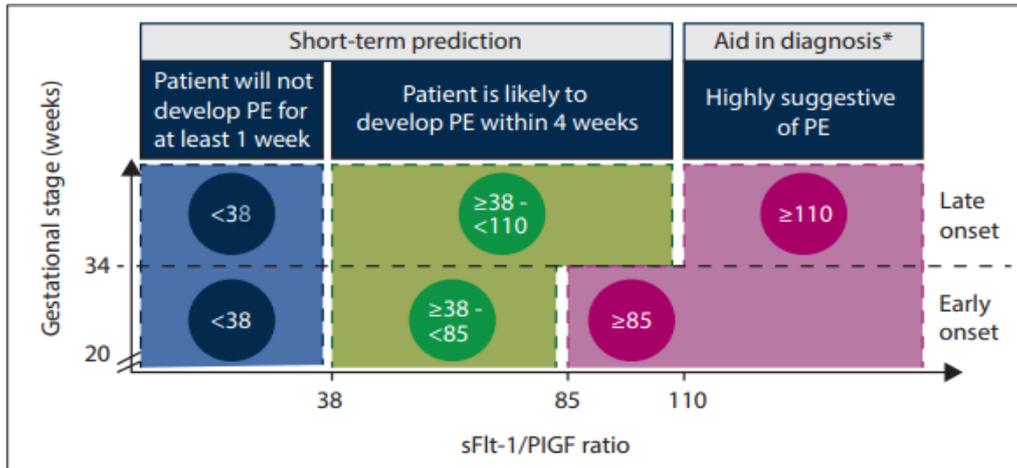


그림 1.1 SFLT-1/PLGF 진단기준

SFLT-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; PLGF, Placental growth factor; PE, Pre-eclampsia  
출처: Matjila(2018)

### 1.1.2 적응증 및 시술방법

현재 건강보험 급여기준에서는 임신 20~34주의 전자간증이 의심되는 임산부 중, 아래 6가지 중 하나 이상의 조건을 만족하는 환자에게 선별급여(50%)를 적용하고 있다.

- i) 전자간증 과거력 또는 가족력이 있는 경우
- ii) 고혈압
- iii) 단백뇨 검출(dipstick 결과 1+ 이상 또는 24시간 요단백 검사 결과 300mg/L 이상)
- iv) 다태임신
- v) 태아성장지연
- vi) 간기능 검사 결과 간효소 증가

SFLT-1/PLGF는 채혈을 통해 이뤄지는 검사로, 환자의 검체를 시약과 혼합 후 검사 장비에 주입하고, 전기화학발광면역분석법 원리에 의해 혈청 내 SFLT-1와 PLGF 농도를 개별적으로 정량 측정하여 그 비율을 검사하는 방법이다. 검사순서는 다음과 같다.

- ① 1차 배양 : 검체(50 $\mu$ l)와 비오틴화 된 단클론 PLGF 특이 항체(biotinylated monoclonal PLGF specific antibody), 루테늄복합체(ruthenium complex)로 표지된 단클론 PLGF 특이 항체가 반응하여

샌드위치 복합체를 형성한다.

② 2차 배양 : 스트렙타비딘이 코팅된 미세입자(streptavidin-coated microparticles)를 첨가하면, 이 복합체는 비오틴과 스트렙타비딘의 상호작용을 통해 고체상(solid phase)에 결합하게 된다. 반응 혼합물은 measuring cell에 흡입되고 미세입자는 자력에 의해 전극 표면에 달라붙는다.

③ 달라붙지 않은 물질은 ProCell/ProCell M으로 제거된다. 이후 전극에 전압을 가하면 화학 발광성 방출이 유도되며, 이를 광증폭기(photomultiplier)로 측정한다.

④ 시약 바코드에 제공되는 마스터 곡선(master curve)을 기반으로 하여 2-point calibration (2점 보정)을 통해 장비마다 특이적으로 보정 곡선(calibration curve)이 생성된다. 검사의 결과값은 이 보정곡선을 통해 결정된다.

### 1.1.3 식품의약품안전처 허가현황

현재 식품의약품안전처에 '선천성기형아검사시약(IVD Reagents for congenital anomaly screening), 분류번호 J08050.01(3)'으로 등록된 총 42건 중 건강보험급여 행위정의에 명시된 전기화학발광면역측정법(ECLIA)에 해당하는 제품은 아래 2건으로 확인되었다.

표 1.1 식품의약품안전처 등록된 소요장비 허가사항 현황(2022.5.12.)

<b>제품명</b>	Elecsys SFLT-1	Elecsys PLGF
<b>분류번호</b>	J08050.01(3)	J08050.01(3)
<b>품목분류명</b>	선천성기형아검사시약	선천성기형아검사시약
<b>제조사</b>	한국로슈진단(주)	한국로슈진단(주)
<b>품목허가번호</b>	체외 수허14-2787호	체외 수허 14-2788호
<b>품목허가일자</b>	2014.10.8.	2014.10.8.
<b>사용목적</b>	사람의 혈청에서 soluble fms-like tyrosine kinase-1 (SFLT-1)을 전기화학발광면역측정법(Electro Chemi Luminescence Immuno Assay: ECLIA)으로 정량하는 체외진단분석기용 시약임. Roche의 'PLGF, 05144671190 제품'과 함께 사용할 경우, SFLT-1/PLGF ratio를 이용하여 전자간증(Preeclampsia)을 진단하는데 도움을 줄 수 있음	사람의 혈청에서 PLGF(placental growth factor)을 전기화학발광면역측정법(Electro Chemi Luminescence Immuno Assay: ECLIA)으로 정량하는 체외진단의료기기임. Roche의 'Elecsys SFLT-1 제품'과 함께 사용할 경우, SFLT-1/PLGFratio를 이용하여 전자간증(Preeclampsia)을 진단하는데 도움을 줄 수 있음

출처: 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구

## 1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

### 1.2.1 국내 보험등재 현황

현재 SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)은 선별급여(50%)로 적용되고 있으며, 이와 관련한 현행 수가 및 기준에 대한 상세한 내용은 다음과 같다.

표 1.2 관련 보건복지부 고시 사항

관련근거	제목	행위명	시행일
보건복지부 고시 제2017-145호 (2017.8.23.)	「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 고시 일부개정	SFLT-1/PLGF 정량검사[정밀면역검사] (선별급여 50%적용)	2017.9.1.
보건복지부 고시 제2017-151호 (2017.8.25.)	「건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여상대가치점수」 일부개정	SFLT-1/PLGF 정량검사[정밀면역검사] SFLT-1/PLGF quantitative test[High quality immunoassay] (항목 신설)	2017.9.1.

표 1.3 건강보험요양급여비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분 류	점 수
		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침 제2장 검사료 제1절 검체검사료 [임신관련검사]	
누-574	D5740	SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량) 주: 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용	997.62

출처: 건강보험요양급여비용(2022.2)

표 1.4 건강보험요양급여비용 목록 상세내용

<b>보험분류번호</b>	누-574	<b>보험EDI코드</b>	D5740	<b>급여여부</b>	선별급여(50%)
				<b>적용일자</b>	2017.09.01.
				<b>상대가치점수</b>	997.62점
<b>관련근거</b>	보건복지부 고시 제2017-151호(2017.08.25.)				
<b>행위명(한글)</b>	SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)				
<b>행위명(영문)</b>	Soluble fms-like Tyrosine Kinase 1(SFLT-1)/Placental Growth Factor(PLGF) quantitative test [High quality immunoassay]				
<b>정의 및 적응증</b>	<b>&lt;실시목적&gt;</b> 전자간증의 예측 및 진단				
	<b>&lt;대상&gt;</b> 임신 20~34주 사이의 전자간증이 의심되는 임신부 중, i) 전자간증 과거력 또는 가족력이 있거나, ii) 고혈압인 경우, iii) 단백질이 검출된 경우(dipstick 결과 1+ 이상 또는 24시간 요단백 검사 결과 300 mg/L 이상), iv) 다태임신인 경우, v) 태아성장지연의 경우, vi) 간기능 검사 결과 간효소 증가를 보이는 경우 중 하나 이상의 조건을 만족하는 경우				
<b>실시방법</b>	환자의 검체를 시약과 혼합 후 검사 장비에 주입하고, 전기화학발광면역분석법 원리에 의해 혈청 내 SFLT-1와 P:GF 농도를 개별적으로 정량 측정하여 SFLT-1/PLGF ratio를 검사하는 방법 ※ 구체적 검사법: ECLIA(Electrochemiluminescence immunoassay), 정량				

출처: 건강보험요양급여비용목록(2022.2)

2017년 제5차 의료행위전문평가위원회(2017.6.19.)에서는 SFLT-1/PLGF 정량검사[정밀면역검사]에 대해 다음과 같이 평가한 바 있다.

표 1.5 의료행위전문평가위원회 평가결과

- SFLT-1/PLGF 정량검사[정밀면역검사]는 신의료기술 안전성·유효성 평가에서 임신 20~34주 사이의 전자간증이 의심되는 임신부에서 전자간증 예측 및 진단의 정확성이 수용가능한 수준의 검사로 평가되어, 임상적 증상과 함께 전자간증을 진단함에 있어 보완적인 검사로서
- 관련 학회의견 등을 참고할 때 기존 산전 진찰에 비해 전자간증 고위험 산모의 적절한 관리(진단, 모니터링 등)와 관련하여 추가적인 정보제공에 도움이 되는 점, 35세 이상 고령 산모의 증가로 사회적 요구도가 있는 점, 임상적으로 도입 초기로 임상적 자료 축적이 필요한 점 등을 감안하여 선별급여 대상으로 함
- 선별급여 본인부담률은 급여평가위원회 심의결과로 50%로 산정하며, 상대가치점수는 관련 학회의견 및 신청기관 제출자료 등을 반영하여 997.62점으로 함

※ 보건복지부 고시 제2017-151호(2017.9.1.시행)

### 1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

미국 행위분류코드(current procedural terminology, CPT) 및 일본 후생성 진료보수 산정코드에는 해당 검사내용이 확인되지 않았다.

### 1.2.3 국내 환자수 및 의료기술 이용현황

국내 전자간증(임신중독증) 환자 수는 국민관심질병통계 ‘임신중독증-고위험산모’로 조회했을 때 2017년 9,873명에서 2021년 14,074명으로 증가하는 추세다.

표 1.6 임신중독증(고위험산모)의 국내 환자 수 및 요양급여비용총액

(단위: 명, 회, 천원)

구분	2017년	2018년	2019년	2020년	2021년
환자 수	9,873	10,421	11,977	13,757	14,074
청구건 수	20,198	20,015	21,842	24,749	25,16
요양급여비용총액	9,806,620	11,110,300	12,360,806	13,739,958	14,834,345

\*국민관심질병통계: 임신중독증-고위험산모

\*산출기준질병코드: 한국표준질병·사인분류 소분류 O10~O16(임신, 출산 및 산후기의 부종, 단백뇨 및 고혈압성 장애)

출처: 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템(opendata.hira.or.kr)

2023년 SFLT-1/PLGF [정밀면역검사](정량)의 검사가격은 의원급 기준 89,990원, 병원급 기준 78,210원 이며, 2017년 선별급여 등재 이후 2021년까지 동 검사를 수행한 환자 수와 청구건 수, 요양급여비용총액은 약 3배 증가하였다.

표 1.7 SFLT-1/PLGF[정밀면역검사](정량)의 국내 요양급여 사용현황

(단위: 명, 회, 천원)

구분	2018년	2019년	2020년	2021년
환자 수	1,108	2,204	2,701	3,397
총 사용량	1,294	2,662	3,350	4,199
요양급여비용총액	110,071	229,167	296,693	380,453

출처: 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템(opendata.hira.or.kr)

표 1.8 SFLT-1/PLGF[정밀면역검사](정량)의 의료기관 종별 사용현황

(단위: 명, 회, 천원)

구분	2018년			2019년			2020년			2021년		
	환자 수	총 사용량	진료 금액	환자 수	총 사용량	진료 금액	환자 수	총 사용량	진료 금액	환자 수	총 사용량	진료 금액
상급종합병원	234	283	24,506	663	822	72,232	901	1,160	105,337	1,238	1,586	146,657
종합병원	233	282	24,564	265	302	26,168	352	431	38,163	681	831	75,181
병원급	365	411	33,713	725	868	73,506	766	925	80,454	784	930	82,591
의원급	280	318	27,288	572	670	57,262	719	834	72,689	734	851	76,024

출처: 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템(opendata.hira.or.kr)

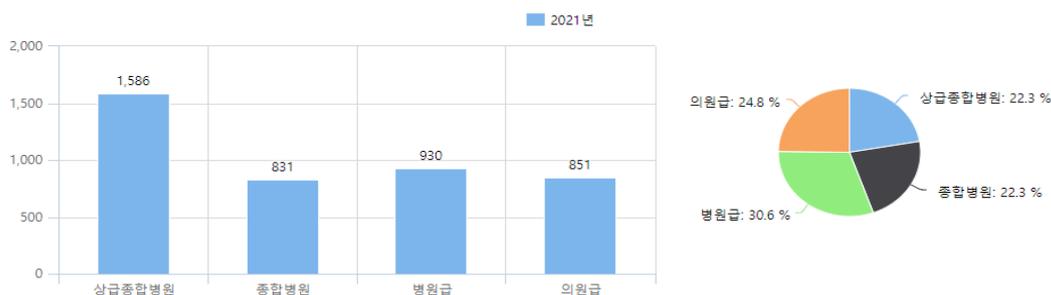


그림 1.2 SFLT-1/PLGF(정밀면역검사(정량)의 사용현황(2021년)

### 1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

전자간증은 임신 20주 이후 처음으로 고혈압( $\geq 140/90$  mmHg)이 있으면서, 의미 있는 단백뇨를 보이는 경우를 말한다(대한산부인과학회, 2015). 의미 있는 단백뇨는 24시간 단백뇨 양이 300 mg 이상이거나 무작위 소변 스틱검사(random urine stick)검사에서 지속해서 1+ 이상으로 나오는 경우 또는 소변 단백질/크레아틴 비율(protein/creatinine ratio)이 0.3 이상인 경우를 말한다.

고혈압은 수축기 혈압 140 mmHg 이상 또는 확장기 혈압 90 mmHg 이상으로 정의되며, 임신 중 고혈압은 발생시기 및 양상에 따라 4개 군으로 세분된다. 2000년부터 미국에서는 Working Group of the National High Blood Pressure Education Program이 정의한 용어를 사용해 임신 중 고혈압을 분류하였다. 2013년 미국산부인과학회(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)에서는 임신 중 고혈압 정의와 임상진료지침을 개정하였다(구유진, 2016).

표 1.9 임신 중 합병된 고혈압의 분류

질환분류	증상
만성 고혈압 (chronic hypertension)	임신 20주 이전 발생한 고혈압, 출산 후 3개월 이내 혈압이 정상화되지 않는 경우
임신성 고혈압 (pregnancy-induced hypertension)	혈압이 정상이었던 여성이 임신 20주 이후 처음으로 발생한 고혈압을 진단받은 경우. 출산 후 3개월 이내 혈압이 정상화되는 경우
전자간증 (pre-eclampsia)	임신 20주 이후 처음으로 진단된 고혈압, 단백뇨 또는 혈소판 감소, 간기능이상, 신부전, 폐부종, 신경종말기관 부전이 동반된 경우
자간증(eclampsia)	전자간증이 있는 여성에서 다른 원인 없이 경련이 발생한 경우
가중합병전자간증 (pre-eclampsia superimposed on chronic hypertension)	만성 고혈압이 있는 산모에서 임신 20주 이후 단백뇨 또는 종말기관부전이 새롭게 발생한 경우

출처: 구유진(2016), 미국산부인과학회(2013)

미국산부인과학회(2013)의 전자간증 진단 기준은 심한 고혈압이 있으면서(수축기  $\geq 160$  mmHg 혹은 이완기  $\geq 110$  mmHg), 다음 5가지임상증상이 발견된다면 단백뇨가 발견되지 않더라도 심한 전자간증을 진단할 수 있다고 보고하였다. i) 혈소판 감소증( $\leq 100,000/uL$ ), ii) 간 기능 저하(정상의 두 배 이상 간

수치 상승), 달리 설명되지 않는 진통제에 반응하지 않은 심한 명치부위 또는 우상복부 통증이 지속되는 경우, iii) 신기능의 악화(혈청 creatinine >1.1 mg/dL 또는 기존 creatinine 수치의 두 배 이상 상승), iv) 폐부종, v) 새롭게 발생한 뇌 또는 시각장애 소견을 보이는 경우이다.

### 1.3.1 전자간증의 병태생리

전자간증 원인은 명확히 밝혀지지 않았으나, 두 가지 단계의 원인으로 생각되고 있다. 첫째는 정상 임신에서 보이는 나선 동맥의 태반 내 착상과 구조 변화가 일어나지 않아서 비정상적인 태반 형성이 일어나게 되는 것이고, 두 번째는 전반적인 산모의 혈관 내피의 기능 부전으로 인한 혈관 수축과 단백질 소실로 인한 혈장량의 부족으로 태반 이외 장기로의 혈류 공급이 부족하게 되어 간, 심장, 혈액 세포 등의 전신질환으로 이행하게 되는 과정이다(김지영 외, 2013).

미국산부인과학회(ACOG, 2020)에서 발표한 전자간증 위험요소는 출산한 적이 없거나, 다태아 임신, 전자간증을 이미 겪은 산모, 만성 고혈압, 임신성 당뇨병, 혈전성향증(Thrombophilia), 전신성 홍반성 루푸스, 임신 전 BMI(체질량지수, Body mass index) 30 이상, 항인지질항체증후군, 산모 연령 35세 이상, 신장병, 폐색성 수면 무호흡증 등이 있다.

전자간증 증상은 초기에는 단순히 혈압이 오르는 것으로 나타나지만 정기검사에서 혈압상승 소견 외에 별다른 증상이 없는 경우가 많다. 하지만 전자간증이 진행수록 단백뇨 등 증상이 나타나며, 합병증으로 조산, 태반조기박리, HELLP 증후군(Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets Syndrome), 경련, 기타 장기손상, 심혈관 증상 등이 나타날 수 있다(Lambert et al., 2018).

표 1.10 전자간증 임상적 진단 기준

<b>혈압</b>	- 안정된 상태에서 4시간 간격으로 2번 혈압을 잴 때, 수축기 혈압(SBP) ≥ 160 mmHg 혹은 - 확장기 혈압(DBP) ≥ 110 mmHg일 때
<b>단백뇨</b>	- 24시간 요 검사에서 300mg 이상의 단백뇨 혹은 - 단백질/크레아티닌(creatinine) 비율 0.3 이상 - 요 덩스틱(dipstick) 결과가 1+ 일때
단백뇨가 없어도, 새롭게 발생한 고혈압과 아래 증상들이 새롭게 발생할 때	
<b>혈소판감소</b>	혈소판 수 < 100,000/μL
<b>신장</b>	혈청 크레아티닌 농도 1.1mg/dL 이상 또는 다른 신장질환이 없는 상태에서 혈청 크레아티닌 농도가 2배 이상인 경우
<b>간기능 저하</b>	간 효소의 혈중농도가 2배 이상 상승
<b>폐 부종</b>	
<b>뇌 장애 혹은 시각 장애</b>	

출처: Rana(2019)

### 1.3.2 역학

전자간증은 전 세계적으로 가장 흔한 임신의 합병증으로 전체 임신의 3-5%에 해당하고, 보다 심한 단계인 중증 전자간증은 전체 임신의 0.6-1.2%에서 발생한다(김도현, 2015). 전자간증은 이환율과 사망률이 높은 질환으로 매년 전 세계적으로 산모 약 7만 명과 태아 50만 명을 사망에 이르게 하고, 미국에서는 산모의 사망, 심각한 산모 이환율, 중환자실 입원, 제왕절개, 조산의 주요 원인이다 (Rana et al., 2019).

### 1.3.3 전자간증 치료

전자간증의 관리에는 임신 전 상담, 산전 혈압 관리 및 모니터링, 고위험 여성을 대상으로 한 산전 아스피린 치료, 임신 34주 이전 산모들을 대상으로 한 betamethasone 처방, 황산마그네슘 주사, 산후 혈압관리 등이 포함되어 있다. 전자간증의 근본적인 치료방법은 적시에 태아를 출산하는 것이다(Rana et al., 2019).

만삭에 가까운 임신 중 고혈압 산모에서는 유도 분만으로 산모와 태아에 최소한의 손상을 주면서 임신을 종결 시켜 태아의 생존과, 산모의 건강을 회복할하는데 도움을 주고자 한다. 하지만 이른 주수의 임신 중 고혈압 인 경우 고혈압의 정도, 전자간증의 여부 및 중증도, 임신 주수 등을 고려하여 치료방향을 결정해야한다. 중증의 전자간증은 임신 주수가 늘어날수록 산모 및 태아의 상태가 점차 악화되기 때문에 임신 34주가 넘는 경우 분만을 고려하게 된다. 임신 34주가 넘지 않더라도 지속되는 산모의 두통, 시력장애, 상복부통증, 다발성 장기의 기능부전, 제대동맥 혈류이상이나 양수감소증을 동반한 심한 태아 성장지연, 태반 조기박리, 태아 심박이상 등이 있을 경우 즉각적인 분만을 고려해야 한다(대한산부인과학회, 2021).

### 1.3.4 현존하는 의료기술

전자간증 진단은 혈압측정과 소변을 통한 단백뇨 검사가 시행되며 이는 참고검사(gold standard)로 쓰인다. 임신 20주 이후 측정된 혈압이 최소 두 번 이상 140/90 mmHg 이상으로 상승한 경우, 하루 단백뇨 배설이 300 mg을 넘지 않으나 일반소변검사에서 단백뇨가 양성소견일 경우 24시간 소변검사를 통해 단백뇨 양을 측정하여 전자간증을 진단할 수 있다. 하지만 24시간 단백뇨 검사의 경우 검사시간이 오래 걸리고 불편하며, 때때로 충분한 단백뇨를 수집할 수 없다는 단점이 있다(한국보건의료연구원, 2016). 전자간증을 예측할 수 있는 믿을만하고 유효하며 경제적인 선별검사는 아직까지 없다(대한산부인과학회, 2021).

표 1.11 현존하는 의료기술

분류번호	코드	분류	점수
		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침 제2장 검사료	
		[일반화학검사] (신장요로)	
누-224	요검사 Urine		
	D2241	가. 화학반응-육안검사	5.88
	D2242	나. 화학반응-장비측정	5.78
누-225	요 일반검사[화학반응-육안검사/화학반응-장비측정] Routine Urinalysis		
		주. 검사종목은 유로빌리노겐, 단백, 당, 요잠혈, 빌리루빈, 케톤체, 비중, pH, 아질산염, 백혈구가 해당된다.	
	D2251	가. 4종까지	8.20
	D2252	나. 7종까지	12.39
	D2253	다. 10종까지	20.90

출처: 건강보험요양급여비용(2022.2.)

## 1.4 관련 교과서

산과학 5판(대한산부인과학회, 2015)에서는 전자간증을 혈관형성인자(angiogenic factor)을 이용해 예측할 수 있는 방법으로 SFLT-1/PLGF를 소개하였다. VEGF, PLGF와 같은 혈관형성인자와 SFLT-1/PLGF와 sEng(soluble Endoglin)와 같은 혈관형성억제인자의 불균형이 전자간증 병태생리에 가장 중요하다는 증거들이 발표되었다고 하였다. 또한, 혈관형성인자와 혈관형성 억제인자의 불균형이 전자간증 발생 수 주, 수개월 전에 나타나는 것을 바탕으로 전자간증을 예측하려는 시도가 있었다. SFLT-1과 PLGF에 관한 연구에서 SFLT-1은 전자간증 발생 4~5주 전부터 증가되어 있기 때문에 혈중 SFLT-1이 높은 것으로 임신 초기 전자간증 발생을 예측하기에 효과적이지 않다고 하였다. 또한 혈중 PLGF 농도가 전자간증 발생 9~11주 전부터 감소하기 시작하고, 전자간증 발생 5주 전부터 급격히 감소하는 성질을 이용하여 전자간증 발생을 예측하려고 시도하였지만, SFLT-1과 같이 예측력이 높지 않다고 보고하였다. 이후 SFLT-1, PLGF, sEng, 자궁동맥도플러 등 여러 가지 생체표지자(biomarkers)들을 조합하여 전자간증을 예측하는 연구가 진행 중이라고 언급하였다.

## 1.5 국내외 임상진료지침

SFLT-1/PLGF에 대한 국내 임상진료지침은 확인할 수 없었고, 국외 임상진료지침은 2021년 호주 퀸즈랜드에서 발표한 고혈압과 임신 임상진료지침과 2020년 미국 산부인과학회 및 2016년 영국 NICE에서 발표된 내용을 확인하였다.

호주 퀸즈랜드 정부에(2021)에서 발표한 고혈압과 임신에 관련된 임상진료지침에서는 전자간증 위험을 스크리닝 하는 검사로 SFLT-1/PLGF를 제시하였다. 임신 2기, 3기의 임신부를 대상으로 전자간증 증상이 나타나기 5주 전에 SFLT-1이 증가하고, PLGF가 감소하는 특징을 고려하여 짧은 기간(short-term) 전자간증을 예측하는데 사용할 수 있다. 그러나 임신 20주 이후 전자간증 증상이나 의심스러운 증세가 있는 고위험군 산모에서는 전자간증을 예측하는데 사용할 수 있지만, 전자간증 진단 목적으로는 사용할

수 없다고 언급하였다.

미국산부인과학회(2020)에서는 임신 중 고혈압 질환으로 발전할 가능성이 높은 임산부들을 스크리닝하는 방법의 하나로 SFLT-1과 PLGF를 동시에 검사하여 전자간증을 초기에 진단하는 목적으로 사용할 수 있다고 언급하였다.

영국 NICE(2022)에서는 임상진단과 함께 사용되는 PLGF를 기반으로 임신 20-36주 임산부들의 초기 전자간증 포함(rule-in)/배제(rule-out)하기 위한 검사로 권고하였다. 또한 전자간증이 있는 임산부의 안전한 관리 및 출산을 계획하고, 전자간증이 발생할 가능성이 없는 사람을 식별하여 불필요한 입원을 줄이는데 권장된다고 하였다. 반면 전자간증 환자에서 조산을 결정하는 목적으로 동 검사를 사용하지 말라고 권고하였으며, 전자간증이 의심되는 임산부에게 반복적으로 사용하는 것은 근거가 충분하지 않다고 하였다.

표 1.12 임계치 기준(NICE, 2022): Roche(Elecsys immunoassay)-ECLIA

목적	임신주수	결정기준	SFLT-1/PLGF ratio
단기간 전자간증 예측	24주-36주+6일	rule-out 임계치 (1주이내 전자간증 발생)	38 이하
		rule-in 임계치 (4주이내 전자간증 발생)	38 이상
전자간증 진단에 도움	20주-33주+6일	rule-out 임계치	33
		rule-in 임계치	85
	34주-출산	rule-out 임계치	33
		rule-in 임계치	110

출처: NICE Diagnostics guidance(2022)

## 1.6 체계적 문헌고찰 현황

최근 출판된 체계적 문헌고찰 4편을 검토하였다(Lim et al., 2021; Agrawal et al., 2018; Zhao et al., 2017; Yusuf et al., 2018).

Lim 등(2021)의 연구에서는 전자간증이 있는 여성에서 이상결과(adverse outcome)를 예측하는데 SFLT-1/PLGF와 SFLT-1, PLGF 각각의 성능을 체계적 문헌고찰을 통해 검토하였다. SFLT-1/PLGF를 수행한 문헌 21편에서는 SFLT-1/PLGF가 전자간증에서 발생하는 이상반응을 예측할 가능성이 높지만(SROC 0.69~0.79), 이질성이 높아( $I^2=33\sim98\%$ ) 임상적 유용성이 제한적이라고 하였다.

Agrawal 등(2018)의 연구에서는 18편의 문헌으로 임신 20주 이상 임산부에게 SFLT-1/PLGF가 전자간증을 예측하는데 유용한지 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 동 검사는 전자간증을 선별할 수 있는 도구가 될 수 있고, 치료 의사결정에 도움을 줄 수 있다고 하였다.

Zhao 등(2017)의 연구에서는 6편의 문헌으로 임신 초기/후기 발생한 전자간증을 진단하는데 SFLT-1/PLGF 임계값을 구분하여 메타분석한 결과 전자간증을 진단하는데 최적화된 결과를 보였지만,

연구간 이질성이 높다고 보고하였다.

Yusuf 등(2017)의 연구에서는 15편의 문헌으로 임신 1, 2기 산모들을 대상으로 전자간증 발생과 SFLT-1/PLGF 간의 관계를 확인하기 위한 체계적 문헌고찰을 수행하였고, 임신 24주 이상 산모에서 측정된 SFLT-1/PLGF은 전자간증이 발생하는 여성들에서 증가할 수 있지만, 결과에 일관성은 없었다고 보고하였다.

표 1.13 체계적 문헌고찰 요약

제목		Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia. A Systematic Review and Meta-analysis
제1저자(연도)	Lim (2021)	
국가	영국	
평가목적	SFLT-1/PLGF로 전자간증으로 발생한 이상결과(adverse outcome) 메타분석	
연구방법	○ 검색일: 2019.3. ○ 검색원: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane, Scopus, ClinicalTrials.gov, and Emcare databases(1989-2019.3.)	
선택문헌	33편(전향적코호트 26편, 후향적코호트 4편, 환자대조군 3편)	
총 연구대상자	SFLT-1/PLGF를 다룬 문헌 21편(9,426명)	

- 평가된 이상결과 지표: 산모의 이상결과, 산모 혹은 주산기 이상결과, 조산, 평가 후 14일 이내 출산, 주산기 사망, 임신기간에비해 작은 신생아 혹은 태반성장제한, 폐부종
- 산모의 이상결과는 복합 부작용으로 용혈, 간효소 증가, 혈소판 감소증후군, 뇌혈관 합병증, 태반파열, 급성 신장 손상, 폐부종, 중환자실 입원, 간 기능 장애, 확산성 혈관 내 응고, 산모사망이 포함
- 주산기 이상결과에는 복합 부작용으로 조산, 태아성장제한, 중환자실 입원, Apgar 점수, 주산기 사망이 포함됨

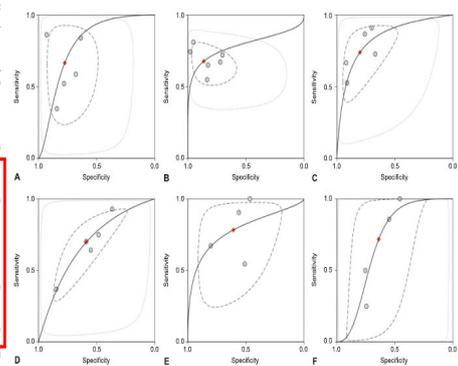
○ 주요 결과지표 메타분석 결과: Sn 0.67~0.78, Sp 0.59~0.86

결론

Table 1. Pooled Sensitivities, Specificities, and Area Under the Summary Receiver Operating Characteristic Curve Values Per Outcome

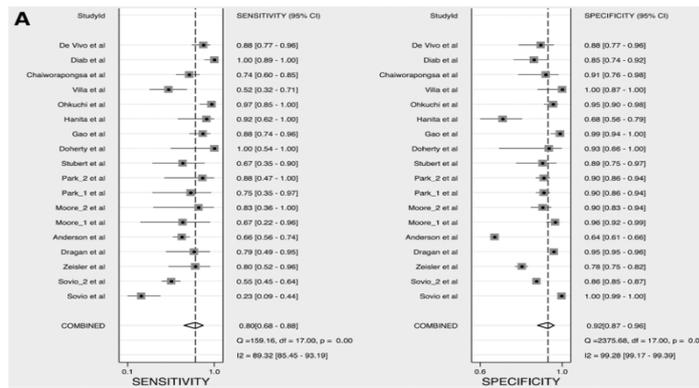
Biomarker	Adverse Outcome Assessed	No. of Studies	Pooled Sensitivity (95% CI)	Pooled Specificity (95% CI)	Pooled Area Under the ROC Curve (95% CI)	LR (+/-)	I <sup>2</sup> Value (95% CI)
PLGF	Preeclampsia	7	0.76 (0.54-0.89)	0.71 (0.55-0.83)	0.79 (0.75-0.82)	2.67	99 (99-100)
	Delivery less than 7 d	5	0.57 (0.42-0.72)	0.71 (0.56-0.82)	0.68 (0.64-0.72)	2.07	96 (94-99)
	Delivery less than 14 d	6	0.74 (0.48-0.89)	0.75 (0.64-0.84)	0.80 (0.76-0.83)	2.97	99 (98-99)
	SGA or FGR	8	0.73 (0.46-0.90)	0.63 (0.49-0.75)	0.71 (0.66-0.74)	2.07	99 (99-100)
sFlt-1/PLGF ratio	Adverse maternal outcome	5	0.67 (0.46-0.82)	0.77 (0.66-0.86)	0.79 (0.76-0.83)	2.97	94 (89-99)
	Adverse maternal or perinatal outcome	6	0.68 (0.59-0.75)	0.86 (0.74-0.93)	0.79 (0.75-0.82)	4.97	90 (80-100)
	Preeclampsia	5	0.74 (0.59-0.85)	0.80 (0.67-0.89)	0.84 (0.80-0.87)	3.77	98 (97-99)
	Delivery less than 14 d	4	0.78 (0.70-0.85)	0.82 (0.78-0.86)	0.87 (0.85-0.90)	4.57	33 (0-100)
	Perinatal mortality	4	0.78 (0.63-0.89)	0.61 (0.46-0.74)	0.78 (0.74-0.82)	2.07	86 (71-100)
	SGA or FGR	5	0.70 (0.51-0.84)	0.59 (0.42-0.74)	0.69 (0.65-0.73)	1.77	98 (97-99)
	Pulmonary edema	4	0.72 (0.30-0.94)	0.64 (0.50-0.76)	0.70 (0.66-0.74)	2.07	80 (56-100)
						0.44	

Area Under the ROC Curve: area under the summary receiver operating characteristic curve; LR, likelihood ratio; PLGF, placental growth factor; SGA, small for gestational age; FGR, fetal growth restriction; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1.



제목		Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia. (The SaPPPhirE Study)
제1저자(연도)	Agrawal (2018)	
국가	영국	
평가목적	SFLT-1/PLGF의 전자간증 예측정확도 메타분석	
연구방법	○ 검색일: 2017.1.30. ○ 검색원: PubMed, Embase, BIOSIS, Crossref, Scopus, Web of Science, Cochrane Library	
선택문헌	15편(전향적코호트 12편, 후향적코호트 1편, nested case-control 2편)	
총 연구대상자	중재군 534명, 대조군 19,587명	

결론



- Sn 0.80(95% CI, 0.68-0.88), Sp 0.92(95% CI0.87-0.96). LR+ 10.5(95% CI6.2-18.0), LR- 0.22(95% CI0.13-0.35)
- SFLT-1/PLGF는 높은 민감도와 낮은 음성우도비를 보여 사전에 전자간증을 선별할 수 있는 도구가 될 수 있고, 치료 의사결정에 도움이 될 수 있음

제목	<b>Dual-cutoff of sFlt-1/PIGF ratio in the stratification of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis</b>
제1저자(연도)	Zhao (2017)
국가	중국
평가목적	전자간증 발생 임신 초기/후기 산모를 대상으로 진단정확도 분석
연구방법	○ 검색일: 2016.7. ○ 검색원: PubMed, Embase
선택문헌	6편(전향적코호트 2편, 후향적코호트 3편, 환자대조군 1편)
총 연구대상자	중재군 775명, 대조군 2,147명

- 초기 전자간증의 민감도 임계치: ≤33, 특이도 임계치: ≥85
- 후기 전자간증의 민감도 임계치: ≤33, 특이도 임계치: ≥110

Table 3 Pooled effects of sFlt-1/PIGF

Patient	Cutoff	SEN (95% CI)	SPE (95% CI)	DOR (95% CI)	I <sup>2</sup> (%)	p
Early onset PE [9-11]	Cutoff-scn	0.953 (0.906-0.981)	0.905 (0.868-0.935)	126.37 (18.066-883.99)	72.4	0.029
	Cutoff-spe	0.899 (0.839-0.943)	0.976 (0.952-0.989)	586.59 (153.70-2238.7)	90.8	<0.0001
Late onset PE [9-11]	Cutoff-scn	0.886 (0.829-0.929)	0.678 (0.630-0.734)	14.731 (1.914-113.40)	56.8	0.099
	Cutoff-spe	0.554 (0.477-0.629)	0.942 (0.914-0.963)	20.118 (2.884-140.33)	86.3	0.001

PE preeclampsia, DOR diagnostic odds ratio, SEN sensitivity, SPE specificity, CI confidence interval

결론

- 임신초기 전자간증 민감도 0.95, 특이도 0.90, 임신후기 전자간증 민감도 0.88, 특이도 0.55
- 임신 초기/후기발생한 전자간증 진단을 위해 SFLT-1/PLGF의 임계값 기준을 다르게 하여 메타분석한 결과, 검사의 전자간증 예측성능을 최적화할 수 있으나, 연구간 이질성이 높다는 한계가 있었음

제목	<b>First and Second Trimester Serum sFlt-1/PIGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review</b>
제1저자(연도)	Yusuf (2018)
국가	캐나다
평가목적	임신 1분기, 3분기에서 SFLT-1/PLGF 비율과 전자간증 발생과의 관계 리뷰
연구방법	○ 검색일: 2017.7.4. ○ 검색원: PubMed, EMBASE, Cochrane
선택문헌	15편(전향적코호트 12편, 전향적코호트 nested with RCT( 3편))
총 연구대상자	11,779명

결론

- 전자간증 저위험 산모를 평가한 7편의 문헌의 결과와 고위험 산모를 평가한 9편의 문헌을 각각 평가하였고, 전자간증이 발생한 여성에서 SFLT-1/PLGF값이 높았음. 특히 초기/심각한 전자간증 여성에서 SFLT-1/PLGF가 높게 나타남
- 임신 24주 이상 산모에서 측정된 SFLT-1/PLGF은 나중에 전자간증이 발병하는 여성들에서 증가 될 수 있지만, 결과에 일관성은 없었음

## 1.7 기존 의료기술평가

SFLT-1/PLGF와 관련하여 2014년 ‘태반성장인자 정량검사[형광면역분석법]’의 신의료기술평가에서 ‘연구단계의 기술’로 평가되었고, 2016년 ‘태반성장인자 정량검사[전기화학발광면역측정법], SFLT-1정량검사[전기화학발광면역측정법], SFLT-1/PLGF[전기화학발광면역측정법]’의 신의료기술평가에서는 신의료기술(제2016-122호, 2016.7.5.)로 인정되었다.

표 1.14 SFLT-1/PLGF[정밀면역검사](정량) 관련 의료기술평가

구분	평가대상	선택문헌	평가결과	비고
신의료기술평가 (HTA-2014-36, 2014.10.)	PLGF [FIA]	진단법평가 연구 6편	유효성 결과향상에 효과가 있는지에 대한 명확한 결론을 내리기에 근거가 부족한 연구단계의 기술(권고등급C, 연구단계기술분류 I)	-
			임신 20-34주 사이의 전자간증이 의심되는 임신부를 대상으로 전자간증을 예측 및 진단 하는데 있어 안전성 및 유효성이 있는 검사로 심의함(권고등급 C)	보건복지부 고시 (제2016-122호, 2016.7.5.)
신의료기술평가 (HTA-2016-48, 2016.7.)	PLGF[ECLIA], SFLT-1[ECLIA], SFLT-1/PLGF [ECLIA]	진단법평가 연구 10편	(소위원회 검토결과) 전자간증의 예측: SFLT-1/PLGF ratio는 단일의 sFlt-1, PlGF에 비해 예측정확성이 높아 의미가 있으며, 36주보다는 32주, 34주 이전의 예측정확성이 높았고, 현재 전자간증 예측 도구가 없고, 음성예측도가 높으므로 환자의 rule out의 판단에 도움을 줄 수 있어 전자간증이 의심되는 임신부에서 임신진단과 동 검사를 시행하여 전자간증을 예측하는데 임상적으로 유용하다는 의견  (소위원회 검토결과) 전자간증의 진단: SFLT-1/PLGF ratio를 볼 때 의미가 있고, 연구의 임계치가 다양하였으나 NICE guideline(2015)에서 제시한 임계치를 고려 시, 동 검사의 진단정확성이 임상적으로 수용가능하다는 의견이었고, 다만 검사의 오남용의 우려가 있어 대상을 제한하는 것이 바람직하다는 의견이었다. 따라서, 이러한 문헌적 근거를 토대로 소위원회에서는 전자간증이 의심되는 20-34주의 임신부 중, i) 전자간증 과거력 또는 가족력이 있거나, ii) 고혈압인 경우, iii) 단백뇨가 검출된 경우(dipstick 결과 1+ 이상 또는 24시간 요단백 검사 결과 300 mg/L 이상), iv) 다태임신인 경우, v) 태아성장지연의 경우, vi) 간기능 검사 결과 간효소 증가를 보이는 경우 중 하나 이상의 조건을 만족하는 경우에 한하여 전자간증 고위험군 환자의 진단 및 예측에 사용하는 것에 대한 안전성 및 유효성이 있는 검사로 평가함	

SFLT-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; PlGF, placental growth factor; ECLIA, electrochemiluminescence immunoassay; FIA, fluorescence immunoassay.

출처: 태반성장인자 정량검사[형광면역분석법], 한국보건 의료연구원 신의료기술평가보고서(2014); 태반성장인자 정량검사[전기화학발광면역측정법], sFlt-1 정량검사[전기화학발광면역측정법], sFlt-1/PlGF 정량검사[전기화학발광면역측정법], 한국보건 의료연구원 신의료기술평가보고서(2016).

## 1.8 일차문헌

Leaños-Miranda 등(2020)의 연구에서는 전자간증으로 임상진단된 810명을 대상으로 SFLT-1/PLGF와 혈관생성 불균형 정도를 임상적 특징과 비교하였다. 혈관생성 불균형 정도는 불균형 없음, 경증, 중증으로 구분하였고, 혈관생성 불균형이 없는 환자는 경증 환자에 비해 동반 질환과 위양성 단백뇨를 가질 확률이 더 높았다( $p < 0.001$ ). 산모에게 발생하는 이상반응(HELLP 증후군, 간효소상승, 혈소판 감소, 태반 조기박리, 급성신장손상)은 중증 환자에서만 발생하였고, 전자간증오진 빈도는 불균형 정도가 높을수록 낮아졌다(불균형 없음: 100%, 경증 불균형: 88.2%, 중증 불균형: 15.6%). SFLT-1/PLGF를 사용하면 전자간증 환자를 더 정확하게 진단하거나 분류하는 데 도움이 될 수 있고, 더 나은 환자 관리를 할 수 있다는 것을 보여주었다.

## 2. 평가목적

동 평가는 전자간증 의심되는 20-34주 임신부에서 'SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)'의 임상적 안전성 및 효과성, 경제성에 대한 의과학적 근거 평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 한다.

### 1. 체계적 문헌고찰

#### 1.1 개요

본 평가에서는 ‘SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)’의 안전성 및 효과성을 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 자세한 평가방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)에 대한 안전성 및 효과성 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

#### 1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- ‘SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)’은 전자간증이 의심되는 20-34주 임신부를 대상으로 전자간증을 예측 및 진단하는 데 안전하고 효과적인 검사인가?

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분	세부내용		
Patients (대상 환자)	전자간증이 의심되는 20-34주 임신부		
Index test(중재검사)	SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량) *상세검사법:전기화학발광면역분석법(ECLIA), 정량		
Reference test(참조검사)	임상진단(24시간 요단백검사, 혈압측정)		
	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>&lt;안전성&gt; - 검사 관련 이상반응</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>&lt;경제성&gt; - 비용효과성, 비용절감</p> </td> </tr> </table>	<p>&lt;안전성&gt; - 검사 관련 이상반응</p>	<p>&lt;경제성&gt; - 비용효과성, 비용절감</p>
<p>&lt;안전성&gt; - 검사 관련 이상반응</p>	<p>&lt;경제성&gt; - 비용효과성, 비용절감</p>		
Outcomes(결과변수)	<p>&lt;효과성&gt; - 전자간증 발생예측 - 전자간증 진단정확성 - 의료결과와의 관련성(출산 예측, 입원 예측)</p>		
Time(추적관찰기간)	제한하지 않음		
Setting(임상세팅)	제한하지 않음		
Study designs(연구유형)	진단법평가연구, 비교연구		

## 1.3 문헌검색

### 1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Ovid EMBASE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Cochrane Central Register of Controlled Trials	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">http://www.thecochranelibrary.com</a>

### 1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.3).

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	<a href="http://www.koreamed.org/">http://www.koreamed.org/</a>
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	<a href="http://kmbase.medic.or.kr/">http://kmbase.medic.or.kr/</a>
학술데이터베이스검색(KISS)	<a href="http://kiss.kstudy.com/">http://kiss.kstudy.com/</a>
한국교육학술정보원(RISS)	<a href="http://www.riss.kr/">http://www.riss.kr/</a>
ScienceON	<a href="https://scienceon.kisti.re.kr/">https://scienceon.kisti.re.kr/</a>

## 1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 표 2.4와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 전자간증이 의심되는 20-34주 임신부를 대상으로 한 연구</li> <li>- SFLT-1/PLGF를 중재검사로 사용한 연구</li> <li>- 적절한 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 실험실이나 동물 실험 연구(in vitro or animal studies)</li> <li>- 원저(original article)가 아닌 연구(reviews, editorial, letter and opinion pieces etc)</li> <li>- 증례보고</li> </ul>

### 1.5 비뿔림위험 평가

비뿔림위험 평가도구는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)을 사용하였다. QUADAS-2는 진단법평가 연구에 대한 개별항목의 질을 평가하기 위한 도구로 환자선택(patient selection), 중재검사(index test), 참고표준검사(reference standard), 연구진행과 시점(flow and timing)의 4가지 주요 영역으로 구성된다. 각 영역은 비뿔림위험에 대해 평가하고, 마지막 영역을 제외한 세 가지 영역은 적용성에 대한 우려(concerns about applicability)에 대해서 평가한다. 개별 연구들의 질 평가 결과는 도표화 할 수 있으며, 방법론적 질 평가에서 나타나는 이질성의 잠재적 원인을 찾고 데이터를 분석할 수 있다. 또한 질 평가에서 종합적인 '질 평가 점수(quality scores)'를 산출하는 방식은 권고되지 않는다.

표 2.5 QUADAS-2 평가항목

비뿔림 유형	QUADAS-2 평가항목	평가결과
환자선택	대상군은 연속적/무작위 표본 있었는가?	
	환자-대조군 설계를 피하였는가?	
	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	
중재검사	중재검사는 참고표준검사결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
	임계치 사용시, 사전 명시하고 있는가?	
참고표준검사	참고표준검사는 대상 질병상태를 정확히 구분하고 있는가?	낮음/ 불확실/ 높음
	참고표준검사결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
	중재검사와 참고표준검사 사이 적절한 시간 간격이 있었는가?	
연구진행과 시점	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	
	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	
	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	

출처 : 박동아 등, 2014

### 1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 두 검토자가 의견합일을 이루어 완성하도록 하였다. 검토과정에서 의견 불일치가 있을 경우 논의하여 합의하였다.

자료추출양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정되었다. 주요 자료주출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행기술, 안전성 결과, 효과성 결과 등이 포함되었다.

## 1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하였으며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다. 통계적 분석은 STATA 17.0을 이용하였다.

## 2. 권고등급 결정

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

표 2.6 권고등급 체계

권고등급	설명
권고함 (recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함 (conditional recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건 하 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음 (not recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분 (insufficient)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의하여 결정문에 기술할 수 있음

### 1. 문헌선정 결과

#### 1.1 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 7,488편이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 2,068편을 제외한 5,415편이 문헌선택과정에 사용되었다. 중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 연구주제와 연관 있는 299편을 1차적으로 선별하였다. 이에 대해 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 37편을 선택하였고(국외 37편), 수기검색으로 1편의 문헌을 추가로 선택하여 총 38편의 문헌이 선택되었다. 본 연구의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 그림 3.1에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 출판연도 순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 별첨 2에 기술하였다.

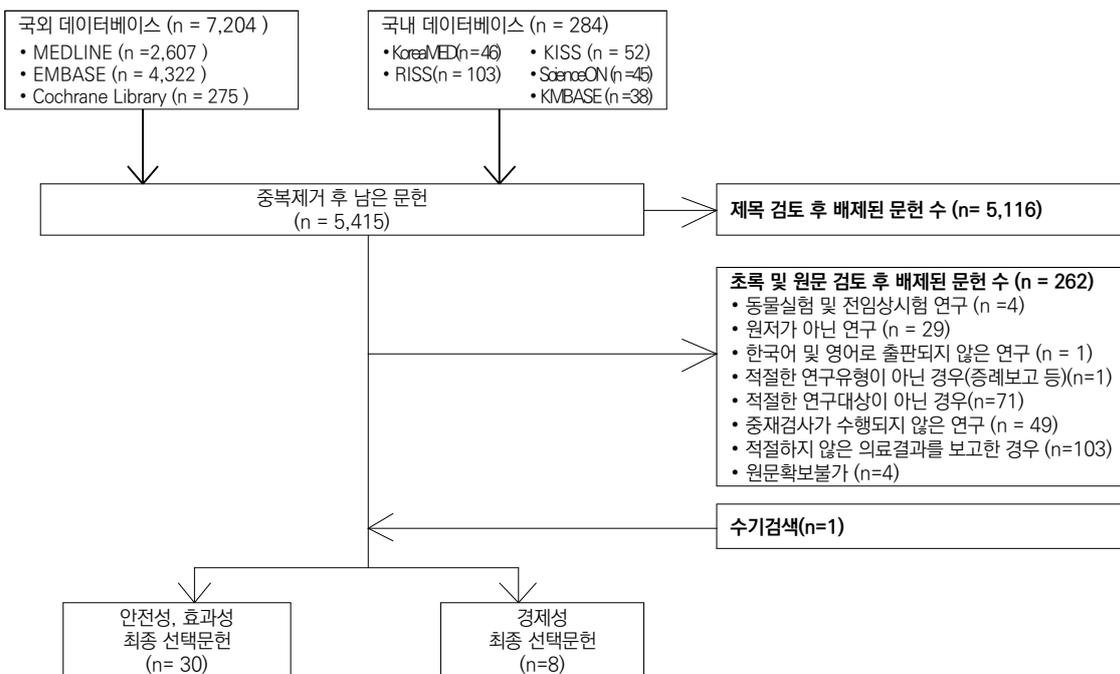


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌

## 1.2 선택문헌 특성

최종 선택 문헌은 총 38편이었다.

연구유형은 진단법평가연구 26편, 전향적 코호트연구 2편, 후향적 코호트연구 2편, 경제성평가연구 8편이었다. 연구 수행 국가는 스페인이 10편으로 가장 많았고, 영국 5편, 미국, 일본과 중국이 각 3편, 말레이시아, 브라질, 독일, 오스트리아에서 각 2편, 나머지 네덜란드, 폴란드, 벨기에, 프랑스, 이탈리아, 스위스에서는 각 1편씩 출판되었다.

연구대상은 전자간증이 의심되는 임신부였고, 세부적으로 태아성장제한 (Fetal Growth Restriction)이나 쌍둥이 임신부들을 포함하는 경우가 있었다. 연구대상의 임신주수는 18-41주까지 다양하였다.

표 3.1 선택문헌의 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구유형	연구 국가	연구대상자	임신주수 (범위)	대상자 수 (명)	참고표준검사	결과지표 상세	비고
1	Kifle (2022)	진단법평가연구	영국	PE의심 임산부	24-37주	370	-	7일 이내 PE 발생 예측	INSPIRE trial
2	Aminuddin (2022)	진단법평가연구	말레이시아	PE의심 임산부	20주 이상	140	혈압측정, 단백뇨검사	PE 발생 예측	-
3	Shinohara (2021)	진단법평가연구	일본	PE의심 임산부 (쌍둥이)	28-31주	78	혈압측정, 단백뇨검사	4주 이내 PE 발생 예측	-
4	Sabria (2021)	진단법평가연구	스페인	PE의심 임산부	27-34주	363	혈압측정, 단백뇨검사	PE 발생 예측 PE 진단정확도 1주 이내 출산 예측	-
5	Calle (2021)	진단법평가연구	스페인	PE의심 임산부 (쌍둥이)	24-36주	269	혈압측정, 단백뇨검사	1주, 4주 이내 PE 발생 예측	3개 연구(PROGNOSIS, ST EPS, Elecsys 연구)에서 대 상자 모집
6	Ohkuchi (2021a)	진단법평가연구	일본	PE의심 임산부	18-36주	180	혈압측정, 단백뇨검사	1주, 4주 이내 PE 발생 예측	PROGNOSIS Asia study
7	Gao (2021)	진단법평가연구	중국	PE의심 임산부	20-36주	225	혈압측정, 단백뇨검사	1주, 4주 이내 PE 발생 예측	PROGNOSIS Asia study
8	Lafuente-Ganuzas (2020)	진단법평가연구	스페인	PE의심 임산부	24-33주	630	혈압측정, 단백뇨검사	PE 발생 예측	Development/ Validation cohort구분
9	Zeisler (2019)	진단법평가연구	오스트리아	PE의심 임산부	24-36주	550	혈압측정, 단백뇨검사	1~4주 이내 PE 발생 Rule-out 예측	PROGNOSIS study
10	Rana (2018)	진단법평가연구	미국	PE의심 임산부	37주 이하	402	혈압측정, 단백뇨검사	2주이내 sPE 예측 2주이내 출산 예측	mROPE study
11	Caillon (2018)	진단법평가연구	프랑스	고위험 임산부 (고혈압, 당뇨 등)	20-37주	67	혈압측정, 단백뇨검사	1주, 4주 이내 PE 발생 예측	-
12	Sabria (2018)	진단법평가연구	스페인	PE의심 임산부	24-37주	344	혈압측정, 단백뇨검사	1주, 4주 이내 PE/HELLP 발생 예측	-
13	Hanita (2014)	진단법평가연구	말레이시아	PE의심 임산부	25-28주 29-36주	84	혈압측정, 단백뇨검사	PE 발생 예측(25-28주, 29-36주)	-

## 평가결과

연번	제1저자 (출판연도)	연구유형	연구 국가	연구대상자	임신주수 (범위)	대상자 수 (명)	참고표준검사	결과지표 상세	비고
14	Bian (2019)	진단법평가연구	중국	PE의심 임산부	20-36주	700	혈압측정, 단백뇨검사	PE 발생 예측	PROGNOSIS Asia
15	Perales (2017)	진단법평가연구	스페인	PE의심 임산부	19-20주 23-24주 27-28주 (추적관찰)	819	혈압측정, 단백뇨검사	20, 24, 28주 PE 발생 예측	STEPS study
16	Cerdeira (2019)	진단법평가연구	영국	PE의심 임산부	24-37주	381	혈압측정, 단백뇨검사	7일 이내, 출산까지 입원 예측	INSPIRE study
17	Zeisler (2016)	진단법평가연구	영국	PE의심 임산부	24-36주	1,050	혈압측정, 단백뇨검사	1주, 4주 이내 PE 발생 예측	-
18	Martinez-Varea (2022)	진단법평가연구	스페인	PE/ FGR (쌍둥이)	24주	108	혈압측정, 단백뇨검사	PE 진단정확성	-
19	Kwiatkowski (2021)	진단법평가연구	폴란드	PE의심 임산부	18-41주	918	혈압측정, 단백뇨검사	PE 진단정확성	-
20	Wang (2021)	진단법평가연구	중국	PE의심 임산부	20-36주	196	혈압측정, 단백뇨검사	PE 진단정확성	-
21	Herraiz (2018)	진단법평가연구	스페인	PE/FGR 임산부	24-28주	72	혈압측정, 단백뇨검사	PE 진단정확성	-
22	Alvarez-Fernandez (2016)	진단법평가연구	스페인	PE의심 임산부	34주 이하, 34주이상	340	혈압측정, 단백뇨검사	PE 진단정확성(early, late)	-
23	Alvarez-Fernandez (2014)	진단법평가연구	스페인	PE의심 임산부	34주 이하 34주 이상	257	혈압측정, 단백뇨검사	PE 진단정확성 (34주 이하, 이상)	-
24	Gomez-Arriaga (2013)	진단법평가연구	스페인	PE의심 임산부, PE임산부	34주 이하	92	혈압측정, 단백뇨검사	PE 진단정확성	-
25	Sa (2020)	진단법평가연구	브라질	PE임산부(73) 고혈압(20)	20주 이상	93	혈압측정, 단백뇨검사	PE 진단정확성	-
26	Saleh (2016)	진단법평가연구	네덜란드	PE의심 임산부 혹은 PE임산부	평균 30, 31주	107	혈압측정, 단백뇨검사	PE 진단정확성	-
27	Binder (2020)	후향적코호트	오스트리아	PE 의심 임산부 (쌍둥이)	평균 33.6주	164	혈압측정, 단백뇨검사	1주, 2주 이내 출산 예측	-

연번	제1저자 (출판연도)	연구유형	연구 국가	연구대상자	임신주수 (범위)	대상자 수 (명)	참고표준검사	결과지표 상세	비고
28	McCarthy (2019)	진단법평가연구	영국	PE 혹은 FGR 의심 임신부	37주 이하	396	-	2주 이내 출산 예측	-
29	Baltajian (2016)	전향적코호트	미국	PE 임신부	37주 이하	99	혈압측정, 단백뇨검사	입원 예측	-
30	Klein (2016)	전향적코호트	독일	PE의심 임신부	24주 이상	192	혈압측정, 단백뇨검사	검사관련 이상반응	PreOS study
31	Hodel (2019)	경제성평가연구	스위스	PE의심 임신부	20주 이상	6,084	-	검사 유무에 따른 비용 차이 분석	PROGNOSIS study
32	Ohkuchi (2021b)	경제성평가연구	일본	PE의심 임신부	18-36주	192	혈압측정, 단백뇨검사	검사 유무에 따른 비용 차이 분석	PROGNOSIS Asia study
33	Schlembach (2018)	경제성평가연구	독일	PE의심 임신부	24-36주	408	혈압측정, 단백뇨검사	검사 유무에 따른 비용 차이 분석	PROGNOSIS study
34	Frusca (2017)	경제성평가연구	이탈리아	PE의심 임신부	20-36주	-	-	검사 유무에 따른 5년간 총 재정영향분석	PROGNOSIS study
35	Vatish (2016)	경제성평가연구	영국	PE의심 임신부	24-36주	1,050	-	검사 유무에 따른 비용 차이 분석	PROGNOSIS study
36	Khosla (2021)	경제성평가연구	미국	PE의심 임신부 +and/or HELLP	23-34주	459	-	검사 유무에 따른 비용 차이 분석	-
37	Chantraine (2021)	경제성평가연구	벨기에	PE의심 임신부 +and/or HELLP	-	1,158	-	검사 유무에 따른 1년간 총 의료비용 예측	PROGNOSIS study
38	Figueira (2018)	경제성평가연구	브라질	PE/HELLP	24-36주	1,000	혈압측정, 단백뇨검사	동 검사로 환자 당 입원으로 인한 비용분석	PROGNOSIS study

PE: Pre-eclampsia, sPE: severe preeclampsia, FGR/PA: fetal growth restriction or placental abruption; HELLP, Hemolysis, Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets.

### 1.3 비뚤림위험 평가

총 선택문헌 38편 중 안전성 결과만 보고한 Klein 등(2016)과 경제성평가연구 8편을 제외한 29편에 대해서 비뚤림위험 평가를 실시하였다.

참고표준검사와 환자 선택 적용성 우려 부분에서는 모든 문헌에서 '낮음'으로 평가하였고, 중재검사의 적용성 우려 부분에서는 문헌의 69%에서 '낮음', 31%에서 '불확실'로 평가하였다.

연구진행과 시점의 비뚤림위험은 모든 문헌에서 '낮음'으로 평가하였고, 참고표준검사의 비뚤림위험에 대해서는 중재검사에 결과 정보가 없이 참고표준검사 결과 해석을 하였는지 확실하지 않은 문헌 17.2%에서 '불확실'로, 나머지 82.8%에서는 '낮음'으로 평가하였다. 중재검사의 비뚤림위험에 대해서는 임계치가 사전에 명시되었는지 확실하지 않은 문헌 20.7%에서 '불확실'로 평가하였고, 환자선택 비뚤림위험에서는 연속적 표본 또는 무작위 표본이 확실하지 않아 '불확실'로 평가한 문헌이 전체 문헌의 51.7% 였다.

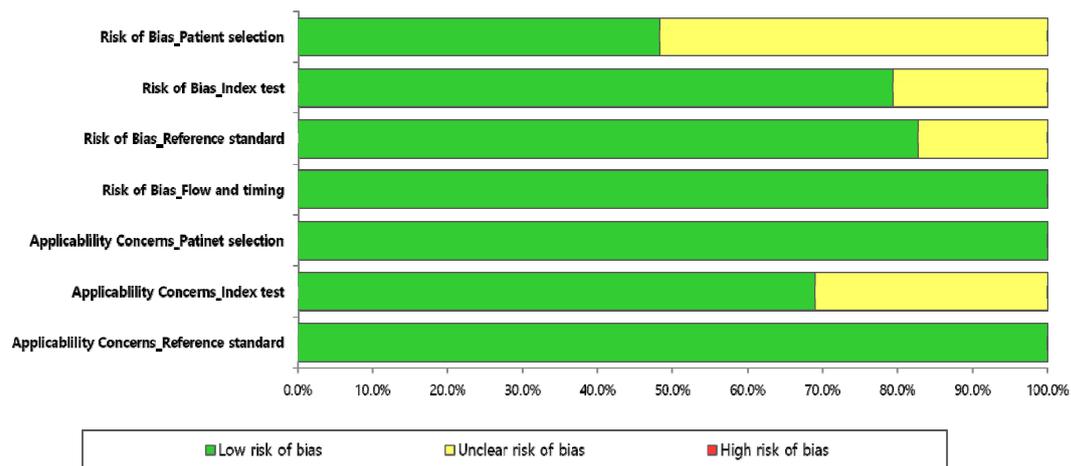


그림 3.2 비뚤림위험 평가(요약)

Author (year)	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patient selection	Index test	Reference standard
Martinez Varea(2022)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Kifle(2022)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Aminuddin(2022)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Shinohara(2021)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Kwiatkowski(2021)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Sabrita(2021)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢
De La Calle(2021)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢
Ohkuchi(2021a)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢
Wang(2021)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢
Binder(2020)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢
Zoisler(2019)	🟡	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡	🟢
Rana(2018)	🟡	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡	🟢
Caillon(2018)	🟡	🟢	🟡	🟢	🟢	🟡	🟢
Baltajian(2016)	🟡	🟡	🟡	🟢	🟢	🟡	🟢
Alvarez-Fernandez(2016)	🟡	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢
Alvarez-Fernandez(2014)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Hanita(2014)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Gomez-Arriaga(2013)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Gao(2021)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Saj(2020)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Perales(2017)	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Saleh(2016)	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Cerdeira(2019)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Dian(2019)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
McCarthy(2019)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Lafuente-Ganuzas(2020)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Llerraiz(2018)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Sabrita(2018)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Zieser(2016)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢

그림 3.3 비플림위험 평가

## 2. 평가결과

### 2.1 안전성

SFLT-1/PLGF [정밀면역검사(정량)]의 안전성은 검사관련 이상반응으로 평가하였고, 이를 보고한 문헌은 1편(Klein et al., 2016)이었다. 동 문헌에서 검사 관련 이상반응은 발생하지 않았다고 보고하였다.

표 3.2 안전성 결과

제1저자 (연도)	안전성 결과
Klein (2016)	전자간증이 의심되는 환자군에서 SFLT-1/PLGF 검사의 사용으로 인한 이상반응은 보고되지 않았음

## 2.2 효과성

### 2.2.1 전자간증 발생 예측

SFLT-1/PLGF를 이용한 전자간증 발생 예측은 총 18편의 문헌에서 보고하였다. 문헌별로 보고된 특징으로는 크게 두 가지로 분류할 수 있는데, 첫째는 검사 후 1주 또는 4주 이내 전자간증 발생을 예측하는 결과와 두 번째로는 임신 34주를 기준으로 임신 34주 이전에 발생하는 초기 전자간증(early-onset PE)을 예측하는 결과를 보고하였다. 보고된 연구대상자 임신주수는 20~37주 였고, 검사의 임계치는 5.5, 22.2, 23, 38, 45, 85, 372로 매우 다양하게 보고되었다.

NICE guideline(2022)에서 제시한 SFLT-1/PLGF의 단기간 전자간증 발생 예측 임계치 38을 참고하여 평가결과를 제시하였다.

표 3.3 전자간증 발생 예측 임계치 기준

목적	임신주수	결정기준	임계치
단기간 전자간증 발생 예측	24주-36주(+6일)	1주 이내 전자간증 발생 배제(rule-out)	38 이하
		4주 이내 전자간증 발생(rule-in)	38 이상

출처: NICE(2022)

표 3.4 전자간증 발생 예측

No.	제1저자(출판연도)	예측목적	검사 시 임신주수	임계치	대상자수 (명)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC
1	Kifle(2022)	1주 이내 PE 발생 예측	24-37주	≤38	370	41	72	1	256	0.98	0.78	0.36	1.00	4.45	0.03	-
				>85	113	29	24	12	48	0.71	0.67	0.55	0.80	2.12	0.44	-
2	Aminuddin(2022)	PE 발생 예측	20주 이상	>38	140	17	10	12	101	0.59	0.91	0.63	0.89	6.51	0.45	0.75
3	Shinohara(2021)	4주 이내 PE 발생 예측	28-31주	22.2	84	10	8	6	60	1.00	0.88	0.59	1.00	-	-	0.94
4	Sabria(2021)	1주 이내 PE 발생 예측	27-34주	38	363	-	-	-	-	-	-	0.778	0.961	35.4	-	-
5	De La Calle(2021)	1주 이내 PE 발생 예측 4주 이내 PE 발생 예측	24-36주	38	269	-	-	-	-	0.625	0.63	0.2	0.919	-	-	-
				38	269	-	-	-	-	0.647	0.689	0.44	0.838	-	-	-
6	Ohkuchi(2021a)	1주 이내 PE 발생 예측 4주 이내 PE 발생 예측	18-36주	38	180	8	29	0	143	1.00	0.831	0.216	1.00	-	-	0.952
				38	180	12	25	4	139	0.75	0.848	0.324	0.972	-	-	0.906
7	Zeisler(2019)	1주 이내 PE 발생 예측 4주 이내 PE 발생 예측	24-36주	38	550	12	116	3	419	0.80	0.783	0.09	0.99	3.69	0.26	-
				38	550	47	81	24	398	0.66	0.831	0.37	0.94	3.91	0.41	-
8	Rana(2018)	sPE 발생 예측 (34주 이전)	37주 이하	38	199	-	-	-	-	0.935	0.85	0.652	0.977	-	-	-
				85	199	-	-	-	-	0.696	0.928	0.744	0.91	-	-	-
		임원환자의 sPE 예측 (34주 이전)	37주 이하	38	97	-	-	-	-	0.932	0.717	0.732	0.927	-	-	-
				85	97	-	-	-	-	0.682	0.83	0.769	0.759	-	-	-
9	Caillon(2018)	1주 이내 PE 발생 예측 4주 이내 PE 발생 예측	20-37주	38	67	3	11	0	53	1.00	0.828	0.21	1.00	-	-	-
				38	64	2	9	0	53	1.00	0.855	0.18	1.00	-	-	-
10	Hanita(2014)	PE 발생 예측	25-28주	-	84	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.688
			29-36주	5.5	84	-	-	-	-	0.92	0.68	0.32	0.98	-	-	0.873
11	Gao(2021)	1주 이내 PE 발생 예측 4주 이내 PE 발생 예측	20-36주	38	225	-	-	-	-	0.643	0.853	0.225	0.973	-	-	0.756
				38	225	-	-	-	-	0.5	0.868	0.35	0.924	-	-	0.727
12	Perales(2017)	초기 PE 예측 (34주 이내)	20주	38	729	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.77
			24주	38	729	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.86
			28주	38	729	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.89

No.	제1저자(출판연도)	예측목적	검사 시 임신주수	임계치	대상자수 (명)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC
13	Cerdeira(2019)	1주 이내 PE 발생 예측	24-37주	38	186	23	33	1	129	0.958	0.796	0.411	0.992	-	-	-
14	Bian(2019)	1주 이내 PE 발생 예측	20-36주	38	700	26	119	8	547	0.765	0.821	0.179	0.986	4.28	0.29	0.843
		4주 이내 PE 발생 예측		38	700	44	101	27	528	0.620	0.839	0.303	0.951	3.86	0.45	0.812
15	Lafuente-Ganuzza(2020)	초기 PE/HELLP 예측 (Development cohort)	24-34주	≤45	630	-	-	-	-	0.841	0.98	-	0.995	-	-	-
				≤23	630	-	-	-	-	0.783	1	-	1	-	-	-
				>45	630	-	-	-	-	1	0.798	0.495	-	-	-	-
				>372	630	-	-	-	-	0.608	0.965	0.775	-	-	-	-
				≤45	630	-	-	-	-	0.884	0.977	-	0.995	-	-	-
				≤23	630	-	-	-	-	0.79	1	-	1	-	-	-
				>45	630	-	-	-	-	0.977	0.871	0.583	-	-	-	-
				>372	630	-	-	-	-	0.349	0.987	0.833	-	-	-	-
16	Sabria(2018)	1주 이내 PE 예측	24-37주	<38	195	-	-	-	-	0.971	0.675	-	0.991	-	0.04	-
		4주 이내 PE 예측		>38	195	-	-	-	-	0.98	0.745	0.57	-	3.8	-	-
17	Zeisler(2016)	1주 이내 PE 예측 (Development cohort)	24-36주	38	500	-	-	-	-	0.882	0.80	-	0.989	-	-	0.898
		1주 이내 PE 예측 (Validation cohort)	24-36주	38	550	-	-	-	-	0.80	0.783	-	0.993	-	-	0.861
		4주 이내 PE 예측 (Development cohort)	24-36주	38	500	-	-	-	-	0.746	0.831	0.407	-	-	-	0.861
		4주 이내 PE 예측 (Validation cohort)	24-36주	38	550	-	-	-	-	0.662	0.831	0.367	-	-	-	0.823

PE, Pre-eclampsia; HELLP, Hemolysis, Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets; TP, True positive; FP, False positive; FN, False negative; TN, True negative; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity; PPV, Positive predictive value; NPV, Negative predictive value; LR+, Positive likelihood ratio; LR-, Negative likelihood ratio, AUC, Area under the ROC curve

### 2.2.1.1 검사 후 발병시기를 기준으로 한 전자간증 발생 예측

#### ① 검사 후 1주 이내

11편의 문헌에서 검사 후 1주 이내 전자간증 발생을 예측하는 결과를 보고하였다. 연구대상자의 검사 시 임신 주수는 20-37주 였고, 임계치는 38, 85였다.

검사 후 1주 이내 전자간증 발생 예측 민감도 0.625~1.00, 특이도 0.63~0.85, 양성예측도 0.09~0.778, 음성예측도 0.80~1.00이었다.

NICE 가이드라인 임계치 38에 해당하면서, 합성가능한 6편의 메타분석 결과 통합 민감도 0.92(95% Confidential interval(CI) 0.80-0.97,  $I^2=61.7%$ ), 통합 특이도 0.80(95% CI 0.78-0.82,  $I^2=0.0%$ ), 통합 AUC 0.82(95% CI 0.79-0.85)였다.

표 3.5 검사 후 1주 이내 전자간증 발생 예측 메타분석 결과

결과지표	추정값	95%CI	$I^2$
통합 민감도(Sn)	0.92	0.82-0.97	61.7%
통합 특이도(Sp)	0.80	0.78-0.82	0.0%
양성우도비(LR+)	4.6	4.1-5.2	-
음성우도비(LR-)	0.10	0.04-0.27	-
진단오즈비(Diagnostic Odds Ratio)	47	16-137	-
ROC Area(AUROC)	0.82	0.79-0.85	-

Sn, Sensitivity; Sp, Specificity; PPV, Positive predictive value; NPV, Negative predictive value; LR+, Positive likelihood ratio; LR-, Negative likelihood ratio; AUROC, Area under ROC curve

표 3.6 검사 후 1주 이내 전자간증 발생 예측

No.	제1저자 (출판연도)	예측목적	검사 시 임신주수	임계치	대상자수 (명)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC
1	Kifle(2022)	1주 이내 PE 예측	24-37주	≤38	370	41	72	1	256	0.98	0.78	0.36	1.00	4.45	0.03	-
				>85	113	29	24	12	48	0.71	0.67	0.55	0.80	2.12	0.44	-
2	Sabria(2021)	1주 이내 PE 예측	27-34주	38	363	-	-	-	-	-	-	0.778	0.961	35.4	-	-
3	De La Calle(2021)	1주 이내 PE 예측	24-36주	38	269	-	-	-	-	0.625	0.63	0.2	0.919	-	-	-
4	Ohkuchi(2021a)	1주 이내 PE 예측	18-36주	38	180	8	29	0	143	1.00	0.831	0.216	1.00	-	-	0.952
5	Zeisler(2019)	1주 이내 PE 예측	24-36주	38	550	12	116	3	419	0.80	0.783	0.09	0.99	3.69	0.26	-
6	Caillon(2018)	1주 이내 PE 예측	20-37주	38	67	3	11	0	53	1.00	0.828	0.21	1.00	-	-	-
7	Gao(2021)	1주 이내 PE 예측	20-36주	38	225	-	-	-	-	0.643	0.853	0.225	0.973	-	-	0.756
8	Cerdeira(2019)	1주 이내 PE 예측	24-37주	38	186	23	33	1	129	0.958	0.796	0.411	0.992	-	-	-
9	Bian(2019)	1주 이내 PE 예측	20-36주	38	700	26	119	8	547	0.765	0.821	0.179	0.986	4.28	0.29	0.843
10	Sabria(2018)	1주 이내 PE 예측	24-37주	38	195	-	-	-	-	0.971	0.675	-	0.991	-	0.04	-
11	Zeisler(2016)	1주 이내 PE 예측 (Validation cohort)	24-36주	38	550	-	-	-	-	0.80	0.783	-	0.993	-	-	0.861
		1주 이내 PE 예측 (Development cohort)	24-36주	38	500	-	-	-	-	0.882	0.80	-	0.989	-	-	0.898

PE, Pre-eclampsia; TP, True positive; FP, False positive; FN, False negative; TN, True negative; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity; PPV, Positive predictive value; NPV, Negative predictive value; LR+, Positive likelihood ratio; LR-, Negative likelihood ratio; AUC, Area under the curve

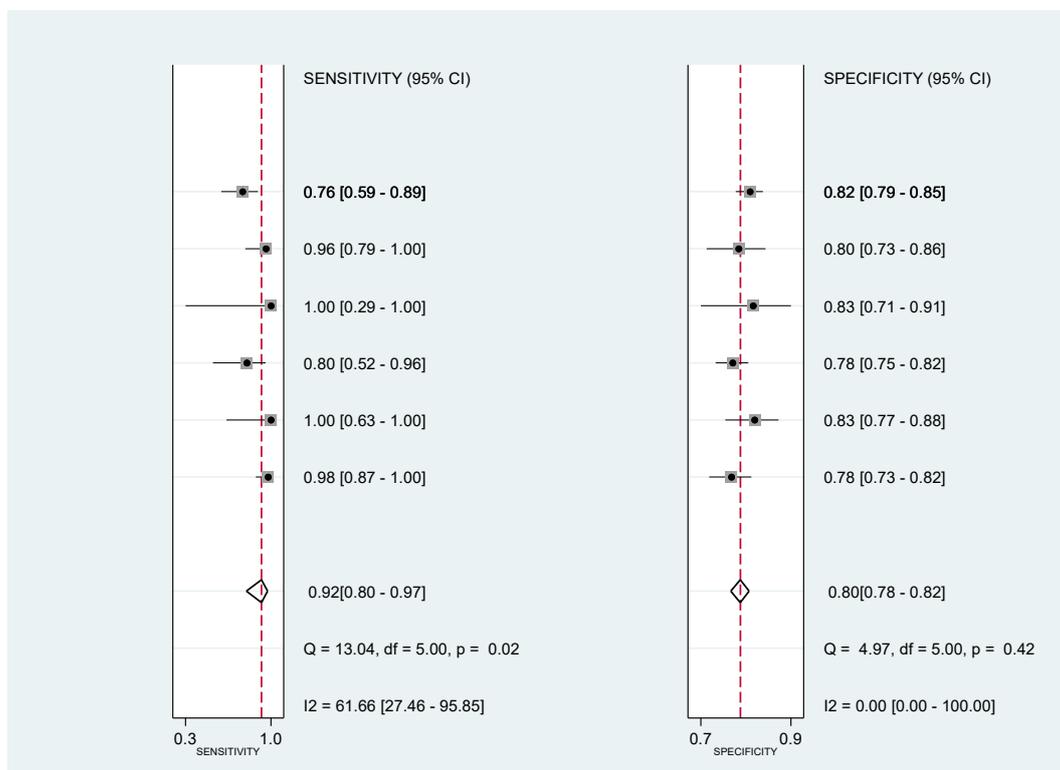


그림 3.4 검사 후 1주 이내 전자간증 발생 예측 숲 그림(forest plot)

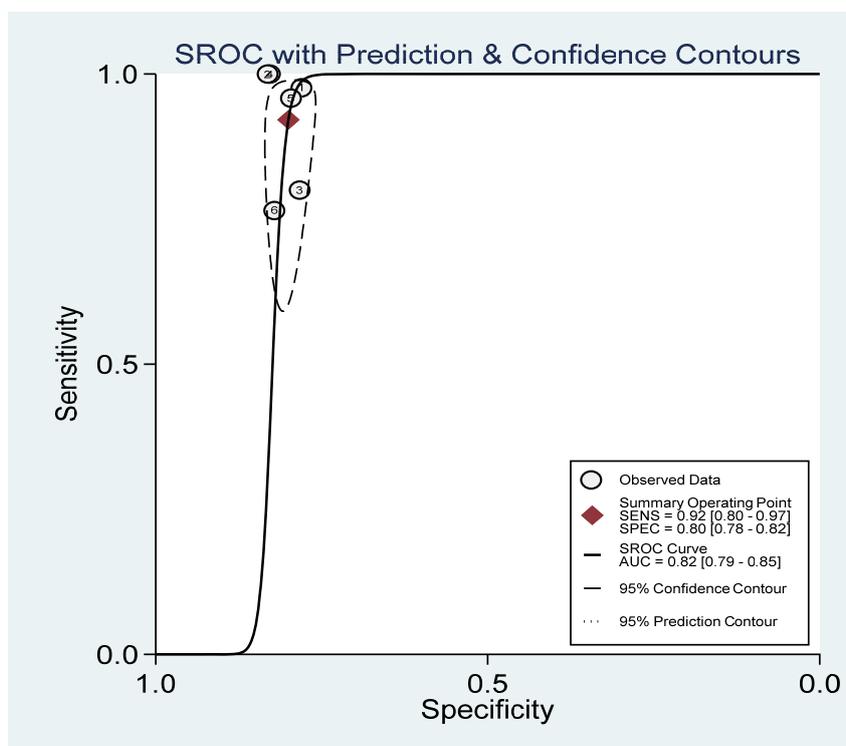


그림 3.5 검사 후 1주 이내 전자간증 예측 SROC

② 검사 후 4주 이내

9편의 문헌에서 검사 후 4주 이내 전자간증 발생을 예측하는 결과를 보고하였다. 연구대상자의 검사 시 임신 주수는 18-37주 였고, 임계치는 22.2, 38였다.

검사 후 4주 이내 전자간증 발생 예측 민감도 0.5~1.00, 특이도 0.689~0.88, 양성예측도 0.18~0.59, 음성예측도 0.838~1.00 이었다.

NICE 가이드라인 임계치 38에 해당하면서, 합성가능한 4편의 메타분석 결과 통합 민감도 0.66(95% CI 0.58-0.73,  $I^2=0.0\%$ ), 통합 특이도 0.84(95% CI 0.82-0.86,  $I^2=0.0\%$ ), 통합 AUC 0.83(95% CI 0.79-0.86)였다.

표 3.7 검사 후 4주 이내 전자간증 발생 예측 메타분석 결과

지표	추정값	95%CI	$I^2$
통합 민감도(Sn)	0.66	0.58-0.73	0.0
통합 특이도(Sp)	0.84	0.82-0.86	0.0
양성우도비(LR+)	4.1	3.4-4.8	-
음성우도비(LR-)	0.41	0.33-0.51	-
진단오즈비(Diagnostic Odds Ratio)	10	7-14	-
ROC Area(AUROC)	0.83	0.79-0.86	

Sn, Sensitivity; Sp, Specificity; PPV, Positive predictive value; NPV, Negative predictive value; LR+, Positive likelihood ratio; LR-, Negative likelihood ratio; AUROC, Area under ROC curve

표 3.8 검사 후 4주 이내 전자간증 발생 예측

No.	제1저자 (출판연도)	예측목적	검사 시 임신주수	임계치	대상자수 (명)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC
1	Shinohara(2021)	4주 이내 PE 예측	28-31주	22.2	84	10	8	6	60	1.00	0.88	0.59	1.00	-	-	0.94
2	De La Calle(2021)	4주 이내 PE 예측	24-36주	38	269	-	-	-	-	0.647	0.689	0.44	0.838	-	-	-
3	Ohkuchi(2021a)	4주 이내 PE 예측	18-36주	38	180	12	25	4	139	0.75	0.848	0.324	0.972	-	-	0.906
4	Zeisler(2019)	4주 이내 PE 예측	24-36주	38	550	47	81	24	398	0.66	0.831	0.37	0.94	3.91	0.41	-
5	Caillon(2018)	4주 이내 PE 예측	20-37주	38	64	2	9	0	53	1.00	0.855	0.18	1.00	-	-	-
6	Gao(2021)	4주 이내 PE 예측	20-36주	38	225	-	-	-	-	0.5	0.868	0.35	0.924	-	-	0.727
7	Bian(2019)	4주 이내 PE 예측	20-36주	38	700	44	101	27	528	0.620	0.839	0.303	0.951	3.86	0.45	0.812
8	Sabria(2018)	4주 이내 PE 예측	24-37주	>38	195	-	-	-	-	0.98	0.745	0.57	-	3.8	-	-
9	Zeisler(2016)	4주 이내 PE 예측 (Validation cohort)	24-36주	38	550	-	-	-	-	0.662	0.831	0.367	-	-	-	0.823
		4주 이내 PE 예측 (Development cohort)	24-36주	38	500	-	-	-	-	0.746	0.831	0.407	-	-	-	0.861

PE, Pre-eclampsia; TP, True positive; FP, False positive; FN, False negative; TN, True negative; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity; PPV, Positive predictive value; NPV, Negative predictive value; LR+, Positive likelihood ratio; LR-, Negative likelihood ratio, AUC, Area under the ROC curve

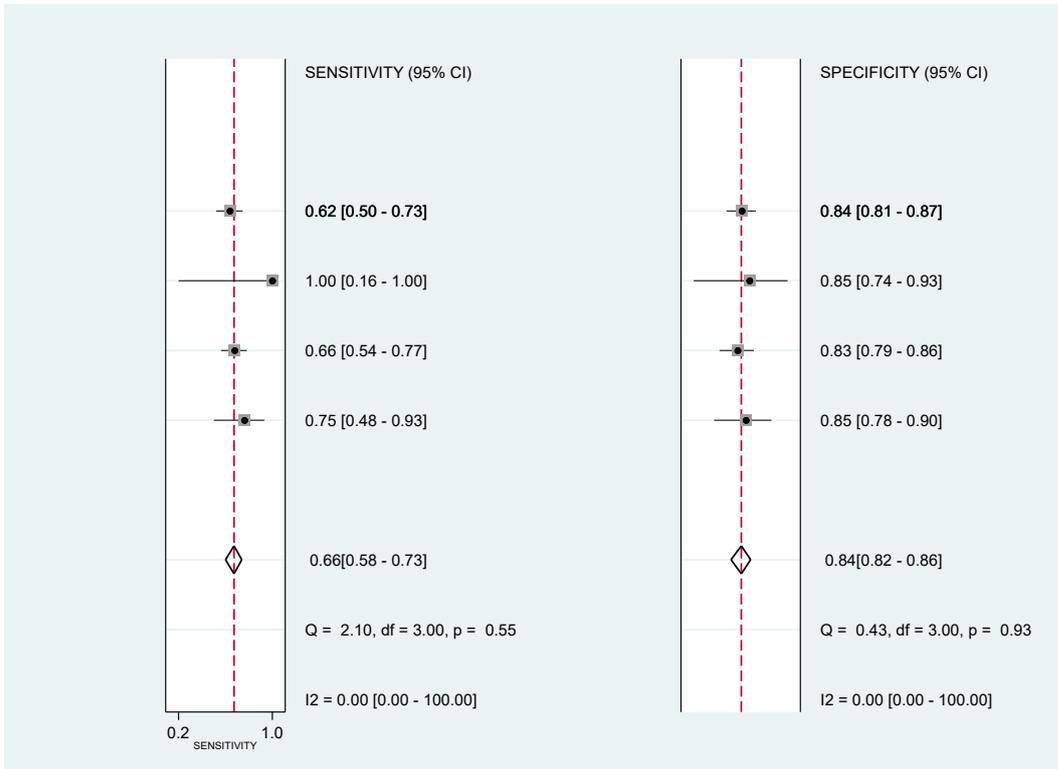


그림 3.6 검사 후 4주 이내 전자간증 발생 예측 통합 숲 그림

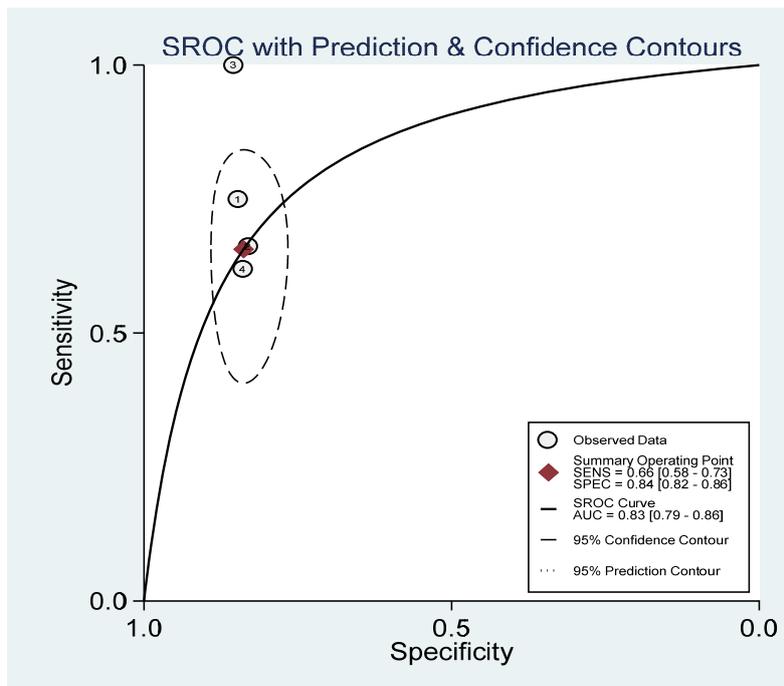


그림 3.7 검사 후 4주 이내 전자간증 발생 예측 SROC

2.2.1.2 임신주수를 기준으로 한 전자간증 발생 예측

3편의 문헌에서 임신 34주 이전 발생하는 전자간증(early-onset)을 예측하는 결과를 보고하였다. 연구대상자의 검사 시 임신주수는 20-37주였고, 임계치는 23, 38, 45, 85, 372였다.

임신 34주 이전에 발생하는 전자간증 발생 예측 민감도는 0.349~1.00, 특이도 0.717~1.00, 양성예측도 0.495~0.833, 음성예측도 0.91~1.00 이었다.

표 3.9 임신 34주 이전 발생하는 전자간증 발생 예측

No.	제1저자 (출판연도)	예측목적	검사 시 임신주수	임계치	대상자수 (명)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC	
1	Rana(2018)	sPE 예측 (임신주수 34주 이전)	37주 이하	38	199	-	-	-	-	0.935	0.85	0.652	0.977	-	-	-	
				85	199	-	-	-	-	0.696	0.928	0.744	0.91	-	-	-	
		임원환자의 sPE 예측 (임신주수 34주 이전)	37주 이하	38	97	-	-	-	-	0.932	0.717	0.732	0.927	-	-	-	
				85	97	-	-	-	-	0.682	0.83	0.769	0.759	-	-	-	
2	Perales(2017)	초기 PE 예측(34주 이전)	20주 24주 28주	38	729	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.77	
				38	729	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.86	
				38	729	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.89
				≤45	630	-	-	-	-	0.884	0.977	-	0.995	-	-	-	
3	Lafuente-Ganuza(2020)	초기 PE/HELLP 예측 (validation cohort)	24-34주	≤23	630	-	-	-	-	0.79	1	-	1	-	-	-	
				>45	630	-	-	-	-	0.977	0.871	0.583	-	-	-	-	
				>372	630	-	-	-	-	0.349	0.987	0.833	-	-	-	-	
				≤45	630	-	-	-	-	0.841	0.98	-	0.995	-	-	-	
				≤23	630	-	-	-	-	0.783	1	-	1	-	-	-	
				>45	630	-	-	-	-	1	0.798	0.495	-	-	-	-	
	초기 PE/HELLP 예측 (development cohort)			>372	630	-	-	-	-	0.608	0.965	0.775	-	-	-		

PE, Pre-eclampsia; TP, True positive; FP, False positive; FN, False negative; TN, True negative; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity; PPV, Positive predictive value; NPV, Negative predictive value; LR+, Positive likelihood ratio; LR-, Negative likelihood ratio, AUC, Area under the ROC curve

### 2.2.1.3 기타 전자간증 발생 예측

3편의 문헌에서는 전자간증 발생시기나 임신주를 제시하지 않고 전자간증을 예측한 결과를 제시하였다.

이때 민감도는 0.59~0.92, 특이도 0.68~0.91, 양성예측도 0.32~0.63, 음성예측도 0.89~0.98 이었다.

표 3.10 기타 전자간증 발생 예측

No.	제1저자 (출판연도)	예측목적	검사 시 임신주수	임계치	대상자수 (명)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC
1	Aminuddin(2022)	PE 예측	20주 이후	>38	140	17	10	12	101	0.59	0.91	0.63	0.89	6.51	0.45	0.75
2	Hanita(2014)	PE 예측	25-28주	-	84	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.688
			29-36주	5.5	84	-	-	-	-	0.92	0.68	0.32	0.98	-	-	0.873
3	Martinez-Varea (2022)	임신 24주 임신부에서, SFLT-1/PIGF가 17 이상일 때 PE 발생이 통계적으로 유의하게 증가함(OR 37.13(95%CI 4.78-288.25), $p=0.002$ )														

PE, Pre-eclampsia; TP, True positive; FP, False positive; FN, False negative; TN, True negative; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity; PPV, Positive predictive value; NPV, Negative predictive value; LR+, Positive likelihood ratio; LR-, Negative likelihood ratio, AUC, Area under the ROC curve; OR, Odds ratios

## 2.2.2 전자간증 진단정확성

SFLT-1/PLGF를 이용해 전자간증 진단정확성을 보고한 문헌은 총 10편이었다. 문헌별로 임신 34주를 기준으로 초기 전자간증(early-onset PE)과 후기 전자간증(late-onset PE)의 진단정확성을 보고하였다.

연구대상자의 임신주수는 18-41주 였고, 임계치는 5.6, 17, 23, 45, 50.4, 82.35, 85, 665, 95th 이상으로 매우 다양하게 보고되었다.

NICE guideline(2022)에서 제시한 SFLT-1/PLGF의 전자간증 진단 임계치를 참고하여 평가하였다.

표 3.11 전자간증 진단 임계치 기준

목적	임신주수	결정기준	임계치
전자간증 진단에 도움	20주-33주+6일	전자간증 진단 배제(rule-out)	33
		전자간증 진단(rule-in )	85
	34주-출산	전자간증 진단 배제(rule-out)	33
		전자간증 진단(rule-in )	110

출처: NICE(2022)

표 3.12 전자간증 진단정확도 결과

No.	제1저자 (출판연도)	연구대상자	진단 목적	검사 시 임신주수	PE 발병 임신 주수	임계치	대상 자수 (명)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC
1	Martinez- Varea (2022)	쌍둥이+ PE/FGR(94), 쌍둥이+ PE FGR(14)	PE 진단	24주	24주	≥17	108	-	-	-	-	0.6	0.96	0.429	0.98	-	-	0.814
2	Kwiatkowski (2021)	PE 의심 임신부	PE 진단	18-41주	<34주	82.35	59	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.964
					34-37주	82.35	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.834
					>37주	82.35	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Sabria (2021)	PE 의심 임신부	PE 진단	27-34주	<34주	>38	475	47*	166*	106*	156*	1.00*	0.61*	0.221	1.00	2.9	-	-
					>665	475	15*	7*	29*	424*	0.34*	0.98*	0.682	0.936	21.7	-	-	
4	Wang (2021)	PE 의심 임신부	PE 진단	20-36주	>36주	5.6	192	-	-	-	-	-	-	0.34	0.895	-	-	0.67
5	Alvarez- Fernandez (2016)	PE 의심 임신부	초기 PE 진단	20주 이상	<34주	23	104	-	-	-	-	0.946	0.804	-	-	-	-	0.933
			후기 PE 진단	20주 이상	≥34주	45	104	-	-	-	-	0.776	0.742	-	-	-	-	0.818
6	Alvarez- Fernandez (2014)	PE 의심 임신부	초기 PE 진단	19-26주	<34주	23	62	-	-	-	-	0.92	0.811	0.767	0.938	4.86	0.1	-
						85	62	-	-	-	-	0.56	0.973	0.933	0.766	20.7	0.45	-
						45	195	-	-	-	-	0.837	0.726	0.506	0.93	3.05	0.22	-
			후기 PE 진단	19-26주	≥34주	85	195	-	-	-	-	0.51	0.884	0.595	0.843	4.38	0.55	-
7	Gomez- Arriaga (2013)	PE 의심 임신부	PE 진단	34주 이내	34주	>85	32	-	-	-	-	0.5	0.7	0.5	0.7	1.7	-	-
						≥95th	32	-	-	-	-	0.5	0.65	0.46	0.68	1.4	-	-
8	Sa (2020)	PE 의심 임신부	PE 진단	20-41주	34주	50.4	93	-	-	-	-	0.575	0.6	-	-	-	-	0.58
9	Saleh (2016)	PE 의심 혹은 확진 임신부	연구초기 PE	34주 이내	34주	85	107	-	-	-	-	0.9	0.93	0.95	0.88	-	-	-
			최종 PE 진단	20주 이상		85	107	-	-	-	-	0.91	0.98	0.98	0.83	-	-	-

평가결과

No.	제1저자 (출판연도)	연구대상자	진단 목적	검사 시 임신주수	PE 발병 임신 주수	임계치	대상 자수 (명)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC
10	Herraiz (2018)	PE/FGR 고위험 임신부	초기 PE/FGR 진단	24-28주	<32주	≥95th	14	-	-	-	-	1	0.806	0.241	1	5.2	-	0.98
						>38	1	-	-	-	-	0.786	0.96	0.55	0.986	19.8	-	-
						>85	11	-	-	-	-	0.786	0.982	0.733	0.986	44.6	-	-
			중기 PE/FGR 진단	24-28주	32-36주	≥95th	15	-	-	-	-	0.714	0.868	0.357	0.967	5.4	-	0.87
						>38	6	-	-	-	-	0.286	0.99	0.75	0.931	29.1	-	-
						>85	3	-	-	-	-	0.143	1	1	0.919	-	-	-
			후기 PE/FGR 진단	24-28주	>36주	≥95th	15	-	-	-	-	0.405	0.929	0.577	0.867	5.7	-	0.68
						>38	2	-	-	-	-	0.054	1	1	0.816	-	-	-
						>85	0	-	-	-	-	0	1	-	0.807	-	-	-

PE, Pre-eclampsia; FGR, Fetal growth restriction; TP, True positive; FP, False positive; FN, False negative; TN, True negative; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity; PPV, Positive predictive value; NPV, Negative predictive value; LR+, Positive likelihood ratio; LR-, Negative likelihood ratio, AUC, Area under the ROC curve

\*평가자가 문헌에서 제시된 내용을 바탕으로 계산한 값임

### 2.2.2.1 초기 전자간증 진단

10편의 문헌에서 초기 전자간증(임신 20-34주)을 진단하는 결과를 보고하였고, 임계치는 17, 23, 38, 50.4, 82.35, 85, 95th 이상 이었다. 초기 전자간증 진단정확성은 민감도 0.34~1.00, 특이도 0.6~0.98, 양성예측도 0.22~0.98, 음성예측도 0.68~1.00 이었다.

NICE 가이드라인에서 제시한 임계치 85를 기준으로 한 4편의 진단정확성은 민감도 0.5~0.91, 특이도 0.7~0.98, 양성예측도 0.5~0.98, 음성예측도 0.7~0.99이었다.

## 평가결과

표 3.13 초기 전자간증(early PE) 진단정확성 결과

No.	제1저자 (출판연도)	진단 목적	검사 시 임신주수	PE 발병 임신 주수	임계치	대상자 수(명)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC
1	Martinez-Varea (2022)	PE 진단	24주	24주	≥17	108	-	-	-	-	0.6	0.96	0.429	0.98	-	-	0.814
2	Kwiatkowski (2021)	PE 진단	18-41주	<34주	82.35	59	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.964
3	Sabria (2021)	PE 진단	27-34주	<34주	>38	475	47*	166*	106*	156*	1.00*	0.61*	0.221	1.00	2.9	-	-
					>665	475	15*	7*	29*	424*	0.34*	0.98*	0.682	0.936	21.7	-	-
4	Alvarez-Fernandez (2016)	초기 PE 진단	20주 이상	<34주	23	104	-	-	-	-	0.946	0.804	-	-	-	-	0.933
5	Alvarez-Fernandez (2014)	초기 PE 진단	19-26주	<34주	23	62	-	-	-	-	0.92	0.811	0.767	0.938	4.86	0.1	-
					85	62	-	-	-	-	0.56	0.973	0.933	0.766	20.7	0.45	-
6	Herraiz (2018)	초기 PE/FGR 진단	24-28주	<32주	≥95th	14	-	-	-	-	1	0.806	0.241	1	5.2	-	0.98
					>38	14	-	-	-	-	0.786	0.96	0.55	0.986	19.8	-	-
					>85	14	-	-	-	-	0.786	0.982	0.733	0.986	44.6	-	-
7	Gomez-Arriaga (2013)	PE 진단	34주 이내	34주	85	32	-	-	-	-	0.5	0.7	0.5	0.7	1.7	-	-
					≥95th	32	-	-	-	-	0.5	0.65	0.46	0.68	1.4	-	-
8	Sa (2020)	PE 진단	20-41주	34주	50.4	93	-	-	-	-	0.575	0.6	-	-	-	-	0.58
9	Saleh (2016)	연구초기 PE 진단	34주 이내	34주	85	107	-	-	-	-	0.9	0.93	0.95	0.88	-	-	-
		최종 PE 진단	20주 이상		85	107	-	-	-	-	0.91	0.98	0.98	0.83	-	-	-

\*평가자가 문헌에서 제시된 내용을 바탕으로 계산한 값임

### 2.2.2.2 후기 전자간증 진단

5편의 문헌에서 후기 전자간증(임신 34주 이후)을 진단하는 결과를 보고하였고, 임계치는 5.6, 38, 45, 82.35, 85, 95th 이상 이었다. 후기 전자간증 진단정확성은 민감도 0~0.84, 특이도 0.73~1.00, 양성예측도 0.34~1.00, 음성예측도 0.81~0.97이었다.

NICE 가이드라인에서 제시하는 후기 전자간증을 진단하는 임계치 110을 기준으로 한 문헌은 없었다.

Herraiz 등 (2018)에서는 전체 대상자 중 72명 중 중기 전자간증 발생자는 21명, 후기 전자간증 발생자는 37명으로 보고되었으나, 실제 SFLT-1/PLGF를 검사한 인원이 임계치별로 0명, 2명, 3명 등으로 제시되어 민감도가 0%, 5% 으로 매우 낮게 보고되었다. 또한 2x2 table을 제시하지 않아 정확한 값을 추정하기 어려워 결과 값에 신뢰성을 소위원회와 논의 하였으며, 소위원회에서는 정확한 값을 추정하기는 어렵지만 문헌 그대로의 결과를 제시하고, 해석에 유의해야 할 필요가 있다고 기술하기로 논의 하였다.

표 3.14 후기 전자간증(late PE) 진단정확성 결과

No.	제1저자 (출판연도)	진단 목적	검사 시 임신주수	PE 발병 임신 주수	임계치	대상 자수 (명)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC
1	Alvarez-Fernandez (2016)	후기 PE 진단	20주 이상	>34주	45	104	-	-	-	-	0.776	0.742	-	-	-	-	0.818
2	Wang (2021)	PE 진단	20-36주	>36주	5.6	192	-	-	-	-	-	-	0.34	0.895	-	-	0.67
3	Alvarez-Fernandez (2014)	후기 PE 진단	19-26주	>34주	45	-	-	-	-	-	0.837	0.726	0.506	0.93	3.05	0.22	-
					85	-	-	-	-	-	0.51	0.884	0.595	0.843	4.38	0.55	-
4	Kwiatkowski (2021)	PE 진단	18-41주	34-37주	82.35	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.834
				>37주	82.35	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	Herraiz (2018)	중기 PE/FGR 진단	24-28주	32-36주	≥95th	21	-	-	-	-	0.714	0.868	0.357	0.967	5.4	-	0.87
					>38	21	-	-	-	-	0.286	0.99	0.75	0.931	29.1	-	-
					>85	21	-	-	-	-	0.143	1	1	0.919	-	-	-
					≥95th	37	-	-	-	-	0.405	0.929	0.577	0.867	5.7	-	0.68
	후기 PE/FGR 진단	24-28주	>36주	>38	37	-	-	-	-	0.054	1	1	0.816	-	-	-	
				>85	37	-	-	-	-	0	1	-	0.807	-	-	-	

PE, Pre-eclampsia; FGR, Fetal growth restriction; TP, True positive; FP, False positive; FN, False negative; TN, True negative; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity; PPV, Positive predictive value; NPV, Negative predictive value; LR+, Positive likelihood ratio; LR-, Negative likelihood ratio, AUC, Area under the ROC curve

### 2.2.3 의료결과와의 관련성

의료결과와의 관련성은 SFLT-1/PLGF [정밀면역검사](정량) 검사 이후 일정기간 이내 전자간증으로 인한 출산이나 입원을 예측하는 것으로 정의하였고, 총 5편이 포함되었다. 4편에서 1주, 2주 이내 출산 예측 결과를 보고하였고, 1편에서는 입원을 예측한 결과를 제시하였다.

#### 2.2.3.1 전자간증으로 인한 출산 예측

4편의 문헌에서 전자간증으로 인한 검사 후 1주 혹은 2주 이내 출산을 예측하였다. 사용된 임계치는 38 혹은 85였으며, 대부분 민감도, 특이도 등을 제시하였다. 1편에서는 초기 전자간증이 발병한 환자 중 1주 이내로 출산한 환자들이 약 22.1%라고 보고하였고, 나머지 3편에서는 1주 이내 출산 예측 결과 민감도 0.96, 특이도 0.71, 양성예측도 0.42, 음성예측도 0.99로 보고하였고, 2주 이내 출산예측 결과는 임계치 38일 때, 민감도 0.58~0.86, 특이도 0.76~0.94, 양성예측도 0.41~0.86, 음성예측도 0.68~0.99로 보고되었다.

표 3.15 전자간증으로 인한 출산 예측

No.	제1저자 (출판연도)	검사 시 임신주수	임계치	예측목적	주요결과	
1	Sabria (2021)	27-34주	38	검사 후 1주 이내 출산 예측	- 임계치 38 이상에 해당하는 123명(213개 검체)에서 52명이 (42.3%)이 초기 PE로 발전하였고, 213개 검체 중 47개(22.1%)에서 초기 PE로 인해 1주일 이내 출산이 발생함	
2	Binder (2020)	평균 33.6주	38	검사 후 1주, 2주 이내 출산 예측	1주 이내 출산 예측	0.965
					2주 이내 출산 예측	0.862
					Sn	0.711
					Sp	0.418
					PPV	0.439
					NPV	0.963
3	McCarthy (2019)	35주 이내	38	검사 후 2주 이내 출산 예측	Serum(n=198)	
					Sn	0.750
					Sp	0.902
					PPV	0.575
					NPV	0.953
					LR+	7.68
					LR-	0.28
EDTA(n=305)						
AUC	0.875					
					0.863	

No.	제1저자 (출판연도)	검사 시 임신주수	임계치	예측목적	주요결과				
					모든 환자에서 출산예측(n=402)		34주 이내 환자의 출산예측(n=199)		
				임계치	38	85	38	85	
4	Rana (2018)	37주 이내	38,85	검사 후 2주 이내 출산 예측	Sn	0.586	0.349	0.763	0.593
					Sp	0.876	0.957	0.850	0.943
					PPV	0.773	0.855	0.682	0.814
					NPV	0.745	0.67	0.895	0.846

PE, Pre-eclampsia; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity; PPV, Positive Predictive value; NPV, Negative predictive value; LR+, Positive Likelihood ratio; LR-, Negative Likelihood ratio

### 2.2.3.2 전자간증으로 인한 입원 예측

1편의 문헌에서 검사 후 2주 이내 입원을 예측하는 결과를 보고하였고 임계치는 85 이상일 때, 민감도는 0.6, 특이도는 0.84로 보고되었다.

표 3.16 전자간증으로 인한 입원 예측

No.	제1저자 (출판연도)	예측목적	검사 시 임신주수	임계치	주요 결과
1	Baltajian(2016)	검사 후 2주 이내 입원 예측	37주 이내	≥85	Sn: 0.6, Sp: 0.84

Sn, Sensitivity; Sp, Specificity

## 2.3 경제성

### 2.3.1 선택문헌 특성

전자간증 의심 임신부를 대상으로 SFLT-1/PLGF [정밀면역검사](정량)의 경제성을 보고한 문헌은 8편이었다. 연구국가별로는 유럽(스위스, 독일, 이탈리아, 영국, 벨기에)에서 5편, 나머지 미국, 일본, 브라질에서 각 1편씩 연구되었다. 3편의 문헌에서는 전자간증과 전자간증 증증의 형태인 HELLP 증후군을 가진 임신부도 함께 포함하여 연구한 결과를 보고하였다. 또한 8편 중 7편은 동일한 연구 (PROGNOSIS study, PROGNOSIS ASIA) 결과를 바탕으로 분석하였다.

표 3.17 경제성 결과 보고 문헌 특성

No.	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 대상자	중재 검사	비교 검사	분석 모형	분석 시점	관점	기간/할인율	결과지표	Trial
1	Khosla (2021)	미국	PE의심 임신부 +and/or HELLP	검사O	검사X	결정 수형 모형	2020	지불자	-	검사 유무에 따른 비용분석	-
2	Chantraine (2021)	벨기에	PE의심 임신부 +and/or HELLP	SOC+ 검사O	SOC+ 검사X	결정 수형 모형	-	지불자	-	검사 유무에 따른 비용분석	PROGNOSIS
3	Ohkuchi (2021b)	일본	PE의심 임신부	검사O	검사X	결정 수형 모형	-	보험자	-	검사 유무에 따른 비용분석	PROGNOSIS Asia
4	Hodel (2019)	스위스	PE의심 임신부	검사O	검사X	결정 수형 모형	2018	보험자	5년/3.5%	검사 유무에 따른 5년간 총 재정영향분석	PROGNOSIS
5	Schlembach (2018)	독일	PE의심 임신부	검사O	검사X	결정 수형 모형	2017	보험자	-	검사 유무에 따른 비용분석	PROGNOSIS
6	Figueira (2018)	브라질	PE의심 임신부 +HELLP	SOC+ 검사O	SOC+ 검사X	결정 수형 모형	2016	지불자 (공공, 민간)	-	검사유무에 따른 비용 차이 분석	PROGNOSIS
7	Frusca (2017)	이탈리아	PE의심 임신부	SOC+ 검사O	SOC+ 검사X	결정 수형 모형	2014	보험자 (INHS)	5년/3%	검사 유무에 따른 1년간 총 의료비용 예측	PROGNOSIS
8	Vatish (2016)	영국	PE의심 임신부	SOC+ 검사O	SOC+ 검사X	결정 수형 모형	-	지불자	-	동 검사로 환자 당 입원으로 인한 비용분석	PROGNOSIS

PE, Pre-eclampsia; HELLP, Hemolysis, Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets; PROGNOSIS, The PRediction of short-term Outcome in preGNant wOMen with Suspected preeclampsia; SOC, Standard of care.

평가결과

표 3.18 경제성 관련 결과

No.	제1저자 (출판연도)	국가	비용분석 방법	주요결과																																																																																																																						
1	Khosla (2021)	미국	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 비용단위: 미국 달러(\$)</li> <li>• 분석방법: 비용차이분석(결정 수형모형)</li> <li>• 비용:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사비용: \$40</li> <li>- 첫 특별 상담: \$167.09</li> <li>- 외래관리(5회): \$487.93</li> <li>- 입원관리(평균 3.45일): \$6,666</li> </ul> </li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">검사 X</th> <th colspan="3">검사 O</th> </tr> <tr> <th>입원 (n,%)</th> <th>입원 후 퇴원(n,%)</th> <th>총 비용</th> <th>입원 (n,%)</th> <th>입원 후 퇴원(n,%)</th> <th>총 비용</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>490(49)</td> <td>510(51)</td> <td>1,000</td> <td>323(32)</td> <td>678(68)</td> <td>1,000</td> </tr> <tr> <td>PE 발생(n)</td> <td>200</td> <td>11</td> <td>211</td> <td>190</td> <td>22</td> <td>211</td> </tr> <tr> <td>PE 발생(%)</td> <td>40.9</td> <td>2.1</td> <td>21.1</td> <td>58.8</td> <td>3.2</td> <td>21.1</td> </tr> <tr> <td>환자 당 비용(\$)</td> <td colspan="3">\$ 3,921</td> <td colspan="3">\$ 2,871</td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: right;">(-\$ 1,050 vs 검사 x)</td> </tr> </tbody> </table>		검사 X			검사 O			입원 (n,%)	입원 후 퇴원(n,%)	총 비용	입원 (n,%)	입원 후 퇴원(n,%)	총 비용		490(49)	510(51)	1,000	323(32)	678(68)	1,000	PE 발생(n)	200	11	211	190	22	211	PE 발생(%)	40.9	2.1	21.1	58.8	3.2	21.1	환자 당 비용(\$)	\$ 3,921			\$ 2,871			(-\$ 1,050 vs 검사 x)																																																																												
				검사 X			검사 O																																																																																																																			
입원 (n,%)	입원 후 퇴원(n,%)	총 비용		입원 (n,%)	입원 후 퇴원(n,%)	총 비용																																																																																																																				
	490(49)	510(51)	1,000	323(32)	678(68)	1,000																																																																																																																				
PE 발생(n)	200	11	211	190	22	211																																																																																																																				
PE 발생(%)	40.9	2.1	21.1	58.8	3.2	21.1																																																																																																																				
환자 당 비용(\$)	\$ 3,921			\$ 2,871																																																																																																																						
(-\$ 1,050 vs 검사 x)																																																																																																																										
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 주요결과</li> <li>- 현재 의사결정에 SFLT-1/PLGF 검사를 추가해 PE 의심환자의 입원 34% 감소시킴(490명 vs 323명)</li> </ul>	<p><b>결론:</b> 임상기준에 추가적으로 sFlt-1/PLGF검사를 시행은 하게 되면 임신부가 전지간증으로 의심되는 경우 위험평가를 개선할 수 있는 정보를 제공할 수 있음. 해당 검사의 설정된 임계치코프값에 기초한 결정 기준은 불필요한 입원을 줄이고, 의료비용을 줄 일 수 있음</p>																																																																																																																						
2	Chantraine (2021)	벨기에	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 비용단위: 유로(€)</li> <li>• 분석방법: 비용차이분석(결정 수형모형)</li> <li>• 비용:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사비용: € 62.51</li> <li>- 치료비용: 입원, 외래예약, 고혈압 약제, 일반검사, 부작용 예방 및 치료 비용</li> </ul> </li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">치료 타임라인</th> <th colspan="4">검사 X</th> <th rowspan="2">비용(€)</th> <th colspan="4">검사 O</th> <th rowspan="2">비용(€)</th> </tr> <tr> <th colspan="4">환자 상태(%)</th> <th colspan="4">환자 상태(%)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>LIM</th> <th>IIM</th> <th>HIM</th> <th></th> <th>Total</th> <th>LIM</th> <th>IIM</th> <th>HIM</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>초진 약속</td> <td>100</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>30</td> <td>100</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>Pre-PE 관리</td> <td>100</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>36</td> <td>1568</td> <td>100</td> <td>37.4</td> <td>46.8</td> <td>15.8</td> <td>1002</td> </tr> <tr> <td>PE 관리</td> <td>18.5</td> <td>4.6</td> <td>4.6</td> <td>9.3</td> <td>1063</td> <td>13.2</td> <td>1.35</td> <td>5.65</td> <td>6.20</td> <td>779</td> </tr> <tr> <td>2차 Pre-PE관리</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>86.8</td> <td>32.8</td> <td>40.4</td> <td>13.6</td> <td>591</td> </tr> <tr> <td>2차 PE 관리</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>5.3</td> <td>1.9</td> <td>2.3</td> <td>1.1</td> <td>262</td> </tr> <tr> <td>PE 관리 안함</td> <td>81.5</td> <td>27.35</td> <td>27.35</td> <td>26.8</td> <td>818</td> <td>81.5</td> <td>30.9</td> <td>38.1</td> <td>12.5</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td><b>총 비용(환자 당)</b></td> <td colspan="4"></td> <td><b>€3,479</b></td> <td colspan="4"></td> <td><b>€2,767</b></td> </tr> <tr> <td><b>환자당 비용 차이 (no test-test)</b></td> <td colspan="10" style="text-align: center;"><b>€ 712</b></td> </tr> </tbody> </table>	치료 타임라인	검사 X				비용(€)	검사 O				비용(€)	환자 상태(%)				환자 상태(%)					Total	LIM	IIM	HIM		Total	LIM	IIM	HIM		초진 약속	100				30	100				93	Pre-PE 관리	100	32	32	36	1568	100	37.4	46.8	15.8	1002	PE 관리	18.5	4.6	4.6	9.3	1063	13.2	1.35	5.65	6.20	779	2차 Pre-PE관리						86.8	32.8	40.4	13.6	591	2차 PE 관리						5.3	1.9	2.3	1.1	262	PE 관리 안함	81.5	27.35	27.35	26.8	818	81.5	30.9	38.1	12.5	40	<b>총 비용(환자 당)</b>					<b>€3,479</b>					<b>€2,767</b>	<b>환자당 비용 차이 (no test-test)</b>	<b>€ 712</b>									
			치료 타임라인	검사 X				비용(€)	검사 O				비용(€)																																																																																																													
환자 상태(%)				환자 상태(%)																																																																																																																						
	Total	LIM	IIM	HIM		Total	LIM	IIM	HIM																																																																																																																	
초진 약속	100				30	100				93																																																																																																																
Pre-PE 관리	100	32	32	36	1568	100	37.4	46.8	15.8	1002																																																																																																																
PE 관리	18.5	4.6	4.6	9.3	1063	13.2	1.35	5.65	6.20	779																																																																																																																
2차 Pre-PE관리						86.8	32.8	40.4	13.6	591																																																																																																																
2차 PE 관리						5.3	1.9	2.3	1.1	262																																																																																																																
PE 관리 안함	81.5	27.35	27.35	26.8	818	81.5	30.9	38.1	12.5	40																																																																																																																
<b>총 비용(환자 당)</b>					<b>€3,479</b>					<b>€2,767</b>																																																																																																																
<b>환자당 비용 차이 (no test-test)</b>	<b>€ 712</b>																																																																																																																									
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 주요결과 :</li> <li>- SFLT-1/PLGF 검사하지 않은 경우 환자의 36.1%가 PE 진단 전 입원했고, 이중 26.4%가 PE로 발전함</li> <li>- SFLT-1/PLGF 검사한 경우 입원환자는 19.8%로 감소하였고, 그 중 36.8%가 PE로 발전함</li> </ul>	<p>LIM, High intensity management; IIM, intermediate intensity management; LIM, Low intensity management</p> <p><b>결론:</b> 벨기에 의료환경에서 sFlt-1/PIGF 검사의 도입은 관리결정에 영향을 미치고, 진단절차를 개선하며, PE로 의심되는 환자들의 입원을 줄임으로써 가치가 있음. 또한 이는 벨기에 공공 의료공급자에게 상당한 비용절감으로 이어질 것임</p>																																																																																																																						

3	Ohkuchi (2021b)	일본	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 비용단위: 일본 엔화(¥)</li> <li>• 분석방법: 비용절감비용 평가 (결정수형모형)</li> <li>• 비용:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사비용: ¥9,000</li> <li>- 고집중관리(경구 코르티코스테로이드) 비용: 환자 당 ¥1,752</li> </ul> </li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>시나리오</th> <th>검사x, 입원율</th> <th>검사당 비용(¥)</th> <th>재검사 선택</th> <th>≤38일때 입원율</th> <th>&gt;38일 때 입원율</th> <th>환자당 절감비용(¥)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>일반적 경우 (RDS로 인한 NICU 입원포함)</td> <td>14.4</td> <td>9,000</td> <td>아니오</td> <td>0.56</td> <td>40</td> <td>16,373</td> </tr> </tbody> </table>	시나리오	검사x, 입원율	검사당 비용(¥)	재검사 선택	≤38일때 입원율	>38일 때 입원율	환자당 절감비용(¥)	일반적 경우 (RDS로 인한 NICU 입원포함)	14.4	9,000	아니오	0.56	40	16,373																																																																										
			시나리오	검사x, 입원율	검사당 비용(¥)	재검사 선택	≤38일때 입원율	>38일 때 입원율	환자당 절감비용(¥)																																																																																			
일반적 경우 (RDS로 인한 NICU 입원포함)	14.4	9,000	아니오	0.56	40	16,373																																																																																						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 주요결과:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사 시행으로 환자 당 ¥ 16,373 절감</li> </ul> </li> </ul>	<p>RDS, respiratory distress syndrome(호흡곤란증후군)</p> <p><b>결론:</b> 일본에서 전자간증이 의심되는 여성의 관리를 위해 sFlt-1/PlGF 검사를 시행하면 불필요한 입원을 줄여주는 결과를 보여줌. 또한 이를 통해 일본 의료공급자제공자들의 비용절감과 관련있음</p>																																																																																											
4	Hodel (2019)	스위스	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 비용단위: 유로(€)</li> <li>• 분석방법: 비용차이분석(결정수형모형)</li> <li>• 비용:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사비용: € 141(검사물질, 검사기기, 노동비용 포함)</li> </ul> </li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">서비스</th> <th colspan="2">검사 X</th> <th colspan="2">검사 O</th> <th rowspan="2">환자 당 비용차이(€)</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>비용(€)</th> <th>N</th> <th>비용(€)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>최초 상담</td> <td>6,084</td> <td>3,288,220</td> <td>6,084</td> <td>3,228,220</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>외래 진료</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Low</td> <td>1,655</td> <td>13,068,335</td> <td>2,185</td> <td>17,248,215</td> <td>+4,179,880</td> </tr> <tr> <td>intermediate</td> <td>1,655</td> <td>17,452,138</td> <td>2,498</td> <td>26,666,335</td> <td>+9,214,197</td> </tr> <tr> <td>intermediate(입원 후)</td> <td>1,613</td> <td>22,166,244</td> <td>580</td> <td>8,611,745</td> <td>-13,504,499</td> </tr> <tr> <td>입원</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PE의심환자 출산</td> <td>583</td> <td>4,906,013</td> <td>380</td> <td>3,191,864</td> <td>-1,714,150</td> </tr> <tr> <td>외래 진료 후 PE로 인한입원</td> <td>577</td> <td>5,698,412</td> <td>442</td> <td>4,560,054</td> <td>-1,138,357</td> </tr> <tr> <td><b>총 의료비용</b></td> <td><b>6,084</b></td> <td><b>66,469,362</b></td> <td><b>6,084</b></td> <td><b>63,506,433</b></td> <td><b>-2,962,929</b></td> </tr> <tr> <td>SFLT-1/PLGF 평가</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>6,084</td> <td>856,627</td> <td>+856,627</td> </tr> <tr> <td><b>전체 비용</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>총 비용</b></td> <td>6,084</td> <td>66,469,362</td> <td>6,084</td> <td>64,363,060</td> <td>€ -2,106,301</td> </tr> <tr> <td><b>환자당</b></td> <td>6,084</td> <td>10,925</td> <td>6,084</td> <td>10,579</td> <td>€ -346</td> </tr> </tbody> </table>	서비스	검사 X		검사 O		환자 당 비용차이(€)	N	비용(€)	N	비용(€)	최초 상담	6,084	3,288,220	6,084	3,228,220	-	외래 진료						Low	1,655	13,068,335	2,185	17,248,215	+4,179,880	intermediate	1,655	17,452,138	2,498	26,666,335	+9,214,197	intermediate(입원 후)	1,613	22,166,244	580	8,611,745	-13,504,499	입원						PE의심환자 출산	583	4,906,013	380	3,191,864	-1,714,150	외래 진료 후 PE로 인한입원	577	5,698,412	442	4,560,054	-1,138,357	<b>총 의료비용</b>	<b>6,084</b>	<b>66,469,362</b>	<b>6,084</b>	<b>63,506,433</b>	<b>-2,962,929</b>	SFLT-1/PLGF 평가	0	-	6,084	856,627	+856,627	<b>전체 비용</b>						<b>총 비용</b>	6,084	66,469,362	6,084	64,363,060	€ -2,106,301	<b>환자당</b>	6,084	10,925	6,084	10,579	€ -346
			서비스	검사 X		검사 O		환자 당 비용차이(€)																																																																																				
N	비용(€)	N		비용(€)																																																																																								
최초 상담	6,084	3,288,220	6,084	3,228,220	-																																																																																							
외래 진료																																																																																												
Low	1,655	13,068,335	2,185	17,248,215	+4,179,880																																																																																							
intermediate	1,655	17,452,138	2,498	26,666,335	+9,214,197																																																																																							
intermediate(입원 후)	1,613	22,166,244	580	8,611,745	-13,504,499																																																																																							
입원																																																																																												
PE의심환자 출산	583	4,906,013	380	3,191,864	-1,714,150																																																																																							
외래 진료 후 PE로 인한입원	577	5,698,412	442	4,560,054	-1,138,357																																																																																							
<b>총 의료비용</b>	<b>6,084</b>	<b>66,469,362</b>	<b>6,084</b>	<b>63,506,433</b>	<b>-2,962,929</b>																																																																																							
SFLT-1/PLGF 평가	0	-	6,084	856,627	+856,627																																																																																							
<b>전체 비용</b>																																																																																												
<b>총 비용</b>	6,084	66,469,362	6,084	64,363,060	€ -2,106,301																																																																																							
<b>환자당</b>	6,084	10,925	6,084	10,579	€ -346																																																																																							
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 주요 결과:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사를 받은 시나리오에서 입원이 감소하였고, 환자당 €346 절감됨되었음</li> <li>- 검사로 인한 추가비용(€856,627)은 검사로 인한입원비용감소로 에서 절감되고되는데검사를하지 않는 시나리오와 비교해서 총 €2,962,929가 절감됨되었음</li> <li>- 스위스 의료시스템에서 검사 시행을하지 않는 시나리오를했을 때 검사 시행을했을 때 5년간 총 누적 비용절감액은 5년간 총 €5,867,441이었음</li> </ul> </li> </ul>																																																																																												

평가결과

연차	검사 X		검사 O		전체 코호트에서 총 비용(€)		비용차이(€) (검사X vs 검사O)
	N	비용(€)	N	비용(€)	검사O/검사X 전략	검사X전략	
1	4867	53,173,304	1217	12,874,728	66,048,032	66,469,362	-421,330
2	3484	38,063,651	2600	27,505,581	63,351,915	64,221,605	-869,690
3	2434	26,592,115	3650	38,613,604	60,870,237	62,049,860	-1,179,623
4	1084	11,842,996	5000	52,895,349	58,390,277	59,951,556	-1,561,278
5	0	—	6084	64,363,060	56,088,688	57,924,209	-1,835,520
<b>5년간 총량</b>	11,869	129,672,066	18,551	196,252,323	304,749,152	310,616,592	<b>€-5,867,441</b>

결론 : 임상 관리 결정에서 현재 진단방법 한 가지만을 사용하는 것보다는 SFLT-1/PLGF를 추가로 사용하는 것이 PE의심 여성에게 더 나은 방법임. 해당 검사를 스루스에 도입하는 것은 전자간증의 단기 예측을 가능하게 하여 경제적으로 보이며, 진단 정확성상의 향상과 불필요한 입원의 감소가 비용절감으로 이어질 것으로 보임

5

Schlentbach  
(2018)

독일

- 비용단위: 유로(€)
- 분석방법: 비용차이분석(결정 수형모형)
- 비용:
  - 검사비용: € 80
  - 치료비용: 입원, 외래예약, 고혈압 약제, 일반검사, 부작용 예방 및 치료 비용
- 주요결과:
  - 검사하지 않고 PE 진단 전에 입원한 환자는 44.6% (91/204), 이 중 29.6%가 전자간증 발병
  - 검사 후 PE 진단 전 입원한 환자는 24.0%(49/204), 이 중 40.8%가 전자간증 발병
  - 비용절감으로 환자당 €361 비용절감됨

결과	검사 X (n=204)	검사 O (n=204)	차이
전자간증 발병 전 입원한 환자(명)	91	49	-42
- 이후 전자간증 발병한 사람(명,%)	27(29.6)	20(40.8)	-7
전자간증 발병 전 입원하지 않은 환자(명)	113	155	42
- 이후 전자간증 발병한 사람(명,%)	19(16.8)	26(16.7)	7
<b>총 비용(€)</b>			
- 코호트 당 비용*	<b>€ 161,169</b>	<b>€ 87,585</b>	<b>€ -73,584</b>
- 환자 당 비용	<b>€ 790</b>	<b>€ 429</b>	<b>€ -361</b>

\* 총 비용은 PROGNOSIS에 참가한 독일 환자 수(n=204명 여성)

결론: 독일 환자 코호트인 PROGNOSIS 연구에서의 독일 환자 코호트 분석을 기반으로 SFLT-1/PLGF 비용입찰치를 €30 이하로 시로 사용하여 전자간증 의심되는 임부에서 여성을 대상으로 불필요한 입원을 줄일 수 있음을 보여줌. 또한 이러한 결과가 의료자원 활용을 감소하고, 독일 DRG 시스템의 상당한 비용절감으로 이어지며, 독일에서 전자간증 의심 여성의 SFLT-1/PLGF 검사가 지지될 수 있음을 입증함

	공공병원(R\$)			민간병원(R\$)				
	검사 X	검사 O	차이	검사 X	검사 O	차이		
6 Figueira (2018) 브라질 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 비용단위: 브라질 헤알(R\$)</li> <li>• 분석방법: 공공, 민간병원에서 비용차이 분석(결정수형모형)</li> <li>• 비용:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사비용: R\$347.30</li> <li>- 치료비용: 입원, 외래예약, 고혈압 약제, 일반검사, 부작용 예방 및 치료 비용</li> </ul> </li> <li>• 주요결과:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 비용절감요인은 주로 입원 비용을 통해 나타남</li> <li>- 공공병원에서 예상되는 비용절감액은 R\$185.06, 민간병원은 R\$ 635.84 이었음</li> </ul> </li> </ul>	초진 예약	236,010	236,010	0	871,270	871,270	0	
	검사	-	347,300	347,300	-	347,300	347,300	347,300
	검사하지 않음	-	202,885	202,885	-	202,885	202,885	202,885
	<b>PE 이전 관리 비용 (환자 중 PE로 발전)</b>	752,914	807,966	55,053	1,427,580	1,501,154	73,573	
	Low	231,886	305,339	73,452	493,214	649,444	156,231	
	High	521,027	502,627	-18,400	934,367	851,710	-82,657	
	<b>PE 관리 비용</b>	1,175,706	1,161,648	-14,058	1,938,047	1,914,875	-23,173	
	<b>PE 아닌 환자의 관리비용</b>	5,467,737	4,696,533	-771,204	10,885,721	9,662,188	-1,223,533	
	Low	2,754,783	3,497,699	742,917	5,859,319	7,439,476	1,580,156	
	High	2,712,954	1,198,833	-1,514,121	5,026,401	2,222,712	-2,803,689	
	Corticosteroid 사용	11,376	6,339	-5,037	29,131	16,234	-12,898	
	<b>총 비용</b>	7,643,742	7,458,682	<b>R\$-185,060</b>	15,151,750	14,515,905	<b>R\$-635,844</b>	

**결론:** SFLT-1/PLGF는 정확하게 정량화하는 검사로 임상 의사가 의사결정에 활용할 수 있고, 이를 제공할 수 있고, 불필요한 입원을 피할 수 있도록 하는 검사로 제1의 요인을 최후로 사용할 수 있게 함으로써 불필요한 입원을 피할 수 있도록 하는 검사보다 과잉진료 비용을 절감할 수 있는 이익을 줄 수 있는 조치를 사전에 취할 수 있게 함. 따라서 브라질의 공공 및 민간병원에서 의사결정도구로 사용하게 된다면, 의료시스템 내에서 희소자원의 최적분배를 통해 을 최적할당을 허용함으로써 상당한 비용절감의 가능성이 있음

평가결과

7	Frusca (2017)	이탈리아	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 비용단위: 유로</li> <li>• 분석방법: 1년간 총 비용분석(결정수형모형)</li> <li>• 비용: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사비용: € 50.12</li> <li>- 입원비용: DRG로 환자당 평균 € 862.80</li> <li>- 응급실 입원: € 1,471</li> <li>- 환자당 ICU 비용: € 1,383</li> </ul> </li> <li>• 주요결과: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1년간 전체 비용차이: 추가 검사를 하는 경우를 추가로 하는 경우 일반진료와 비교하여 일반치료만 하는 경우와 비교하여 기본 치료비용은 28%감소함 (€ 33.2 백만유로)</li> <li>- PE가 발병하기 전에 불필요한 입원의 69.5%가 감소하였으며</li> <li>- 감소하였으며, 위험식별이 더 을 더 구문하기 용이하여게 되었으며 intermediate, low level의 환자들이 PE로 발전되지 않도록 관리 할 수 있음</li> </ul> </li> </ul>	1년간 전체 비용(€)		비용차이(%)	환자(명)		
				서비스	검사X		검사O	검사X	검사O
				초진	4.464.797	4.464.797	0%	49,455	49,455
				검사	-	2.478.685	-	0	49,455
				재검사	-	1.405.603	-	0	28,045
				<b>PE 발병 전 관리</b>	39.203.272	15.537.517	-60%	49,455	49,455
				Low	2.253.442	2.293.217	2%	7,913	17,877
				Intermediate	4.218.436	4.038.096	-4%	11,869	22,538
				High	32.731.395	9.206.204	-72%	29,653	9,040
				<b>PE 관리</b>	16.510.271	8.255.135	-50%	9,568	9,568
				Low	1.792.778	1.314.617	-27%	1,039	1,524
				Intermediate	2.689.167	3.386.284	26%	1,558	3,925
				High	12.028.326	3.554.234	-70%	6,971	4,119
				<b>PE 아닌 환자의 관리</b>	34.638.582	23.758.312	-31%	39,887	39,887
				Low	2.096.570	7.004.825	234%	6,874	14,378
				Intermediate	3.924.772	10.423.566	166%	10,311	17,696
				High	28.617.240	6.329.921	-78%	22,702	7,812
				<b>이상반응</b>	23.108.030	28.864.826	25%	1,704	2,909
응급실 입원	933.866	1.958.976	110%	635	1,612				
신생아 집중치료실	22.174.164	26.905.850	21%	1,069	1,297				
<b>Total</b>	<b>117.924.952</b>	<b>84.764.875</b>	<b>-28%</b>	<b>49,455</b>	<b>49,455</b>				

결론: 표준 관리에 추가로 SFLT-1/PLGF 검사를 도입하는 것은 전자간증이 의심되는 모든 위험수준의 여성들에게서 과진단, 과치료를 예방하게 되고, 불필요한 입원을 줄여줄 수 있음. 동시에 INHS에 비용절감을 불러올 수 있으며, 더 높은 전자간증 위험에 있는 여성들을 더 잘 식별할 수 있게 됨

8 Vatisht (2016) 영국

- 비용단위: 영국 파운드
- 분석방법: 비용차이분석(결정수형모형)
- 비용:
  - 검사비용: £65
  - 치료비용: 입원, 외래예약, 고혈압 약제, 일반검사, 부작용 예방 및 치료 비용
  - 입원비용: 1일당 £377로 7일간 입원함
- 주요결과:
  - PROGNOSIS 연구대상자 1,050명에서 입원여성이 213명 감소한 것과 같은 효과이며, 이때 환자당 £344 비용절감 효과를 가져올것으로 예상됨

치료	검사 X 시나리오 비용(£)	검사 O 시나리오 비용(£)	비용 차이(£)
초진 예약	455,673	445,673	0
sFlt-1/PIGF 검사	-	68,250	68,250
sFlt-1/PIGF 재검사	-	40,043	40,043
<b>PE로 발전된 환자 중 PE 전 관리 비용</b>	<b>399,103</b>	<b>422,755</b>	<b>23,652</b>
Low risk	25,629	25,506	-123
Intermediate risk	77,169	126,907	49,738
High risk	296,306	270,343	-25,963
<b>PE 관리</b>	<b>616,337</b>	<b>609,049</b>	<b>-7,288</b>
<b>PE 없는 환자 중 관리 비용</b>	<b>2,811,942</b>	<b>2,326,603</b>	<b>-485,340</b>
Low risk	304,432	351,153	46,703
Intermediate risk	916,656	1,273,271	356,616
High risk	1,590,855	702,196	-888,658
corticosteroids 사용	2,737	2,237	500
계획하지 않은 병원 재방문	69,591	69,591	-
<b>코호트 당 총 비용</b>	<b>4,345,382</b>	<b>3,984,200</b>	<b>£-361,182</b>
<b>환자 당 총 비용</b>	<b>4,138</b>	<b>3,794</b>	<b>£-344</b>

결론: SFLT-1/PLGF 검사는 영국에서 전자기증 의심되는 여성들의 불필요한 입원을 줄일 수 있어, 비용절감 효과를 보일 수 있음

# IV

## 결과 요약 및 결론

### 1. 평가결과 요약

SFLT-1/PLGF [정밀면역검사](정량)은 임신 20-34주 사이 전자간증이 의심되는 임신부를 대상으로 전자간증의 예측 및 진단을 위해 실시하는 검사이다.

해당 검사는 2016년 제5차 신의료기술평가위원회(2016.5.27.)에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 심의(보건복지부 고시 제2016-122호, 2016.7.5.)되었으며 2017년 선별급여(50%)로 등재되었다(보건복지부 고시 제2017-151호, 2017.9.1.). 본 기술은 선별급여 적용 후 적합성 평가주기(3년)이 도래하여 재평가를 통해 해당 의료기술의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 최신 근거를 제공하고자 내부모니터링을 통해 재평가 안전으로 발굴되었으며, 임상자문 및 의료기술재평가위원회의 우선순위 심의를 거쳐 재평가가 필요한 기술로 선정되었다. 2022년 제6차 의료기술재평가위원회(2022.6.10.)에서 평가계획서를 심의한 후 재평가를 수행하였다.

평가의 핵심질문은 ‘SFLT-1/PLGF [정밀면역검사](정량)은 전자간증이 의심되는 20-34주 임신부를 대상으로 전자간증을 예측 및 진단하는 데 안전하고 효과적인 검사인가?’로 체계적 문헌고찰을 수행하였고, 의료결과는 안전성, 효과성, 경제성을 확인하였다.

체계적 문헌고찰 결과 선택된 문헌은 총 38편이었으며, 안전성, 효과성, 경제성을 확인하였다.

#### 1.1 안전성

SFLT-1/PLGF [정밀면역검사](정량)의 안전성은 검사 관련 이상반응을 보고한 1편을 기준으로 평가하였고, 동 문헌에서 검사로 인한 이상반응이 발생하지 않았다고 보고하였다.

이에 소위원회에서는 동 검사는 제외진단 검사로 안전한 검사로 판단하였다.

#### 1.2 효과성

SFLT-1/PLGF [정밀면역검사](정량)의 효과성은 전자간증 발생 예측, 전자간증 진단정확성, 의료결과와의 관련성(출산 예측, 입원 예측)을 보고한 29편을 기준으로 평가하였다. 29편을 기준으로 평가하였다. 효과성 검토 시 전자간증 발생 예측과 전자간증 진단정확도는 NICE 가이드라인(2022)에서 제시한 임계치를 기준으로 하였으며, 합성이 가능할 경우 메타분석을 통한 통합값을 제시하였으며, 합성이 불가할 경우에는 진단정확도의 범위를 기술하였다.

### 1) 전자간증 예측

전자간증 예측을 보고한 18편의 문헌에서는 검사 후 발병시기 예측, 임신 주수를 기준으로 한 예측, 기간을 따로 명시하지 않은 전자간증 예측 결과를 구분하여 제시하였다.

검사 1주 이내 전자간증이 발생하지 않을 것을 예측한 결과는 11편에서 보고하였다. 이때 동 검사의 민감도 0.63~1.00, 특이도 0.63~0.85, 양성예측도 0.09~0.78, 음성예측도 0.80~1.00이었다. NICE 가이드라인에서 제시한 임계치 38을 기준으로 합성 가능한 6편을 메타분석 한 결과 통합 민감도 0.92 (95% CI 0.80-0.97, I2=61.7%), 통합 특이도 0.80 (95% CI 0.78-0.82, I2=0.0%), 통합 AUC 0.82 (95% CI 0.79-0.85) 였다.

검사 4주 이내 전자간증 발생 예측은 9편에서 보고하였다. 이때 동 검사의 민감도 0.5~1.00, 특이도 0.69~0.88, 양성예측도 0.18~0.59, 음성예측도 0.84~1.00 이었다. NICE 가이드라인에서 제시한 임계치 38을 기준으로 합성 가능한 4편을 메타분석 한 결과 통합 민감도 0.66 (95% CI 0.58-0.73, I2=0.0%), 통합 특이도 0.84 (95% CI 0.82-0.86, I2=0.0%), 통합 AUC 0.83 (95% CI 0.79-0.86) 였다.

임신 34주 이전 전자간증 발생예측을 보고한 3편에서 동 검사의 민감도는 0.35~1.00, 특이도 0.72~1.00, 양성예측도 0.50~0.83, 음성예측도 0.91~1.00 이었다.

전자간증 발생 예측 기간이나 임신주수를 제시하지 않고 전자간증 발생 예측 결과를 제시한 3편에서는 민감도는 0.59~0.92, 특이도 0.68~0.91, 양성예측도 0.32~0.63, 음성예측도 0.89~0.98 이었다. 또한 1편의 문헌에서는 임신 24주 임신부에서 SFLT-1/PLGF 수치가 17 이상일 때 전자간증 발생이 통계적으로 유의하게 증가했다고 보고하였다(OR 37.13 (95% CI 4.78-288.25), p=0.002).

### 2) 전자간증 진단정확성

전자간증 진단정확성을 보고한 10편에서 임신 34주를 기준으로 34주 이전에 발생하는 초기 전자간증의 진단(early-onset)과 34주 이후에 발생하는 후기 전자간증 진단(late-onset)으로 구분하여 결과를 제시하였다.

10편에서 보고한 초기 전자간증 진단 시 동 검사의 민감도 0.34~1.00, 특이도 0.6~0.98, 양성예측도 0.22~0.98, 음성예측도 0.68~1.00 이었다. NICE 가이드라인에서 제시한 임계치 85를 기준으로 할 때 진단정확도(4편)는 민감도 0.5~0.91, 특이도 0.7~0.98, 양성예측도 0.5~0.98, 음성예측도 0.7~0.99이었다.

5편에서 보고한 후기 전자간증 진단 시 동 검사의 진단정확도는 민감도 0~0.84, 특이도 0.73~1.00, 양성예측도 0.34~1.00, 음성예측도 0.81~0.97이었고, NICE 가이드라인에서 제시한 임계치 110을 기준으로 한 문헌은 없었다.

### 3) 의료결과와의 관련성

동 검사와 의료결과와의 관련성은 출산 및 입원 예측으로 평가하였다. 4편에서 검사 임계치 38 혹은 85를 기준으로 전자간증 검사 후 1주 혹은 2주 이내 출산 예측결과를 보고하였다. 1편에서는 초기 전자간증 진단 환자 중 검사 후 1주 이내 출산 할 환자가 약 22.1%로 보고하였고 나머지 3편에서는 1주 이내 출산

예측 시 민감도 0.96, 특이도 0.71, 양성예측도 0.42, 음성예측도 0.99로 보고하였고, 2주 이내 출산예측은 민감도 0.58~0.86, 특이도 0.76~0.94, 양성예측도 0.41~0.86, 음성예측도 0.68~0.99로 보고하였다. 검사 후 2주 이내 입원발생을 예측한 1편의 문헌에서 보고한 검사 민감도 0.6, 특이도 0.84로 보고하였다. 20-34주 임신부를 대상으로 NICE 지침에서 제시한 임계치를 적용한 문헌들에서 보고한 검사 후 1주 및 4주 이내 전자간증 발생 예측 시 동 검사의 통합민감도 0.66~0.92, 통합 특이도 0.80~0.84, 통합 AUC 0.82~0.83이었으며, 동 검사의 음성예측도가 0.8~1.00으로 높은 수준으로 확인되어 소위원회에서는 동 검사가 전자간증 발생 여부를 예측하는데 유용한 검사로 판단하였다.

또한 NICE 지침에서 제시한 임계치를 적용한 문헌에서 임신 34주 이전 초기 전자간증 진단 시 동 검사의 민감도는 0.5~0.91, 특이도가 0.7~0.98로 확인되어, 소위원회에서는 초기 전자간증 진단 시 동 검사의 진단정확도가 높은 수준은 아니지만 임상적 소견과 함께 동 검사를 보조적 검사로 사용 시 전자간증 진단에 도움을 줄 수 있는 유용한 검사로 판단하였다. 임신 34주 이후 후기 전자간증 진단에서 NICE 지침의 임계치를 적용한 문헌이 없어 소위원회는 동 검사의 유용성을 평가한 근거가 충분하지 않다고 판단하였다.

### 1.3 경제성

SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)의 경제성은 8편의 문헌을 기준으로 평가하였다.

모두 국외에서 수행된 연구들로, 공통적으로 SFLT-1/PLGF 검사로 전자간증 고위험 산모들을 감별해 불필요한 입원을 줄여 의료자원의 이용 및 비용 감소효과를 보고하였다. 이는 전자간증과 관련하여 과잉진단 및 치료를 줄이고, 신생아의 위해를 예방 할 수 있다고 보았다.

이에 소위원회에서는 산모의 임상증상과 함께 동 검사 결과를 참고한 임상적 판단은 국내 임상상황에서도 전자간증으로 인한 불필요한 입원이나 진료횟수를 감소시켜 의료비용 절감효과를 기대할 수 있을 것이라고 판단하였다.

## 2. 결론

SFLT-1/PLGF [정밀면역검사](정량)은 임신 20-34주 전자간증 의심 임신부를 대상으로 전자간증을 예측 및 진단하는데 안전한 검사로 판단하였다.

NICE 지침(2022)의 임계치를 기준으로 임신 20-34주 산모의 1주 및 4주 이내 전자간증 발생 예측을 위한 동 검사의 통합 민감도 및 통합 특이도와 음성예측도가 높은 수준으로 단기간 내 전자간증 발생 예측(rule-out/in)에 유용한 검사로 판단하였다. 초기 전자간증 진단에 있어, 문헌에서 보고한 진단정확도가 높은 수준은 아니지만 동 검사가 임상적 소견과 함께 보조적 검사로 전자간증 진단에 도움을 줄 수 있는 유용한 검사로 판단하였다. 또한 경제성 문헌을 검토하였을 때 산모의 임상증상과 동 검사결과를 참고한 임상적 판단을 통해 불필요한 입원이나 진료횟수를 감소시켜 국내 임상상황에서도 의료비용 절감을 기대할 수 있을 것이라는 의견을 제시하였다.

추가적으로 현재 동 기술 외에 잘 정립된 전자간증 예측검사가 없다는 점과 동 검사가 단기간 내 전자

간증 미발생(rule-out)을 예측하여 산모의 불필요한 입원과 치료를 줄일 수 있고, 전자간증 발생이 예측되는 산모는 추적관찰을 통한 적절한 관리 및 조기치료를 위한 추가적인 정보를 제공함으로써 임상에서 전자간증을 예측하는 보완적 검사로서 도움이 된다는 의견이었다. 또한, 국내 35세 이상 고령 산모의 증가추세로, 산전 진찰에서 고위험 산모에 대한 전자간증 진단 및 관리를 위해 우리나라 산모에게 적합한 임계치 설정을 위한 임상연구가 필요하다고 제안하였다.

2023년 제3차 의료기술재평가위원회(2023.3.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 임신 20-34주 전자간증이 의심되는 임산부를 대상으로 전자간증 예측 및 진단하는데 SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)의 사용을 ‘권고함’으로 심의하였다(권고등급: 권고함).



1. 건강보험요양급여비용 목록. 2022.2. 건강보험심사평가원.
2. 구유진, 이대형. 임신 중 고혈압. J Korean Med Assoc, 2016; 59(1):24-30.
3. 김도현. 전자간증과 기관지폐 형성 이상. Korean J Perinatol, 2015;26(3):167-173.
4. 김지영, 조수진, 김영주, 박혜수 등. 전자간증 산모에서 태어난 미숙아의 제대혈 내 Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1과 Placental Growth Factor. Ewha Med J. 2013;36(2):118-125.
5. 대한의학회, 질병관리본부. 일차의료용 근거기반 고혈압 임상진료지침. 2019.
6. 박동아, 황진섭, 이선희, 최원정, 설아람, 오성희, 이자연, 이유경, 이동효, 최슬기. 진단 검사 체계적 문헌고찰.
7. 한국보건의료연구원. 2014.
8. 산과학. 5판. 대한산부인과학회. 2015.
9. 산과학. 6판. 대한산부인과학회. 2021.
10. 산부인과학 지침과 개요. 5판. 대한산부인과학회. 2021.
11. 한국보건의료연구원. 태반성장인자 정량검사 [형광면역분석법]. 한국보건의료연구원 신의료기술평가보고서. 2014.
12. 한국보건의료연구원. 태반성장인자 정량검사 [전기화학발광면역측정법], sFlt-1 정량검사 [전기화학발광면역측정법], sFlt-1/PlGF 정량검사 [전기화학발광면역측정법]. 한국보건의료연구원 신의료기술평가보고서. 2016.
13. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. Hypertension. 2018 Feb;71(2):306-316.
14. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. Obstet Gynecol. 2020 Jun;135(6):1492-1495.
15. G. Lambert, J.F. Brichant, G. Hartstein, V. Bonhomme, P.Y. Dewandre. Preeclampsia: an update. Acta Anaesthesiol Belg, 2014;65(4):137-49.
16. Leañós-Miranda A, Graciela Nolasco-Leañós A, Ismael Carrillo-Juárez R, José Molina-Pérez C, Janet Sillas-Pardo L, Manuel Jiménez-Trejo L, Isordia-Salas I, Leticia Ramírez-Valenzuela K. Usefulness of the sFlt-1/PlGF (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor) Ratio in Diagnosis or Misdiagnosis in Women With Clinical Diagnosis of Preeclampsia. Hypertension. 2020 Sep;76(3):892-900.
17. Lim S, Li W, Kemper J, Nguyen A, Mol BW, Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2021 Jan 1;137(1):72-81.
18. M Matijala, J Anthony, M Vatish, J Moodley, I Bhorat, E Nicolaou, P Soma-Pillay. Consensus statement on the potential implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in women with suspected pre-eclampsia.

- S Afr Obstet Gynaecol 2018;24(2):61-65. DOI:10.7196/SAJOG.2018.v24i2.1411
19. NICE. PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia. NICE Diagnostics guidance. 2022. [www.nice.org.uk/guidance/dg49](http://www.nice.org.uk/guidance/dg49)
  20. Queensland Clinical Guidelines. Hypertension and pregnancy. Guideline No. MN21.13-V9-R26. Queensland Health. February 2021. Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>
  21. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
  22. Yusuf AM, Kahane A, Ray JG. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PlGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 May;40(5):618-626.
  23. Zhao M, Zhu Z, Liu C, Zhang Z. Dual-cutoff of sFlt-1/PlGF ratio in the stratification of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 May;295(5):1079-1087.

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

### 1.1 2022년 제6차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 6월 10일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

### 1.2 2023년 제3차 의료기술재평가위원회

#### 1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2023년 2월 24일~2023년 3월 2일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

#### 1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 3월 10일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

## 2. 소위원회

SFLT-1/PLGF [정밀면역검사] (정량)의 소위원회는 연구기획자문단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 5인(산부인과 2인, 진단검사의학과 2인, 근거기반의학 1인)으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

### 2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2022년 8월 9일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

### 2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2022년 10월 18일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

### 2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2022년 12월 13일
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 및 근거수준 논의

### 2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2023년 2월 7일
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 및 근거수준 논의

### 3. 문헌검색현황

#### 3.1 국외 데이터베이스

##### 3.1.1 Ovid MEDLINE

(검색일: 2022.08.18.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp pre-eclampsia/	34,515
	2	preeclampsia.mp.	25,977
	3	pre-eclampsia.mp.	39,137
대상자 종합	4	or/ 1-3	49,059
중재검사	5	sflt-1 plgf ratio.mp.	323
	6	sflt-1.mp.	1,722
	7	plgf.mp.	2,602
	8	placental growth factor.mp.	2,636
	9	exp placenta growth factor/	2,179
	10	soluble fms-like tyrosine kinase-1.mp.	1,283
	11	vascular endothelial growth factor.mp.	93,088
	12	VEGF.mp	75,148
중재 종합	13	or/5-12	110,334
대상자 & 중재	14	4 and 13	2,805
동물연구 배제	15	animal/ or exp animal/	25,725,603
	16	human/ or exp human/	20,688,050
	17	15 not (15 and 16)	5,037,553
종합	18	14 not 17	2,607

### 3.1.2 Ovid-Embase

(검색일: 2022.08.18.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp preeclampsia/	64,298
	2	preeclampsia.mp.	69,721
	3	pre-eclampsia.mp.	18,082
대상자 종합	4	or/ 1-3	72,175
중재검사	5	sflt-1 plgf ratio.mp.	513
	6	sflt-1.mp.	2,996
	7	plgf.mp.	4,461
	8	placental growth factor.mp.	6,940
	9	exp placental growth factor/	6,508
	10	soluble fms-like tyrosine kinase-1.mp.	1,877
	11	vascular endothelial growth factor.mp.	87,499
	12	VEGF.mp	114,702
중재 종합	13	or/5-12	145,269
대상자 & 중재	14	4 and 13	4,823
동물연구 배제	15	animal/ or exp animal/	28,937,809
	16	human/ or exp human/	23,952,935
	17	15 not (15 and 16)	4,984,874
종합	18	14 not 17	4,322

## 3.1.3 Cochrane

(검색일: 2022.08.18.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	MeSH descriptor: [Pre-Eclampsia] explode all trees	1,063
	2	pre-eclampsia	2,374
	3	preeclampsia	4,128
대상자 종합	4	#1 or #2 or #3	4,188
중재검사	5	sflt-1 plgf	73
	6	sflt-1	136
	7	plgf	240
	8	placental growth factor	445
	9	soluble fms-like tyrosine kinase-1	77
	10	VEGF	5,247
	11	vascular endothelial growth factor	4,699
중재 종합	12	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	7,675
대상자 & 중재	13	#4 and #12	275

### 3.2 국내데이터 베이스

(검색일: 2022.08.12.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	("sflt-1"[ALL])) AND ("plgf "[ALL])	5	advanced search
	2	sflt-1 plgf ratio	0	
	3	(("placental growth factor"[ALL])) AND ("soluble fms-like tyrosine kinase-1"[ALL])	2	
	4	("plgf"[ALL])	25	
	5	("sflt"[ALL])	14	
	소계		46	
한국의학논문데이터 베이스(KMbase)	1	sflt-1 plgf ratio (sFlt-1/PIGF로 검색시 문헌 모두 포함)	5	국내발표논문
	2	sFlt-1 or PIGF	33	
	소계		38	
한국학술정보(KISS)	1	sflt-1 plgf ratio (sFlt-1/PIGF로 검색시 문헌 모두 포함)	9	상세검색 이용 의약학분야
	2	sFlt-1 or PIGF	43	
	소계		52	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	sflt-1/PIGF (sFlt-1 PIGF ratio, sFlt-1 and PIGF 로 검색 시 결과 동일)	14	상세검색 이용 국내학술논문
	2	sFlt-1 or PIGF	89	
	소계		103	
한국과학기술정보연구원(SienceON)	1	sflt-1/plgf	5	국내논문
	2	sflt-1 plgf ratio	2	
	3	sflt-1	11	
	4	plgf	27	
	소계		45	

## 4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

### 4.1 비뚤림위험 평가

#### QUADAS-2

<b>연번(Ref ID):</b>	
<b>1저자(출판연도):</b>	
<b>평가기준</b>	<b>평가결과</b>
<b>영역 1: 환자선택</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
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
<b>적용성에 대한 우려</b>	
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
<b>영역 2: 중재검사(들)</b>	
<b>만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
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
<b>적용성에 대한 우려</b>	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
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
<b>적용성에 대한 우려</b>		
	참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>		
<b>비뚤림위험</b>		
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

### 자료추출 진단검사평가

<b>연번(Ref ID)</b>																																																																										
<b>1저자(출판연도)</b>																																																																										
<b>연구특성</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구수행국가*</li> <li>연구설계</li> <li>연구목적</li> </ul>																																																																									
<b>연구방법</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구대상자                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 대상자 정의, 선택/배제기준, 대상자 수, 검사수행목적 등</li> </ul> </li> <li>검사법                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- (중재/비교) 시술명(장비, cutoff), 참고표준검사 등</li> </ul> </li> </ul>																																																																									
<b>연구결과-안전성</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>변수 명 기재 ()                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 결과 기술</li> </ul> </li> </ul>																																																																									
<b>연구결과-효과성</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>효과성                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 예측: 민감도 특이도 등</li> <li>- 진단정확도: 민감도, 특이도 등</li> </ul> </li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center;">중재 검사</td> <td style="text-align: center;">T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="3" style="text-align: center;">비교 검사</td> <td style="text-align: center;">T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">총</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">총</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sn*(%)</th> <th>Sp*(%)</th> <th>ppv(%)</th> <th>npv(%)</th> <th>FP(%)</th> <th>FN(%)</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> <th>Accuracy(%)</th> <th>AUC (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 의료결과와의 관련성(출산예측, 입원예측)</li> </ul> <p><b>*가능한 결과값을 추출함</b></p>			표준검사		총			표준검사		총	D+	D-	D+	D-	중재 검사	T+				비교 검사	T+				T-				T-				총				총					Sn*(%)	Sp*(%)	ppv(%)	npv(%)	FP(%)	FN(%)	LR+	LR-	Accuracy(%)	AUC (95% CI)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
				표준검사					총			표준검사		총																																																												
		D+	D-	D+	D-																																																																					
중재 검사	T+				비교 검사	T+																																																																				
	T-					T-																																																																				
	총					총																																																																				
	Sn*(%)	Sp*(%)	ppv(%)	npv(%)	FP(%)	FN(%)	LR+	LR-	Accuracy(%)	AUC (95% CI)																																																																
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																																																																
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																																																																
<b>결론</b>																																																																										
<b>비고</b>	참고사항 등																																																																									

\* 제 1저자 기준

## 자료추출 경제성 평가

연번(Ref ID)	
1저자(출판연도)	
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 연구수행국가*</li> <li>• 연구목적</li> </ul>
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 연구대상자</li> <li>- 대상자 정의, 선택/배제기준, 대상자 수, 검사수행목적 등</li> <li>• 검사법</li> <li>- (중재검사/비교검사)</li> </ul>
연구결과-경제	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 분석모형</li> <li>• 분석시점</li> <li>• 관점</li> <li>• 기간/할인율</li> <li>• 결과지표</li> </ul>
결론	
비고	참고사항 등

\* 제 1저자 기준

## 5. 최종선택문헌

연번	서지정보
1	Kifle MM, Dahal P, Vatish M, Cerdeira AS, Ohuma EO. The prognostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF) biomarkers for predicting preeclampsia: a secondary analysis of data from the INSPIRE trial. <i>BMC Pregnancy Childbirth</i> . 2022;22(1):520.
2	Aminuddin NA, Sutan R, Mahdy ZA, Rahman RA, Nasuruddin DN. The feasibility of soluble Fms-Like Tyrosine kinase-1 (sFLT-1) and Placental Growth Factor (PlGF) ratio biomarker in predicting preeclampsia and adverse pregnancy outcomes among medium to high risk mothers in Kuala Lumpur, Malaysia. <i>PLoS One</i> . 2022;17(3):e0265080.
3	Shinohara S, Sunami R, Kasai M, Yasuda G, Uchida Y. Predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio for preeclampsia in twin pregnancies: a retrospective study. <i>Hypertens Pregnancy</i> . 2021;40(4):330-335.
4	Sabrià E, Lafuente-Ganuza P, Lequerica-Fernández P, Escudero AI, Martínez-Morillo E, Barceló-Vidal C, Álvarez FV. Development of a Third Trimester Contingent Prognostic Prediction Scheme for Suspected Early-Onset Pre-Eclampsia. <i>Fetal Diagn Ther</i> . 2021;48(7):517-525.
5	De La Calle M, Delgado JL, Verlohren S, Escudero AI, Bartha JL, Campillos JM, Aguarón De La Cruz A, Chantraine F, García Hernández JÁ, Herraiz I, Llubra E, Kurka H, Guo G, Sillman J, Hund M, Perales Marín A. Gestational Age-Specific Reference Ranges for the sFlt-1/PlGF Immunoassay Ratio in Twin Pregnancies. <i>Fetal Diagn Ther</i> . 2021;48(4):288-296.
6	Ohkuchi, A., Saito, S., Yamamoto, T., Minakami, H., Masuyama, H., Kumasawa, K., Yoshimatsu, J., Nagamatsu, T., Dietl, A., Grill, S., & Hund, M. Short-term prediction of preeclampsia using the sFlt-1/PlGF ratio: a subanalysis of pregnant Japanese women from the PROGNOSIS Asia study. <i>Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension</i> , 2021;44(7):, 813-821.
7	Gao J, Huang X, Di W, Dong X, Gou W, Shi H, Wang Z, Dietl A, Grill S, Hund M. Short-Term Prediction of Preeclampsia in Chinese Women Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1/Placental Growth Factor Ratio: A Sub-Analysis of the PROGNOSIS Asia Study. <i>Front Cardiovasc Med</i> . 2021;8:602560.
8	Lafuente-Ganuza P, Lequerica-Fernandez P, Carretero F, Escudero AI, Martinez-Morillo E, Sabria E, Herraiz I, Galindo A, Lopez A, Martinez-Triguero ML, Alvarez FV. A more accurate prediction to rule in and rule out pre-eclampsia using the sFlt-1/PlGF ratio and NT-proBNP as biomarkers. <i>Clin Chem Lab Med</i> . 2020;58(3):399-407.
9	Zeisler H, Llubra E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Schoedl M, Grill S, Hund M, Verlohren S. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> . 2019;53(3):367-375.
10	Rana S, Salahuddin S, Mueller A, Berg AH, Thadhani RI, Karumanchi SA. Angiogenic biomarkers in triage and risk for preeclampsia with severe features. <i>Pregnancy Hypertens</i> . 2018;13:100-106.
11	Caillon H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. <i>Ann Lab Med</i> . 2018;38(2):95-101.
12	Sabrià E, Lequerica-Fernández P, Ganuza PL, Ángeles EE, Escudero AI, Martínez-Morillo E, Álvarez FV. Use of the sFlt-1/PlGF ratio to rule out preeclampsia requiring delivery in women with suspected disease. Is the evidence reproducible? <i>Clin Chem Lab Med</i> . 2018 Jan 26;56(2):303-311.

연번	서지정보
13	Hanita O, Alia NN, Zaleha AM, Nor Azlin MI. Serum soluble FMS-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor concentration as predictors of preeclampsia in high risk pregnant women. <i>Malays J Pathol.</i> 2014;36(1):19-26.
14	Bian X, Biswas A, Huang X, Lee KJ, Li TK, Masuyama H, Ohkuchi A, Park JS, Saito S, Tan KH, Yamamoto T, Dietl A, Grill S, Verhagen-Kamerbeek WDJ, Shim JY, Hund M. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. <i>Hypertension.</i> 2019;74(1):164-172.
15	Perales A, Delgado JL, de la Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM, Sarabia MD, Laiz B, Duque M, Navarro M, Calmarza P, Hund M, Álvarez FV; STEPS investigators. sFlt-1/PIGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2017;50(3):373-382.
16	Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, Mackillop L, Impey L, Greenwood C, James T, Smith I, Papageorghiou AT, Knight M, Vatish M. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE. <i>Hypertension.</i> 2019;74(4):983-990.
17	Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. <i>N Engl J Med.</i> 2016;374(1):13-22.
18	Martínez-Varea A, Martínez-Sáez C, Domenech J, Descó-Blay J, Monfort-Pitarch S, Hueso M, Diago-Almela V. sFlt-1/PIGF Ratio at 24 Weeks Gestation in Twin Pregnancies as a Predictor of Preeclampsia or Fetal Growth Restriction. <i>Fetal Diagn Ther.</i> 2022;49(4):206-214.
19	Kwiatkowski S, Bednarek-Jędrzejek M, Kwiatkowska E, Cymbaluk-Płowska A, Torbè A. Diagnosis of placental insufficiency independently of clinical presentations using sFlt-1/PLGF ratio, including SGA patients. <i>Pregnancy Hypertens.</i> 2021;25:244-248.
20	Wang J, Hu H, Liu X, Zhao S, Zheng Y, Jia Z, Chen L, Zhang C, Xie X, Zhong J, Dong Y, Liu J, Lu Y, Zhao Z, Zhai Y, Zhao J, Cao Z. Predictive values of various serum biomarkers in women with suspected preeclampsia: A prospective study. <i>J Clin Lab Anal.</i> 2021;35(5):e23740.
21	Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, García-Burguillo A, López-Jiménez EA, Galindo A. Clinical implementation of the sFlt-1/PIGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. <i>Pregnancy Hypertens.</i> 2018;13:279-285.
22	Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez FV. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and angiogenic biomarkers in the prognosis of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. <i>Clin Chim Acta.</i> 2016;463:150-157.
23	Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez FV. New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis. <i>Clin Chem Lab Med.</i> 2014;52(8):1159-68.
24	Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Gómez-Montes E, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2013;41(5):530-7.
25	Sá CPN, Jiménez MF, Rosa MW, Arlindo EM, Ayub ACK, Cardoso RB, Kreitchmann R, El Beitune P. Evaluation of Angiogenic Factors (PIGF and sFlt-1) in Pre-eclampsia Diagnosis. <i>Rev Bras Ginecol Obstet.</i> 2020;42(11):697-704.
26	Saleh L, Verdonk K, Jan Danser AH, Steegers EA, Russcher H, van den Meiracker AH, Visser W. The sFlt-1/PIGF ratio associates with prolongation and adverse outcome of pregnancy in women with (suspected) preeclampsia: analysis of a high-risk cohort. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 2016;199:121-6.

연번	서지정보
27	Binder J, Palmrich P, Pateisky P, Kalafat E, Kuessel L, Zeisler H, Munkhbaatar M, Windsperger K, Thilaganathan B, Khalil A. The Prognostic Value of Angiogenic Markers in Twin Pregnancies to Predict Delivery Due to Maternal Complications of Preeclampsia. <i>Hypertension</i> . 2020;76(1):176-183.
28	McCarthy FP, Gill C, Seed PT, Bramham K, Chappell LC, Shennan AH. Comparison of three commercially available placental growth factor-based tests in women with suspected preterm pre-eclampsia: the COMPARE study. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> . 2019;53(1):62-67.
29	Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, Berg AH, Geahchan C, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA, Rana S. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 2016;215(1):89.e1-89.e10.
30	Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S, Schaffenrath H, van der Does R, Messinger D, Verhagen-Kamerbeek WD, Reim M, Hund M, Stepan H. Influence of the sFlt-1/PlGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. <i>PLoS One</i> . 2016;11(5):e0156013.
31	Hodel M, Blank PR, Marty P, Lapaire O. sFlt-1/PlGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective. <i>Dis Markers</i> . 2019;2019:4096847.
32	Ohkuchi A, Masuyama H, Yamamoto T, Kikuchi T, Taguchi N, Wolf C, Saito S. Economic evaluation of the sFlt-1/PlGF ratio for the short-term prediction of preeclampsia in a Japanese cohort of the PROGNOSIS Asia study. <i>Hypertens Res</i> . 2021 Jul;44(7):822-829.
33	Schlembach D, Hund M, Schroer A, Wolf C. Economic assessment of the use of the sFlt-1/PlGF ratio test to predict preeclampsia in Germany. <i>BMC Health Serv Res</i> . 2018;18(1):603.
34	Frusca T, Gervasi MT, Paolini D, Dionisi M, Ferre F, Cetin I. Budget impact analysis of sFlt-1/PlGF ratio as prediction test in Italian women with suspected preeclampsia. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> . 2017;30(18):2166-2173.
35	Vatish M, Strunz-McKendry T, Hund M, Allegranza D, Wolf C, Smare C. sFlt-1/PlGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> . 2016;48(6):765-771.
36	Khosla K, Espinoza J, Perlaza L, Gencay M, Mueller AL, Harris JM, Wolf C, Posnett JW, Woelkers DA, Rana S. Cost effectiveness of the sFlt1/PlGF ratio test as an adjunct to the current practice of evaluating suspected preeclampsia in the United States. <i>Pregnancy Hypertens</i> . 2021;26:121-126.
37	Chantraine F, Van Calsteren K, Devlieger R, Gruson D, Keirsbilck JV, Dubon Garcia A, Vandeweyer K, Gucciardo L. Enhancing the value of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia: Cost analysis from the Belgian healthcare payers' perspective. <i>Pregnancy Hypertens</i> . 2021;26:31-37.
38	igueira SF, Wolf C, D'Innocenzo M, de Carvalho JPV, Barbosa MG, Zlotnik E, Cordioli E. Economic evaluation of sFlt-1/PlGF ratio test in pre-eclampsia prediction and diagnosis in two Brazilian hospitals. <i>Pregnancy Hypertens</i> . 2018;13:30-36.

**발행일** 2023. 7. 31.

**발행인** 한 광 협

**발행처** 한국보건의료연구원

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

---

ISBN : 979-11-93112-22-9