

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-27 (2023. 11.)



의료기술재평가보고서 2024

# S-100[정밀면역검사]

## 의료기술재평가사업 총괄

---

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업단 단장

## 연구진

---

### 담당연구원

박지정 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

### 부담당연구원

한명화 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

## 주 의

---

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-23-001)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 .....	5
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술 .....	6
1.4 관련 교과서 및 가이드라인 .....	12
1.5 체계적 문헌고찰 .....	12
1.6 기존 의료기술평가 .....	13
2. 평가목적 .....	13
<b>II. 평가방법 .....</b>	<b>14</b>
1. 체계적 문헌고찰 .....	14
1.1 개요 .....	14
1.2 핵심질문 .....	14
1.3 문헌검색 .....	15
1.4 문헌선정 .....	16
1.5 비뚤림위험 평가 .....	16
1.6 자료추출 .....	16
1.7 자료합성 .....	16
2. 권고등급 결정 .....	17
<b>III. 평가결과 .....</b>	<b>18</b>
1. 문헌선정 결과 .....	18
1.1 문헌선정 개요 .....	18
1.2 선택문헌 특성 .....	19
1.3 비뚤림위험 평가결과 .....	30
2. 분석결과 .....	34
2.1 안전성 .....	34
2.2 효과성 .....	34
<b>IV. 결과요약 및 결론 .....</b>	<b>52</b>
1. 평가결과 요약 .....	52
1.1 안전성 .....	52
1.2 효과성 .....	52

2. 결론 ..... 53

**V. 참고문헌 ..... 55**

**VI. 부록 ..... 57**

1. 의료기술재평가위원회 ..... 57  
2. 소위원회 ..... 58  
3. 문헌검색현황 ..... 59  
4. 비틀림위험 평가 및 자료추출 양식 ..... 63  
5. 최종선택문헌 ..... 66

## 표 차례

표 1.1 S100 단백질 종류	2
표 1.2 S100 단백질과 질환 관련성	3
표 1.3 의료기기 허가사항	4
표 1.4 S-100[정밀면역검사]의 국내 이용현황	5
표 1.5 건강보험 요양 급여 · 비급여 비용 목록 등재 현황	5
표 1.6 건강보험심사평가원 고시항목 상세	5
표 1.7 의식 수준에 따른 두부외상 분류	6
표 1.8 국내 보험유형별 외상성 뇌손상 사례 추이(2008-2018)	7
표 1.9 AJCC의 흑색종의 진행 단계와 5년 생존율	10
표 1.10 피부의 악성 흑색종 환자 수	10
표 2.1 평가범위(PICOTS-SD)	14
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	15
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	15
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	16
표 2.5 의료기술재평가 권고등급	17
표 3.1 선택문헌의 연구대상자(목표질환) 특성	19
표 3.2 선택문헌의 출판연도 특성	20
표 3.3 선택문헌의 연구수행국가 특성	20
표 3.4 선택문헌의 특성(총 119편)	21
표 3.5 [외상성 뇌손상] 하위군 분석/민감도 분석	34
표 3.6 [외상성 뇌손상] S-100 진단정확도	36
표 3.7 [뇌졸중] 하위군 분석/민감도 분석	41
표 3.8 [뇌졸중] S-100 진단정확도	43
표 3.9 [악성 흑색종] 하위군 분석/민감도 분석	45
표 3.10 [악성 흑색종] 비교검사의 진단정확도	45
표 3.11 [악성 흑색종] S-100 진단정확도	47
표 3.12 진단정확도 연구결과 요약표	51

## 그림 차례

---

그림 1.1 S-100[정밀면역검사] .....	4
그림 3.1 문헌선정 흐름도 .....	18
그림 3.2 [외상성 뇌손상] QUADAS-2 비뿔림위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프 .....	30
그림 3.3 [외상성 뇌손상] QUADAS-2 비뿔림위험과 적용가능성에 대한 우려 요약 .....	31
그림 3.4 [뇌졸중] QUADAS-2 비뿔림위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프 .....	32
그림 3.5 [뇌졸중] QUADAS-2 비뿔림위험과 적용가능성에 대한 우려 요약 .....	32
그림 3.6 [악성 흑색종] QUADAS-2 비뿔림위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프 .....	33
그림 3.7 [악성 흑색종] QUADAS-2 비뿔림위험과 적용가능성에 대한 우려 요약 .....	33
그림 3.8 [외상성 뇌손상] Coupled forest plots .....	35
그림 3.9 [외상성 뇌손상] SROC .....	35
그림 3.10 [뇌졸중] Coupled forest plots .....	42
그림 3.11 [뇌졸중] SROC .....	42
그림 3.12 [악성 흑색종] Coupled forest plot .....	46
그림 3.13 [악성 흑색종] SROC .....	46

# 요약문(국문)

## 평가배경

S-100[정밀면역검사]는 채취한 혈액 검체를 전기화학발광면역분석법(Electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)을 이용하여 혈청내 S-100 단백질의 양을 측정하는 체외진단검사이다. 외상성 뇌손상과 출혈, 뇌경색, 악성 흑색 종양 등의 진단 및 치료 후 추적검사를 목적으로 사용되며, 특히 영상촬영을 위한 선별검사로 유용하다. 국내에서는 신의료기술평가제도가 확립되기 전에 비급여 항목으로 등재된 후, 2019년 뇌·심장질환 분야의 건강보험 보장성 강화대책의 일환으로 선별급여 80% 항목으로 신설되어 현재까지 유지되고 있다. 해당 의료기술은 선별급여 항목의 적합성평가 주기를 고려하여 내부 모니터링으로 발굴된 주제로 2023년 제2차 의료기술재평가위원회(2023.02.02.)에서 평가계획서를 심의받아 재평가를 수행하였다.

## 평가방법

본 평가는 외상성 뇌손상, 뇌졸중 및 악성 흑색종을 진단하는데 사용하는 S-100[정밀면역검사]의 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “S-100[정밀면역검사] 소위원회(이하, 소위원회)”의 논의를 거쳐 확정하였으며, 핵심질문은 “S-100 [정밀면역검사]는 외상성 뇌손상, 뇌졸중, 악성 흑색종의 진단 목적으로 사용하는데 임상적으로 안전하고 효과적인가?”였다.

문헌검색은 국외 3개, 국내 3개 데이터베이스에서 수행하고, 문헌선정은 선택배제 기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뚤림위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하여 평가하였고, 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 논의하여 합의하였다. 본 평가는 소위원회의 검토의견을 고려하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

## 평가결과

체계적 문헌고찰 결과, 핵심질문을 충족하는 총 119편의 문헌(114개 연구)이 선정되었다. 선택문헌은 검사의 목표질환에 따라 외상성 뇌손상 63개, 뇌졸중 17개, 악성 흑색종 34개였으며, 모든 중재검사는 S-100B 단백질 유형을 전기화학발광면역측정법, 효소결합면역흡착측정법 등을 이용하였다. 1998년부

터 2023년 현재까지 출판되고 있으며, 악성 흑색종과 관련된 연구는 1990년 후반에 먼저 시작되어 줄어들고 있으나 2010년 이후부터는 외상성 뇌손상 및 뇌졸중과 관련된 연구가 활발히 이뤄지고 있었다. 뇌졸중 및 악성 흑색종에서 '환자 선택'과 관련된 비플림 위험이 높았으나 그 외 다른 비플림위험은 대체로 낮았다.

## 안전성

S-100[정밀면역검사]의 수행에 따른 부작용 또는 검사와 관련된 위해를 보고한 문헌은 없었다. 그러나 해당 검사는 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 검체 채취 등의 과정에서 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으므로 안전성 문제는 낮을 것으로 보았다.

## 효과성

S-100[정밀면역검사]의 효과성은 목표질환에 따라 나누어 진단정확도를 확인하였다.

### 외상성 뇌손상

S-100[정밀면역검사]를 이용하여 외상성 뇌손상의 진단정확도를 보고한 연구는 총 63개였다. 메타분석 결과, 통합민감도 0.95 (95% 신뢰구간(Confidence interval, CI) 0.91, 0.97), 통합특이도 0.41 (95% CI 0.34, 0.48), 통합 AUC 0.80 (95% CI 0.76, 0.83)이었다. 양성예측도의 범위는 0.04~1.00으로 넓었다.

### 뇌졸중

S-100[정밀면역검사]를 이용하여 뇌졸중(뇌출혈, 뇌경색)의 진단정확도를 보고한 연구는 총 17개였다. 메타분석 결과, 통합민감도 0.65 (95% CI 0.46, 0.80), 통합특이도 0.79 (95% CI 0.67, 0.87), 통합 AUC 0.80 (95% CI 0.76, 0.83)이었다. 양성예측도의 범위는 0.35~0.97이었다.

뇌졸중의 유형에 따라 민감도 분석을 수행한 결과, 허혈성 뇌졸중에서 통합특이도가 좀 더 높았고 (통합민감도 0.63, 통합특이도 0.80) 반대로 출혈성 뇌졸중에서 통합민감도가 좀 더 높았으나(통합민감도 0.76, 통합특이도 0.64) 전체 분석결과와 큰 차이는 없었다.

### 악성 흑색종

S-100[정밀면역검사]를 이용하여 악성 흑색종의 진단정확도를 보고한 연구는 총 34개였다. 메타분석 결과, 통합민감도 0.59 (95% CI 0.47, 0.69), 통합특이도 0.88 (95% CI 0.79, 0.94), 통합 AUC 0.80 (95% CI 0.76, 0.83)이었다. 양성예측도의 범위는 0.09~1.00으로 넓었다.

## 결론 및 제언

S-100[정밀면역검사] 소위원회는 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.



S-100[정밀면역검사]는 체외진단법으로 안전한 검사이며, 외상성 뇌손상, 뇌졸중, 악성 흑색종을 진단하는 목적으로 사용하기에 진단정확도는 수용가능한(유효한) 수준이었다. 그러나 개별 연구들의 진단정확도 및 양성예측도의 범위(range)가 넓고 일관성이 없어, 국내 임상상황(해당 검사의 접근성이 낮고 영상검사의 접근성이 높은 상황)을 고려했을 때 선별검사로서 효용성이 낮을 수 있어 해당 검사가 필요한 환자에게 선택적으로 사용할 수 있을 것으로 판단하였다.

S-100[정밀면역검사]는 외상성 뇌손상을 진단하는데 진단정확도는 수용가능한(유효한) 수준이며, 특히 민감도가 높아 선별검사로 유용성이 있다고 보였다. 그러나 개별 연구들의 진단정확도 범위(range)가 넓고, 국내 임상상황(S-100 검사의 접근성은 낮고 오히려 영상검사의 접근성이 높은 상황)을 고려했을 때 해당 검사가 필요한 환자에게 선택적으로 사용할 수 있을 것으로 판단하였다.

S-100[정밀면역검사]는 뇌졸중을 진단하는데 진단정확도가 수용가능한(유효한) 수준이었다. 그러나 개별 연구들의 진단정확도 범위(range)가 넓고, 국내 임상상황(S-100 검사의 접근성은 낮고 오히려 영상검사의 접근성이 높은 상황)을 고려했을 때 해당 검사가 필요한 환자에게 선택적으로 사용할 수 있을 것으로 판단하였다.

S-100[정밀면역검사]는 악성 흑색종을 진단하는데 진단정확도가 수용가능한(유효한) 수준이었다. 그러나 개별 연구들의 진단정확도 범위(range)가 넓어 해당 검사가 필요한 환자에게 선택적으로 사용할 수 있을 것으로 판단하였다.

2023년 제11차 의료기술재평가위원회(2023.11.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 ‘S-100[정밀면역검사]’에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 S-100[정밀면역검사]가 국내 임상 상황에서 접근성이 낮으며, 진단정확도가 연구마다 이질하고 낮은 결과도 있어 선별검사로서 임상적 가치가 있을지 의문을 제기하였다. 특히 외상성 뇌손상에서 양성예측도는 10% 정도로 낮은 수준이었으며, 실제 국내에서는 외상성 뇌손상과 악성 흑색종의 진단 목적으로 거의 사용하고 있지 않는 것으로 확인되었다. 진단정확도가 확실하지 않으며, 해당 검사에 대한 요구가 높지 않고 다른 대안 검사법이 있다는 점을 고려하여 다음과 같이 결정하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려했을 때 국내 임상 상황에서 선별검사로서 효용성이 낮아 **외상성 뇌손상**의 진단을 위해 S-100[정밀면역검사]를 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려했을 때 국내 임상 상황에서 선별검사로 선택적 사용을 고려하여 **뇌졸중**의 진단을 위해 S-100[정밀면역검사]를 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려했을 때 국내 임상 상황에서 선별검사로서 효용성이 낮아 **악성 흑색종**의 진단을 위해 S-100[정밀면역검사]를 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.

## 주요어

외상성 뇌손상, 뇌졸중, 악성 흑색종, S-100 단백질, 정밀면역검사, 진단정확도

Traumatic Brain Injury, Stroke, Malignant Melanoma, S-100 protein, Immunoassay,  
Diagnostic Accuracy

# 알기 쉬운 의료기술재평가

## 혈액을 이용해 외상성 뇌손상, 뇌졸중, 또는 악성 흑색종을 진단하는 S-100[정밀면역검사]는 안전하고 정확한가요?

### 질환 및 의료기술

S-100[정밀면역검사]는 혈액을 채취해 혈청내 S-100 단백질의 양을 측정하고 질병을 확인하는 체외 진단검사법이다. S-100 단백질은 감염/면역 질환, 종양 질환, 뇌질환 등 다양한 질병과 관련이 있는 것으로 밝혀져 진단검사 영역에서 중요한 진단 및 예후 바이오마커로서 알려져 있다. 국내에서는 외상성 뇌손상, 뇌졸중 및 악성 흑색종 등의 진단 및 치료 후 추적검사 또는 영상촬영을 위한 선별검사를 목적으로 선별급여(본인부담률 80%)로 사용되고 있다.

### 의료기술의 안전성 · 효과성

S-100[정밀면역검사]를 이용해 외상성 뇌손상, 뇌졸중, 또는 악성 흑색종을 진단하는 것이 안전하고 정확한지 평가하기 위해 119편의 문헌을 검토하였다. S-100[정밀면역검사]는 체외진단검사로 안전한 검사로 판단하였다. 그러나 외상성 뇌손상, 뇌졸중, 또는 악성 흑색종을 진단하는 목적으로 사용하기에 진단정확도 결과의 일관성이 낮고, 해당 검사에 대한 접근성이 낮은 국내 임상상황을 고려했을 때 선별검사로서의 효용성이 낮은 것으로 보아 해당 검사가 필요한 일부 환자에서 선택적으로 사용해 볼 수 있을 것으로 판단하였다.

### 결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려했을 때 국내 임상 상황에서 선별검사로서 효용성이 낮아 **외상성 뇌손상 및 악성 흑색종**의 진단을 위해 S-100[정밀면역검사]를 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려했을 때 국내 임상 상황에서 선별검사로 선택적 사용을 고려하여 **뇌졸중**의 진단을 위해 S-100[정밀면역검사]를 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

## 1. 평가배경

S-100[정밀면역검사]는 채취한 혈액 검체를 전기화학발광면역분석법(Electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)을 이용하여 혈청내 S-100 단백질의 양을 측정하는 면역분석법이다. 외상성 뇌손상과 출혈, 뇌경색, 악성 흑색 종양 등의 진단 및 치료 후 추적검사를 목적으로 사용되며, 특히 영상촬영을 위한 선별검사로 유용한 검사로 알려져 있다. 신의료기술평가제도 시행 전에 비급여 항목으로 등재된 후, 2019년 9월, 뇌·심장질환 분야의 건강보험 보장성 강화대책의 일환으로 선별급여 80% 항목으로 신설되어 현재까지 유지되고 있다.

S-100[정밀면역검사]는 선별급여 항목의 적합성평가 주기를 고려하여 내부 모니터링으로 발굴되었고, 2023년 제2차 의료기술재평가위원회(2023.02.02.)에서 해당 의료기술의 평가계획서를 심의받아 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

### 1.1 평가대상 의료기술 개요

#### 1.1.1 S100 단백질(S-100 단백질)

S100 단백질(S100 protein)은 두 개의 칼슘 결합 나선고리 나선구조(helix-loop-helix ("EF-hand type"))를 특징으로 하는 저분량, 산성(acidic), 칼슘 결합단백질이며 척추동물에서만 발견된다. S100이라는 이름은 이러한 단백질이 중성 pH에서 100% 포화 황산암모늄(saturated ammonium sulfate)으로 침전시킨 후 가용성으로 남아있는 단백질 분획을 관찰한 것에서 유래되었다.

1965년 Moore에 의해 소의 신경계에서 가장 먼저 확인되었고, 후속 연구에서는 이러한 분획이 주로 S100A1과 S100B의 두 가지 단백질을 포함하고 있는 것으로 입증되었다. 이후 최소 23개의 추가 단백질이 S100 단백질군으로 지정되었다(Pietzsch, 2011).

인간유전자명명법위원회(HUGO Gene Nomenclature Committee, HGNC)에서 확인된 S100 단백질은 24개로, S100A, S100B, S100G, S100P, S100Z가 포함되었으며 <표 1.1>과 같다.

표 1.1 S100 단백질 종류

승인된 기호 (symbol)	승인된 학명	이전 기호	가명 (Aliases)	염색체 (Chromosome)
S100A1	S100 calcium binding protein A1	S100A	S100-alpha	1q21.3
S100A2	S100 calcium binding protein A2	S100L	CAN19	1q21.3
S100A3	S100 calcium binding protein A3	S100E		1q21.3
S100A4	S100 calcium binding protein A4	MTS1, CAPL	P9KA,18A2, PEL98, 42A, FSP1	1q21.3
S100A5	S100 calcium binding protein A5	S100D		1q21.3
S100A6	S100 calcium binding protein A6	CACY	2A9, PRA, CABP	1q21.3
S100A7	S100 calcium binding protein A7	PSOR1	S100A7c	1q21.3
S100A7A	S100 calcium binding protein A7A	S100A15, S100A7L1	S100A7f	1q21.3
S100A7L2	S100 calcium binding protein A7 like 2		s100a7b	1q21.3
S100A7P1	S100 calcium binding protein A7 pseudogene 1	S100A7L3	s100a7d	1q21.3
S100A7P2	S100 calcium binding protein A7 pseudogene 2	S100A7L4	s100a7e	1q21.3
S100A8	S100 calcium binding protein A8	CAGA, CFAG	P8, MRP8, MRP-8, 60B8AG, CGLA, S100-A8	1q21.3
S100A9	S100 calcium binding protein A9	CAGB, CFAG	P14, MIF, NIF, LIAG, MRP14, MAC387, 60B8AG, CGLB, MRP-14, S100-A9	1q21.3
S100A10	S100 calcium binding protein A10	ANX2LG, CAL1L	P11, 42C, CLP11	1q21.3
S100A11	S100 calcium binding protein A11		S100C	1q21.3
S100A12	S100 calcium binding protein A12		p6, MRP6, CGRP, CAAF1, CAGC, ENRAGE	1q21.3
S100A13	S100 calcium binding protein A13			1q21.3
S100A14	S100 calcium binding protein A14		S100A15, BCMP84	1q21.3
S100A15A	S100 calcium binding protein A15A (pseudogene)			1q21.3
S100A16	S100 calcium binding protein A16		S100F, DT1P1A7, MGC17528	1q21.3
S100B	S100 calcium binding protein B		S100beta	21q22.3
S100G	S100 calcium binding protein G	CALB3	CABP9K, CABP1	Xp22.2
S100P	S100 calcium binding protein P			4p16.1
S100Z	S100 calcium binding protein Z		Gm625, S100-zeta	5q13.3

출처: 인간유전자 명명법위원회(HUGO Gene Nomenclature Committee, HGNC) 홈페이지  
(<https://www.genenames.org/data/genegroup/#!/group/459>)

S100 단백질은 병원체(pathogens)에 대한 선천적 면역 반응을 포함하여 많은 인간 질병과 밀접한 관련이 있기 때문에 점점 더 많은 관심을 받고 있으며, 진단검사의학에서 중요한 진단 및 예후 바이오마커로서 임상에서 사용되고 있다. Heizmann (2019)의 논문에서는 심장 질환, 감염/면역 질환, 종양 질환, 뇌질환과 관련된 S100 단백질을 제시하였으며, 본문에 각 질환별로 언급된 표를 재구성하여 S100 단백질과 질환 관련성을 <표 1.2>에 간단히 요약하였다(Heizmann, 2019).

표 1.2 S100 단백질과 질환 관련성

단백질	질환 관련성			
	심장 질환 (cardiology)	감염/면역 질환 (inflammation, autoimmune diseases and allergies)	종양 질환 (oncology)	뇌 질환 (brain disorders)
S100A1	○		○	
S100A2	○		○	
S100A3			○	
S100A4		○	○	○
S100A5			○	
S100A6	○		○	○
S100A7		○	○	○
S100A8		○	○	
S100A9	○	○ (Calprotectin)		
S100A10				○
S100A11	○	○ (Calgizzarin)	○	
S100A12	○	○ (Calgranulin C.)		
S100A13			○	
S100A14			○	
S100A15				○
S100A16			○	
S100B	○	○	○	○
S100P			○	

출처: Heizmann (2019) 표 1-4 재구성

이 중 S100B는 정상세포(astrocytes), 특정 뉴런 집단(neuronal populations), 슈반 세포(Schwann cells), 멜라닌 생성 세포(melanocytes), 연골세포(chondrocytes), 지방세포(adipocytes), 골격-근섬유 및 관련 위성 세포, 특정 수지상 세포(dendritic cell), 림프구 집단 및 기타 몇 가지 세포 유형에서 발견된다. 이들은 세포의 증식과 이동의 자극제(stimulator) 및 세포사(apoptosis)와 분화의 억제제(inhibitor)로 작용하여, ①뇌, 연골 및 골격근의 발달 및 재생/복원, ②뇌 손상 및 신경 퇴행 과정에서 정상세포의 활성화, ③심근경색 후 심근세포의 개조(remodeling), ④흑색종 발생(melanomagenesis) 및 신경교종 발생(gliomagenesis)에 중요한 의미를 갖는다. S100 하향조절(downregulation)이 결여되면 세포증식이 유지되는데, 이는 조직 재생 등과 같은 잠재적으로 유익한 효과와 함께 종양 형성과 같은 유해한 영향으로 나타날 수 있다. 만성적으로 높은 S100B 수치는 도파민 D2 수용체의 하향조절 등을 통해 파킨슨병과 관련성이 있는 것으로 제안된다. S100B는 정상세포에서 높게 발현되고 특정 뉴런 집단에서는 덜 발현되며, 혈청내 S100B 상승은 기분 장애 및 조현병과 양적 상관관계가 있다. 또한 혈청내 S100B 수치는 피부 흑색종 및 유방암 환자에서 예후적 가치가 있다. S100B 수치는 중증 외상성 뇌 손상에서 결과 예측요인인지 여부는 논쟁의 여지가 있다(Donato 등, 2013).

S100B 단백질은 신장을 통해 체외로 배출되며 반감기는 30분으로 알려져 있고 동맥혈이나 정맥혈에서 측정되기 때문에 최근 외상성 뇌손상의 생화학적 표지인자로 관심을 받고 있다. 이러한 뇌손상의 진단적 유용성과 더불어 최근 연구에서는 중증도와 관련하여 S100β 단백질이 뇌손상의 예후를 예측하는 데 의미 있는 역할을 하는 것으로도 알려졌다(박태웅 등, 2009).

### 1.1.2 S-100[정밀면역검사]

S-100[정밀면역검사]는 채취한 혈액 검체를 전기화학발광면역분석법(Electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)을 이용하여 혈청내 S-100 단백질의 양을 측정하는 정밀면역검사이다. 국내 건강보험심사평가원 고시 내용에는 외상성 뇌손상과 출혈, 뇌경색, 악성 흑색 종양 등의 진단 및 치료 후 추적검사를 목적으로 사용하며, 특히 영상촬영을 위한 선별검사로 유용한 것으로 되어있다.



출처: www.freepik.com (Created by Pixochris)

그림 1.1 S-100[정밀면역검사]

### 1.1.3 소요장비

식품의약품안전처에서는 S100 단백질을 정량적으로 측정하기 위해 필요한 면역검사시약이 확인되었으며, 허가사항은 <표 1.3>과 같다.

표 1.3 의료기기 허가사항

품목명	종양표지자 면역검사시약
제품명	Elecsys S100
분류번호	K02080.01
업소명	한국로슈진단(주)
제조국	독일
유효기간	2020-10-08-2027-03-31
사용목적	사람 혈청에서 전기화학발광 면역측정법(ECLIA)을 이용하여 S100(S100 A1B 및 S100 BB) 을 정량적으로 측정하기 위한 체외진단의료기기

### 1.1.4 국내 이용현황

S-100[정밀면역검사]는 2019년에 선별급여 항목으로 신설된 이후 이용량이 지속적으로 증가하고 있으며 2022년 기준 총사용량은 6,650회, 진료금액은 약 3억 9천만원으로 확인되었다. 거의 대부분 종합병원급 이상, 입원시(81%) 사용되었다. 해당 검사의 단가는 2023년 1월 기준 의원 54,220원, 병원 46,920원이었다.

표 1.4 S-100[정밀면역검사]의 국내 이용현황

구분	2019년	2020년	2021년	2022년
환자수(명)	1,012	5,780	6,282	5,705
총사용량(회)	1,268	7,266	7,744	6,650
요양기관종별				
- 상급종합병원	566	1,988	2,174	1,728
- 종합병원	703	5,273	5,552	4,895
- 병원급	-	4	7	1,
- 의원급	-	1	11	26
진료금액(천원)	71,737	416,831	451,342	392,883

출처: 보건 의료빅데이터개방시스템-진료행위(검사/수술 등) 통계

## 1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

### 1.2.1 국내 보험등재 현황

해당 의료기술은 신의료기술평가제도 확립 전, 비급여 항목으로 등재된 후, 2019년 뇌·심장질환 분야의 건강보험 보장성 강화 대책의 일환으로 선별급여 80% 항목으로 신설되어 현재까지 유지되고 있다.

표 1.5 건강보험 요양 급여 · 비급여 비용 목록 등재 현황(2023년 2월판)

분류번호	코드	분류	단가(의원)	단가(병원)
		제2장 검사료 제1절 검체 검사료		
		[대사검사]		
		<단백질>		
누-470	D4700	특수미량단백[정밀면역검사] Special Trace Protein		
누-471	D4710	영양표지자[정밀면역검사] Nutrition Marker		
누-472	D4720-1	Collagen IV [정밀면역검사]		
누-473	D4731-2	단백분획[분획분석] Protein Electrophoresis		
누-474	D4740	올리고크로날밴드[분획분석] Oligoclonal Band		
누-475	D4751-2	단백분획(동정)[분획분석] Protein Electrophoresis		
누-476	D4760	S-100[정밀면역검사] S-100 Protein	54,220원	46,920원

표 1.6 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	누-476	보험EDI코드	D4760	급여여부	급여
관련근거	보건복지부 고시 제2019-156, 157호(2019.7.24.)			적용일자	2019-09-01
행위명(한글)	S-100 [정밀면역검사]			선별급여구분	80%
행위명(영문)	S-100 Protein			예비분류코드 구분	아니오
정의 및 적응증	<실시목적 및 적응증> 외상성 뇌손상과 출혈, 뇌경색, 악성 흑색 종양 등의 진단 및 치료 후 추적검사. 특히 영상촬영을 위한 선별검사로 유용한 검사임				
실시방법	<실시방법> 혈청에서 S100 단백을 전기화학적 발광면역분석법(Electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)을 이용하여 측정하는 면역진단법				
주사항	주 : 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양 급여 적용				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지



### 1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

혈액 검체를 이용한 S-100 면역분석법과 관련된 국외 보험 및 행위등재 현황은 확인할 수 없었다. 다만, 조직(tissue) 검체를 이용하여 흑색종, 타액선 종양, 슈반세포 종양의 진단을 하는 ‘S-100 면역조직 화학검사(S-100 Immunohistochemical Assay)’가 미국 행위분류코드(Current Procedural Terminology, CPT) 88342로 사용하고 있었다(진단검사 전문회사 NeoGenomics Laboratories 및 Quest Diagnostics 홈페이지 및 미국 Mayo Clinic 검사실 홈페이지).

## 1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

### 1.3.1 외상성 뇌손상(대한신경과학회, 2017)

#### 1.3.1.1 정의 및 환자 현황

외상성 뇌손상은 외부 힘에 의해 발생한 충격이 머리에 가해져 뇌에 손상이 일어나는 것을 말한다. 사망의 주된 요인 중 하나이며, 신체적 장애뿐만 아니라 정신적 장애도 일으켜 해당 가족과 사회의 경제적 부담이 되고 있다(이상현, 2020). 외상성 뇌손상은 목적과 기준에 따라 다양하게 분류될 수 있다. 외력의 종류에 따라 폐쇄 뇌손상(closed head injury)과 관통 뇌손상(penetrating head injury)으로 나눌 수 있으며, 손상의 정도는 의식 수준에 따라 경도(mild), 중등도(moderate), 중증(severe)으로 구분하며 예후 예측에 도움이 된다. 부위별로 두피손상, 두개골절, 두개내손상으로 구분할 수 있고, 진단서를 작성할 때는 병터부위와 형태에 따른 분류를 많이 사용하고 있다.

표 1.7 의식 수준에 따른 두부외상 분류

분류	의식수준
중증(severe)	글래스고혼수척도 3~8
중등도(moderate)	글래스고혼수척도 9~12
경도(mild)	글래스고혼수척도 13~15

출처: 대한신경과학회(2017)

미국 통계에 따르면 대부분이 경도 손상이며 15~25%는 의학적 조치가 없는 경과를 보였다(대한신경과학회, 2017). 국내 자료를 분석한 Kim 등(2021)의 연구에 따르면, 건강보험과 자동차보험에 신규 등록된 외상성 뇌손상 환자 수는 2008년 48만 4,491명에서 2017년 43만 8,726명으로 감소했으나, 진료비는 2014년 약 2,100억 원에서 2017년 3,200억 원으로 늘어났다. 국내에서는 최근 10년간 외상성 뇌손상 환자 수는 감소한 반면 진료비 규모는 꾸준히 증가하는 것으로 나타났다.

표 1.8 국내 보험유형별 외상성 뇌손상 사례 추이(2008-2018)

보험 종류	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
국민건강 보험	278,228	299,561	313,455	291,208	290,075	277,250	266,232	252,233	241,957	247,989	-
자동차 보험	206,263*	220,205*	214,475*	207,741*	209,672*	200,025*	207,325	202,176	186,147	190,737	196,572
합계	484,491	519,766	527,930	498,949	499,747	477,275	473,557	454,409	428,104	438,726	-

출처: Kim 등(2021).

### 1.3.1.2 진단 및 치료

두부외상 환자를 진찰할 때 우선 활력징후를 확인하고 의식수준을 평가한다. 동공, 안구운동, 뇌줄기 반사검사 같은 신경학적 진찰이 중요하며, 두부와 경부에 상처가 있는지 관찰한다. 또한 흉부, 복부, 척추 및 사지에 동반된 손상이 있는지 살펴본다. 진단을 위해서 단순방사선촬영, 전산화 단층촬영(Computed Tomography, CT), 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI), 단일광자 단층촬영(Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT), 양전자 단층촬영(Positron Emission Tomography, PET)을 활용한다. 때로는 전기생리검사가 유용할 수 있다. 이차 뇌손상을 방지하기 위하여 원인을 찾고, 지속적 추적관찰이 필요하다. 뇌관류압(cerebral perfusion pressure)이란 평균동맥압에서 두개내압을 뺀 수치로 70mmHg 이상 유지한다. 두개내압이 15~25mmHg 이상 올라가면 내과적 또는 수술적 감압치료를 시작해야 한다. 두개내압을 조절하기 위해서는 (1) 생리적 항상성을 유지하며 혈액량을 정상화하고, (2) 적절한 체위를 유지하고, (3) 필요시 항뇌전증약을 투약하고, (4) 과호흡, (5) 뇌척수액배액, (6) 삼투압 요법, (7) 바르비투르산염(barbiturate), (8) 스테로이드, (9) 고장식염수, (10) 저체온요법, (11) 고압산소요법을 고려한다. 저산소증과 폐렴을 예방하기 위해 기도유지와 환기관리를 하고 신경성 폐부종이 발생하는지 관찰한다. 신경성 고혈압, 심근허혈, 부정맥이 발생하는지 주의를 기울여야 한다. 심부정맥혈전증이 발생하거나 금기가 없다면 헤파린 투여 후 와파린 치료를 해야 하지만 두개내출혈의 위험성을 염두에 두고 신중히 결정해야 한다.

### 1.3.2 뇌졸중(뇌출혈 및 뇌경색)

#### 1.3.2.1 정의 및 환자 현황

1980년 세계보건기구는 뇌졸중을 ‘갑자기 발생한 국소(간혹 광범위) 뇌기능 장애가 24시간 이상 지속되거나 그 전에 죽음에 이르며, 뇌혈관 질환 외에는 다른 원인을 찾을 수 없는 경우’로 정의하였고, 이는 현재까지도 가장 많이 사용하고 있는 정의이다. 그러나 과학기술의 발전으로 뇌졸중의 병태생리에 대한 이해가 깊어지면서 21세기에 걸맞은 새로운 정의가 필요하였고, 이런 요구를 반영하여 제11차 국제질병분류에서는 기존의 24시간 증상이 지속되어야 한다는 정의에 추가하여 뇌영상이나 기타 상응하는 검사에서 증상에 부합되는 병변이 발견될 때도 뇌졸중으로 정의할 수 있음을 제시하였다. 따라서 증상 발생 수 시간 이후 신경학적 결손은 사라졌지만 뇌 MRI에서 명백한 급성 뇌경색이 관찰되는 경우도 뇌졸중으로 분류하게 되었다. 뇌졸중은 크게 출혈 뇌졸중(hemorrhagic stroke)과 허혈 뇌졸중(ischemic stroke)으로 분류할

수 있다. 출혈 뇌졸중은 뇌출혈이라고도 하며, 출혈이 생기는 위치에 따라 뇌실질내 또는 뇌내출혈(parenchymal or intracerebral hemorrhage), 거미막하출혈(subarachnoid hemorrhage), 뇌실내출혈(intra-ventricular hemorrhage)로 나눈다. 허혈 뇌졸중은 흔히 뇌경색(cerebral infarction)을 의미하지만, 뇌졸중 증상 발현 24시간 이내에 증상이 소실되는 일과성허혈발작(Transient Ischemic Attack, TIA)을 포함하기도 한다(대한신경과학회, 2017).

국내 '뇌졸중 역학보고서(2018)'에 따르면 성인 40명 중 1명이 뇌졸중 환자이고 매년 10만 명당 232명의 뇌졸중 환자가 발생하고 있는 것으로 나타났다. 2014년 기준, 뇌졸중 환자 100명 중 76명이 뇌경색이었고, 15명은 뇌내출혈, 9명은 지주막하출혈이었다. 뇌졸중 사망률은 점차 감소하고 있지만 여전히 10만 명당 30명이었다. 2015년 뇌졸중으로 인한 의료비용 지출 규모는 전체 약 1조 6,800억 원이었고, 이 중 뇌경색은 1조 1,100억 원, 뇌출혈은 약 5,500억 원이었다(김준엽 등, 2019).

### 1.3.2.2 진단

뇌는 부위에 따라 각각의 담당 기능이 달라서 특정한 부위가 손상을 입으면 이에 해당하는 특징적인 신경 증상이 나타난다. 의사는 혈압 등 전신 상태와 의식 상태를 체크하고 다양한 신경학적 검사를 통해 뇌졸중의 발생 여부와 손상의 범위, 손상의 위치 등을 확인한다. 최근에는 뇌졸중을 진단하고 손상의 위치와 범위를 정확히 평가할 수 있는 다양한 검사들이 개발되어 환자의 진단과 치료에 적극적으로 활용되고 있다(질병관리청 국가건강정보포털).

#### ① 컴퓨터 단층 촬영(Computed Tomography, CT)

컴퓨터 단층 촬영(CT)은 뇌졸중 진단을 위해 가장 흔히 사용하는 검사법으로 X-선을 이용하여 신체를 촬영하고 컴퓨터를 이용하여 신체의 단면 영상을 만들어 낸다. 장점은 비교적 빠른 시간에 검사를 진행할 수 있으며 뇌출혈 여부를 신속히 감별할 수 있다는 점이다. 특히 뇌경색을 치료하기 위한 혈전용해제 사용에 앞서, 뇌출혈을 감별하는 도구로서 유용하게 사용되고 있다. CT 조영제를 사용해서 CT 혈관 조영술을 시행하면 빠르게 뇌혈관 상태도 알 수 있어 많이 사용되고 있다. 그러나 뇌종양이 뇌출혈처럼 보일 수도 있고, 뇌경색은 발병 후 일정한 시간이 지나야 병변이 보이는 등 단점도 있다.

#### ② 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI)

자기공명영상(MRI)은 CT와 함께 뇌졸중 진단 시 많이 사용되는 검사로서 자기장을 이용하여 몸의 단면 영상을 얻는다. MRI의 장점은 CT보다 초기의 뇌경색 혹은 작은 크기의 뇌경색을 예민하게 잘 발견하고, 뇌종양 등 다른 진단과의 구별을 쉽게 할 수 있도록 많은 정보를 제공하는 것이다. 그러나 일부 심장 박동기와 같이 금속성 부착물을 가진 환자는 검사를 시행할 수 없으며 CT보다 검사 시간이 더 많이 걸린다는 단점이 있다. 한편 혈관의 상태를 촬영하는 자기공명혈관조영술(Magnetic Resonance Angiography, MRA)을 시행하면 뇌혈관 상태도 쉽게 확인할 수 있다.

#### ③ 혈관 조영술

혈관 조영술이란 X-선을 투과시키지 않는 조영제를 혈관 속으로 주입하고, X-선 사진을 촬영함으로써 혈관의 영상을 얻는 검사법이다. 우선 가는 카테터(도관)를 경동맥이나 쇄골하정맥, 상완동맥 또는 대퇴동맥

등을 통해 삽입하고, 촬영을 원하는 혈관 근처까지 전진시킨 후, 도관을 통해 소량씩의 조영제를 주사기로 주입하면서 사진을 촬영한다. 혈관 조영술은 혈관을 정확히 볼 수 있는 장점이 있지만, 침습적인 검사법이다. 뇌혈관 및 혈액학적 상태, 그리고 뇌동맥류의 모양이나 뇌혈관 기형 상태를 정확히 평가하기 위한 진단적인 목적 이외에도, 뇌혈관을 통한 응급 혈전 제거술 혹은 스텐트 시술을 위한 치료 목적으로도 시행한다.

#### ④ 초음파 검사

초음파 검사는 초음파를 발생시키는 기구를 이용하여 신체 내부로 초음파를 발사하고, 이것이 신체 각 조직에 반사되어 돌아오는 것을 영상으로 구성하여 보여주는 검사이다. 뇌졸중의 진단과 평가를 위해서는 경동맥 초음파검사와 심장 초음파검사의 두 가지 검사가 주로 사용된다.

#### ⑤ 부정맥검사

심장 부정맥을 확인하기 위해 24시간 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 심전도를 시행하기도 한다. 심방세동 같은 심장 부정맥이 있으면, 혈전 생성이 일어나 뇌졸중의 위험이 5배 이상 증가하는 것으로 알려져 있기 때문이다. 심방세동이 발견되면, 뇌경색 예방을 위한 항응고제 사용이 지속적으로 필요하다.

### 1.3.2.3 치료

뇌졸중이 의심되면 즉시 병원에서 빨리 치료를 받아야 한다. 혈전용해술과 혈전제거술의 이득이 제한된 시간 내에서만 증명되어 있어, 응급치료의 골든타임이 있기 때문이다. 뇌졸중의 치료는 뇌졸중의 원인이 허혈성인지 출혈성인지에 따라 다른 치료방법을 사용한다.

급성 허혈 뇌졸중의 치료 원칙은 증상발현 후 즉각 뇌혈류를 개선시켜 허혈로 인한 뇌손상을 최소화하고 뇌손상 위핵요인을 제거하여 허혈 악화와 합병증을 방지하며, 조기에 재활치료를 하면서 뇌졸중 재발을 예방하는 것이다. 뇌혈관이 막힌 지 얼마되지 않은 환자는 혈관을 막고 있는 혈전을 녹여서 재개통시키기 위해 정맥으로 r-TPA (recombinant Tissue Plasminogen Activator)라는 혈전용해제를 투여해 볼 수 있으며, 큰 뇌혈관이 혈전으로 인해 막힌 일부 환자에서 동맥내 혈전제거술을 시도해 볼 수 있다. 항혈전제는 혈전생성을 억제하는 약물로 증상 악화 및 재발을 예방하는 효과를 기대할 수 있다. 항혈전제는 항혈소판제와 항응고제가 있다.

출혈 뇌졸중(뇌내출혈)은 발생 후 수 시간내 급격히 악화되는 경우가 많은 응급질환으로 빠른 진단과 적절한 조치가 매우 중요하다. 응급치료로 혈중제거술, 뇌실외배액술(external ventricular drainage), 두개내압에 대한 침습적인 감시와 치료, 혈압조절, 기관삽관, 혈액응고장애의 교정이 포함된다. 소뇌출혈이 있으면서 뇌졸중 압박으로 신경학적 악화가 발생하면 폐쇄 수두증의 유무와 관계없이 가능한 빨리 혈종을 제거하는 것이 원칙이다. 소뇌출혈의 경우 혈중제거를 하지 않고 뇌실외배액술만 하는 것은 권고되지 않는다. 또한 젊은 사람에서 표면으로부터 1cm 이내 엽출혈로 출혈량이 30mL를 초과하면 수술치료를 고려할 수 있다. 그러나 출혈이 소량이거나 신경계 증상이 경미한 경우에는 수술로 얻을 수 있는 이득이 별로 없다. 반대로 신경계 증상이 너무 심하면 수술하더라도 사망할 우려가 높거나 병세의 호전을 기대하기 어렵기 때문에 약물치료를 한다.

### 1.3.3 악성 흑색종

#### 1.3.3.1 정의 및 환자 현황

악성 흑색종은 멜라닌 색소를 생성하는 세포에서 기원하는 악성 종양으로, 신체의 모든 부위에서 발생할 수 있다. 가장 많이 발생하는 부위는 피부, 피하조직, 림프절이며 그 외에 폐, 간, 부신, 뼈, 비장, 뇌 및 위장관 등도 가능하다. 특히 동양인에게는 발바닥, 손바닥, 손톱 밑과 같은 신체의 말단부에 자주 발생한다. 흑색종은 이 멜라닌 세포 또는 모반세포(점의 세포)가 악성화한 것으로 악성도가 높다. 일반적으로 선단 흑색점성 흑색종, 결절성 흑색종, 표재 확장성 흑색종, 악성 흑색점 흑색종의 형태로 분류하고 있다.

악성 흑색종의 치료적 예후에 영향을 주는 인자로는 전이 유무 외에도 종양의 두께, 이환기간, 인종, 나이, 성별, 조직학적 형태 등이 있다. 치료적인 방법 결정과 예후를 판단하는 데 가장 중요한 것이 종양의 두께와 피부 침윤 정도이다. 종양의 침범 정도는 표피의 과립층부터 mm 단위로 측정하며, 특히 극소 림프절 전이가 없는 1, 2기의 흑색종에서는 치료 방법 결정과 예후 판정에 적용된다. 미국암연합회(American Joint Cancer Committee, AJCC)의 흑색종 진행 단계는 다음과 같다(국가암정보센터, 2023).

표 1.9 AJCC의 흑색종의 진행 단계와 5년 생존율

stage	평가기준 (TNM 병기)	5년 생존율 (2009 자료)
I A	국소침윤; ≤1mm, 궤양(-) (T1aN0M0)	97%
I B	국소침윤; ≤1mm, 궤양(+) 또는 1.01-2mm, 궤양(-) (T1bN0M0, T2aN0M0)	92%
II A	국소침윤; 1.01-2mm, 궤양(+) 또는 2.01-4mm, 궤양(-) (T2bN0M0, T3aN0M0)	80%
II B	국소침윤; 2.01-4mm, 궤양(+) 또는 > 4.01mm, 궤양(-) (T3bN0M0, T4aN0M0)	69%
II C	국소침윤; > 4.01mm, 궤양(+) (T4bN0M0)	53%
III A	림프절 전이; 1개	78%
III B	림프절 전이; 2-3개	Any T, N1 이상 M0 59% (N2c: 54%)
III C	림프절 전이; 4개이상 또는 국소전이를 보이는 림프절전이	
IV	원격전이	T1a-4bN1-3M1 7.5-11%

AJCC, American Joint Committee on Cancer); TNM, Tumor Node Metastasis

출처: 국가암정보센터(<https://www.cancer.go.kr/>)

서양에서는 악성 흑색종이 전체 악성 종양의 약 1~3%를 차지하며 특히 백인에서 호발하고 서양에서뿐만 아니라 우리나라에서도 점차 증가하는 추세에 있다(임상헌 등, 2018). 2019년 국가 암등록통계에 따르면 피부의 악성 흑색종 발생자 수는 638명, 유병자 수는 4,571명으로 확인되었다(국가암등록사업 연례보고서, 2019).

표 1.10 피부의 악성 흑색종 환자 수

C43 피부의 악성 흑색종	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년
발생자 수(명)	570	604	604	587	638
유병자 수(명)	3,496	3,793	4,059	4,294	4,571

출처: 국가암등록사업 연례보고서(2019년 암등록통계) 발체

### 1.3.3.2 진단

흑색종의 진단 생체표지자(biomarker)는 시각적, 조직병리학적, 형태학적, 면역조직화학적, 혈청학적/분자 바이오마커를 포함한 5가지 범주로 분류될 수 있다(Hessler 등, 2020). 양성 모반과 피부 흑색종을 구별하는 것은 가장 먼저 시각적(visual) 진단을 통해 이뤄진다. 피부과 전문의가 육안 또는 피부경(dermoscope)을 통해 흑색종의 특성을 파악하고, 비대칭성(Asymmetry), 경계 불규칙성(Border irregularity), 색상 변화(Color variation), 직경(Diameter (>6 mm)) 및 진화(Evolution)를 포함하는 ABCDE 기준이 있다. 병변의 표면(수평면)만 확인할 수 있다는 제한점이 있다. 조직병리학(histopathology)은 의심스러운 병변을 생검하여 병리학자 및 피부병리학자가 현미경으로 확인하는 진단법이다. 헤마톡실린-에오신(hematoxylin-eosin, H&E)으로 염색된 조직 검체를 분석하여 표피(epidermis)에서 구조를 시각화한다. 흑색종의 진단 기준에는 전체적인 비대칭, 좋지 않은 윤곽선(poor circumscription), 좋지 않거나 일정하지 않은 크기의 nests, 멜라닌 세포의 상향 산란 및 핵 다형성과 핵과 세포질의 형태학적 변화가 포함된다. 형태학적(morphology) 특징은 병변의 전반적인 층 및 세포구조를 확인하는 것으로 광학 간섭 단층 촬영(Optical Coherence Tomography, OCT), 반사공 초점 현미경(Reflectance Confocal Microscopy, RCM), 초음파검사를 포함한 다양한 비침습적 영상기법을 포함한다. 면역조직화학(immunohistochemical)은 조직학적 검사의 한계를 보완하기 위하여 조직 검체에 특수 염색과 면역조직화학적 분석을 수행하는 것으로, 다른 암 유형으로부터 흑색종을 구분하는 것이 아니라 흑색종의 존재를 나타낸다. 다양한 면역조직학적 바이오마커가 언급되었으며 S100, Gp100, Anti-MART-2, Anti Melan-A, CSPG4 (Chondroitin Sulfate Proteoglycan 4), p16이 있다. S100 면역조직화학 검사는 흑색종에 대해 매우 민감하며 원발 및 전이성 병변의 90% 이상에서 양성으로 나타났다(Zubovits 등, 2004). S100은 일반적으로 면역조직화학 바이오마커로 사용되지만 혈청학적 바이오마커로도 사용될 수 있다(Eisenstein 등, 2018).

최근에는 조직 자체 바이오마커를 연구하는 것 외 혈청내 흑색종 바이오마커를 찾는 방향으로 전환되어 혈청학적/분자 진단(serological/molecular diagnosis)으로 발전하였으며, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH), microRNA (micro-Ribonucleic acid), S100B가 대표적이다. LDH는 가장 널리 알려진 흑색종의 혈청 바이오마커이며, 미국 암 병기결정 공동위원회(American Joint Committee on Cancer staging system)가 흑색종에서 유일하게 인정한 혈청 바이오마커이다. 혈청내 S100B는 흑색종의 임상 단계와 상관관계가 있는 것으로 나타났다. Guo 등(1995) 연구에서 S100B는 건강한 사람에서 정상 범위였고 흑색종에서 증가하였는데, 흑색종 stages I/II의 1.3%, stage III의 8.7%, stage IV에서 73.9% 상승하였다. Weinstein 등(2014)은 S100이 초기 흑색종을 발견하는데 편익이 없지만, 진행성 질환의 환자평가에 더 적합하다고 제안했다. 혈청 S100B는 흑색종에 비특이적인 바이오마커로 간 및 신장 손상뿐만 아니라 특정 심혈관 병리학에서도 증가하기 때문에, 특히 전이성 흑색종 알고리즘에 포함시키는 것은 제한적이다. 더욱이 흑색종의 stages I, II 질병 수준을 고려했을 때, 흑색종의 선별 및 조기 발견을 위한 S100B 결과는 신뢰하기 어렵다(Eisenstein 등, 2008). 피부 생검과 침윤 깊이나 전이 등 병의 확산 정도를 알아보기 위해서 흉부X선 촬영과 복부 초음파검사, 방사성동위원소, 전산화 단층촬영(CT), 자기공명영상(MRI), 양전자 단층촬영(PET) 등의 정밀검사를 필요에 따라 실시한다. 병변의 크기, 모양, 기간 등에 따라 선단 흑색점성 흑색종, 결절성 흑색종, 표재 확장성 흑색종, 악성 흑색점 흑색종과 감별이 필요하다.

### 1.3.3.3 치료

방사선 치료나 항암화학요법은 다른 악성 종양과 비교하여 효과가 크지 않으므로 외과적 수술이 가능한 범위까지 수술을 시행하는 것이 원칙이다. 진행된 암인 경우 전신 항암화학요법, 방사선 치료 및 면역치료 등을 시행할 수 있다.

## 1.4 관련 교과서 및 가이드라인

진단검사의학 제6판(2021) 2부 진단혈액에서는 S-100 검사와 관련된 내용 일부를 확인할 수 있었다. 악성 흑색종은 vimentin과 S-100 또는 human melanoma black-45 (HMB-45)에 양성반응을 확인함으로써 진단할 수 있다고 언급되어 있다.

대한뇌졸중학회에서 발행된 뇌졸중 진료지침 개정판에서는 뇌졸중의 급성기 평가를 위한 병력청취, 신체검사, 신경학적 검사, 기본적 진단적 검사, 뇌영상검사에 대한 진료지침을 제공하였다. 기본적 진단검사로 전혈구계산, 혈당, 전해질, 신장기능, 프로트롬빈 시간 국제 표준화치(prothrombin time International Normalized Ratio, PT-INR), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT) 등이 포함될 수 있다고 언급되었으나 S-100[정밀면역검사]와 관련된 내용은 확인할 수 없었다.

신경학 3판(2017) 및 피부과학(2020)에서는 각 두부손상 및 뇌졸중, 흑색종의 진단과 관련된 내용에서도 해당 의료기술과 관련된 내용은 확인할 수 없었다.

## 1.5 체계적 문헌고찰

S100 단백질군(S100 protein family)에는 다양한 유형의 S100 단백질이 포함되어 있으며, 다양한 질환의 진단에 활용되고 있는 것으로 알려져 있다.

### 1.5.1 뇌손상

Amoo 등(2022)은 경도 외상성 뇌손상(mild traumatic brain injury, mTBI) 후 CT 검사 이상소견의 예측인자로써 다양한 바이오마커(S100B, GFAP, UCH-L1, NSE)의 진단정확도를 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였고, S100B와 관련된 32개의 연구가 확인되었다. 일반적인 임계값 0.1 $\mu$ g/L에서 S100B의 통합민감도는 91% (95% CI 87-94), 통합특이도는 30% (95% CI 26-34)였으며, 최적 임계값인 0.72 $\mu$ g/L에서 통합민감도 61% (95% CI 50-72), 통합특이도 69% (95% CI 64-74)로 나타났다. 이에 따라, 경도 외상성 뇌손상의 선별검사(screening tool)로 S100B를 사용하는 것에 뒷받침할 만한 근거가 있다고 결론내렸다.

Nash 등(2008)은 급성 뇌 허혈(acute brain ischemia)의 바이오마커로써 S100의 유용성을 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 18개의 연구가 포함되었으며, S100은 증상이 시작된 시점부터 24~120시간 사이에 최고조에 달하며 0~120시간 사이에 상당히 증가하는 것으로 나타났다. S100 수치가 높을수록 경색(infarction) 부피가 훨씬 더 커지고 뇌졸중이 더 심해져 기능적 결과가 더 나빠졌다. 급성

허혈성 뇌졸중(Acute ischemia stroke, AIS) 환자군과 대조군 사이에 S100 수준에 상당한 차이가 있는 것으로 나타났다. 뇌졸중 발병 후 S100 피크 값은 다양했으나, 뇌졸중 발병 후 크게 증가했으며 경색 부피, 뇌졸중 중증도 및 기능적 결과와 관련이 있으며 진행 중인 허혈에 대한 바이오마커인 것으로 보였다.

### 1.5.2 종양

Salama 등(2008)은 다양한 종양의 예측을 위한 새로운 바이오마커로써 S100 단백질군(protein family)의 생물학적 및 임상적 관련성을 확인하기 위하여 문헌검토를 수행하였다. 유방암, 폐암, 방광암, 신장암, 갑상선암, 위암, 전립선암 및 구강암을 포함한 많은 암에서 S100 단백질 계열의 발현 변화가 보인다는 근거가 증가하고 있었다. S100 단백질군은 일반적으로 종양에서 증가하며, 종양 진행(progression)과 관련이 된다. 그러나 S100A2, S100A11 및 S100A9는 일부 암에서는 종양 억제인자(tumour suppressors)로, 다른 암에서는 종양 촉진인자(tumour promoters)로 언급되고 있다. 이는 S100 단백질군의 복잡성과 기능의 다양성을 나타낸다. 암에서 이러한 단백질의 정확한 역할은 아직 밝혀지지 않았지만 많은 군이 매트릭스 메탈로프로테이나제와의 상호작용을 통해 또는 화학 유인 물질로 작용하여 전이를 촉진하는 것과 관련이 있는 것으로 보였다. S100B는 이미 임상 환경에서 악성 흑색종의 진단 및 치료 모니터링의 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

### 1.5.3 간질환

Yao 등(2021)은 간질환에서의 S100 단백질군(protein family)의 역할을 검토하였다. S100 단백질 계열 중 특정 단백질(예, S100A4)이 간 질환의 발생 및 발달에 중요한 역할을 하며 잠재적인 치료 표적 또는 진단 마커로 사용될 수 있다는 근거를 제시하였다.

## 1.6 기존 의료기술평가

해당 의료기술과 관련된 의료기술평가 보고서는 확인하지 못하였다.

## 2. 평가목적

본 평가는 외상성 뇌손상, 뇌졸중, 악성 흑색종의 진단 목적으로 사용되는 S-100[정밀면역검사]의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.



### 1. 체계적 문헌고찰

#### 1.1 개요

본 평가는 체계적 문헌고찰 방법을 이용하여 S-100[정밀면역검사]의 임상적 안전성 및 효과성을 평가하였다. 평가범위는 건강보험심사평가원의 고시항목에 명시하고 있는 행위정의를 바탕으로 소위원회의 검토를 거쳐 최종 확정하였다.

#### 1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰의 핵심질문 및 평가범위(PICOTS-SD)는 다음과 같다.

- S-100[정밀면역검사]는 **외상성 뇌손상** 진단목적으로 사용하는데 임상적으로 안전하고 효과적인가?
- S-100[정밀면역검사]는 **뇌졸중(뇌출혈, 뇌경색)** 진단목적으로 사용하는데 임상적으로 안전하고 효과적인가?
- S-100[정밀면역검사]는 **악성 흑색종** 진단 목적으로 사용하는데 임상적으로 안전하고 효과적인가?

표 2.1 평가범위(PICOTS-SD)

<b>대상 환자(Patients)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 외상성 뇌손상 (의심)환자</li> <li>• 뇌졸중(뇌출혈, 뇌경색) (의심)환자</li> <li>• 악성 흑색종 (의심)환자</li> </ul>	
<b>중재검사(Intervention)</b>	S-100 $\beta$ [정밀면역검사] - 검사방법: EIA, CIA, LIA, FIA	
<b>비교검사(Comparators)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (해당 적응증으로 국내 등재된) 혈액 바이오마커</li> <li>- 신경특이 에놀라제(Neuron-Specific Enolase, NSE)</li> <li>- 혈청 아밀로이드A(Serum amyloid A, SAA)</li> </ul>	
<b>참고표준검사 (Reference Standard)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 영상 검사(MRI, CT, 초음파 등), 임상의 진단</li> <li>• 조직검사</li> </ul>	
<b>결과변수(Outcomes)</b>	임상적 안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 부작용 및 이상반응</li> <li>• 검사 관련 위해</li> </ul>
	임상적 효과성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 진단정확도</li> </ul>
	경제성	해당 없음
	사회적 가치	해당 없음
<b>추적관찰기간(Time)</b>	제한하지 않음	
<b>임상 세팅(Setting)</b>	제한하지 않음	
<b>연구유형(Study Design)</b>	진단법평가연구	

CIA, Chemiluminescence Immunoassay(화학발광면역측정법), EIA, Enzyme Immunoassay(효소면역측정법), FIA, fluorescene Immunoassay(형광면역측정법), RIA, Radioimmunoassay(방사면역측정법)

### 1.3 문헌검색

문헌검색은 국내외 주요 데이터베이스를 이용하여 포괄적으로 수행하였다. 중재검사와 관련된 'S100', '혈액 검사' 및 적응증(외상성 뇌손상, 뇌출혈, 뇌경색, 흑색종) 용어의 조합을 중심으로 검색어를 설정하였다. 각 자료원의 특성에 맞는 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

#### 1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials을 포함하였다.

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>
Ovid EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com/">http://ovidsp.tx.ovid.com/</a>

#### 1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다.

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	<a href="http://www.koreamed.org/">http://www.koreamed.org/</a>
한국의학논문데이터베이스검색(KMbase)	<a href="http://kmbase.medic.or.kr/">http://kmbase.medic.or.kr/</a>
한국교육학술정보원(RISS)	<a href="http://www.riss.kr/">http://www.riss.kr/</a>

#### 1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

문헌검색은 2023년 4월 26일에 수행하였으며, 검색시 출판연도 및 언어는 제한하지 않았다.

#### 1.3.4 수기검색

전자검색원의 검색 한계를 보완하기 위하여 선형 체계적 문헌고찰 및 평가주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로 본 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하고 선정 여부를 판단하였다.

## 1.4 문헌선정

문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택배제는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌을 배제하였고, 2차 선택배제는 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 평가자 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루었다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제기준은 다음과 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 외상성 뇌손상, 뇌졸중(뇌출혈, 뇌경색), 악성 흑색종 (의심)환자를 대상으로 수행한 연구</li> <li>• S-100β[정밀면역검사]를 수행한 연구 (subunit: β분획을 포함하는 αβ, ββ)</li> <li>• 진단정확도 결과를 보고한 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S-100A (subunit: αα) 검사를 수행한 연구</li> <li>• 방사면역측정법(RIA)을 이용하여 S-100을 측정된 연구</li> <li>• 동물연구 및 전임상시험 연구</li> <li>• 원저가 아닌 연구</li> <li>• 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌</li> <li>• 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우)</li> <li>• 중복 문헌</li> </ul>

## 1.5 비뿔림위험 평가

본 평가에 포함된 진단법 평가연구는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 이용하여 문헌의 비뿔림위험을 평가하였다. 문헌의 비뿔림위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하고 의견일치를 이루었다. 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

## 1.6 자료추출

사전에 확정된 자료추출 서식 [부록 4]를 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하고 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상자 특성, 증재검사, 비교검사 및 참고표준검사의 특성, 사전에 정한 안전성 및 효과성 결과 등을 포함하였다.

## 1.7 자료합성

효과성 결과변수인 진단정확도는 민감도(Sensitivity, Sn), 특이도(Specificity, Sp), 양성예측도(Positive Predictive Value, PPV), 음성예측도(Negative Predictive Value, NPV), 곡선하면적(Area Under the Curve, AUC) 중심으로 정리하였으며, 메타분석을 통해 통합 민감도, 통합특이도 및 통합 AUC와 함께 coupled forest plot 및 통합 ROC (Summary Receiver Operating Characteristic, SROC)를 통해 이질성을 확인하였다. 자료분석은 대상 질환별로(외상성 뇌손상, 뇌졸중, 악성 흑색종) 구분하여 분석하였으며, 한 연구에서 동일 대상자의 여러 진단정확도 값을 제시한 경우 가장 대표성이 있다고 판단되는 검사방법, 임계값 기준 하나의 결과 값을 선정하여 분석하였다. 통계분석은 Stata/MP 17.0을 이용하였다.

## 2. 권고등급 결정

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

표 2.5 의료기술재평가 권고등급

권고등급	설명
권고함 (recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함 (conditionally recommended)	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 조건부 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

국내외 데이터베이스를 통해 총 6,915편(국외 5,779편, 국내 1,136편)의 문헌이 검색되었다. 중복된 문헌을 배제한 후 남은 5,038편을 대상으로 선택배제를 진행한 결과, 최종 119편의 문헌이 선정되었다. 배제문헌 목록은 [별첨 2]에 제시하였다.

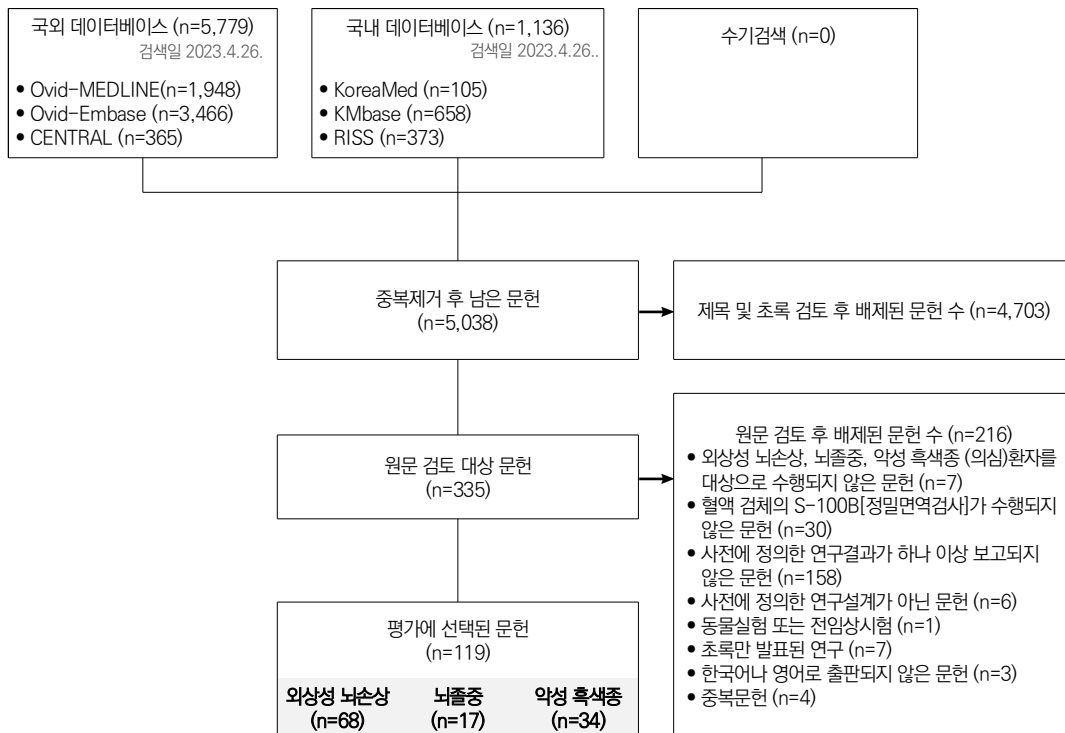


그림 3.1 문헌선정 흐름도

## 1.2 선택문헌 특성

최종 선택된 문헌(119편)은 114개의 연구를 중심으로 선택문헌의 특성을 정리하였다.

### 연구대상자(목표질환)

연구대상자는 S-100[정밀면역검사]의 고시항목 적응증에 따라 외상성 뇌손상, 뇌졸중(뇌출혈, 뇌경색) 및 악성 흑색종(의심) 환자를 대상으로 하였으며, 각 적응증별로 분석하였다. 외상성 뇌손상(Traumatic Brain Injury, TBI)을 대상 연구는 총 63개였고, 세부 질환으로 경도 뇌손상(Minor Head Injury, MHI), 외상성 뇌출혈 등이 있었다. 뇌졸중(stroke) 대상 연구는 17개였고, 세부 질환에 따라 출혈성 뇌졸중 8개, 출혈성 뇌졸중 4개, 모든 뇌졸중을 포함한 연구가 7개였다. 악성 흑색종(Malignant Melanoma, MM) 대상 연구는 총 34개였으며, 피부 흑색종(Cutaneous Melanoma) 및 안구 내 포도막 흑색종(Intraocular Uveal Melanoma)이 원발성, 진행성(advanced), 전이성(metastatic), 재발 등의 형태로 세부질환이 다양하였다.

표 3.1 선택문헌의 연구대상자(목표질환) 특성

연구대상자(목표질환)	외상성 뇌손상	뇌졸중	악성 흑색종
연구 수	63개 - 외상성 뇌출혈(5개)	17개 - 뇌졸중(7개) - 허혈성 뇌졸중(8개) - 출혈성 뇌졸중(4개)	34개 - 원발 9개 - 재발/전이 25개

### 중재검사

모든 연구는 S-100 단백질의 subunit 중, S-100B 단백질 유형에 대한 검사를 하였다. 검사법은 전기화학발광면역측정법(Electrochemiluminescence Immunoassay, ECLIA), 효소결합면역흡착 측정법(Enzyme-Linked Immunosorbent Assays, ELISA), 면역발광측정법(Immunoluminometric Assay, LIA)이 다빈도 순이었으며, 형광발광면역측정법(Fluorescence Immunoassays, FIA), 화학발광면역측정법(Chemiluminescenceimmuno Assay, CIA)도 드물었다.

### 참고표준검사

참고표준검사는 적응증에 따라 달랐다. 외상성 뇌손상 및 뇌졸중은 영상 검사(CT, MRI, 초음파 등) 또는 전문의가 판단한 임상적 진단이 있었고, 악성 흑색종은 조직병리학적 검사(생검, AJCC 기준 등) 또는 복합 진단(영상, 세포/조직병리 등) 등이 있었다.

### 비교검사

비교검사는 S-100[정밀면역검사]와 동일한 적응증으로 국내에 등재된 혈액 바이오마커(검사)로 한정하여

해당 적응증이 아닌 혈액검사는 제외하였다. 따라서, 악성 흑색종에서 비교검사는 신경특이 에놀라제(Neuron-Specific Enolase, NSE), 혈청아밀로이드 A(Serum Amyloid A, SAA) 검사 등이 있었다.

### 출판연도 및 연구수행국가

119편의 문헌은 1998년부터 2023년 현재까지 출판되었다. 단일연도로 2012년, 2016년, 2020년에 각 9편으로 출판 문헌이 가장 많았으며, 2018년, 2019년(각 7편), 2009년, 2011년(각 6편) 순이었다. 악성 흑색종과 관련 연구는 1990년 후반에 먼저 시작되어 최근에는 줄어들고 있으나, 2010년 이후부터 외상성 뇌손상 및 뇌졸중과 관련된 연구가 활발히 이뤄졌다.

표 3.2 선택문헌의 출판연도 특성

출판연도	외상성 뇌손상	뇌졸중	악성 흑색종
(1998)~2000년	-	-	6
2001~2010년	17	6	16
2011~2020년	40	10	11
2021년~현재(2023년)	11	1	1
<b>문헌 수</b>	<b>68편</b>	<b>17편</b>	<b>34편</b>

연구수행국가는 유럽 74개(65%), 아시아 17개(15%), 아메리카 16개(14%) 순이었고, 단일국으로는 독일이 21개, 미국 11개, 대한민국 10개였다.

표 3.3 선택문헌의 연구수행국가 특성

연구수행국가	외상성 뇌손상	뇌졸중	악성 흑색종
유럽	37	5	32
남/북아메리카	15	1	-
아시아/오세아니아	7	10	-
중동	3	1	2
(다국적)	1	-	-
<b>연구 수</b>	<b>63개</b>	<b>17개</b>	<b>34개</b>

표 3.4 선택문헌의 특성(총 119편)

※ 질환별, 출판연도 내림차순

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구 설계	연구대상자				중재검사		참고표준		비고
					정의	환자수	연령	비고	검사명	cut-off	목표질환	방법	
<b>외상성 뇌손상(68편)</b>													
1	Hopman	2023	네덜란드	cohort	mTBI (GCS 13-15)	495	64	ED	S100B (ECLIA)	0.105 $\mu\text{g/L}$	TBI	CT	
2	Li	2023	미국	cohort	suspected TBI	463	50.8	ED	S100 $\beta$ (ECLIA)	105 $\text{pg/mL}$	TBI	CT	
3	Rogan	2023	뉴질랜드	cohort	head injuries	265 (6h: 133)	69	ED	S100B (ECLIA)	0.1 $\mu\text{g/mL}$	TBI	CT	
4	Chen	2022	미국	cohort	TBI	462	50.7	ED	S100B (ECLIA)	105 $\text{pg/mL}$	TBI	CT	
5	Kahouadji	2022	프랑스	cohort	mTBI	179	56.5	ED	S100B (ECLIA)	0.135 $\mu\text{g/L}$	TBI	CT	
6	Koivikko	2022	핀란드	(case-control)	mTBI, orthopaedic controls	133 (94, 39)	(49, 52)		S100B (ELISA)	244.9, 164.9 $\text{pg/mL}$	mTBI	1) clinical 2) CT	
7	Richter	2022	(유럽)	cohort	(sub-cohort) Clinical diagnosis moderate-severe TBI (GCS<13)	30	38	모두 환자	S100B (ECLIA)	0.09 $\text{ng/ml}$	brain stem injury (Adams-Gentry stage 3)	MRI	CENTER-TBI study, 감별진단
8	Blais Lecuyer	2021	캐나다	cohort	brain injury	476	41	ED	S100B (ECLIA)	0.10 $\mu\text{g/L}$	Clinically significant ICH	CT	
9	Haselmann	2021	독일	(cohort)	(subgroup) mTBI 진단 환자(American Congress of Rehabilitation Medicine)	27	42.9	모두 환자, ED	S100B (ECLIA)	0.105 $\text{ng/ml}$	mTBI CCT+	CT	감별진단
10	Oris	2021	프랑스	cohort	mTBI	1172	$\geq 65$	ED	S100B (ECLIA)	0.10 $\mu\text{g/L}$	mTBI	CT	
11	Seidenfaden	2021	덴마크	cohort	mTBI	566	62	ED	S100B (CIA)	0.10 $\mu\text{g/L}$	TBI	CT	PreTBI I study
12	Carabias	2020	스페인	cohort	TBI	115	45		S100b (CIA)	0.105, 0.135, 0.145, 0.195 $\mu\text{g/L}$	ICH	CT	
13	Iverson	2020	핀란드	cohort	mild head injury	163	61	ED	S100B (ECLIA)	0.1 $\mu\text{g/L}$	TBI	CT	
14	Jones	2020	미국	cohort	mild TBI	679	>16	ED	S100B (ECLIA)	0.10 $\mu\text{g/L}$	TBI	CT	
15	Kahouadji	2020	스위스	cohort	head trauma	130	44.8	ED	S100B (ECLIA)	0.1 $\mu\text{g/L}$	mTBI	CT	
16	Okonkwo	2020	미국	(cohort)	TBI	1359	40.1	ED	S100B (ECLIA)	NR	TBI	CT	TRACK-TBI study
17	Cevik	2019	튀르키예	case-control	TBI	48	24	ED	S100B (ELISA)	0.47 $\mu\text{g/L}$	TBI	CT	
18	Kaneko	2019	일본	(cohort)	mild to moderate TBI (GCS 9-15)	57	70	ED	S100B (ELISA)	NR	mild to moderate TBI	CT	
19	Mahan	2019	미국	(cohort)	suspected head trauma	168	53	ED	S100B	NR	TBI	CT	
20	Minkinen	2019	핀란드	cohort	low risk mild TBI	62	56.9	ED	S100B (ECLIA)	0.10 $\mu\text{g/L}$	TBI	CT	



#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구 설계	연구대상자				증재검사		참고표준		비고
					정의	환자수	연령	비고	검사명	cut-off	목표질환	방법	
21	Mozafari	2019	이란	(cohort)	head injuries	40	(9, 6.6)	ED	S100B (ELISA)	172.15 ng/L	mTBI	CT	
22	Posti	2019	핀란드	cohort	TBI	160	47.2		S100B (ELISA)	141.2 pg/mL	TBI	CT	
23	Allouchery	2018	프랑스	cohort	mTBI	1449	51	ED	S100B (ECLIA)	0.10 µg/L	mTBI	CT	
24	Egea -Guerrero	2018	스페인	cohort	TBI	260	50		S100B (ECLIA)	0.10 µg/L	mTBI	CT	
25	Kelmendi	2018	코소보	cohort	Mild Head Injury	80	9.1	ED	S100B (ECLIA)	0.105µg/L	TBI	CT	
26	Lagerstedt	2018	스위스, 스페인	cohort	mTBI	172	(61, 46)		S100B (ELISA, ECLIA)	0.042, 0.071, 0.1 µg/L	mTBI	CT	CER: 12- 194/ NAC 12-074
27	Lagerstedt	2018											
28	Lagerstedt	2017											
29	David	2017	프랑스	cohort	mild blunt head trauma	308	79.1	ED	S100B (ECLIA)	0.105 µg/L	ICH	CT	
30	Lewis	2017	미국, 헝가리	(cohort)	blunt head injury	251	45.6	ED	S100B (ECLIA)	80, 90, 100, 120 pg/mL	TBI	CT	NCT 01295346
31	Welch	2017											
32	Welch	2016											
33	Asadollahi	2016	이란	(cohort)	brain injury	158	35	ED	S100B (ECLIA)	0.115 µg/L (optimal)	mTBI	CT	
34	Linsenmaier	2016	독일	(cohort)	MHI	41	54.6		S-100B (ECLIA)	0.1 µg/l	TBI	MRI	
35	Manzano	2016	스위스	cohort	mTBI	73	7	ED	S100B (ECLIA)	0.14 µg/L (best)	mTBI	CT	
36	Papa	2016	미국	cohort	head trauma, control	155	13	ED	S-100β (ELISA)	0.020 ng/mL (max Sn)	Mild and Moderate TBI	CT	
37	Shahim	2016	스웨덴	(case- control)	sTBI, control	105 (70, 35)	(36, 31)		S100B (ECLIA)	0.142 µg/L (optimal)	sTBI	clinical Dx - GCS 8 미만 또는 - 48시간내 NICU	
38	Thaler	2015	오스트리아	cohort	MHI	782	83	ED	S100B (ECLIA)	0.105 µg/L	ICH	CT	
39	Laribi	2014	프랑스	cohort	MHI	431	36	ED	S100B (ECLIA)	0.15 µg/L, 0.10 µg/L	TBI	CT	27 assay 비교
40	Papa	2014	미국	cohort	head trauma	262	40	ED	S100β (ELISA)	0.020 ng/mL	TBI	CT	
41	Bazarian	2013	미국	cohort	mTBI	787	38.2	ED	S100B (ECLIA)	0.29, 0.06, 2.39, 0.097, 0.52, 0.10 µg/L	mTBI	CT	
42	Wolf	2013	오스트리아	cohort	suspected TBI	107	59	ED	S100B (ECLIA)	0.105, 0.48 µg/L	TBI	CT	NCT 00622778
43	Babcock	2012	미국	cohort	TBI	109	14	ED	S100B (EIA)	0.006, 0.1 µg/L	TBI	CT	

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구 설계	연구대상자				증재검사		참고표준		비고
					정의	환자수	연령	비고	검사명	cut-off	목표질환	방법	
44	Bouvier	2012	프랑스	cohort	mTBI (GCS 13-5)	65	5.2	ED	S100B (ECLIA)	(0개월) 0.35 (10-4개월) 0.23 (24개월) 0.18 μg/L	mTBI	CT	
45	Calcagnile	2012	스웨덴	cohort	MHI	512	42.2	ED	S100B (ECLIA)	0.10 μg/L	Significant intracranial complications	ED CT or F/U neuroimaging	
46	Cervellin	2012	이탈리아	(cohort)	MHI	60	58	ED	S100B (LIA)	0.38, 2.31 μg/L	TBI	CT	
47	Egea -Guerrero	2012	스페인	(cohort)	mTBI	143	49.2		S100β (ECLIA)	0.105, 0.130, 0.230, 0.254 μg/L	TBI	CT	
48	Lange	2012	캐나다	(cohort)	외상센터 ED 내원환자: uncomplicated mild TBI, definite TBI, medical controls, trauma controls	159	38 ~48	ED	S100B (ELISA)	0.290, 0.356, 0.445, 0.575, 0.945, 1.405, 1.605 μg/L	TBI (mild/ definite)	- mild: GCS 13-15, CT(-), LOC<30분 - definite: GCS 3-12, LOC, CT(-) 또는 GCS<15, CT(+)	
49	Zongo	2012	프랑스	(cohort)	MHI	1560	57	ED	S100-B (ECLIA)	0.10, 0.12, 0.14 μg/L	mTBI	CT	
50	Kotlyar	2011	미국	cohort	MHI	346	48	ED	S100B (LIA)	24, 32, 42 ng/dL	mTBI	CT	
51	Muller	2011	스위스	(cohort)	head injuries	233	48.4	ED	S-100B (ECLIA)	0.105 μg/l	mTBI	CT	
52	Hallen	2010	스웨덴	(cohort)	suspected head trauma	111	10.2	ED	S-100B (ECLIA)	0.195 μg/L	traumatic ICH	CT	
53	Honda	2010	일본	(cohort)	TBI	34	(72, 41)	ED	S-100B (ELISA)	NR	TBI	CT	
54	Lange	2010	캐나다	(cohort)	TBI, trauma control, medical control	141 (sober 73, intoxicated 68)	32 ~47	ED	S100B (ELISA)	0.07-4.63 μg/L	TBI	- mild: GCS 13-15, CT(-), LOC<30분 - definite: GCS 3-12, CT(-) 또는 GCS<15, CT(+)	sober/ Intoxicated 결과 각각 보고
55	Bechtel	2009	미국	(cohort)	closed head trauma (CHT)	152	(6.9, 9.8)	ED	S100B (ELISA)	50 ng/L	TBI	CT	
56	Castellani	2009	오스트리아	cohort	blunt head trauma	109	9.5	ED	s-100B (ECLIA)	0.16 μg/L	mTBI	CT	

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구 설계	연구대상자				증재검사		참고표준		비고
					정의	환자수	연령	비고	검사명	cut-off	목표질환	방법	
57	Morochovic	2009	슬로바키아	cohort	TBI	102	42	ED	S100B (ECLIA)	0.1 ng/ml	mTBI	CT	
58	Ahn(안승찬)	2008	대한민국	(cohort)	경도 두부 손상	50	45	ED	S-100B (ECLIA)	0.105 $\mu$ g/L	TBI	CT	상계백병원
59	Bak(박현욱)	2008	대한민국	(cohort)	머리 외상	48	7.2	ED	S-100 $\beta$ (ELISA)	0.12 $\mu$ g/L	TBI	CT	을지병원
60	Muller	2007	유럽(4)	(cohort)	head injury (GCS 13-15)	226	39	ED	S100B (CLIA)	0.10 $\mu$ g/L	TBI	CT	
61	Oh	2007	대한민국	(cohort)	ABI symptoms	101	45	ED	S100 $\beta$ (ECLIA)	0.105 $\mu$ g/L	Traumatic ABI	CT or MRI	가톨릭병원
62	Biberthaler	2006	독일	(cohort)	head trauma injury (GCS 13-15)	1309	47	ED	S-100B (ECLIA)	0.10 $\mu$ g/L	MHI	CT	
63	Kim(김찬웅)	2006	대한민국	(cohort)	두부 외상	40	44.2	ED	S-100B (ECLIA)	0.12 $\mu$ g/L	TBI	CT	중앙대병원
64	Mussack	2006	독일	cohort	multiple trauma	27	41	ED	S100B (ECLIA)	NR	TBI	CT	
65	Poli-de -Figueiredo	2006	브라질	(cohort)	MHI	50	NR	ED	S-100B (ECLIA)	0.1 $\mu$ g/L	TBI	CT	
66	Mussack	2002	독일	(cohort)	MHI	139	36	ED	S-100B (LIA)	0.21 ng/mL	TBI	CT	
67	Biberthaler	2001	독일	cohort	MHT	52	44	ED	S-100b (LIA)	0.1 ng/ml	TBI	CT	Bi 675-1 /1
68	Biberthaler	2001	독일	cohort									
<b>뇌졸중(17편)</b>													
69	Buddharaju	2021	인도	case- control	AIS, Control	86 (43, 43)	65		S100 $\beta$ (ELISA)	0.5, 1.0 $\mu$ g/dL	AIS	CT/MRI	
70	Bhatia	2020	인도	cohort	stroke (ICH, IS)	250 (63, 187)	(59, 55)	모두 환자	S100B (ELISA)	5.5 pg/ml	ICH	clinical and CT	김별진단
71	Onatsu	2020	핀란드	cohort	AIS, TIA	137 (102, 35)	(62, 57)	모두 환자	S100B (ECLIA)	0.046 $\mu$ g/l	AIS	CT or MRI	김별진단
72	Rahmati	2020	이란	(case- control)	IS, controls	104 (52, 52)	69		S100B (ELISA)	39.99 ng/ml	IS	neurological deficit WHO, CT, MRI 등	
73	Deboevere	2019	프랑스	cohort	dizziness (stroke/ no stroke)	135 (13, 122)	(70, 60)	ED	S-100b (ECLIA)	0.105 $\mu$ mol/L	stroke	CT/MRI	

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구 설계	연구대상자				증재검사		참고표준		비고
					정의	환자수	연령	비고	검사명	cut-off	목표질환	방법	
74	Fang	2018	중국	case-control	AIS, HS, healthy control, patient control	629 (262, 42, 200, 125)	(62.5, 58.7, 61.8, 38.7)	ED	S100B (ELISA)	NR	AIS, HS	clinical Dx (Face-Arm-peech Test, CT, MRI)	
75	Zhou	2016	중국	cohort	nontraumatic ICH, IS	117 (46, 71)	69	ED, 모두 환자	S100β (ECLIA)	67 pg/ml	ICH	CT, medical history	김별진단
76	Purrucker	2014	독일	case-control	stroke (IS, ICH), non-stroke (non vascular vertigo, control)	80 (43, 37)	(61 ~66)	ED, 안과	S100β (ECLIA)	0.0415 ng/ml	stroke (IS, ICH)	CT or MRI	
77	Park	2013	대한민국	case-control	IS, control	238 (111, 127)	(67, 63)		S100B (ELISA)	23.5 pg/ml	IS	CT/MRI or cerebral angiography	분당차병원
78	Gonzalez-Garcia	2012	쿠바	case-control	stroke, TIA+mimic, control	151 (61, 11, 79)	(68, 65.7, 61.3)	ED	S100B (EIA)	130 ng/ml	stroke (IS, HS)	clinical exam, CT	
79	Jung(정민희)	2011	대한민국	(cohort)	diagnosed ischemic stroke (ED CT+/ CT-)	50 (27, 23)	66.4	ED, 모두 환자	S100B (ECLIA)	0.1 μg/L	suspicion IS/ early ischemia	ED CT	중앙대병원
80	Kim	2010	대한민국	case-control	ischemic stroke, cerebral hemorrhage, other brain disorders, healthy controls	196 (89, 11, 39, 57)	(66, 56, 65, 43)	ED	S100β (FIA)	NR	ischemic stroke, cerebral hemorrhage	MRI	강동경희대 병원
81	An(안영모)	2009	대한민국	(cohort)	비외상성 원인으로 인한 의식변화	78 (37, 41)	62.6	ED	S-100B (ECLIA)	0.14 μg/L	급성 뇌중풍 (뇌경색, 뇌출혈)	뇌 영상검사, 전문의 진단	길병원
82	Eom(엄영진)	2009	대한민국	(cohort)	의식저하	40 (33, 7)	62	ED	S100β (FIA)	100 pg/mL	뇌중풍 (출혈성, 허혈성)	퇴원시 진단 (CT/ MRI)	부산백병원
83	Park(박맹렬)	2008	대한민국	(cohort)	급성 뇌중풍 의심	31 (11, 20)	57	ED	S-100B (ECLIA)	0.06, 0.10, 0.13, 0.17 μg/L	급성 뇌중풍 (뇌출혈, 뇌경색)	뇌 영상학적 검사	아산병원
84	Foerch	2004	독일	(cohort)	MCA Infarction (malignant, nonmalignant)	51 (16, 35)	(70.8, 68.4)	모두 환자	S100B (LIA)	0.35, 0.36, 0.48, 1.03 μg/L	Malignant MCA infarction	임상의 진단 및 CT	김별진단
85	Zimmermann-Ivol	2004	스위스	case-control	stroke, control	44 (22, 22)	65		S100B (ELISA)	0.02 ng/ml	stroke (IS, HS)	CT or MRI	

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구 설계	연구대상자			증재검사		참고표준		비고	
					정의	환자수	연령 비교	검사명	cut-off	목표질환	방법		
<b>악성 흑색종(34편)</b>													
86	Virag	2021	헝가리	(case-control)	MM, healthy individuals	37 (18, 19)	NR	S100B	0.15 µg/L	melanoma	histopathological evaluation		
87	Ertekin	2020	스페인	cohort	melanoma	289	56	S100B (LIA)	0.15 µg/L	relapse (metastasis)	imaging or histological examination		
88	Kayas	2018	튀르키예	case-control	MM, Control	158 (131, 27)	(47, 44)	S100B (ELISA)	0.10 µgr/L	melanoma	histologically and clinically confirmed		
89	Uslu	2017	독일	cohort	melanoma (tumor-free, metastases)	100	NR	S100(B) (LIA, ECLIA)	(Sangtec) 0.15 (Roche) 0.09, 0.10 µg/l	metastatic melanoma (relapse)	clinically or imaging		
90	Alegre	2016	스페인	(case-control)	advanced melanoma (stage IV), healthy volunteers	78 (53, 25)	(55, 41)	S100B (ECLIA)	NR	advanced melanoma (stage IV)	AJCC		
91	Gebhardt	2016	독일	(cohort)	melanoma (stage IB or higher)	2,664 serum	59.2	serum	S100B (ECLIA)	0.105 µg/L	melanoma progression	RECIST or clinical observation	
92	Henry	2013	프랑스	(cohort)	MM	161	60.2	S100B (ELISA)	0.22, 0.15 ng/mL	regional or distant metastases (stage III-V)	AJCC		
93	Wieder	2013	독일	(cohort)	MM	90	58.4	S100B (LIA)	0.06 µg/l	recurrences (metastatic)	histological, PET/CT, MRI and clinical		
94	Maier	2012	독일	(case-control)	metastatic melanoma, non-metastatic melanoma, healthy	110 (24, 76, 10) serum	66	serum	S100β (ELISA)	0.109 µg/L	metastatic melanoma	clinically proven	
95	Bouwhuis	2011	(유럽)	(cohort)	melanoma (stages IIb or III)	211	(18~75)	S100B (LIA)	0.2 µg/l	distant metastases	physical exam, radiography, CT, imaging	EORTC trial 18952	
96	Diaz-Lagares	2011	스페인	(case-control)	advanced melanoma (stage IIIB/C, IV), healthy controls	175 (110, 65)	(56, 49)	S-100B (ECLIA)	0.1 µg/L	advanced melanoma (stage IIIB/C, IV)	AJCC		

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구 설계	연구대상자			중재검사		참고표준		비고
					정의	환자수	연령 비고	검사명	cut-off	목표질환	방법	
97	Peric	2011	슬로베니아	(cohort)	cutaneous melanoma	115	60.8	S100B (ECLIA)	0.105 $\mu\text{g/L}$	metastases	cytology, CT MRI 등	
98	Aukema	2010	네덜란드	(cohort)	melanoma	46	59	S-100B (ECLIA)	0.10 $\mu\text{g/L}$	melanoma metastases	biopsy, CT, US, clinical F/U	
99	Egberts	2009	독일	(case-control)	melanoma	97	54.8	S-100B (LIA)	0.2 $\mu\text{g/l}$	metastasis (loco-regional and/or distant)	CT, MRI, bone scan	
100	Barak	2007	이스라엘	(case-control)	uveal melanoma (metastatic, disease-free), control	124 (42, 38, 44) serum	NR	S-100 $\beta$ (ELISA)	(manufacturers instructions)	metastatic uveal melanoma	ultrasono, CT, tissue confirmation	
101	Missotten	2007	네덜란드	(case-control)	uveal melanoma, metastatic uveal melanoma, healthy	184 (104, 30, 50)	(66, NR, 62)	S-100B (LIA)	0.09 $\mu\text{g/l}$	1) uveal melanoma, 2) metastatic uveal melanoma (liver meta)	1) histopathologically, 2) liver ultrasound, histopathology	
102	Auge	2005	스페인	(cohort)	MM (advanced-Stage III-V, no evidence of disease)	182 (86, 96)	(47, 46)	S100 $\beta$ (LIA)	0.20 $\mu\text{g/l}$	metastatic melanoma (advanced melanoma) Stage III, IV	AJCC	
103	Smit	2005	네덜란드	(cohort)	melanoma	89	47	S-100B (LIA)	0.16 $\mu\text{g/L}$	biopsy (+) melanoma-related recurrence	Sentinel Node biopsy physical exam, hematology, liver function tests, imaging	
104	Andres	2004	스페인	(cohort)	melanoma	85 (19, 66)	52	S-100B (LIA)	0.150 $\mu\text{g/L}$	metastatic melanoma (stage IV, distant meta)	clinical exam, X-rays, US, biopsy, CT, MRI	
105	Banfalvi	2003	헝가리	(cohort)	melanoma	478	56.7	S-100B (LIA)	0.18 $\mu\text{g/l}$	stage IV, (tumour burden)	AJCC	
106	Garbe	2003	독일	(cohort)	melanoma	296 (41, 255)	56	S-100B (LIA)	0.12 $\mu\text{g/L}$	recurrence (Metastasis)	imaging and/or histopathology	

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구 설계	연구대상자			중재검사		참고표준		비고
					정의	환자수	연령 비교	검사명	cut-off	목표질환	방법	
107	Missotten	2003	네덜란드	(case-control)	intraocular uveal melanoma, healthy controls	122 (64, 58)	NR	S-100-B (LIA)	0.06 $\mu\text{g/L}$	intraocular uveal melanoma	clinical (histopathology)	
108	Vrbic	2003	세르비아-몬테네그로	(case-control)	MM, healthy	236 (172, 64)	NR	S-100B (LIA)	0.13 $\mu\text{g/l}$	melanoma stage IV	histology AJCC	
109	Banfalvi	2002	헝가리	(cohort)	MM (Stage III, Stage IV)	179 (37, 142)	59.8	S-100B (LIA)	0.12 $\mu\text{g/l}$	Stage IV melanoma (distant)	AJCC Stage IV (distant organs)	
110	Stoitchkov	2002	불가리아	(cohort)	melanoma	89	56.5	S100B (LIA)	0.10 $\mu\text{g/l}$	metastasis (Stage III, IV) melanoma progression	AJCC, progression to stage IV (<1.5 years for stage III, and as death <6 months for stage IV)	
111	Juergensen	2001	독일	(cohort)	MM	50 (485 serum)	54	S100 $\beta$ (LIA)	0.12 ng/ml	metastasis (stage IV)	AJCC	
112	Krahn	2001	독일	(cohort)	melanoma	313	NR	S100 $\beta$ (LIA)	0.12 mg/l	metastasis	clinical exam, histopathology, imaging	
113	Mohammed	2001	영국	(case-control)	MM (inactive/ active)	164 (79, 85)	59	S100 $\beta$ (LIA)	0.15, 0.20, 0.25, 0.30 $\mu\text{g/L}$	recurrent (active) = stage III, IV	AJCC	
114	Djukanovic	2000	독일	(cohort)	MM	65	NR	S100 $\beta$ (LIA)	0.12 $\mu\text{g/l}$	metastasis	clinical exam, routine lab, US, radiology, CT, MRI	
115	Schlagenhauff	2000	독일	(cohort)	MM	411	43	S100 $\beta$ (LIA)	0.12 $\mu\text{g/l}$	metastasis	clinical exam, CT, MRI	
116	Wollina	2000	독일	(cohort)	MM	315	(22-84)	S100 $\beta$ (LIA)	0.12, 0.16, 0.20 $\mu\text{g/l}$	tumour-bearing (load)	clinical exam, radiological evaluation	

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구 설계	연구대상자				증재검사		참고표준		비고
					정의	환자수	연령	비고	검사명	cut-off	목표질환	방법	
117	Berking	1999	독일	(cohort)	MM	540 serum (352명)	NR	serum	S-100 $\beta$ (LIA)	0.2 $\mu$ g/l	metastatic melanoma (stage III-IV)	UICC	
118	Kaskel	1999	독일	(cohort)	melanoma	469 (72, 397)	52		S-100 $\beta$ (LIA)	0.114, 0.120 $\mu$ g/L	UICC stage III or IV with new mets	UICC	
119	Bonfrer	1998	네덜란드	(cohort)	cutaneous MM	251	50.9		S-100B (LIA)	0.16 $\mu$ g/l	extensive disease (stage IIIB, IV)	M.D. Anderson Cancer Centre classification	

ABI, Acute Brain Injury; AIS, Acute Ischemic Stroke; AJCC, American Joint Committee on Cancer; CIA, Chemiluminescent Immunoassay; CT, Computed Tomography; ECLIA, Electrochemiluminescence Immunoassay; ED, Emergency Department; ELISA, Enzyme Linked Immunosorbent Assay; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FIA, Fluorescence Immunoassays; GCS, Glasgow Coma Scale; HS, Hemorrhagic Stroke; ICH, Intracerebral Hemorrhage; IS, Ischemic Stroke; LIA, Immunoluminometric Assay; MHI, Minor Head Injury; MHT, Minor Head Trauma; MM, Malignant Melanoma; MRI, Magnetic Resonance Imaging; mTBI, mild Traumatic Brain Injury; NR, Not Reported; sTBI, severe Traumatic Brain Injury; TBI, Traumatic Brain Injury; TIA, Transient Ischemic Attack; UICC, Union Internationale Contre le Cancer; US, Ultra-Sonography



### 1.3 비뚤림위험 평가결과

#### 1.3.1 외상성 뇌손상

외상성 뇌손상을 대상 연구 63개는 QUADAS-2를 이용하여 비뚤림위험을 평가하였다. ‘환자 선택’에 있어 3개의 연구가 연속적 표본이 아니거나 환자-대조군 설계로 수행되어 해당 비뚤림위험을 높음(High)으로 평가하였고, 대부분의 연구는 연속적 표본을 대상으로 수행되어 비뚤림위험을 낮음(Low)으로 평가하였다. ‘중재검사’는 최적의 진단정확도를 나타내는 임계값을 사용하거나 임계값에 대한 언급이 없는 경우 비뚤림위험을 한 등급 낮추어 불확실(Unclear)로 평가하였다. ‘참고표준 검사’와 관련된 비뚤림위험 및 적용가능성에 대한 우려는 대체로 낮았다(Low).

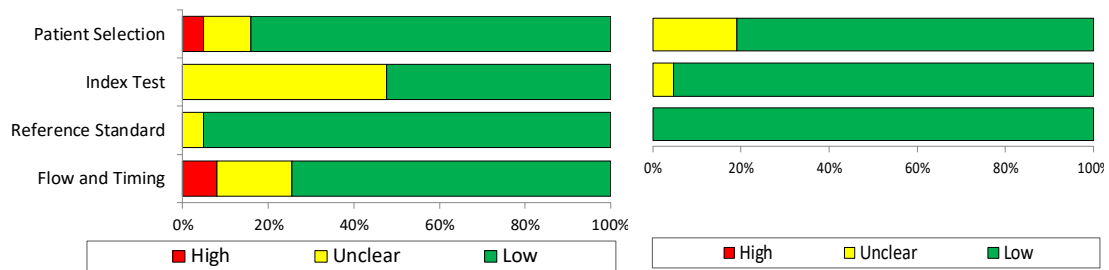


그림 3.2 [외상성 뇌손상] QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Hopman (2023)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Li (2023)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Rogan (2023)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Chen (2022)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Kahouadji (2022)	✔	⚠	⚠	✖	✔	✔	✔
Koivikko (2022)	✖	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Richter (2022)	⚠	⚠	✔	✔	⚠	✔	✔
Blais Lecuyer (2021)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Haselmann (2021)	⚠	✔	✔	✔	⚠	✔	✔
Oris (2021)	✔	✔	✔	⚠	✔	✔	✔
Seidenfaden (2021)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Carabias (2020)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Iverson (2020)	✔	✔	✔	⚠	✔	✔	✔
Jones (2020)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Kahouadji (2020)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Okonkwo (2020)	✔	⚠	✔	⚠	✔	⚠	✔
Cevik (2019)	✖	⚠	✔	✔	✔	⚠	✔
Kaneko (2019)	✔	⚠	✔	✔	✔	⚠	✔
Mahan (2019)	✔	⚠	✔	⚠	✔	⚠	✔
Minkinen (2019)	✔	✔	✔	✖	✔	✔	✔
Mozafari (2019)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Posti (2019)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Allouchery (2018)	✔	✔	✔	✖	✔	✔	✔
Egea-Guerrero (2018)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Kelmendi (2018)	✔	✔	✔	✔	⚠	✔	✔
Lagerstedt (2017)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
David (2017)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Welch (2016)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Asadollahi (2016)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Linsenmaier (2016)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Manzano (2016)	✔	⚠	✔	✔	⚠	✔	✔
Papa (2016)	✔	⚠	✔	⚠	⚠	✔	✔
Shahim (2016)	✖	⚠	⚠	⚠	✔	✔	✔
Thaler (2015)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Laribi (2014)	✔	✔	✔	⚠	✔	✔	✔
Papa (2014)	⚠	⚠	✔	✖	⚠	✔	✔
Bazarian (2013)	✔	⚠	✔	⚠	✔	✔	✔
Wolf (2013)	⚠	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Babcock (2012)	✔	⚠	✔	✔	⚠	✔	✔
Bouvier (2012)	✔	✔	✔	✖	⚠	✔	✔
Calcagnile (2012)	✔	✔	⚠	⚠	✔	✔	✔
Cervellin (2012)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Egea-Guerrero (2012)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Lange (2012)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Zongo (2012)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Kotlyar (2011)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Muller (2011)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Hallen (2010)	✔	⚠	✔	⚠	⚠	✔	✔
Honda (2010)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Lange (2010)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Bechtel (2009)	⚠	⚠	✔	✔	⚠	✔	✔
Castellani (2009)	⚠	✔	✔	✔	⚠	✔	✔
Morochovic (2009)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Ahn (2008)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Bak (2008)	✔	✔	✔	✔	⚠	✔	✔
Muller (2007)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Oh (2007)	✔	✔	✔	⚠	✔	✔	✔
Biberthaler (2006)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Kim (2006)	⚠	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Mussack (2006)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Poli-de-Figueiredo (2006)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Mussack (2002)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Biberthaler (2001)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔

✖ 높음    ⚠ 불확실    ✔ 낮음

그림 33 [외상성 뇌손상] QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 요약

### 1.3.2 뇌졸중

뇌졸중을 대상 연구 17개는 QUADAS-2를 이용하여 비뚤림위험을 평가하였다. 환자-대조군 연구 8개는 ‘환자 선택’ 관련 비뚤림위험을 높음(High)으로 평가하였으며, 건강대조군을 포함하거나 특정 연령(소아)만을 대상으로 수행된 5개의 연구는 적용가능성에 대한 우려가 있을 것으로 보아 적용가능성도 한 등급 낮추었다(불확실(Unclear)). ‘중재검사’는 최적의 진단정확도를 나타내는 임계값을 사용하거나 임계값에 대한 언급이 없는 경우 비뚤림위험을 한 등급 낮추어 불확실(Unclear)로 평가하였다. ‘참고표준 검사’와 관련된 비뚤림위험 및 적용가능성에 대한 우려는 모두 낮은(Low) 것으로 보였다. ‘연구진행과 시점’ 비뚤림위험에 있어서는 다수의 연구가 관련 내용에 대한 명확한 언급이 없어 불확실(Unclear)로 평가하였다.

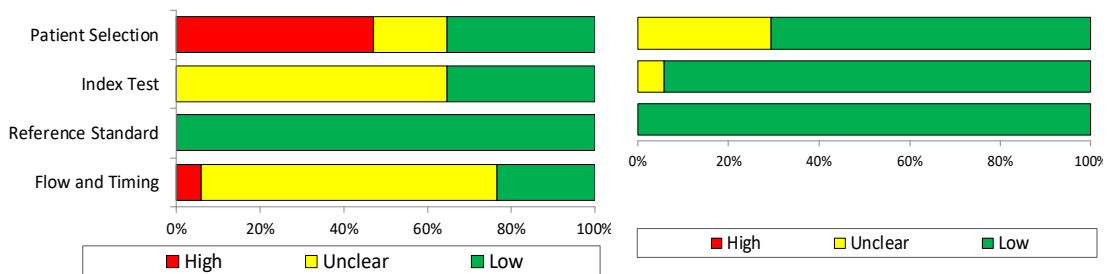


그림 3.4 [뇌졸중] QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Buddharaju (2021)	✘	⚠	✔	⚠	✔	✔	✔
Bhatia (2020)	✔	✔	✔	⚠	⚠	✔	✔
Onatsu (2020)	⚠	⚠	✔	⚠	⚠	✔	✔
Rahmati (2020)	✘	⚠	✔	⚠	✔	✔	✔
Deboevere (2019)	✔	✔	✔	⚠	✔	✔	✔
Fang (2018)	✘	⚠	✔	✘	✔	✔	✔
Zhou (2016)	⚠	⚠	✔	⚠	⚠	✔	✔
Purrucker (2014)	✘	⚠	✔	⚠	✔	✔	✔
Park (2013)	✘	⚠	✔	⚠	✔	✔	✔
Gonzalez-Garcia (2012)	✘	⚠	✔	⚠	✔	✔	✔
Jung (2011)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Kim (2010)	✘	⚠	✔	⚠	✔	✔	✔
An (2009)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Eom (2009)	✔	✔	✔	✔	✔	⚠	✔
Park (2008)	✔	⚠	✔	✔	✔	✔	✔
Foerch (2004)	⚠	⚠	✔	⚠	⚠	✔	✔
Zimmermann-Ivol (2004)	✘	✔	✔	⚠	⚠	✔	✔

✘ 높음    ⚠ 불확실    ✔ 낮음

그림 3.5 [뇌졸중] QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 요약

### 1.3.3 악성 흑색종

악성 흑색종을 대상으로 선정된 34개의 연구는 QUADAS-2를 이용하여 비뚤림위험을 평가하였다. 환자-대조군으로 수행된 11개의 연구는 ‘환자 선택’ 관련 비뚤림위험을 높음(High)으로 평가하였으며, 건강대조군을 포함하거나 모두 악성 흑색종 환자만을 대상으로 한 연구는 적용가능성에 대한 우려가 있을 것으로 보고 적용가능성도 한 등급 낮추었다(불확실(Unclear)). ‘중재검사’는 최적의 진단정확도를 나타내는 임계값을 사용하거나 임계값에 대한 언급이 없는 경우 비뚤림위험을 한 등급 낮추어 불확실(Unclear)로 평가하였다. ‘참고표준 검사’와 관련된 비뚤림위험 및 적용가능성에 대한 우려는 모두 낮은(Low) 것으로 보았다. ‘연구진행과 시점’ 비뚤림위험은 다수 연구에서 명확한 언급이 없어 불확실(Unclear)로 평가하였다.

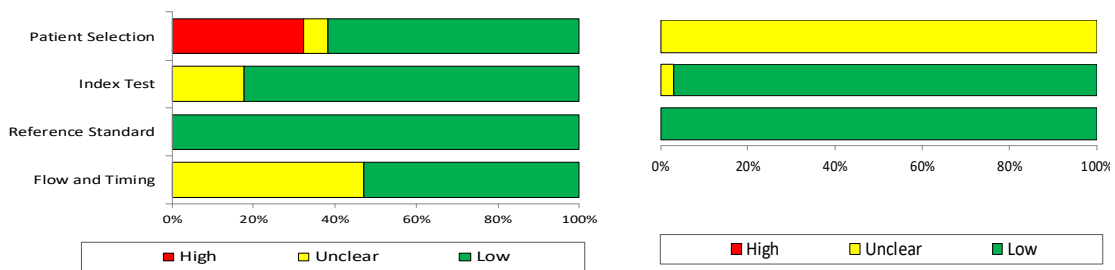


그림 3.6 [악성 흑색종] QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프

Study	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Virag (2021)	High	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Low	Low
Ertekin (2020)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Kayas (2018)	High	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low
Uslu (2017)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alegre (2016)	High	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low
Gebhardt (2016)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Henry (2013)	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Wieder (2013)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Maier (2012)	High	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Bouwhuis (2011)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Diaz-Lagares (2011)	High	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Peric (2011)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Aukema (2010)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Egberts (2009)	High	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Barak (2007)	High	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low
Missotten (2007)	High	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Auge (2005)	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Smit (2005)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Andres (2004)	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low
Banfalvi (2003)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Garbe (2003)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Missotten (2003)	High	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Vrbic (2003)	High	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Banfalvi (2002)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Stoitchkov (2002)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Juergensen (2001)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Krahn (2001)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Mohammed (2001)	High	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low
Djukanovic (2000)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Schlagenhauff (2000)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Wollina (2000)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Berking (1999)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Kaskel (1999)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Bonfrer (1998)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low

그림 3.7 [악성 흑색종] QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 요약

## 2. 분석결과

### 2.1 안전성

S-100[정밀면역검사] 관련 부작용 및 이상반응 또는 그 외 검사와 관련된 위해를 보고한 문헌은 없었다.

### 2.2 효과성

효과성 결과는 목표질환에 따른 S-100[정밀면역검사]의 진단정확도를 확인하였다.

#### 2.2.1 외상성 뇌손상

##### 2.2.1.1 전체 분석

외상성 뇌손상의 S-100[정밀면역검사]의 진단정확도를 보고한 63개의 연구 중, 2×2표가 있는 57개 연구를 메타분석하였다. 많은 연구에서는 2×2표(TP, FP, FN, TN)에 따른 환자 수를 잘 보고하였으나, 민감도, 특이도 결과만 보고한 연구는 환자/대조군 수를 바탕으로 2×2값을 계산하여 분석에 포함시켰다. 그리고 한 연구에서 여러개의 진단정확도 결과를 보고한 경우, 전체 연구대상자를 포함하거나 대표성을 지닌 것으로 판단되는 중재검사의 표준적 임계값(0.1μg/L) 결과 값 하나를 분석에 포함하였다(표 3.6).

외상성 뇌손상 진단을 위한 S-100[정밀면역검사]의 통합민감도는 0.95 (95% CI 0.91, 0.97), 통합특이도는 0.41 (95% CI 0.34, 0.48)이었다(그림 3.8). 민감도와 특이도를 동시에 고려한 통합 ROC (SROC) 모형의 통합 AUC (area under the curve)값은 0.80 (95% CI 0.76, 0.83)이었다(그림 3.9). 양성예측도의 범위는 0.04~1.00으로 넓었다.

##### 2.2.1.2 하위군 분석/민감도 분석

연구대상자 및 중재검사의 특성에 따른 하위군 분석/민감도 분석을 수행하였다. 연구대상자 연령을 18세 이하와 성인으로 구분하여 분석한 결과, 18세 이하는 성인보다 통합특이도가 더 높았다. 중재검사의 검사방법에 따른 민감도 분석결과, 검체 측정 시간이 6시간 이하와 표준 임계값(0.1μg/L)을 사용한 경우 진단정확도는 전체 분석결과와 유사하였다(표 3.5).

표 3.5 [외상성 뇌손상] 하위군 분석/민감도 분석

구분		문헌수	통합민감도 (95%CI)	통합특이도 (95%CI)	통합 AUC (95%CI)
전체		57	0.95 (0.91, 0.97)	0.41 (0.34, 0.48)	0.80 (0.76, 0.83)
연구 대상자	연령	- 18세 이하	10	0.98 (0.85, 1.00)	0.57 (0.36, 0.76)
		- 그 외(성인)	47	0.94 (0.90, 0.96)	0.38 (0.31, 0.45)
검사 방법	검체측정시간	- 6시간 이하	40	0.94 (0.91, 0.96)	0.37 (0.30, 0.44)
		- 제품 표준 (0.1μg/L)	46	0.94 (0.91, 0.96)	0.39 (0.32, 0.48)
임계값					0.80 (0.76, 0.83)

AUC, area under the curve; CI, confidence interval

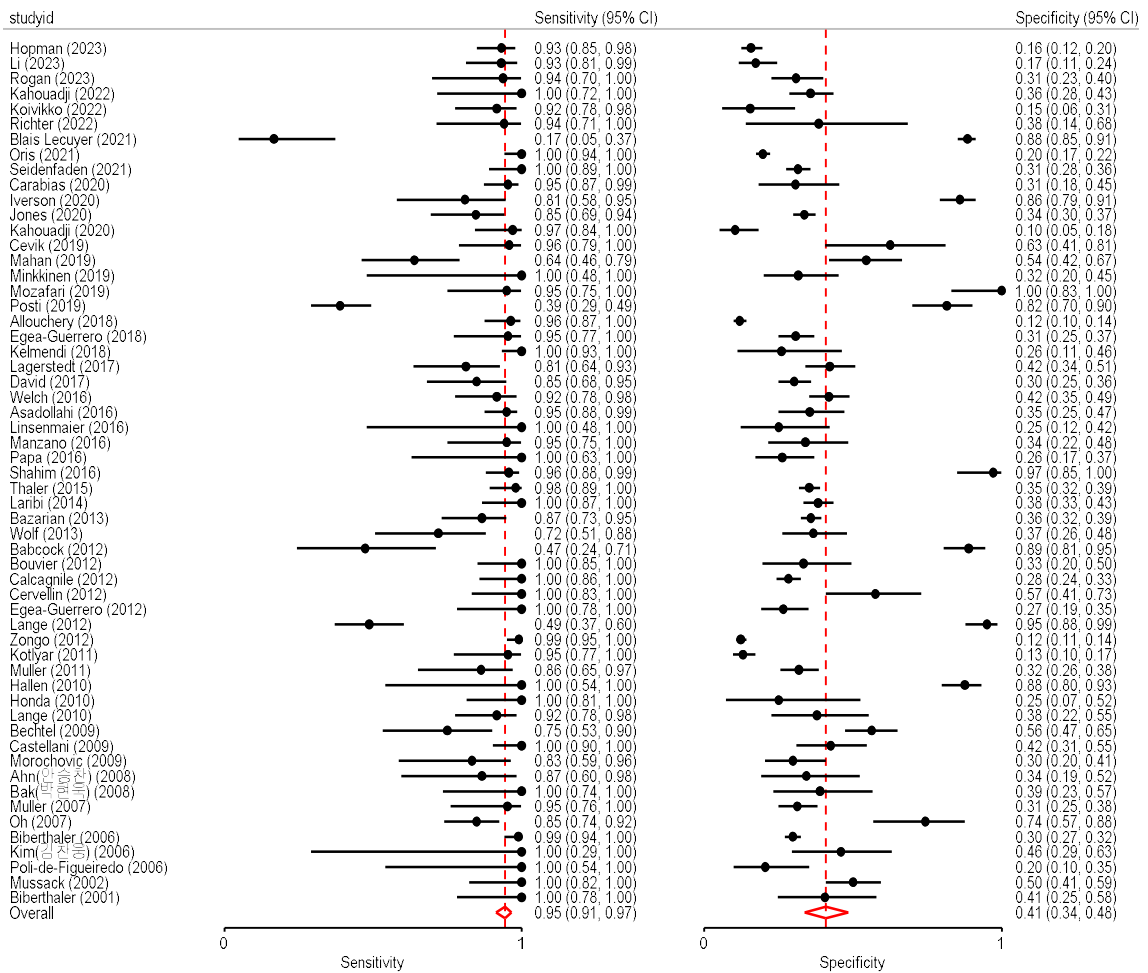


그림 3.8 [외상성 뇌손상] Coupled forest plots

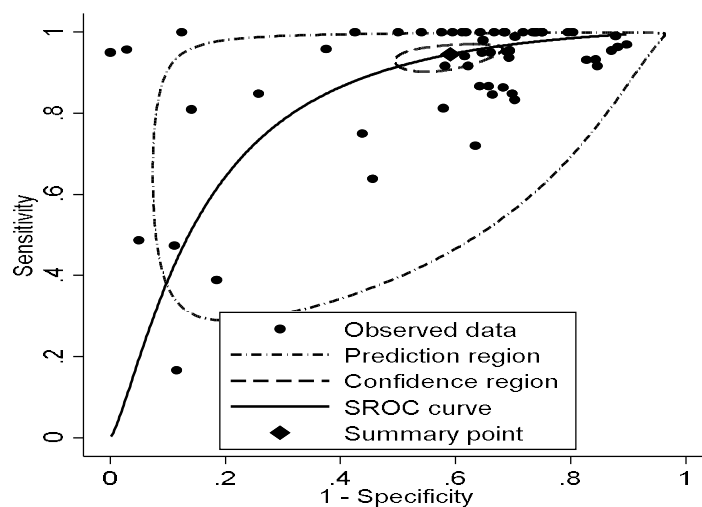


그림 3.9 [외상성 뇌손상] SROC

표 3.6 [외상성 뇌손상] S-100 진단정확도

제1저자 (출판연도)	검사			진단정확도							비고		
	방법	임계값	측정시간	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도		음성 예측도	AUC
Hopman (2023)	S100B	≥ 0.105 µg/L	< 6h of trauma	69	355	5	66	0.93	0.16	0.16	0.93	-	
Li (2023)	S100β	> 105 pg/mL	< 6h	41	120	3	25	0.93	0.17	0.25	0.89	-	
Rogan (2023)	S100B	> 0.1 µg/mL	< 24h	29	131	6	99	0.83	0.43	0.18	0.94	0.65	
			< 6h	15	81	1	36	0.94	0.31	0.16	0.97	0.73	
Chen (2022)	S100B	105 pg/mL	1h (median)	-	-	-	-	>0.8	-	>0.8	-	0.61	
Kahouadji (2022)	S100B	0.135 µg/L	< 2h	11	108	0	60	1.00	0.36	0.09	1.00	0.72	
Koivikko (2022)	S100B	(Sn)90% 244.9 (Sn)90% 164.9 pg/mL	< 24 h of admission)	89	35	5	4	0.95	0.10	0.72	0.45	0.53	clinical mTBI
				33	33	3	6	0.92	0.15	0.50	0.67	0.56	CT+ with mTBI
Richter (2022)	S100B	0.09 ng/ml	≤ 24 h	16	8	1	5	0.94	0.38	0.66	0.83	-	
Blais Lecuyer (2021)	S100B	≥ 0.10 µg/L	< 6h	-	-	-	-	0.18	0.89	0.05	0.97	-	
			< 24h	4	52	20	400	0.17	0.89	0.07	0.95	-	
Haselmann (2021)	S100B	0.105 ng/ml	< 6h	8	-	0	-	1.00	-	-	1.00	-	
Oris (2021)	S100B	0.1 µg/L	< 3h	63	891	0	218	1.00	0.20	0.07	1.00	-	
Seidenfaden (2021)	S100B	≥ 0.10 µg/L	(pre-hospital)	32	452	0	82	1.00	0.15	0.07	1.00	-	
			(in-hospital)	32	366	0	168	1.00	0.32	0.08	1.00	-	
Carabias (2020)	S100β	0.105 0.135 0.145 0.195 µg/L	< 24h	63	34	3	15	0.95	0.31	0.65	0.83	0.83	
				61	26	5	23	0.92	0.48	0.70	0.82	-	
				59	18	7	31	0.89	0.63	0.76	0.81	-	
				54	15	12	34	0.83	0.69	0.78	0.74	-	
Iverson (2020)	S100B	0.1 µg/L	< 6h	17	20	4	122	0.80	0.86	0.45	0.97	-	
Jones (2020)	S100B	0.1 µg/L	< 6h	33	425	6	215	0.85	0.34	0.07	0.97	-	
Kahouadji (2020)	S100B	> 0.1 µg/L	< 3h	32	87	1	10	0.97	0.10	0.27	0.91	0.71	
Okonkwo (2020)	S100B	NR	< 24h	-	-	-	-	-	-	-	-	0.67	
Cevik (2019)	S100B	0.47 µg/L	< 4h	23	9	1	15	0.96	0.63	0.72	0.94	0.87	
Kaneko (2019)	S100B	NR	< 3h	-	-	-	-	-	-	-	-	0.75	
Mahan (2019)	S100B	NR	0-8h	23	31	13	37	0.63	0.54	0.42	0.73	0.63	
			12-32h	21	15	8	20	0.72	0.57	0.58	0.71	0.72	
Minkkinen (2019)	S100B	≥ 0.1 µg/L	≤ 24h	5	39	0	18	1.00	0.32	0.11	1.00	-	

제1저자 (출판연도)	검사			진단정확도									비고
	방법	임계값	측정시간	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC	
Mozafari (2019)	S100B	172.15 ng/L	< 6h	19	0	1	20	0.95	1.00	1.00	0.95	1.00	
Posti (2019)	S100B	141.2	< 24h of admission	37	12	58	53	0.39	0.82	0.75	0.48	0.58	
		167.7		34	49	3	7	0.92	0.13	0.41	0.70	-	
Allouchery (2018)	S100B	0.10 $\mu$ g/L	< 3h	53	850	2	114	0.96	0.12	0.06	0.98	-	전체
				1	27	0	43	1.00	0.61	0.04	1.00	0.96	(<18세)
				19	518	1	336	0.95	0.39	0.04	1.00	0.72	(18-65세)
				33	382	1	88	0.97	0.19	0.08	0.99	0.67	(>54세)
Egea-Guerrero (2018)	S100B	0.10 $\mu$ g/L	< 6h	21	165	1	73	0.96	0.31	0.11	0.99	0.67	
Kelmendi (2018)	S100B	0.105 $\mu$ g/L	3h	53	20	0	7	1.00	0.27	0.73	1.00	0.89	
Lagerstedt (2017)	S100B	0.042	$\leq$ 6h	32	131	0	9	1.00	0.06	0.20	1.00	-	
		0.071		29	113	3	27	0.91	0.19	0.20	0.90	-	
		0.1		26	81	6	59	0.81	0.42	0.24	0.91	-	
		0.042		14	106	0	9	1.00	0.08	0.12	1.00	-	(<65세)
		0.091		18	17	0	8	1.00	0.32	0.51	1.00	-	( $\geq$ 65세)
David (2017)	S100B	0.105	< 6h	28	192	5	83	0.85	0.30	0.13	0.94	-	
		(best) 0.095		29	-	4	-	0.88	-	-	0.95	-	
Welch (2016)	S100B	80	4h	36	155	0	60	1.00	0.28	0.19	1.00	-	
		90		35	138	1	77	0.96	0.36	0.20	0.98	-	
		120		33	101	3	114	0.93	0.53	0.25	0.98	-	
		100		33	125	3	90	0.93	0.42	0.21	0.97	-	
		30	6h	36	211	0	4	1.00	0.02	0.15	1.00	-	
		80		35	151	1	65	0.97	0.30	0.19	0.98	-	
		120		33	99	3	116	0.91	0.54	0.25	0.97	-	
		100		33	120	3	95	0.91	0.44	0.21	0.97	-	
Asadollahi (2016)	S100B	$\geq$ 0.115	3h	75	51	4	28	0.95	0.35	0.60	0.88	0.70	
		$\geq$ 0.210	6h	78	48	1	31	0.99	0.39	0.62	0.97	0.74	
Linsenmaier (2016)	S-100B	0.1 $\mu$ g/l	내원 후	5	27	0	9	1.00	0.25	0.16	1.00	-	
Manzano (2016)	S100B	0.14 $\mu$ g/L	< 6h	19	35	1	18	0.95	0.34	0.35	0.95	0.73	
Papa (2016)	S100 $\beta$	$\geq$ 0.02 ng/mL	< 6h	8	62	0	22	1.00	0.26	0.11	1.00	-	



제1저자 (출판연도)	검사			진단정확도									비고
	방법	임계값	측정시간	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC	
Shahim (2016)	S100B	0.142 $\mu\text{g/L}$	< 48h	67	1	3	34	0.96	0.96	0.98	0.92	-	
Thaler (2015)	S100B	$\geq 0.105 \mu\text{g/L}$	내원 후	49	474	1	258	0.98	0.35	0.09	1.00	-	
Laribi (2014)	(Roche) S100B	$> 0.10 \mu\text{g/L}$	내원 후 < 3h	26	231	0	143	1.00	0.38	0.10	1.00	-	
	(Diasorin) S100B	$> 0.15 \mu\text{g/L}$	내원 후 < 3h	17	177	8	189	0.68	0.52	0.09	0.96	-	
	(Diasorin) S100B	$> 0.15 \mu\text{g/L}$	내원 후 < 3h	26	219	1	174	0.96	0.44	0.11	0.99	-	
Papa (2014)	S100 $\beta$	(max Sn)ng/mL	< 6h	-	-	-	-	-	-	-	-	0.78	
Bazarian (2013)	S100B	$> 0.290$	< 6h	23	179	22	558	0.51	0.76	0.11	0.96	-	
		$> 0.060$		45	646	0	91	1.00	0.12	0.07	1.00	-	
		$> 2.391$		2	7	43	730	0.04	0.99	0.23	0.94	-	
		$> 0.097$		40	503	5	234	0.89	0.32	0.07	0.98	-	
		$> 0.521$		11	72	34	665	0.24	0.90	0.13	0.95	-	
		$> 0.100$		39	473	6	264	0.87	0.36	0.08	0.98	-	
Wolf (2013)	S100B	0.48	< 3h	8	7	17	75	0.33	0.91	0.53	0.82	-	
		0.105 $\mu\text{g/L}$		18	52	7	30	0.72	0.37	0.26	0.81	-	
Babcock (2012)	S100B	$\geq 0.006$	< 6h	17	62	2	28	0.90	0.31	0.22	0.94	0.71	
		0.1 $\mu\text{gL}^{-1}$		9	10	10	80	0.47	0.89	0.47	0.89	-	
Bouvier (2012)	S100B	*연령대별 $\mu\text{g/L}$	< 3h	23	28	0	14	1.00	0.33	0.45	1.00	0.72	
Calcagnile (2012)	S100B	$\geq 0.10 \mu\text{g/L}$	< 3h	24	350	0	138	1.00	0.28	0.06	1.00	-	
Cervellin (2012)	S100B	0.38	3h	20	17	0	23	1.00	0.58	0.54	1.00	0.80	
		2.31 $\mu\text{g/L}$		3	0	17	40	0.15	1.00	1.00	0.70	-	
Egea-Guerrero (2012)	S100 $\beta$	$> 0.105$	3h	-	-	-	-	1.00	0.25	0.15	1.00	0.73	
		$> 0.130$		-	-	-	-	1.00	0.32	0.17	1.00	-	
		$> 0.230$		-	-	-	-	0.92	0.51	0.20	0.98	-	
		$> 0.254$		-	-	-	-	0.85	0.57	0.21	0.96	-	
		$> 0.105$	6h	15	94	0	34	1.00	0.27	0.14	1.00	0.71	
		$> 0.130$		15	86	0	42	1.00	0.33	0.15	1.00	-	
		$> 0.230$		14	62	1	66	0.93	0.52	0.18	0.99	-	
		$> 0.254$		13	55	2	73	0.87	0.57	0.19	0.97	-	

제1저자 (출판연도)	검사			진단정확도									비고
	방법	임계값	측정시간	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC	
Lange (2012)	S100B	0.290	< 8h	56	25	22	56	0.72	0.69	0.69	0.72	-	
		0.356		54	19	24	62	0.69	0.77	0.74	0.72	-	
		0.445		54	14	24	67	0.69	0.83	0.80	0.74	-	
		0.575 $\mu\text{g/L}$		49	10	29	71	0.63	0.88	0.83	0.71	-	
		0.945		38	4	40	77	0.49	0.95	0.90	0.66	-	
		1.405		27	1	51	80	0.35	0.99	0.97	0.61	-	
		1.605		23	0	55	81	0.30	1.00	1.00	0.60	-	
Zongo (2012)	S100-B	0.10	< 6h	110	1272	1	177	0.99	0.12	0.08	0.99	0.76	
		0.12 $\mu\text{g/L}$		110	1164	1	285	0.99	0.20	0.09	1.00	-	
		0.14		108	1061	3	388	0.97	0.27	0.09	0.99	-	
Kotlyar (2011)	S100B	24	< 6h	21	282	1	42	0.96	0.13	0.07	0.98	0.64	
		32 ng/dL		20	246	2	78	0.91	0.24	0.08	0.98	-	
		42		19	204	3	120	0.86	0.37	0.08	0.97	-	
Muller (2011)	S-100B	> 0.105 $\mu\text{g/l}$	77 min (median)	19	144	3	67	0.86	0.32	0.12	0.96	-	
Hallen (2010)	S-100B	0.195 $\mu\text{g/L}$	(내원시)	6	13	0	92	1.00	0.88	0.32	1.00	0.93	
Honda (2010)	S-100B	NR	(Day 1)	18	12	0	4	1.00	0.28	0.61	1.00	0.66	
			(Day 2)	18	11	0	5	1.00	0.33	0.63	1.00	0.74	
			(Day 3)	18	11	0	5	1.00	0.33	0.63	1.00	0.69	
Lange (2010)	S100B	0.07 $\mu\text{g/L}$	< 8h	36	32	0	5	1.00	0.14	0.53	1.00	-	
		0.11 $\mu\text{g/L}$		33	23	3	14	0.92	0.38	0.59	0.83	-	
		0.14 $\mu\text{g/L}$		29	19	7	18	0.81	0.49	0.61	0.73	-	
		0.36 $\mu\text{g/L}$		26	13	10	24	0.72	0.65	0.67	0.70	-	
		0.65 $\mu\text{g/L}$		22	7	14	30	0.61	0.81	0.76	0.68	-	
		1.08 $\mu\text{g/L}$		18	5	18	32	0.50	0.86	0.78	0.64	-	
		1.52 $\mu\text{g/L}$		15	1	21	36	0.42	0.97	0.93	0.63	-	
		2.45 $\mu\text{g/L}$		11	0	25	37	0.31	1.00	1.00	0.60	-	
		3.26 $\mu\text{g/L}$		8	0	28	37	0.22	1.00	1.00	0.57	-	
		4.63 $\mu\text{g/L}$		4	0	32	37	0.11	1.00	1.00	0.54	-	

제1저자 (출판연도)	검사			진단정확도									비고		
	방법	임계값	측정시간	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC			
Bechtel (2009)	S100B	50 ng/L	< 6h	18	56	6	72	0.75	0.56	0.24	0.92	0.67			
Castellani (2009)	S-100B	≥ 0.16 ng/L	< 6h	36	42	0	31	1.00	0.42	0.46	1.00	0.68			
Morochovic (2009)	S100B	≥ 0.1 ng/ml	< 6h	15	59	3	25	0.83	0.30	0.20	0.89	-			
Ahn(안승찬) (2008)	S-100B	> 0.105 μg/L	< 24h	13	23	2	12	0.87	0.34	0.36	0.86	-			
Bak(박현욱) (2008)	S-100	≥ 0.12 μg/L	< 3h	12	22	0	14	1.00	0.39	0.35	1.00	-			
Muller (2007)	S100B	≥ 0.10 μg/L	< 12h	20	141	1	64	0.95	0.31	0.12	0.98	-	(GCS 13-15)		
				15	134	1	60	0.94	0.31	0.10	0.98	-	(GCS 14-15)		
Oh (2007)	S100	0.105 μg/L	< 6h	56	9	10	26	0.85	0.74	0.86	0.72	0.84			
Biberthaler (2006)	S-100B	> 0.10 μg/L	(admission < 3h)	92	855	1	361	0.99	0.30	0.10	1.00	0.80			
Kim(김찬웅) (2006)	S-100B	≥ 0.12 μg/L	< 3h	3	20	0	17	1.00	0.46	0.13	1.00	0.92			
Mussack (2006)	S100	NR	(입원시)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.49		
			외상 후 6h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.63	
			12h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.65	
			24h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.64	
			48h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.53	
			72h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.52	
Poli-de-Figueiredo (2006)	S-100B	> 0.1 μg/L	82min (median)	6	35	0	9	1.00	0.20	0.15	1.00	-			
Mussack (2002)	S-100	> 0.21 ng/mL	24min (median)	19	60	0	60	1.00	0.50	0.24	1.00	-			
Biberthaler (2001)	S-100b	> 0.1 ng/ml	73.5min	15	22	0	15	1.00	0.41	0.41	1.00	-			

\* 연령별 cut-off 다름: (0- months) 0.35 μg/L, (10-4 months) 0.23 μg/L, (>24 months) 0.18 μg/L  
하늘색 값을 중심으로 메타분석을 수행하였음

AUC, area under the curve; FN, false negative; FP, false positive; GCS, glasgow coma scale; h, hour; mTBI, mild traumatic brain injury; NR, not reported; Sn, sensitivity; TN, true negative; TP, true positive; mTBI, mild traumatic brain injury;

## 2.2.2 뇌졸중

### 2.2.2.1 전체 분석

뇌졸중의 S-100[정밀면역검사]의 진단정확도를 보고한 17개의 연구가 있었고, 이 중 2×2표의 값이 있는 15개 연구를 메타분석하였다(표 3.8). 뇌졸중 진단을 위한 S-100[정밀면역검사]의 통합민감도는 0.65 (95% CI 0.46, 0.80), 통합특이도는 0.79 (95% CI 0.67, 0.87)이었다(그림 3.10). 민감도와 특이도를 동시에 고려한 통합 ROC (SROC) 모형의 통합 AUC (area under the curve)값은 0.80 (95% CI 0.76, 0.83)이었다(그림 3.11). 양성예측도의 범위는 0.35~0.97이었다.

### 2.2.2.2 하위군 분석/민감도 분석

연구대상자 및 중재검사의 특성에 따른 하위군 분석/민감도 분석을 하였다. 뇌졸중의 유형에 따라 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중 진단을 위한 S-100[정밀면역검사]의 진단정확도와 뇌졸중을 포괄적으로 포함한 연구의 진단정확도는 크게 차이가 없었다. 또한 중재검사의 검사방법에 따른 민감도 결과, 검체 측정 시간이 6시간 이하인 경우, 표준 임계값(0.1 $\mu$ g/L)을 사용한 경우 진단정확도는 전체 분석결과와 유사하였다(표 3.7).

표 3.7 [뇌졸중] 하위군 분석/민감도 분석

구분		문헌 수	통합민감도 (95%CI)	통합특이도 (95%CI)	통합 AUC (95%CI)
전체		15	<b>0.65</b> (0.46, 0.80)	<b>0.79</b> (0.67, 0.87)	<b>0.80</b> (0.76, 0.83)
연구대상자 (목표질환)	- 뇌졸중	7	<b>0.59</b> (0.25, 0.86)	<b>0.80</b> (0.59, 0.92)	0.79 (0.75, 0.82)
	- 허혈성 뇌졸중	6	<b>0.63</b> (0.47, 0.77)	<b>0.80</b> (0.64, 0.90)	0.78 (0.74, 0.81)
	- 출혈성 뇌졸중	2	<b>0.76</b> (0.67, 0.83)	<b>0.64</b> (0.58, 0.69)	-
	- (모두 환자) 감별진단	5	<b>0.79</b> (0.64, 0.89)	<b>0.65</b> (0.59, 0.71)	0.71 (0.66, 0.74)
	- 그 외	10	<b>0.57</b> (0.32, 0.79)	<b>0.85</b> (0.70, 0.93)	0.81 (0.78, 0.84)
검사 방법	검체 측정 시간				
	- 24시간 이내	11	<b>0.69</b> (0.45, 0.86)	<b>0.72</b> (0.61, 0.81)	0.76 (0.72, 0.80)
	임계값				
	- 제품 표준(0.1 $\mu$ g/L)	6	<b>0.53</b> (0.23, 0.81)	<b>0.83</b> (0.60, 0.94)	0.77 (0.73, 0.80)

AUC, area under the curve; CI, confidence interval

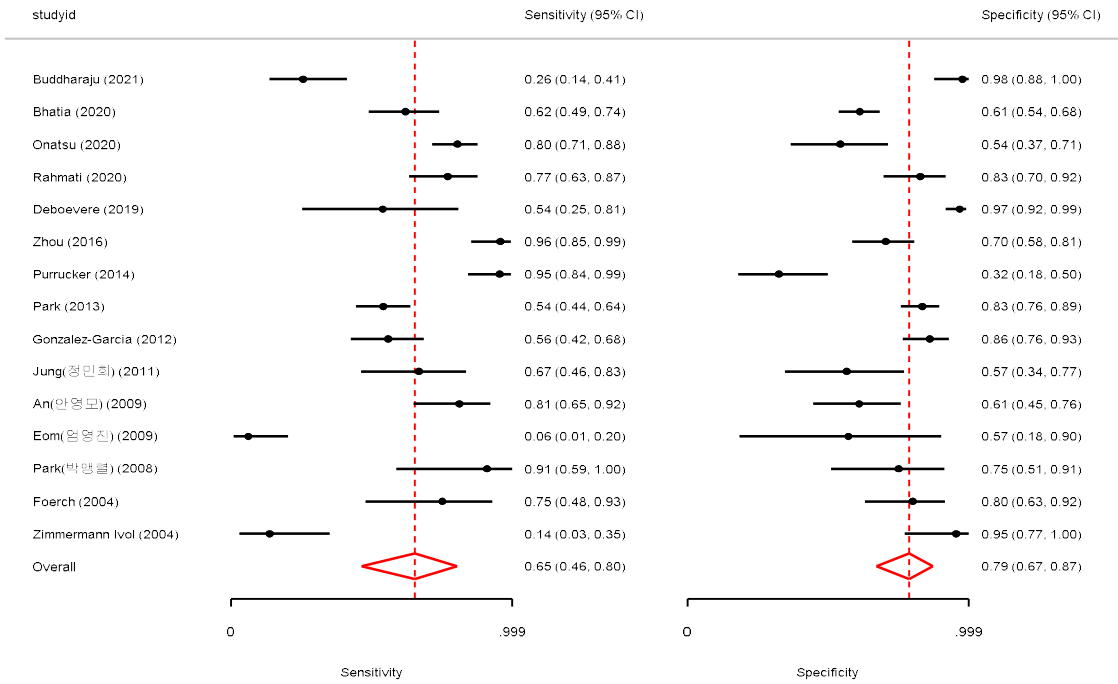


그림 3.10 [뇌졸중] Coupled forest plots

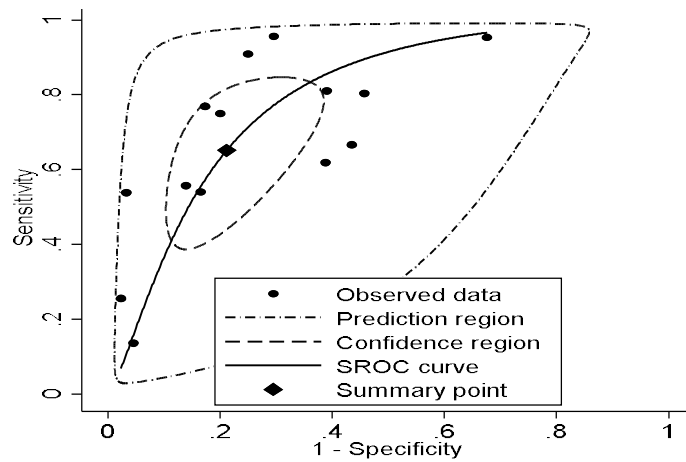


그림 3.11 [뇌졸중] SROC

표 3.8 [뇌졸중] S-100 진단정확도

제1저자 (출판연도)	연구대상자			검사			진단정확도							비고		
	환자군	대조군	방법	임계값	측정시간	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도		AUC	
Buddharaju (2021)	(환자-대조군)	AIS	control	S100 $\beta$	$> 0.5$ $> 1.0$ $\mu\text{g/dL}$	$< 72\text{h}$ of onset	28	1	15	42	0.65	0.98	0.97	0.74	-	
							11	1	32	42	0.26	0.98	0.92	0.57	-	
Bhatia (2020)	(모두 환자) stroke	ICH	IS	S100B	$> 5.5\text{pg/ml}$	$< 24\text{h}$	39	71	24	112	0.62	0.61	0.35	0.82	0.65	감별진단
Onatsu (2020)	(모두 환자)	AIS	TIA	S100B	$0.046\mu\text{g/l}$	입원 후 63.8h (sub acute)	82	16	20	19	0.80	0.54	0.84	0.48	0.69	감별진단
Rahmati (2020)	(환자-대조군)	IS	healthy controls	S100B	$39.99\text{ng/ml}$	입원시 (0-12h onset)	40	9	12	43	0.76	0.83	0.82	0.78	0.87	
Deboever (2019)	어지럼증 내원	stroke	no stroke	S100b	$0.105\mu\text{mol/L}$	$< 72\text{h}$	7	4	6	118	0.54	0.97	0.66	0.95	-	
Fang (2018)	(환자-대조군)	AIS	healthy controls	S100B	NR	NR	-	-	-	-	-	-	-	-	0.89	
		HS					-	-	-	-	-	-	-	-	0.98	
		AIS	HS				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zhou (2016)	(모두 환자)	ICH	IS	S100 $\beta$	$67\text{pg/ml}$	$< 6\text{h}$	44	21	2	50	0.96	0.70	0.68	0.96	0.90	감별진단
Purrucker (2014)	(환자-대조군)	stroke (IS+ICH)	nonstroke (nonvascul ar vertigo, control)	S100 $\beta$	$0.0415\text{ng/ml}$	$< 24\text{h}$	41	25	2	12	0.94	0.32	0.62	0.83	0.81	
Park (2013)	(환자-대조군)	IS	control	S100B	$23.5\text{pg/ml}$	$< 24\text{h}$	60	21	51	106	0.54	0.84	0.74	0.67	0.70	
Gonzalez -Garcia (2012)	(환자-대조군)	confirmed stroke	control	S100B	$> 130\text{ng/ml}$	8-48h	34	11	27	68	0.55	0.86	0.75	0.71	0.81	
			TIA +mimics				34	4	27	7	0.55	0.64	0.89	0.20	0.60	
Jung(정민희) (2011)	(모두 환자) diagnosed ischemic stroke	ED CT+	ED CT-	S100B	$> 0.1\mu\text{g/ml}$	$< 24\text{h}$	18	10	9	13	0.67	0.57	0.64	0.59	-	감별진단

제1저자 (출판연도)	연구대상자		검사			진단정확도					비고				
	환자군	대조군	방법	임계값	측정시간	TP	FP	FN	TN	민감도		특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
Kim (2010)	(환자-대조군)	acute ischemic stroke	other (acute cerebral hemorrhage, other brain disorder, healthy control)	S100 $\beta$	NR pg/ml	3-6h (median)	-	-	-	-	-	-	-	0.44	
		acute cerebral hemorrhage					-	-	-	-	-	-	-	0.53	
An(안영모) (2009)	비외상성 의식변화 내원	organic (기질적 환자군)	non organic (비기질적 환자군)	S-100B	> 0.14 $\mu$ g/L	< 24h	30	16	7	25	0.81	0.61	0.65	0.78	0.74
Eom(엄영진) (2009)	의식저하 내원	stroke	not stroke	S100 $\beta$	> 100 pg/mL	< 24h	2	3	31	4	0.06	0.57	0.40	0.11	-
Park(박맹렬) (2008)	급성 뇌중풍 의심 내원	parenchymal lesion (+)	parenchymal lesion (-)	S-100B	0.06 0.10 0.13 0.17 $\mu$ g/L	< 24h	10	15	1	5	0.91	0.25	0.40	0.83	0.56
							10	5	1	15	0.91	0.75	0.67	0.94	0.83
							9	2	2	18	0.82	0.90	0.82	0.90	-
							6	1	5	19	0.55	0.95	0.86	0.79	0.79
Foerch (2004)	(모두 환자) MCA Infarction	malignant MCA infarction	non malignant MCA infarction	S100B	> 0.35 $\mu$ g/L	(12h)	12	7	4	28	0.75	0.80	0.63	0.88	-
				S100B	> 0.36 $\mu$ g/L	(16h)	14	9	2	26	0.88	0.74	0.61	0.93	-
				S100B	> 0.48 $\mu$ g/L	(20h)	15	8	1	27	0.94	0.77	0.65	0.97	-
				S100B	> 1.03 $\mu$ g/L	(24h)	15	6	1	29	0.94	0.83	0.72	0.97	-
Zimmermann Ivol (2004)	(환자-대조군)	stroke	control	S100B	0.02 ng/ml	<24h	3	1	19	21	0.15	0.96	0.77	0.53	-

하늘색 값을 중심으로 메타분석을 수행하였음

AIS, acute ischemic stroke; AUC, area under the curve; FN, false negative; FP, false positive; h, hour; ICH, intracerebral hemorrhage; IS, ischemic stroke; NR, not reported; TN, true negative; TP, true positive;

## 2.2.3 악성 흑색종

### 2.2.3.1 전체 분석

악성 흑색종의 S-100[정밀면역검사의 진단정확도를 보고한 34개의 연구 중 2×2표가 결과가 있는 28개 연구를 메타분석하였다(표 3.11). 악성 흑색종 진단을 위한 S-100[정밀면역검사의 통합민감도는 0.59 (95% CI 0.47, 0.69), 통합특이도는 0.88 (95% CI 0.79, 0.94)이었다(그림 3.12). 민감도와 특이도를 동시에 고려한 통합 ROC (SROC) 모형의 통합 AUC (area under the curve)값은 0.80 (95% CI 0.76, 0.83)이었다(그림 3.13). 양성예측도의 범위는 0.09~1.00으로 넓었다.

### 2.2.3.2 하위군 분석/민감도 분석

연구대상자 및 중재검사의 특성에 따른 하위군 분석/민감도 분석결과, 환자(흑색종) 및 대조군을 연구대상자에 포함한 연구는 전체 분석결과보다 민감도는 낮고 특이도가 더 높았으며, 모두 흑색종 환자를 대상으로 전이 및 재발 흑색종의 진단을 확인한 연구는 민감도가 높고 특이도가 낮았다. 그 외 중재검사의 검사방법에 따른 민감도 분석시, 표준 임계값(0.1 $\mu$ g/L)을 사용한 진단정확도는 전체 분석결과와 유사하였다(표 3.9).

표 3.9 [악성 흑색종] 하위군 분석/민감도 분석

구분	문헌 수	통합민감도 (95%CI)	통합특이도 (95%CI)	통합 AUC (95%CI)	
전체	28	0.59 (0.47, 0.69)	0.88 (0.79, 0.94)	0.80 (0.76, 0.83)	
연구대상자 (목표질환)	- (환자/대조군) 흑색종	6	0.36 (0.14, 0.67)	0.93 (0.75, 0.98)	0.79 (0.75, 0.82)
	- (모두 환자) 전이/재발 흑색종	22	0.64 (0.55, 0.74)	0.86 (0.75, 0.93)	0.80 (0.76, 0.83)
검사방법 임계값 - 제품 표준 (0.1 $\mu$ g/L)	23	0.63 (0.50, 0.74)	0.89 (0.80, 0.94)	0.84 (0.80, 0.87)	

AUC, area under the curve; CI, confidence interval

### 2.2.3.3 비교검사의 진단정확도

국내에서 악성 흑색종 진단을 위해 사용되는 혈액 바이오마커인 신경특이 에놀라제(neuron-specific enolase, NSE)와 혈청 아밀로이드 A(Serum amyloid A, SAA)와 관련된 진단정확도가 각각 1편에 있었다. 신경특이 에놀라제의 진단정확도는 S-100[정밀면역검사]보다 낮았으나, 혈청 아밀로이드A의 진단정확도는 더 높았다(표 3.10).

표 3.10 [악성 흑색종] 비교검사의 진단정확도

구분	문헌수	통합민감도 (95%CI)	통합특이도 (95%CI)	통합 AUC (95%CI)
S-100	28	0.59 (0.47, 0.69)	0.88 (0.79, 0.94)	0.80 (0.76, 0.83)
신경특이 에놀라제(NSE)	1	-	-	0.59
혈청 아밀로이드A(SAA)	1	0.95	0.93	0.98

NSE, neuron-specific enolase; SAA, Serum amyloid A



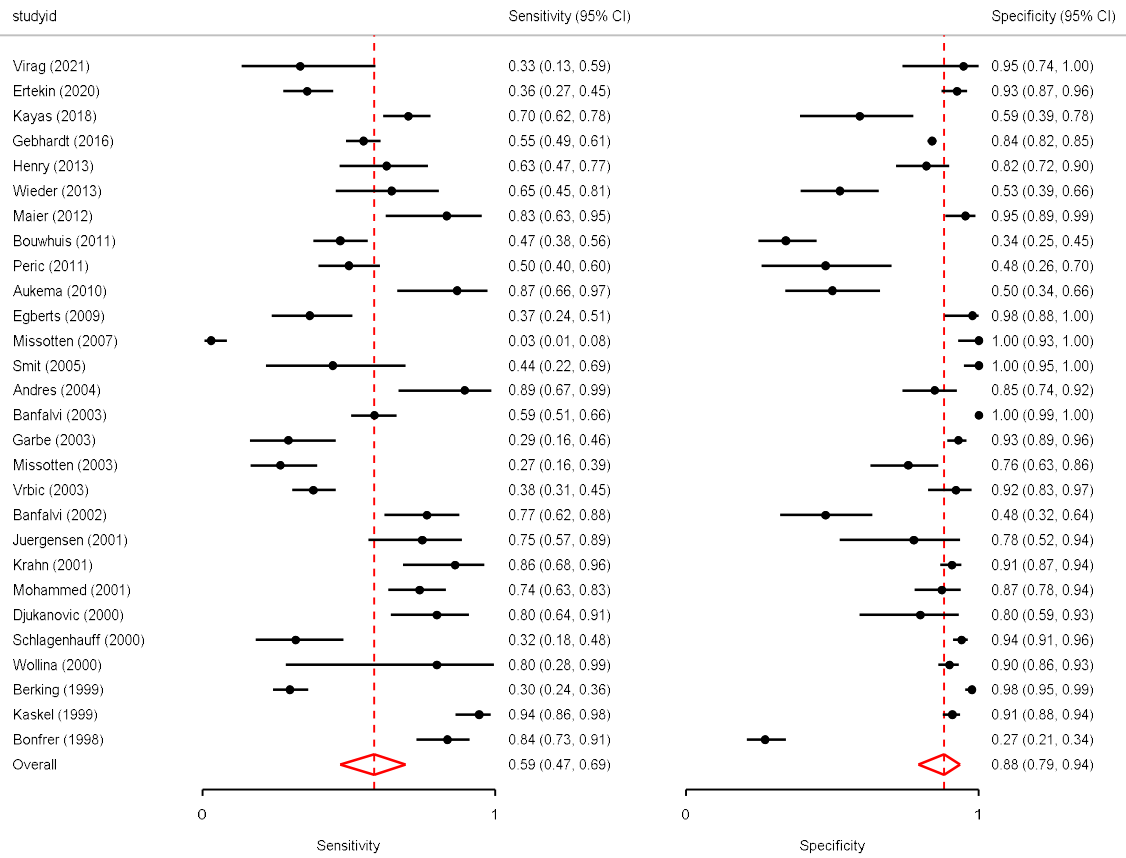


그림 3.12 [악성 흑색종] Coupled forest plot

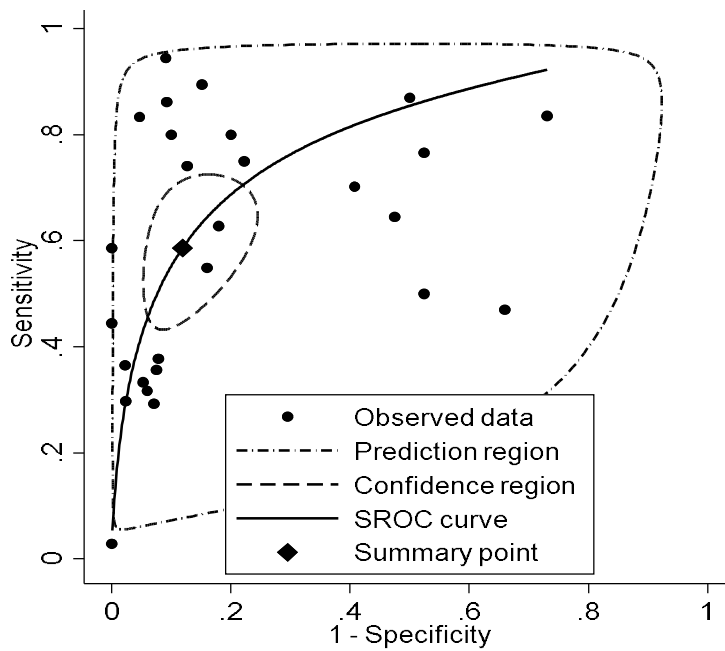


그림 3.13 [악성 흑색종] SROC

표 3.11 [악성 흑색종] S-100 진단정확도

제1저자 (출판연도)	연구대상자			검사		진단정확도								비고	
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC		
Virag (2021)	(환자-대조군)	MM	healthy individuals	S100B	0.15 $\mu\text{g/L}$	6	1	12	18	0.33	0.95	0.86	0.60	-	
Ertekin (2020)	melanoma	relapse yes	relapse no	S100B	> 0.15 $\mu\text{g/L}$	46	12	83	148	0.36	0.93	0.79	0.64	-	
Kayas (2018)	(환자-대조군)	MM	control	S100B	0.1 $\mu\text{g/L}$	92	11	39	16	0.70	0.59	0.89	0.29	0.69	
Uslu (2017)	melanoma	tumor-free	metastatic manifestation	S100 (Roche)	0.10* $\mu\text{g/l}$	-	-	-	-	-	-	-	-	0.72	
				S100 (Sangtec)	0.15 $\mu\text{g/l}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.69
Alegre (2016)	(환자-대조군)	advanced melanoma (stage IV)	healthy controls	S100B	NR	-	-	-	-	-	-	-	-	0.81	
Gebhardt (2016)	melanoma ( $\geq$ stage IB)	progression	no evidence of disease	S100B	> 0.15 $\mu\text{g/L}$	162	379	133	1990	0.55	0.84	0.30	0.94	-	24개월 F/U
Henry (2013)	MM	metastasis	non metastasis	S100B	0.22 0.15 $\text{ng/mL}$	25	5	18	73	0.58	0.94	0.83	0.80	0.82	
						27	14	16	64	0.63	0.82	0.66	0.80	-	
Wieder (2013)	MM	recurrence	no recurrence	S100B	$\geq$ 0.06 $\mu\text{g/l}$	20	28	11	31	0.65	0.52	0.42	0.74	-	
Maier (2012)	(환자-대조군)	metastatic patients	non-metastatic melanoma, healthy volunteers	S100	> 0.109 $\mu\text{g/L}$	20	4	4	82	0.82	0.96	0.84	0.95	0.89	
Bouwhuis (2011)	melanoma (stages IIb, III)	distant metastases	melanoma	S100B	0.2 $\mu\text{g/l}$	55	62	62	32	0.47	0.34	0.47	0.34	-	4년
Diaz-Lagares (2011)	(환자-대조군)	advanced melanoma (stage IIIB/C, IV)	healthy controls	S-100B	0.1 $\mu\text{g/L}$	-	-	-	-	-	-	-	-	0.76	

제1저자 (출판연도)	연구대상자			검사		진단정확도							비고		
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도		AUC	
Peric (2011)	cutaneous MM	metastases (skin, regional lymph nodes, distant)	metastases absent	S100B	0.105 $\mu$ g/L	47	11	47	10	0.50	0.48	0.81	0.18	-	(stage I-II)
		(stage I-II) metastases	(stage I-II) absent	(stage I-II) S100B		28	7	26	7	0.52	0.50	0.80	0.21	-	
Aukema (2010)	melanoma	metastases	melanoma	S-100B	$\geq 0.10 \mu$ g/L	20	20	3	20	0.87	0.50	0.50	0.87	-	
Egberts (2009)	melanoma	metastatic disease	no meta	S-100B	0.2 $\mu$ g/l	19	1	33	44	0.37	0.98	0.95	0.57	-	
Barak (2007)	(환자 -대조군)	metastases	controls	S-100 $\beta$	(manufacturers' instructions)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.85	
		metastases	disease -free			-	-	-	-	-	-	-	-	0.77	
Missotten (2007)	(환자 -대조군)	intraocular uveal melanoma	healthy individuals	S-100B	0.09 $\mu$ g/l	3	0	101	50	0.03	1.00	1.00	0.33	0.58	
		metastatic uveal melanoma	non -metastatic			16	3	10	101	0.62	0.97	0.84	0.91	0.87	
Auge (2005)	MM	advanced melanoma (Stage III, IV)	with no evidence of disease	S100 $\beta$	$> 0.2 \mu$ g/l	51	-	35	-	0.59	-	-	-	-	
Smit (2005)	melanoma	melanoma- related recurrence	no	(F/U) S-100B	$> 0.16 \mu$ g/L	8	0	10	70	0.44	1.00	1.00	0.88	-	41개월(median) F/U
		sentinel node biopsy (+)	sentinel node biopsy (-)	(initial) S-100B	$> 0.16 \mu$ g/L	3	1	21	64	0.13	0.98	0.71	0.75	-	
Andres (2004)	melanoma	metastatic melanoma (stage IV)	non -metastatic melanoma	S-100B	$> 0.150 \mu$ g/L	17	10	2	56	0.89	0.85	0.63	0.97	-	

제1저자 (출판연도)	연구대상자		검사		진단정확도							비고		
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도		음성 예측도	AUC
Banfalvi (2003)	melanoma	stage IV	stage I, II, III	S-100B	0.18 $\mu\text{g/l}$	95	0	67	316	0.58	1.00	1.00	0.82	-
		with tumour burden	tumour-free			130	27	233	88	0.36	0.77	0.83	0.27	-
Garbe (2003)	melanoma	recurrence (metastasis)	melanoma	S-100 $\beta$	0.12 $\mu\text{g/L}$	12	18	29	237	0.29	0.93	0.40	0.89	0.66
Missotten (2003)	(환자-대조군)	intraocular uveal melanoma	healthy controls	S-100- $\beta$	> 0.06 $\mu\text{g/L}$	17	14	47	44	0.27	0.76	0.55	0.48	-
Vrbic (2003)	(환자-대조군)	MM	healthy controls	S-100 $\beta$	0.13 $\mu\text{g/l}$	65	5	107	59	0.38	0.92	0.93	0.36	-
		stage I MM				1	5	28	59	0.03	0.92	0.15	0.68	-
		stage II MM				3	5	31	59	0.09	0.92	0.37	0.66	-
		stage III MM				13	5	34	59	0.28	0.92	0.72	0.64	-
		stage IV MM				48	5	14	59	0.77	0.92	0.90	0.81	-
Banfalvi (2002)	MM	stage IV	stage III	S100B	0.12 $\mu\text{g/l}$	100	0	42	37	0.71	1.00	1.00	0.47	-
		metastatic patients (stage III, IV)	no meta melanoma (stage I, II)	S100B	> 0.10 $\mu\text{g/l}$	36	22	11	20	0.77	0.48	0.62	0.65	-
		stage IV	그 외 melanoma	S100B	> 0.10 $\mu\text{g/l}$	25	33	3	28	0.89	0.46	0.43	0.90	-
		stage III				11	47	8	23	0.58	0.33	0.19	0.74	-
		stage II				17	41	16	15	0.52	0.27	0.29	0.48	-
		stage I				5	53	4	27	0.56	0.34	0.09	0.87	-
		melanoma progression	그 외 melanoma	S100B	> 0.38 > 0.10 $\mu\text{g/l}$	-	-	-	-	0.74	0.83	-	-	-
-	-	-	-	0.87	0.33	-	-	-						
Juergensen (2001)	MM	(stage IV) metastatic melanomas	melanoma (stage I, II)	S100 $\beta$	0.12 ng/ml	24	4	8	14	0.74	0.80	0.87	0.63	-
Krahn (2001)	melanoma	mets	no mets	S100 $\beta$	$\geq 0.12 \text{ mg/l}$	25	26	4	256	0.86	0.91	0.49	0.98	-

제1저자 (출판연도)	연구대상자		검사		진단정확도							비고			
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도		음성 예측도	AUC	
Mohammed (2001)	MM	active	inactive	S100 $\beta$	0.15	63	10	22	69	0.74	0.87	0.86	0.76	0.89	
					0.20	58	6	27	73	0.68	0.93	0.91	0.73	-	
					0.25 $\mu\text{g/L}$	54	4	31	75	0.63	0.95	0.93	0.70	-	
					0.30	47	0	38	79	0.55	1.00	1.00	0.67	-	
Djukanovic (2000)	MM	metastases	no-mets	S-100 $\beta$	0.12 $\mu\text{g/l}$	32	5	8	20	0.80	0.80	0.86	0.71	-	6개월 F/U
Schlagenhauff (2000)	MM	metastasis	no evidence of metastasis	S100	> 0.08	17	46	24	324	0.41	0.88	0.27	0.93	-	
					> 0.12 $\mu\text{g/l}$	13	22	28	348	0.32	0.94	0.37	0.93	-	
					> 0.13	13	15	28	355	0.32	0.96	0.47	0.93	-	
Wollina (2000)	MM	tumour -bearing	tumour -free	S100 $\beta$	0.12	4	31	1	279	0.71	0.90	0.10	0.99	-	36개월 F/U
					0.16 $\mu\text{g/l}$	3	16	2	294	0.65	0.95	0.17	0.99	-	
					0.20	3	9	2	301	0.65	0.97	0.26	0.99	-	
Berking (1999)	MM	metastatic malignant melanoma (stage III or IV)	melanoma stage I-II	S-100 LIA	0.2 $\mu\text{g/l}$	72	7	170	291	0.30	0.98	0.91	0.63	-	종양제거 후
Kaskel (1999)	melanoma	UICC stage III or IV with newly occurring metastases	UICC stage I or II, in situ melanoma	S-100 $\beta$	$\geq 0.114$	68	36	4	361	0.94	0.91	0.65	0.99	-	
					$\geq 0.120$	66	32	6	365	0.92	0.92	0.68	0.98	-	
Bonfrer (1998)	cutaneous MM	extensive disease (stage IIIB and IV)	stage I, II, IIIA	S-100B	0.16	61	130	12	48	0.84	0.27	0.32	0.80	0.73	치료 전
					(sp 99%)	34	2	39	176	0.47	0.99	0.95	0.82	-	

\* 기간별 cut-off: [~2006.6.] 0.09, [2006.6.~] 0.10

하늘색 값을 중심으로 메타분석을 수행하였음

AUC, area under the curve; FN, false negative; FP, false positive; F/U, follow-up; h, hour; mets, metastasis; MM, malignant melanoma; NR, not reported; sp, specificity; TN, true negative; TP, true positive; UICC, Union Internationale Contre le Cancer

## 2.2.4 평가결과 요약

S-100[정밀면역검사]의 효과성으로 목표질환에 따른 진단정확도 및 하위군/민감도 분석 평가결과 요약표는 다음과 같다.

표 3.12 진단정확도 연구결과 요약표

구분		문헌 수	통합민감도 (95%CI)	통합특이도 (95%CI)	통합 AUC (95%CI)
<b>외상성 뇌손상</b>					
전체		57	0.95 (0.91, 0.97)	0.41 (0.34, 0.48)	0.80 (0.76, 0.83)
연구 대상자	연령				
	- 18세 이하	10	0.98 (0.85, 1.00)	0.57 (0.36, 0.76)	0.90 (0.87, 0.92)
	- 그 외(성인)	47	0.94 (0.90, 0.96)	0.38 (0.31, 0.45)	0.77 (0.73, 0.81)
검사 방법	검체 측정 시간				
	- 6시간 이하	40	0.94 (0.91, 0.96)	0.37 (0.30, 0.44)	0.79 (0.75, 0.82)
	임계값				
	- 제품 표준(0.1 µg/L)	46	0.94 (0.91, 0.96)	0.39 (0.32, 0.48)	0.80 (0.76, 0.83)
<b>뇌졸중</b>					
전체		15	0.65 (0.46, 0.80)	0.79 (0.67, 0.87)	0.80 (0.76, 0.83)
연구대상자 (목표질환)	- 뇌졸중	7	0.59 (0.25, 0.86)	0.80 (0.59, 0.92)	0.79 (0.75, 0.82)
	- 허혈성 뇌졸중	6	0.63 (0.47, 0.77)	0.80 (0.64, 0.90)	0.78 (0.74, 0.81)
	- 출혈성 뇌졸중	2	0.76 (0.67, 0.83)	0.64 (0.58, 0.69)	-
	- (모두 환자) 감별진단	5	0.79 (0.64, 0.89)	0.65 (0.59, 0.71)	0.71 (0.66, 0.74)
	- 그 외	10	0.57 (0.32, 0.79)	0.85 (0.70, 0.93)	0.81 (0.78, 0.84)
검사 방법	검체 측정 시간				
	- 24시간 이하	11	0.69 (0.45, 0.86)	0.72 (0.61, 0.81)	0.76 (0.72, 0.80)
	임계값				
	- 제품 표준(0.1 µg/L)	6	0.53 (0.23, 0.81)	0.83 (0.60, 0.94)	0.77 (0.73, 0.80)
<b>악성 흑색종</b>					
전체		28	0.59 (0.47, 0.69)	0.88 (0.79, 0.94)	0.80 (0.76, 0.83)
연구대상자 (목표질환)	- (환자/대조군) 흑색종	6	0.36 (0.14, 0.67)	0.93 (0.75, 0.98)	0.79 (0.75, 0.82)
	- (모두 환자) 전이/재발 흑색종	22	0.64 (0.55, 0.74)	0.86 (0.75, 0.93)	0.80 (0.76, 0.83)
검사 방법	임계값				
	- 제품 표준(0.1 µg/L)	23	0.63 (0.50, 0.74)	0.89 (0.80, 0.94)	0.84 (0.80, 0.87)

AUC, area under the curve; CI, confidence Interval

# IV

## 결과 요약 및 결론

### 1. 평가결과 요약

S-100[정밀면역검사]는 채취한 혈액 검체를 전기화학발광면역분석법(Electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)을 이용하여 혈청내 S-100 단백질의 양을 측정하는 체외진단검사이다. 외상성 뇌손상과 출혈, 뇌경색, 악성 흑색 종양 등의 진단 및 치료 후 추적검사를 목적으로 사용되며, 특히 영상촬영을 위한 선별검사로 유용하다. 국내에서는 신의료기술평가제도가 확립되기 전에 비급여 항목으로 등재된 후, 2019년 뇌·심장질환 분야의 건강보험 보장성 강화대책의 일환으로 선별급여 80% 항목으로 신설되어 현재까지 유지되고 있다. 해당 의료기술은 선별급여 항목의 적합성평가 주기를 고려하여 내부 모니터링으로 발굴된 주제로 2023년 제2차 의료기술재평가위원회(2023.02.02.)에서 평가계획서를 심의받아 재평가를 수행하였다.

본 평가는 S-100[정밀면역검사]가 외상성 뇌손상, 뇌졸중 및 악성 흑색종을 진단하는데 임상적 안전성 및 효과성을 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였고, 핵심질문을 충족하는 총 119편의 문헌(114개 연구)이 선정되었다.

#### 1.1 안전성

S-100[정밀면역검사]의 수행에 따른 부작용 또는 검사와 관련된 위해를 보고한 문헌은 없었다. 그러나 해당 검사는 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 검체 채취 등의 과정에서 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으므로 안전성 문제는 낮은 것으로 보았다.

#### 1.2 효과성

S-100[정밀면역검사]의 효과성은 목표질환에 따라 나누어 진단정확도를 확인하였다.

##### 외상성 뇌손상

S-100[정밀면역검사]를 이용하여 외상성 뇌손상의 진단정확도를 보고한 연구는 총 63개였다. 메타분석 결과, 통합민감도 0.95 (95% 신뢰구간(Confidence interval, CI) 0.91, 0.97), 통합특이도 0.41 (95% CI 0.34, 0.48), 통합 AUC 0.80 (95% CI 0.76, 0.83)이었다. 양성예측도의 범위는 0.04~1.00으로 넓었다.

### 뇌졸중

S-100[정밀면역검사를 이용하여 뇌졸중(뇌출혈, 뇌경색)의 진단정확도를 보고한 연구는 총 17개였다. 메타분석 결과, 통합민감도 0.65 (95% CI 0.46, 0.80), 통합특이도 0.79 (95% CI 0.67, 0.87), 통합 AUC 0.80 (95% CI 0.76, 0.83)이었다. 양성예측도의 범위는 0.35~0.97이었다.

뇌졸중의 유형에 따라 민감도 분석을 수행한 결과, 허혈성 뇌졸중에서 통합특이도가 좀 더 높았고 (통합민감도 0.63, 통합특이도 0.80) 반대로 출혈성 뇌졸중에서 통합민감도가 좀 더 높았으나(통합민감도 0.76, 통합특이도 0.64) 전체 분석결과와 큰 차이는 없었다.

### 악성 흑색종

S-100[정밀면역검사를 이용하여 악성 흑색종의 진단정확도를 보고한 연구는 총 34개였다. 메타분석 결과, 통합민감도 0.59 (95% CI 0.47, 0.69), 통합특이도 0.88 (95% CI 0.79, 0.94), 통합 AUC 0.80 (95% CI 0.76, 0.83)이었다. 양성예측도의 범위는 0.09~1.00으로 넓었다.

## 2. 결론

S-100[정밀면역검사] 소위원회는 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

S-100[정밀면역검사]는 체외진단법으로 안전한 검사이며, 외상성 뇌손상, 뇌졸중, 악성 흑색종을 진단하는 목적으로 사용하기에 진단정확도는 수용가능한(유효한) 수준이었다. 그러나 개별 연구들의 진단정확도 및 양성예측도의 범위(range)가 넓고 일관성이 없어, 국내 임상상황(해당 검사의 접근성이 낮고 영상검사의 접근성이 높은 상황)을 고려했을 때 선별검사로서 효용성이 낮을 수 있어 해당 검사가 필요한 환자에게 선택적으로 사용할 수 있을 것으로 판단하였다.

S-100[정밀면역검사]는 외상성 뇌손상을 진단하는데 진단정확도는 수용가능한(유효한) 수준이며, 특히 민감도가 높아 선별검사로 유용성이 있다고 보았다. 그러나 개별 연구들의 진단정확도 범위(range)가 넓고, 국내 임상상황(S-100 검사의 접근성은 낮고 오히려 영상검사의 접근성이 높은 상황)을 고려했을 때 해당 검사가 필요한 환자에게 선택적으로 사용할 수 있을 것으로 판단하였다.

S-100[정밀면역검사]는 뇌졸중을 진단하는데 진단정확도가 수용가능한(유효한) 수준이었다. 그러나 개별 연구들의 진단정확도 범위(range)가 넓고, 국내 임상상황(S-100 검사의 접근성은 낮고 오히려 영상검사의 접근성이 높은 상황)을 고려했을 때 해당 검사가 필요한 환자에게 선택적으로 사용할 수 있을 것으로 판단하였다.

S-100[정밀면역검사]는 악성 흑색종을 진단하는데 진단정확도가 수용가능한(유효한) 수준이었다. 그러나 개별 연구들의 진단정확도 범위(range)가 넓어 해당 검사가 필요한 환자에게 선택적으로 사용할 수 있을 것으로 판단하였다.

2023년 제11차 의료기술재평가위원회(2023.11.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 ‘S-100[정밀면역검사]’에 대해 다음과 같이 심의하였다.



의료기술재평가위원회는 S-100[정밀면역검사]가 국내 임상 상황에서 접근성이 낮으며, 진단정확도가 연구마다 이질하고 낮은 결과도 있어 선별검사로서 임상적 가치가 있을지 의문을 제기하였다. 특히 외상성 뇌손상에서 양성예측도는 10% 정도로 낮은 수준이었으며, 실제 국내에서는 외상성 뇌손상과 악성 흑색종의 진단 목적으로 거의 사용하고 있지 않는 것으로 확인되었다. 진단정확도가 확실하지 않으며, 해당 검사에 대한 요구가 높지 않고 다른 대안 검사법이 있다는 점을 고려하여 다음과 같이 결정하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려했을 때 국내 임상 상황에서 선별검사로서 효용성이 낮아 **외상성 뇌손상**의 진단을 위해 S-100[정밀면역검사]를 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려했을 때 국내 임상 상황에서 선별검사로 선택적 사용을 고려하여 **뇌졸중**의 진단을 위해 S-100[정밀면역검사]를 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려했을 때 국내 임상 상황에서 선별검사로서 효용성이 낮아 **악성 흑색종**의 진단을 위해 S-100[정밀면역검사]를 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.



1. 건강보험심사평가원 - 요양기관업무포털(<https://biz.hira.or.kr>)
2. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2023년 2월판.
3. 국가암정보센터(<https://www.cancer.go.kr/>)
4. 국립암센터. 국가암등록사업 연례 보고서(2019년 암등록통계). 2021.12.
5. 김준엽, 배희준, 박종무. 뇌졸중 역학보고서, 2018. 주간 건강과 질병. 제12권 제43호. 질병관리본부. 2019.
6. 대한뇌졸중학회. 뇌졸중 진료지침 개정판(요약본). 뇌졸중임상연구센터.
7. 대한신경과학회. 신경학 제3판. 범문에듀케이션. 2017.
8. 대한진단검사의학회. 진단검사의학 제6판. 범문에듀케이션. 2021.3.
9. 대한피부과학회. 피부과학. 맥그로힐에듀케이션코리아. 2020.10.
10. 박태웅, 이동훈, 이상진, 김성은, 김찬웅. 두부 손상이 없는 골절 환자에서 혈중 S100B 단백질의 분석. 대한외상학회지 2009;22(2):123-127.
11. 보건의료빅데이터개방시스템-의료통계정보(<https://opendata.hira.or.kr>)
12. 이상현. 외상성 뇌손상의 현황 및 예방 전략. 주간 건강과 질병. 제13권 제12호. 질병관리본부. 2020.
13. 인간유전자 명명법위원회(HUGO Gene Nomenclature Committee, HGNC) 홈페이지 (<https://www.genenames.org/data/genegroup/#!/group/459>)
14. 임상현, 이명숙. 딥 러닝 기반의 악성흑색종 분류를 위한 컴퓨터 보조진단 알고리즘. 디지털산업정보학회 논문지. 2018년 제14권 제4호 69-77.
15. 질병관리청 국가건강정보포털-건강정보-뇌졸중(<https://health.kdca.go.kr/healthinfo/>)
16. Amoo M, Henry J, O'Halloran PJ, Brennan P, Husien MB, Campbell M, Caird J, Javadpour M, Curley GF. S100B, GFAP, UCH-L1 and NSE as predictors of abnormalities on CT imaging following mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Neurosurg Rev.* 2022 Apr;45(2):1171-1193.
17. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, Geczy CL. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2013 Jan;13(1):24-57.
18. Eisenstein A, Gonzalez EC, Raghunathan R, Xu X, Wu M, McLean EO, McGee J, Ryu B, Alani RM. Emerging Biomarkers in Cutaneous Melanoma. *Mol Diagn Ther.* 2018;22(2):203-218.
19. Heizmann CW. S100 proteins: Diagnostic and prognostic biomarkers in laboratory medicine. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019;1866(7):1197-1206.
20. Hessler M, Jalilian E, Xu Q, Reddy S, Horton L, Elkin K, Manwar R, Tsoukas M, Mehregan D, Avnaki K. Melanoma Biomarkers and Their Potential Application for In Vivo Diagnostic Imaging Modalities. *Int J Mol Sci.* 2020;16:21(24):9583.
21. Kim HK, Leigh JH, Kim TW, Oh BM. Epidemiological Trends and Rehabilitation Utilization of Traumatic Brain Injury in Korea (2008-2018). *Brain Neurorehabil.* 2021 Nov 29;14(3):e25.

22. Nash DL, Bellolio MF, Stead LG. S100 as a marker of acute brain ischemia: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2008;8(2):301-7.
23. Pietzsch J. S100 proteins in health and disease. *Amino Acids*. 2011;41(4):755-60.
24. Salama I, Malone PS, Mihaimeed F, Jones JL. A review of the S100 proteins in cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Apr;34(4):357-64.
25. Yao S, Yang X, An J, Jin H, Wen G, Wang H, Tuo B. Role of the S100 protein family in liver disease (Review). *Int J Mol Med*. 2021 Sep;48(3):166.
26. Zubovits J, Buzney E, Yu L, Duncan LM. HMB-45, S-100, NK1/C3, and MART-1 in metastatic melanoma. *Hum Pathol*. 2004;35(2):217-23.

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, S-100[정밀면역검사]의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 3회 개최하였다.

### 1.1 2023년 제2차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 2월 10일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

### 1.2 2023년 제9차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 9월 8일
- 회의내용: 평가기간 연장의 건(1개월 연장)

### 1.3 2023년 제11차 의료기술재평가위원회

#### 1.3.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2023년 10월 27일 ~ 11월 2일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

#### 1.3.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 11월 10일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

## 2. 소위원회

S-100[정밀면역검사]의 소위원회는 의료기술재평가 자문단에서 무작위로 추출하여 신경과 2인, 신경외과 1인, 피부과 1인, 진단검사의학과 1인, 근거기반의학 1인, 총 6인으로 구성하였으며, 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

### 2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 4월 19일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

### 2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 6월 13일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

### 2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 8월 29일
- 회의내용: 결과 검토

### 2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2023년 10월 16일
- 회의내용: 최종 보고서 검토 및 결론 논의

### 3. 문헌검색현황

#### 3.1 국외 데이터베이스

##### 3.1.1 Ovid MEDLINE® 1946~현재까지

(검색일: 2023.4.26.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)	
중재	S100	1 exp S100 Proteins/ or S100*.ti,ab.	37,163	
	혈액	2 (blood or serum or plasma).mp.	5,064,382	
	<b>중재 종합</b>	<b>3 1 and 2</b>	<b>8,769</b>	
대상자	4	exp Brain Injuries/	81,460	
	5	exp Brain Hemorrhage, Traumatic/	636	
	6	exp Brain Ischemia/ or exp Stroke/	222,360	
	외상성 뇌손상, 뇌출혈, 뇌경색	7 exp Cerebral Hemorrhage/ or exp Intracranial Hemorrhages/ or exp Subarachnoid Hemorrhage/	79,668	
	8	((Brain or Head or Cerebro* or Cerebral or Intracranial or Crainal or Subarachnoid or Epidural or Subdural) and (Disease* or Disorder* or Injur* or Damage* or Trauma* or Ischemi* or Infarct* or Accident* or Stroke* or H*emorrhage* or Concussion* or Contusion*)).ti,ab.	842,903	
	9	or/4-8	1,005,812	
	흑색종	10 exp melanoma/ or Melanoma.mp.	153,637	
	<b>대상자 종합</b>	<b>11 9 or 10</b>	<b>1,155,810</b>	
	중재 & 대상자	12	<b>3 and 11</b>	<b>2,572</b>
		13	<b>limit 12 to humans</b>	<b>1,948</b>

3.1.2 Ovid Embase 1974 to 2023 April 24

(검색일: 2023.4.26.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)	
중재	S100	1 exp S100 Proteins/ or S100*.ti,ab.	51,684	
	혈액	2 (blood or serum or plasma).mp.	6,772,323	
	<b>중재 종합</b>	<b>3 1 and 2</b>	<b>13,538</b>	
대상자		4 exp Brain Injuries/	212,674	
		5 exp Brain Hemorrhage, Traumatic/	175,320	
		6 exp Brain Ischemia/ or exp Stroke/	471,746	
	외상성 뇌손상, 뇌출혈, 뇌경색	7 exp Cerebral Hemorrhage/ or exp Intracranial Hemorrhages/ or exp Subarachnoid Hemorrhage/	175,320	
		8 ((Brain or Head or Cerebro* or Cerebral or Intracranial or Crainal or Subarachnoid or Epidural or Subdural) and (Disease* or Disorder* or Injur* or Damage* or Trauma* or Ischemi* or Infarct* or Accident* or Stroke* or H*emorrhage* or Concussion* or Contusion*)).ti,ab.	1,241,040	
		9 or/4-8	1,632,250	
	흑색종	10 exp melanoma/ or Melanoma.mp.	246,894	
	<b>대상자 종합</b>	<b>11 9 or 10</b>	<b>1,869,906</b>	
	중재 & 대상자	12	<b>3 and 11</b>	<b>4,173</b>
		13	<b>limit 12 to humans</b>	<b>3,466</b>

## 3.1.3 Ovid EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2023

(검색일: 2023.4.26.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)	
중재	S100	1 exp S100 Proteins/ or S100*.ti,ab.	1,243	
	혈액	2 (blood or serum or plasma).mp.	488,113	
	<b>중재 종합</b>	<b>3 1 and 2</b>	<b>801</b>	
대상자	4	exp Brain Injuries/	3,130	
	5	exp Brain Hemorrhage, Traumatic/	19	
	6	exp Brain Ischemia/ or exp Stroke/	16,345	
	외상성 뇌손상, 뇌출혈, 뇌경색	7 exp Cerebral Hemorrhage/ or exp Intracranial Hemorrhages/ or exp Subarachnoid Hemorrhage/	2,685	
	8	((Brain or Head or Cerebro* or Cerebral or Intracranial or Crainal or Subarachnoid or Epidural or Subdural) and (Disease* or Disorder* or Injur* or Damage* or Trauma* or Ischemi* or Infarct* or Accident* or Stroke* or H*emorrhage* or Concussion* or Contusion*)).ti,ab.	60,935	
	9	or/4-8	73,091	
	흑색종	10 exp melanoma/ or Melanoma.mp.	6,336	
	<b>대상자 종합</b>	<b>11 9 or 10</b>	<b>79,064</b>	
	중재 & 대상자	12	<b>3 and 11</b>	<b>365</b>
		13	<b>limit 12 to humans</b>	<b>365</b>



### 3.2 국내 데이터베이스

(검색일: 2023.4.26.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	((("blood"[ALL])) OR ("serum"[ALL])) OR ("plasma"[ALL]) AND ("S100"[ALL])	59	
	2	((("blood"[ALL])) OR ("serum"[ALL])) OR ("plasma"[ALL]) AND ("S-100"[ALL])	79	-
	<b>소계</b>	<b>(중복제거 후 소계)</b>	<b>105</b>	
한국의학논문 데이터베이스 (KMbase)	1	((([ALL=blood] OR [ALL=serum]) OR [ALL=plasma]) AND [ALL=S100])	65	
	2	((([ALL=blood] OR [ALL=serum]) OR [ALL=plasma]) AND [ALL=S-100])	397	국내발표논문
	3	([ALL=s100] AND [ALL=검사])	14	
	4	([ALL=s-100] AND [ALL=검사])	230	
	<b>소계</b>	<b>(중복제거 후 소계)</b>	<b>658</b>	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	(초록 : blood) OR (초록 : serum) OR (초록 : plasma) AND (논문명 : S100)	51	
	2	(전체 : 단백) AND (전체 : S100)	341	국내학술논문
	<b>소계</b>	<b>(중복제거 후 소계)</b>	<b>373</b>	

## 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 기술하시오:	
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 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<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

연번(Ref ID)																																																		
1저자(출판연도)																																																		
<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</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 33%;">대상자 정의</td> <td style="width: 33%;">총 대상자 수</td> <td style="width: 33%;">비교</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 중재검사</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 33%;">검사방법</td> <td style="width: 33%;">기기명</td> <td style="width: 33%;">임계값</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 비교검사</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 33%;">검사방법</td> <td style="width: 33%;">기기명</td> <td style="width: 33%;">임계값</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 참고표준검사</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 33%;">검사방법</td> <td style="width: 33%;">목표질환</td> <td style="width: 33%;">진단기준</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>										대상자 정의	총 대상자 수	비교				검사방법	기기명	임계값				검사방법	기기명	임계값				검사방법	목표질환	진단기준																			
	대상자 정의	총 대상자 수	비교																																															
	검사방법	기기명	임계값																																															
검사방법	기기명	임계값																																																
검사방법	목표질환	진단기준																																																
<b>연구결과-안전성</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (변수명 기재)</li> <li>- 결과 기술</li> </ul>																																																	
<b>연구결과-효과성</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 진단정확도</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">참고표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">참고표준검사</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>												참고표준검사		총			참고표준검사		총	D+	D-	D+	D-	(중재 검사)	T+				(비교 검사)	T+				T-				T-				총				총			
			참고표준검사		총			참고표준검사		총																																								
			D+	D-				D+	D-																																									
(중재 검사)	T+				(비교 검사)	T+																																												
	T-					T-																																												
	총					총																																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th>검사법</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>Accur acy* (%)</th> <th>AUC (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(중재검사)</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>(비교검사)</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (필요시) 결과 기술</li> </ul>										검사법	Sn (%)	Sp (%)	ppv (%)	npv (%)	FP (%)	FN (%)	LR +	LR -	Accur acy* (%)	AUC (95% CI)	(중재검사)											(비교검사)																		
검사법	Sn (%)	Sp (%)	ppv (%)	npv (%)	FP (%)	FN (%)	LR +	LR -	Accur acy* (%)	AUC (95% CI)																																								
(중재검사)																																																		
(비교검사)																																																		
<b>결론</b>	(초록내 결론)																																																	
<b>비교</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Funding source 또는 COI:</li> <li>- 참고사항 등:</li> </ul>																																																	

## 5. 최종선택문헌

※ 출판연도 내림차순

연번	1저자	출판연도	서지정보
<b>외상성 뇌손상(68편)</b>			
1	Hopman	2023	H. Hopman JA, L. Santing JA, Foks KJ, Verheul RM, van der Linden CL, van den Brand CJ, Jellema K. Biomarker S100B in plasma a screening tool for mild traumatic brain injury in an emergency department. <i>Brain Injury</i> . 2023;37(1):47-53.
2	Li	2023	Li YD, V. Y.Chen, H.Zhu, G.Jiang, B.Boothroyd, D.Rezaii, P. G.Bet, A. M.Paulino, A. D.Weber, A.Glushakova, O. Y.Hayes, R. L.Wintermark, M. Comparing blood biomarkers to clinical decision rules to select patients suspected of traumatic brain injury for head computed tomography. <i>Neuroradiology Journal</i> . 2023;36(1):68-75.
3	Rogan	2023	Rogan AS, A.Dickinson, E.Patel, V.Peckler, B.McQuade, D.Larsen, P. D. Diagnostic performance of S100B as a rule-out test for intracranial pathology in head-injured patients presenting to the emergency department who meet NICE Head Injury Guideline criteria for CT-head scan. <i>Emergency Medicine Journal</i> . 2023;40(3):159-66.
4	Chen	2022	Chen HD, V. Y.Zhu, G.Jiang, B.Li, Y.Boothroyd, D.Rezaii, P. G.Bet, A. M.Paulino, A. D.Weber, A.Glushakova, O. Y.Hayes, R. L.Wintermark, M. Association between Blood and Computed Tomographic Imaging Biomarkers in a Cohort of Mild Traumatic Brain Injury Patients. <i>Journal of Neurotrauma</i> . 2022;39(19-20):1329-38.
5	Kahouadji	2022	Kahouadji SB-M, J. B.Oris, C.Durif, J.Pereira, B.Pinguet, J.Rozand, A.Schmidt, J.Sapin, V.Bouvier, D. Evaluation of serum neurofilament light in the early management of mTBI patients. <i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i> . 2022;60(8):1234-41.
6	Koivikko	2022	Koivikko PP, J. P.Mohammadian, M.Lagerstedt, L.Azurmendi, L.Hossain, I.Katila, A. J.Menon, D.Newcombe, V. F. J.Hutchinson, P. J.Maanpaa, H. R.Tallus, J.Zetterberg, H.Blennow, K.Tenovuo, O.Sanchez, J. C.Takala, R. S. K. Potential of heart fatty-acid binding protein, neurofilament light, interleukin-10 and S100 calcium-binding protein B in the acute diagnostics and severity assessment of traumatic brain injury. <i>Emergency medicine journal : EMJ</i> . 2022;39(3):206-12.
7	Richter	2022	Richter SW, S.Czeiter, E.Amrein, K.Kornaropoulos, E. N.Verheyden, J.Sugar, G.Yang, Z.Wang, K.Maas, A. I. R.Steyerberg, E.Buki, A.Newcombe, V. F. J.Menon, D. K. Serum biomarkers identify critically ill traumatic brain injury patients for MRI. <i>Critical care (London, England)</i> . 2022;26(1):369.
8	Blais Lecuyer	2021	Blais Lecuyer JM, E.Tardif, P. A.Archambault, P. M.Chauny, J. M.Berthelot, S.Frenette, J.Perry, J.Stiell, I.Emond, M.Lee, J.Lang, E.McRae, A.Boucher, V.Le Sage, N. S100B protein level for the detection of clinically significant intracranial haemorrhage in patients with mild traumatic brain injury: A subanalysis of a prospective cohort study. <i>Emergency Medicine Journal</i> . 2021;38(4):285-9.
9	Haselmann	2021	Haselmann VS, C.Trifonova, F.Ast, V.Froelich, M. F.Strauss, M.Kittel, M.Jaruschewski, S.Eschmann, D.Neumaier, M.Neumaier-Probst, E. Plasma-based S100B testing for management of traumatic brain injury in emergency setting. <i>Practical Laboratory Medicine</i> . 2021;26 (no pagination)(e00236).
10	Oris	2021	Oris CB-M, J. B.Pinguet, J.Kahouadji, S.Durif, J.Mesle, V.Pereira, B.Schmidt, J.Sapin, V.Bouvier, D. Predictive Performance of Blood S100B in the Management of Patients Over 65 Years Old With Mild Traumatic Brain Injury. <i>The journals of gerontology. 2021;Series A, Biological sciences and medical sciences</i> . 76(8):1471-9.

연번	1저자	출판연도	서지정보
11	Seidenfaden	2021	Seidenfaden SCK, J. L.Juul, N.Kirkegaard, H.Moller, M. F.Munster, A. M. B.Botker, M. T. Diagnostic accuracy of prehospital serum S100B and GFAP in patients with mild traumatic brain injury: a prospective observational multicenter cohort study – "the PreTBI I study". Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine. 2021;29(1):75.
12	Carabias	2020	Carabias CSG, P. A.Panero, I.Eiriz, C.Castano-Leon, A. M.Egea, J.Lagares, A.Paredes, I.Fernandez Alen, J. A.Moreno-Gomez, L. M.Garcia-Perez, D.Chico-Fernandez, M.Barea-Mendoza, J. Chitinase-3-Like Protein 1, Serum Amyloid A1, C-Reactive Protein, and Procalcitonin Are Promising Biomarkers for Intracranial Severity Assessment of Traumatic Brain Injury: Relationship with Glasgow Coma Scale and Computed Tomography Volumetry. World Neurosurgery. 2020;134:e120-e43.
13	Iverson	2020	Iverson GLP, J. P.Ohman, J.Blennow, K.Zetterberg, H.Luoto, T. M. Reliability of serum S100B measurement following mild traumatic brain injury: a comparison of assay measurements from two laboratories. Brain Injury. 2020;34(9):1237-44.
14	Jones	2020	Jones CMCH, C.McCann, M.Gunyan, H.Bazarian, J. J. S100B outperforms clinical decision rules for the identification of intracranial injury on head CT scan after mild traumatic brain injury. Brain injury. 2020:1-8.
15	Kahouadji	2020	Kahouadji SS, P.Praz, L.Coiffier, J.Frochoux, V.Durif, J.Pereira, B.Arlettaz, L.Oris, C.Sapin, V.Bouvier, D. S100B Blood Level Determination for Early Management of Ski-Related Mild Traumatic Brain Injury: A Pilot Study. Frontiers in Neurology. 2020;11 (no pagination)(856).
16	Okonkwo	2020	Okonkwo DOP, R. C.Puccio, A. M.Yuh, E. L.Yue, J. K.Diaz-Arrastia, R.Korley, F. K.Wang, K. K. W.Sun, X.Taylor, S. R.Mukherjee, P.Markowitz, A. J.Jain, S.Manley, G. T. Point-of-Care Platform Blood Biomarker Testing of Glial Fibrillary Acidic Protein versus S100 Calcium-Binding Protein B for Prediction of Traumatic Brain Injuries: A Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury Study. Journal of Neurotrauma. 2020;37(23):2460-7.
17	Cevik	2019	Cevik SO, M. M.Guneyk, A.Evran, S.Akkaya, E.Calis, F.Katar, S.Soyalp, C.Hanimoglu, H.Kaynar, M. Y. NRG1, S100B and GFAP levels are significantly increased in patients with structural lesions resulting from mild traumatic brain injuries. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2019;183 (no pagination)(105380).
18	Kaneko	2019	Kaneko TE, T.Karino, K.Yamada, S.Kitada, M.Sakurai, T.Harada, M.Kimura, F.Takahashi, T.Kasaoka, S. Serum glial fibrillary acidic protein is a more specific biomarker than phosphorylated neurofilament heavy subunit, heart-fatty acidic protein, neuron specific enolase, and s100b protein for CT-positive mild-to-moderate traumatic brain injury. Critical Care and Shock. 2019;22(6):307-12.
19	Mahan	2019	Mahan MYT, M.Ahmadi, A.Abdallah, T.Casey, H.Sturtevant, D.Judge-Yoakam, S.Hoover, C.Rafter, D.Miner, J.Richardson, C.Samadani, U. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Outperforms S100 Calcium-Binding Protein B (S100B) and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1 (UCH-L1) as Predictor for Positive Computed Tomography of the Head in Trauma Subjects. World Neurosurgery. 2019;128:e434-e44.
20	Minkkinen	2019	Minkkinen MI, G. L.Kotilainen, A. K.Pauniahio, S. L.Mattila, V. M.Lehtimaki, T.Berghem, K.Posti, J. P.Luoto, T. M. Prospective Validation of the Scandinavian Guidelines for Initial Management of Minimal, Mild, and Moderate Head Injuries in Adults. Journal of Neurotrauma. 2019;36(20):2904-12.
21	Mozafari	2019	Mozafari JF, M. A.Mohammadi, K.Barzegari, H.Hanafi, M. G.Saki-Malehi, A. The diagnostic accuracy of serum and urinary S100B protein in children and adolescents with mild traumatic brain injury. New Zealand Journal of Medical Laboratory Science. 2019;73(3):88-91.

연번	1저자	출판연도	서지정보
22	Posti	2019	Posti JPT, R. S.Lagerstedt, L.Dickens, A. M.Hossain, I.Mohammadian, M.Ala-Seppala, H. M.Frantzen, J.Van Gils, M.Hutchinson, P. J.Katila, A. J.Maapaa, H. R.Menon, D.Newcombe, V.Tallus, J.Hrusovsky, K.Wilson, D.Gill, J.Sanchez, J. C.Tenovuo, O.Zetterberg, H.Blennow, K. Correlation of blood biomarkers and biomarker panels with traumatic findings on computed tomography after traumatic brain injury. <i>Journal of neurotrauma</i> . 2019;14.
23	Allouchery	2018	Allouchery GM, F.Roubin, J.Pereira, B.Schmidt, J.Racconat, J.Pic, D.Sapin, V.Bouvier, D. Clinical validation of S100B in the management of a mild traumatic brain injury: Issues from an interventional cohort of 1449 adult patients. <i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i> . 2018;56(11):1897-904.
24	Egea-Guerrero	2018	Egea-Guerrero JJR-R, A.Quintana-Diaz, M.Freire-Aragon, M. D.Raya-Collados, D.Hernandez-Garcia, C.Ortiz-Manzano, A.Vilches-Arenas, A.Diez-Naz, A.Guerrero, J. M.Murillo-Cabezas, F. Validation of S100B use in a cohort of Spanish patients with mild traumatic brain injury: a multicentre study. <i>Brain Injury</i> . 2018;32(4):459-63.
25	Kelmendi	2018	Kelmendi FMM, A. A.Mekaj, A. Y.Blyta, A.Alimehmeti, R.Dragusha, S.Ahmeti, F.Morina, Q.Kotori, A. Serum S100B levels can predict computed tomography findings in paediatric patients with mild head injury. <i>BioMed Research International</i> . 2018;2018 (no pagination)(6954045).
26	Lagerstedt	2018	Lagerstedt LE-G, J. J.Bustamante, A.Rodriguez-Rodriguez, A.Rahal, A. E.Quintana-Diaz, M.Garcia-Armengol, R.Prica, C. M.Andereggen, E.Rinaldi, L.Sarrafzadeh, A.Schaller, K.Montaner, J.Sanchez, J. C. Combining H-FABP and GFAP increases the capacity to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury. <i>PLoS ONE</i> . 2018;13(7) (no pagination)(e0200394).
27	Lagerstedt	2018	Lagerstedt LE-G, J. J.Rodriguez-Rodriguez, A.Bustamante, A.Montaner, J.Rahal, A. E.Andereggen, E.Rinaldi, L.Sarrafzadeh, A.Schaller, K.Sanchez, J. C. Early measurement of interleukin-10 predicts the absence of CT scan lesions in mild traumatic brain injury. <i>PLoS ONE</i> . 2018;13(2) (no pagination)(e0193278).
28	Lagerstedt	2017	Lagerstedt LE-G, J. J.Bustamante, A.Montaner, J.Rodriguez-Rodriguez, A.El Rahal, A.Turck, N.Quintana, M.Garcia-Armengol, R.Prica, C. M.Andereggen, E.Rinaldi, L.Sarrafzadeh, A.Schaller, K.Sanchez, J. C. H-FABP: A new biomarker to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury. <i>PLoS ONE</i> . 2017;12(4) (no pagination)(e0175572).
29	David	2017	David AM, C.Vignaud, F.Masson, D.Planche, L.Bord, E.Bourcier, R.Frampas, E.Batard, E.Desal, H. Evaluation of S100B blood level as a biomarker to avoid computed tomography in patients with mild head trauma under antithrombotic medication. <i>Diagnostic and Interventional Imaging</i> . 2017;98(7-8):551-6.
30	Lewis	2017	Lewis LMS, D. T.Papa, L.Fucetola, R. P.Bazarian, J.Lindburg, M.Welch, R. D. Utility of Serum Biomarkers in the Diagnosis and Stratification of Mild Traumatic Brain Injury. <i>Academic Emergency Medicine</i> . 2017;24(6):710-20.
31	Welch	2017	Welch RDE, M.Lewis, L. M.Ayaz, S. I.Mika, V. H.Millis, S.Papa, L. Modeling the Kinetics of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase-L1, and S100B Concentrations in Patients with Traumatic Brain Injury. <i>Journal of Neurotrauma</i> . 2017;34(11):1957-71.
32	Welch	2016	Welch RDA, S. I.Lewis, L. M.Unden, J.Chen, J. Y.Mika, V. H.Saville, B.Tyndall, J. A.Nash, M.Buki, A.Barzo, P.Hack, D.Tortella, F. C.Schmid, K.Hayes, R. L.Vossough, A.Sweriduk, S. T.Bazarian, J. J. Ability of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1, and S100B to differentiate normal and abnormal head computed tomography findings in patients with suspected mild or moderate traumatic brain injury. <i>Journal of Neurotrauma</i> . 2016;33(2):203-14.
33	Asadollahi	2016	Asadollahi SH, K.Taghizadeh, M.Seidabadi, A. M.Jamshidian, M.Vafae, A.Manoochehri, M.Shojaee, A. H.Hatamabadi, H. R. Reducing head computed tomography after mild traumatic brain injury: Screening value of clinical findings and S100B protein levels. <i>Brain Injury</i> . 2016;30(2):172-8.

연번	1저자	출판연도	서지정보
34	Linsenmaier	2016	Linsenmaier UW, S.Kanz, K. G.Geyer, L. L. Imaging minor head injury (MHI) in emergency radiology: MRI highlights additional intracranial findings after measurement of trauma biomarker S-100B in patients with normal CCT. <i>British Journal of Radiology</i> . 2016;89(1061):20150827.
35	Manzano	2016	Manzano SH, I. B.Kellenberger, C. J.Lacroix, L.Klima-Lange, D.Hersberger, M.La Scala, G.Altermatt, S.Staubli, G. Diagnostic performance of S100B protein serum measurement in detecting intracranial injury in children with mild head trauma. <i>Emergency Medicine Journal</i> . 2016;33(1):42-6.
36	Papa	2016	Papa LM, M. K.Ramirez, J.Ramia, M.Kirby, S.Silvestri, S.Giordano, P.Weber, K.Braga, C. F.Tan, C. N.Ameli, N. J.Lopez, M.Zonfrillo, M. In children and youth with mild and moderate traumatic brain injury, glial fibrillary acidic protein out-performs s100beta in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography. <i>Journal of Neurotrauma</i> . 2016;33(1):58-64.
37	Shahim	2016	Shahim PG, M.Liman, V.Andreasson, U.Norgren, N.Tegner, Y.Mattsson, N.Andreasen, N.Ost, M.Zetterberg, H.Nellgard, B.Blennow, K. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury. <i>Scientific reports</i> . 2016;6:36791.
38	Thaler	2015	Thaler HWS, J.Pusch, M.Pienaar, S.Wunderer, J.Pittermann, P.Valenta, R.Gleiss, A.Fialka, C.Mousavi, M. Evaluation of S100B in the diagnosis of suspected intracranial hemorrhage after minor head injury in patients who are receiving platelet aggregation inhibitors and in patients 65 years of age and older. <i>Journal of Neurosurgery</i> . 2015;123(5):1202-8.
39	Laribi	2014	Laribi SK, J.Borderie, D.Collet, C.Deschamps, P.Ababsa, R.Mouniam, L.Got, L.Leon, A.Thoannes, H.Santin, A.Kouyoumdjian, J. C.Dahyot-Fizelier, C.Millet, C.Golmard, J. L.Beaudeau, J. L. S100B blood level measurement to exclude cerebral lesions after minor head injury: The multicenter STIC-S100 French study. <i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i> . 2014;52(4):527-36.
40	Papa	2014	Papa LS, S.Brophy, G. M.Giordano, P.Falk, J. L.Braga, C. F.Tan, C. N.Ameli, N. J.Demery, J. A.Dixit, N. K.Mendes, M. E.Hayes, R. L.Wang, K. K. W.Robertson, C. S. GFAP out-performs S100beta in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in trauma patients with mild traumatic brain injury and those with extracranial lesions. <i>Journal of Neurotrauma</i> . 2014;31(22):1815-22.
41	Bazarian	2013	Bazarian JJB, B. J.He, H.Mookerjee, S.Jones, C.Kiechle, K.Moynihan, R.Wojcik, S. M.Grant, W. D.Secreti, L. M.Triner, W.Moscati, R.Leinhart, A.Ellis, G. L.Khan, J. Classification accuracy of serum apo a-i and s100b for the diagnosis of mild traumatic brain injury and prediction of abnormal initial head computed tomography scan. <i>Journal of Neurotrauma</i> . 2013;30(20):1747-54.
42	Wolf	2013	Wolf HF, S.Pajenda, G. S.Salameh, O.Widhalm, H.Hajdu, S.Sarahrudi, K. Predictive value of neuromarkers supported by a set of clinical criteria in patients with mild traumatic brain injury: S100B protein and neuron-specific enolase on trial: clinical article. <i>Journal of Neurosurgery</i> . 2013;118(6):1298-303.
43	Babcock	2012	Babcock LB, T.Mookerjee, S.Bazarian, J. J. Ability of S100B to predict severity and cranial CT results in children with TBI. <i>Brain Injury</i> . 2012;26(11):1372-80.
44	Bouvier	2012	Bouvier DF, M.Dauphin, J. B.Amat, F.Ughetto, S.Labbe, A.Sapin, V. Serum S100B determination in the management of pediatric mild traumatic brain injury. <i>Clinical Chemistry</i> . 2012;58(7):1116-22.
45	Calcagnile	2012	Calcagnile OU, L.Unden, J. Clinical validation of S100B use in management of mild head injury. <i>BMC Emergency Medicine</i> . 2012;12 (no pagination)(13).
46	Cervellin	2012	Cervellin GB, M.Carbucicchio, A.Mattei, L.Cerasti, D.Aloe, R.Lippi, G. Serum levels of protein S100B predict intracranial lesions in mild head injury. <i>Clinical Biochemistry</i> . 2012;45(6):408-11.
47	Egea-Guerrero	2012	Egea-Guerrero JJR-R, J.Murillo-Cabezas, F.Munoz-Sanchez, M. A.Vilches-Arenas, A.Sanchez-Linares, P.Dominguez-Roldan, J. M.Leon-Carrion, J. Accuracy of the S100beta protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury. <i>Brain Injury</i> . 2012;26(1):76-82.



연번	1저자	출판연도	서지정보
48	Lange	2012	Lange RTI, G. L.Brubacher, J. R. Clinical utility of the protein S100B to evaluate traumatic brain injury in the presence of acute alcohol intoxication. Journal of Head Trauma Rehabilitation. 2012;27(2):123-34.
49	Zongo	2012	Zongo DR-G, R.Masson, F.Laborey, M.Contrand, B.Salmi, L. R.Montaudon, D.Beaudeau, J. L.Meurin, A.Dousset, V.Loiseau, H.Lagarde, E. S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. Annals of Emergency Medicine. 2012;59(3):209-18.
50	Kotlyar	2011	Kotlyar SL, G. L.Moore, C. L.D'Onofrio, G. S100b immunoassay: An assessment of diagnostic utility in minor head trauma. Journal of Emergency Medicine. 2011;41(3):285-93.
51	Muller	2011	Muller BE, D. S.Bias, K.Wildisen, A.Zimmermann, H.Exadaktylos, A. K. Can S-100B serum protein help to save cranial CT resources in a peripheral trauma centre? A study and consensus paper. Emergency Medicine Journal. 2011;28(11):938-40.
52	Hallen	2010	Hallen MK, M.Carlhed, R.Hallgren, T.Bergenheim, M. S-100B in serum and urine after traumatic head injury in children. Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care. 2010;69(2):284-9.
53	Honda	2010	Honda MT, R.Kaneko, T.Kasaoka, S.Yagi, T.Todani, M.Fujita, M.Izumi, T.Maekawa, T. Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for traumatic brain injury in humans compared with S-100B and neuron-specific enolase. Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care. 2010;69(1):104-9.
54	Lange	2010	Lange RTB, J. R.Iverson, G. L.Procyszyn, R. M.Mitrovic, S. Differential effects of alcohol intoxication on s100b levels following traumatic brain injury. Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care. 2010;68(5):1065-71.
55	Bechtel	2009	Bechtel KF, S.Marshall, C.Dziura, J.Simpson, C. Relationship of serum S100B levels and intracranial injury in children with closed head trauma. Pediatrics. 2009;124(4):e697-e704.
56	Castellani	2009	Castellani CB, P.Ruttenstock, E.Sacherer, P.Stojakovic, T.Weinberg, A. M. Neuroprotein s-100B -- a useful parameter in paediatric patients with mild traumatic brain injury? Acta Paediatrica. 2009;98(10):1607-12.
57	Morochovic	2009	Morochovic RR, O.Kitka, M.Pingorova, S.Cibur, P.Tomkova, D.Lenartova, R. Serum S100B protein in early management of patients after mild traumatic brain injury. European Journal of Neurology. 2009;16(10):1112-7.
58	Ahn(안승찬)	2008	안승찬 류, 조석진, 이상래, 오성찬, 김홍용, . 경도 두부손상 환자에서 S-100B 단백질과 위험인자가 뇌전산화단층촬영 시행에 미치는 영향. 대한응급의학회지. 2008;19(3):303-12.
59	Bak(박현욱)	2008	박현욱 성, 이장영, 김지명, 홍성연, 양영모, 이화연, . 어린이의 가벼운 머리 외상에서 선별검사로서 혈청 S-100 β 단백질의 유용성. 대한응급의학회지. 2008;19(2):185-91.
60	Muller	2007	Muller KT, W.Biasca, N.Unden, J.Waterloo, K.Romner, B.Ingebrigtsen, T. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care. 2007;62(6):1452-6.
61	Oh	2007	Oh EJK, Y. M.Jegal, D. W.Kahng, J.Park, Y. J.Han, K. Diagnostic value of Elecsys S100 as a marker of acute brain injury in the emergency department. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2007;21(6):387-92.
62	Biberthaler	2006	Biberthaler PL, U.Pfeifer, K. J.Kroetz, M.Mussack, T.Kanz, K. G.Hoecherl, E. F.Jonas, F.Marzi, I.Leucht, P.Jochum, M.Mutschler, W. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. Shock. 2006;25(5):446-53.
63	Kim(김찬웅)	2006	김찬웅 김, 이미경, . 경도의 두부 외상 환자에서 S-100B 단백질의 진단적 유용성. 대한응급의학회지. 2006;17(6):574-80.

연번	1저자	출판연도	서지정보
64	Mussack	2006	Mussack TK, C.Buhmann, S.Biberthaler, P.Ladurner, R.Gippner-Steppert, C.Mutschler, W.Jochum, M. Significance of Elecsys S100 immunoassay for real-time assessment of traumatic brain damage in multiple trauma patients. <i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i> . 2006;44(9):1140-5.
65	Poli-de-Figueiredo	2006	Poli-de-Figueiredo LFB, P.Simao Filho, C.Hauser, C.Mutschler, W.Jochum, M. Measurement of S-100B for risk classification of victims sustaining minor head injury - First pilot study in Brazil. <i>Clinics</i> . 2006;61(1):41-6.
66	Mussack	2002	Mussack TB, P.Kanz, K. G.Heckl, U.Gruber, R.Linsenmaier, U.Mutschler, W.Jochum, M. Immediate S-100B and neuron-specific enolase plasma measurements for rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients. <i>Shock (Augusta, Ga)</i> . 2002;18(5):395-400.
67	Biberthaler	2001	Biberthaler PM, T.Wiedemann, E.Gilg, T.Soyka, M.Koller, G.Pfeifer, K. J.Linsenmaier, U.Mutschler, W.Gippner-Steppert, C.Jochum, M. Elevated serum levels of S-100B reflect the extent of brain injury in alcohol intoxicated patients after mild head trauma. <i>Shock (Augusta, Ga)</i> . 2001;16(2):97-101.
68	Biberthaler	2001	Biberthaler PM, T.Wiedemann, E.Kanz, K. G.Koelsch, M.Gippner-Steppert, C.Jochum, M. Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. <i>World Journal of Surgery</i> . 2001;25(1):93-7.
<b>뇌졸중(17편)</b>			
69	Buddharaju	2021	Buddharaju KJ, M.Mehta, A.Srinivasa, R.Acharya, P. Role of S100beta Glial Protein as a Serological Marker for Analysis of Acute Ischemic Stroke. <i>Journal of Stroke Medicine</i> . 2021;4(1):58-63.
70	Bhatia	2020	Bhatia RW, A. R.Sreenivas, V.Bali, P.Sisodia, P.Gupta, A.Singh, N.Padma Srivastava, M. V.Prasad, K. Role of Blood Biomarkers in Differentiating Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage. <i>Neurology India</i> . 2020;68(4):824-9.
71	Onatsu	2020	Onatsu JV, R.J. AaKAaLaA PMustonen, P.Pulkki, K.Korhonen, M.Hedman, M.Hoglund, K.Blennow, K.Zetterberg, H.Herukka, S. K.Taina, M. Tau, S100B and NSE as blood biomarkers in acute cerebrovascular events. <i>In Vivo</i> . 2020;34(5):2577-86.
72	Rahmati	2020	Rahmati MA, M. R.Etheram, H.Ferns, G. A.Ghayour-Mobarhan, M.Ghannadan, H.Mobarra, N. The elevation of S100B and downregulation of circulating miR-602 in the sera of ischemic stroke (IS) patients: the emergence of novel diagnostic and prognostic markers. <i>Neurological Sciences</i> . 2020;41(8):2185-92.
73	Deboever	2019	Deboever NM, N.Sierecki, M.Marchetti, M.Dubocage, M.Magimel, E.Mimoz, O.Guenezan, J. Value of copeptin and the S-100b protein assay in ruling out the diagnosis of stroke-induced dizziness pattern in emergency departments. <i>Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine</i> . 2019;27(1):72.
74	Fang	2018	Fang CL, B.Zhou, J.Zhong, R.Wang, R.Zang, X.Shen, H.Li, Y. Blood biomarkers in ischemic stroke: Role of biomarkers in differentiation of clinical phenotype. <i>European Journal of Inflammation</i> . 2018;16(no pagination).
75	Zhou	2016	Zhou SB, J.Wang, Y.Pan, S. S100beta as a biomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke. <i>Neurological Research</i> . 2016;38(4):327-32.
76	Purrucker	2014	Purrucker JCH, O.Lutsch, J. K.Zorn, M.Schwanning, M.Bruckner, T.Auffarth, G. U.Veltkamp, R. Serum protein S100beta is a diagnostic biomarker for distinguishing posterior circulation stroke from vertigo of nonvascular causes. <i>European Neurology</i> . 2014;72(5-6):278-84.
77	Park	2013	Park SYK, M. H.Kim, O. J.Ahn, H. J.Song, J. Y.Jeong, J. Y.Oh, S. H. Plasma heart-type fatty acid binding protein level in acute ischemic stroke: Comparative analysis with plasma S100B level for diagnosis of stroke and prediction of long-term clinical outcome. <i>Clinical Neurology and Neurosurgery</i> . 2013;115(4):405-10.

연번	1저자	출판연도	서지정보
78	Gonzalez-Garcia	2012	Gonzalez-Garcia SG-Q, A.Pena-Sanchez, M.Menendez-Sainz, C.Fernandez-Carriera, R.Arteche-Prior, M.Pando-Cabrera, A.Fernandez-Concepcion, O. Serum neuron-specific enolase and S100 calcium binding protein B biomarker levels do not improve diagnosis of acute stroke. Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. 2012;42(3):199-204.
79	Jung(정민희)	2011	Min Hee J, 김찬웅. The S100B Protein Could Be Used as Adjuvant Diagnostic Tool in Acute Ischemic Stroke. Acute and Critical Care. 2011;26(4):217-20.
80	Kim	2010	Kim MHK, S. Y.Kim, M. C.Lee, W. I. Plasma biomarkers in the diagnosis of acute ischemic stroke. Annals of Clinical and Laboratory Science. 2010;40(4):336-41.
81	An(안영모)	2009	안영모 양, 임용수, 김진주, 황성연, 김재광. 비외상성 의식 변화 환자의 기질적 원인과 비기질적 원인의 감별에 있어 혈청 S-100B 단백질과 신경특이예놀레이즈 검사의 유용성. 대한응급의학회지. 2009;20(1):101-7.
82	Eom(엄영진)	2009	엄영진 김, 이명호, 박상훈, 손강호, 김양원. 의식저하를 주소로 내원한 비외상성 환자들에서 뇌중풍을 감별하는데 혈중 생화학 지표인: BNP, d-dimer, MMP-9, S100β의 유용성과 사망에 따른 변화. 대한응급의학회지. 2009;20(1):108-14.
83	Park(박맹렬)	2008	박맹렬 안, 오범진, 김원, 임경수. 국소 신경학적 장애가 동반되지 않은 급성 뇌중풍 환자에서 S-100B 단백질의 유용성. 대한응급의학회지. 2008;19(1):82-7.
84	Foerch	2004	Foerch CO, B.Singer, O. C.Neumann-Haefelin, T.Yan, B.Berkefeld, J.Steinmetz, H.Sitzer, M. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. Stroke. 2004;35(9):2160-4.
85	Zimmermann-lvol	2004	Zimmermann-lvol CGB, P. R.Le Floch-Rohr, J.Allard, L.Hochstrasser, D. F.Sanchez, J. C. Fatty acid binding protein as a serum marker for the early diagnosis of stroke: A pilot study. Molecular and Cellular Proteomics. 2004;3(1):66-72.
<b>악성 흑색종(34편)</b>			
86	Virag	2021	Virag DK, T.Lorincz, K.Kiss, N.Jobbagy, A.Bozsanyi, S.Gulyas, L.Wikonkal, N.Schlosser, G.Borbely, A.Huba, Z.Dalmadi Kiss, B.Antal, I.Ludanyi, K. Altered Glycosylation of Human Alpha-1-Acid Glycoprotein as a Biomarker for Malignant Melanoma. Molecules. 2021;26(19).
87	Ertekin	2020	Ertekin SSP, S.Ribero, S.Molina, R.Rios, J.Carrera, C.Malveyh, J.Puig, S. Monthly changes in serum levels of S100B protein as a predictor of metastasis development in high-risk melanoma patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2020;22.
88	Kayas	2018	Kayas YS, F.Akcay, Y.Yenipazar, G. K.Azarsiz, E.Sozmen, E.Ozdemir, F.Karaarslan, I. Serum amyloid a and lipoprotein associated phospholipase a levels in patients with malign melanoma: Correlations with clinical assessment and stage. Turk Dermatoloji Dergisi. 2018;12(3):135-42.
89	Uslu	2017	Uslu US, S.Schliep, K.Erdmann, M.Koch, H. U.Parsch, H.Rosenheinrich, S.Anzengruber, D.Bosserhoff, A. K.Schuler, G.Schuler-Thurner, B. Comparison of the serum tumor markers s100 and melanoma-inhibitory activity (MIA) in the monitoring of patients with metastatic melanoma receiving vaccination immunotherapy with dendritic cells. Anticancer Research. 2017;37(9):5033-7.
90	Alegre	2016	Alegre EZ, L.Perez-Gracia, J. L.Gonzalez-Cao, M.Soria, L.Martin-Algarra, S.Gonzalez, A. Circulating melanoma exosomes as diagnostic and prognosis biomarkers. Clinica Chimica Acta. 2016;454:28-32.
91	Gebhardt	2016	Gebhardt CL, R.Utikal, J. Biomarker value and pitfalls of serum S100B in the follow-up of high-risk melanoma patients. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. 2016;14(2):158-64.
92	Henry	2013	Henry LF, C.Guiraud, I.Bastide, S.Fabbro-Peray, P.Martinez, J.Lavabre-Bertrand, T.Meunier, L.Stoebner, P. E. Clinical use of p-proteasome in discriminating metastatic melanoma patients: Comparative study with LDH, MIA and S100B protein. International Journal of Cancer. 2013;133(1):142-8.

연번	1저자	출판연도	서지정보
93	Wieder	2013	Wieder HAT, G.Rosenbaum-Krumme, S.Klode, J.Altenbernd, J.Bockisch, A.Nagarajah, J. 18FDG-PET to assess recurrence and long term survival in patients with malignant melanoma. Nuclear-Medizin. 2013;52(5):198-203.
94	Maier	2012	Maier TL, R. P.Sturm, R. A.Klingenstein, A.Korting, H. C.Ruzicka, T.Berking, C. Osteopontin expression in plasma of melanoma patients and in melanocytic tumours. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012;26(9):1084-91.
95	Bouwhuis	2011	Bouwhuis MGS, S.Kruit, W.Sal, egrave;s, F.Stoitchkov, K.Patel, P.Cocquyt, V.Thomas, J.Li, eacute;nard, D.Eggermont, A. M.Ghanem, G.European Organisation for, ResearchTreatment of Cancer Melanoma, Group. Prognostic value of serial blood S100B determinations in stage IIB-III melanoma patients: a corollary study to EORTC trial 18952. European journal of cancer (Oxford, England ). 2011;Vol.47(3):361-8p.
96	Diaz-Lagares	2011	Diaz-Lagares AA, E.Arroyo, A.Gonzalez-Cao, M.Zudaire, M. E.Viteri, S.Martin-Algarra, S.Gonzalez, A. Evaluation of multiple serum markers in advanced melanoma. Tumour Biology. 2011;32(6):1155-61.
97	Peric	2011	Peric BZ, I.Novakovic, S.Zgajnar, J.Hocevar, M. Role of serum S100B and PET-CT in follow-up of patients with cutaneous melanoma. BMC Cancer. 2011;11 (no pagination)(328).
98	Aukema	2010	Aukema TSO, R. A.Korse, C. M.Kroon, B. B.Wouters, M. W.Vogel, W. V.Bonfrer, J. M.Nieweg, O. E. Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up. Annals of Surgical Oncology. 2010;17(6):1657-61.
99	Egberts	2009	Egberts FH, W. N.Weichenthal, M.Hauschild, A. Prospective monitoring of adjuvant treatment in high-risk melanoma patients: lactate dehydrogenase and protein S-100B as indicators of relapse. Melanoma research. 2009;Vol.19(1):31-5p.
100	Barak	2007	Barak VF, S.Kalickman, I.Maniotis, A. J.Folberg, R.Pe'er, J. Serum markers to detect metastatic uveal melanoma. Anticancer Research. 2007;27(4A):1897-900.
101	Missotten	2007	Missotten GSK, C. M.van Dehn, C.Linders, T. C.Keunen, J. E.Jager, M. J.Bonfrer, J. M. S-100B protein and melanoma inhibitory activity protein in uveal melanoma screening. A comparison with liver function tests. Tumour Biology. 2007;28(2):63-9.
102	Auge	2005	Auge JMM, R.Filella, X.Bosch, E.Gonzalez Cao, M.Puig, S.Malveyh, J.Castel, T.Ballesta, A. M. S-100beta and MIA in advanced melanoma in relation to prognostic factors. Anticancer Research. 2005;25(3 A):1779-82.
103	Smit	2005	Smit LHN, O. E.Korse, C. M.Bonfrer, J. M.Kroon, B. B. Significance of serum S-100B in melanoma patients before and after sentinel node biopsy. Journal of Surgical Oncology. 2005;90(2):66-9; discussion 9-70.
104	Andres	2004	Andres RM, J. I.Zaballos, P.Rodino, J.Isla, D.Escudero, P.Elosegui, L.Filipovich, E.Saenz, A.Polo, E.Tres, A. Prognostic value of serum S-100B in malignant melanoma. Tumori. 2004;90(6):607-10.
105	Banfalvi	2003	Banfalvi TG, K.Gergye, M.Boldizsar, M.Kremmer, T.Otto, S. Use of serum 5-S-CD and S-100B protein levels to monitor the clinical course of malignant melanoma. European Journal of Cancer. 2003;39(2):164-9.
106	Garbe	2003	Garbe CL, U.Ellwanger, U.Blaheta, H. J.Meier, F.Rassner, G.Schittek, B. Diagnostic value and prognostic significance of protein S-100beta, melanoma-inhibitory activity, and tyrosinase/MART-1 reverse transcription-polymerase chain reaction in the follow-up of high-risk melanoma patients. Cancer. 2003;97(7):1737-45.
107	Missotten	2003	Missotten GST, N. E.Korse, C. M.Hurks, H. M.de Wolff-Rouendaal, D.Keunen, J. E.Jager, M. J.Bonfrer, J. M. Prognostic value of S-100-beta serum concentration in patients with uveal melanoma. Archives of Ophthalmology. 2003;121(8):1117-9.

연번	1저자	출판연도	서지정보
108	Vrbic	2003	Vrbic SF, S.Pejic, I.Vrbic, M.Filipovic, A. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of serum S-100 beta protein in patients with malignant melanoma. <i>Journal of BUON</i> . 2003;8(2):139-41.
109	Banfalvi	2002	Banfalvi TB, M.Gergye, M.Gilde, K.Kremmer, T.Otto, S. Comparison of prognostic significance of serum 5-S-cysteinyldopa, LDH and S-100B protein in stage III-IV malignant melanoma. <i>Pathology and Oncology Research</i> . 2002;8(3):183-7.
110	Stoitchkov	2002	Stoitchkov KL, S.Garnier, J. P.Bousquet, B.Tsankov, N.Morel, P.Ghanem, G.Le Bricon, T. Melanoma progression and serum l-dopa/l-tyrosine ratio: A comparison with S100B. <i>Melanoma Research</i> . 2002;12(3):255-62.
111	Juergensen	2001	Juergensen AH, U.Hein, R.Stolz, W.Buettner, R.Bosserhoff, A. K. Comparison of two prognostic markers for malignant melanoma: MIA and S100 beta. <i>Tumor Biology</i> . 2001;22(1):54-8.
112	Krahn	2001	Krahn GK, P.Sander, S.Pereira, Y. Waizenhofer J.Wortmann, S.Leiter, U.Peter, R. U. S100beta is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactate-dehydrogenase. <i>Anticancer Research</i> . 2001;21(2 B):1311-6.
113	Mohammed	2001	Mohammed MQA, H. D.Sherwood, R. A.MacRae, K.Retsas, S. Serum S100beta protein as a marker of disease activity in patients with malignant melanoma. <i>Medical Oncology</i> . 2001;18(2):109-20.
114	Djukanovic	2000	Djukanovic DH, U.Sucker, A.Rittgen, W.Schadendorf, D. Comparison of S100 protein and MIA protein as serum marker for malignant melanoma. <i>Anticancer Research</i> . 2000;20(3 B):2203-7.
115	Schlagenhauff	2000	Schlagenhauff BS, B.Ellwanger, U.Stroebel, W.Blum, A.Schwarz, M.Rassner, G.Garbe, C. Significance of serum protein S100 levels in screening for melanoma metastasis: Does protein S100 enable early detection of melanoma recurrence? <i>Melanoma Research</i> . 2000;10(5):451-9.
116	Wollina	2000	Wollina UK, K.Hipler, U. C.Knoll, B.Kirsch, K.Herold, C. Serum protein S100beta in patients with malignant melanoma detected by an immunoluminometric assay. <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</i> . 2000;126(2):107-10.
117	Berking	1999	Berking CS, E. M.Schrader, A.Atzpodien, J.Volkenandt, M. Tumor markers in peripheral blood of patients with malignant melanoma: Multimarker RT-PCR versus a luminoimmunometric assay for S-100. <i>Archives of Dermatological Research</i> . 1999;291(9):479-84.
118	Kaskel	1999	Kaskel PB, C.Sander, S.Volkenandt, M.Peter, R. U.Krahn, G. S-100 protein in peripheral blood: a marker for melanoma metastases: a prospective 2-center study of 570 patients with melanoma. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 1999;41(6):962-9.
119	Bonfrer	1998	Bonfrer JMGK, C. M.Nieweg, O. E.Rankin, E. M. The luminescence immunoassay S-100: A sensitive test to measure circulating S-100B: Its prognostic value in malignant melanoma. <i>British Journal of Cancer</i> . 1998;77(12):2210-4.

**발행일** 2024. 3. 31.

**발행인** 이재태

**발행처** 한국보건의료연구원

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

---

ISBN : 979-11-93872-16-1