

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-46 (2024. 3.)



의료기술재평가보고서 2024

# 알츠하이머병에서 아포지단백E 유전자 검사

## 의료기술재평가사업 총괄

---

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

김윤정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업팀 팀장

## 연구진

---

### 담당연구원

심정임 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

### 부담당연구원

박지호 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

## 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 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황 .....	3
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술 .....	5
1.4 국내외 임상진료지침 .....	14
1.5 체계적 문헌고찰 현황 .....	15
2. 평가목적 .....	16
<b>II. 평가방법 .....</b>	<b>17</b>
1. 체계적 문헌고찰 .....	17
1.1 개요 .....	17
1.2 핵심질문 .....	17
1.3 문헌검색 .....	18
1.4 문헌선정 .....	18
1.5 비뚤림위험 평가 .....	19
1.6 자료추출 .....	19
1.7 자료합성 .....	20
2. 권고등급 결정 .....	20
<b>III. 평가결과 .....</b>	<b>21</b>
1. 문헌선정 개요 .....	21
2. 안전성 및 효과성 .....	22
2.1 선택문헌 특성 .....	22
2.2 비뚤림위험 평가 .....	29
2.3 안전성 평가결과 .....	31
2.4 효과성 평가결과 .....	35
3. 경제성 .....	47
3.1 선택문헌 특성 .....	47
3.2 경제성 평가결과 .....	47
<b>IV. 결과요약 및 결론 .....</b>	<b>48</b>
1. 평가결과 요약 .....	48
1.1 안전성 .....	48

1.2 효과성 .....	49
1.3 경제성 .....	50
2. 결론 .....	50

**V. 참고문헌 ..... 51**

**VI. 부록 ..... 53**

1. 의료기술재평가위원회 .....	53
2. 소위원회 .....	54
3. 문헌검색현황 .....	55
4. 비독립위험 평가 및 자료추출 양식 .....	59
5. 최종선택문헌 .....	64

## 표 차례

표 1.1 아포지단백E의 기능 및 임상적 의의	2
표 1.2 국내 식품의약품안전처 허가사항	2
표 1.3 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2024년 1월판)	3
표 1.4 건강보험심사평가원 고시항목 상세-아포지단백E 유전자 검사	3
표 1.5 보건복지부 고시 세부인정사항	4
표 1.6 상대가치 점수 및 수가정보	4
표 1.7 국외 보험 및 행위등재현황	5
표 1.8 알츠하이머병으로 인한 주요 및 경도 신경인지장애 DSM-V 진단기준	9
표 1.9 알츠하이머병의 NINCDS-ADRDA 진단기준	9
표 1.10 알츠하이머병의 IWG-1 진단기준	10
표 1.11 알츠하이머병의 IWG-2 진단기준 일부 발췌	10
표 1.12 알츠하이머병의 NIA-AA 진단기준 일부 발췌	11
표 1.13 알츠하이머병에서의 치매(F00) 및 알츠하이머병(G30) 국내 환자 현황	12
표 1.14 알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 유전자 검사	12
표 1.15 알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 유전자 검사-요양기관종별	13
표 1.16 국내 치매 임상진료지침 권고문	15
표 1.17 체계적 문헌고찰 요약	16
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용	17
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	18
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	18
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	19
표 2.5 권고 등급 체계 및 정의	20
표 3.1 선택문헌 특성(안전성-심리적 위험)	23
표 3.2 선택문헌 특성(효과성-진단 및 예후)	24
표 3.3 선택문헌 특성(효과성-의료결과에 끼치는 영향)	28
표 3.4 유전자 검사결과에 따른 심리적 위험	32
표 3.5 유전자 검사결과에 따른 심리적 위험-불안 및 위험인식	34
표 3.6 유전자 검사결과에 따른 기억정도	34
표 3.7 아포지단백E 유전자 검사의 진단정확도	35
표 3.8 아포지단백E 유전자 검사와 알츠하이머병과의 연관성(오즈비)	36
표 3.9 아포지단백E 유전자 검사와 알츠하이머병과의 연관성(오즈비)-대립유전자 수에 따른	37
표 3.10 아포지단백E 유전자 검사의 예측정확도	42
표 3.11 아포지단백E 유전자 검사와 알츠하이머병 발생위험비	43
표 3.12 아포지단백E 유전자 검사에 따른 치매 발생까지의 시간 및 위험도	44
표 3.13 유전자 검사결과로 인한 음주, 식생활, 신체활동 변화	45
표 3.14 유전자 검사결과로 인한 건강행동 변화단계	46
표 3.15 유전자 검사결과로 인한 건강행동 변화 및 보험행태	46
표 3.16 경제성 문헌의 특성	47
표 3.17 경제성 분석 결과 요약	47

## 그림 차례

---

그림 1.1 알츠하이머병의 발병기전 .....	6
그림 1.2 ApoE4아형이 알츠하이머병 발병에 기여하는 기전 .....	8
그림 3.1 문헌선정흐름도 .....	21
그림 3.2 QUDAS-2 비뿔림위험과 적용성에 대한 우려 .....	29
그림 3.3 QUDAS-2 비뿔림위험과 적용성에 대한 우려(연구별 결과) .....	29
그림 3.4 QUIPS를 적용한 비뿔림위험 그래프 .....	30
그림 3.5 QUIPS를 적용한 비뿔림위험에 대한 평가결과 요약 .....	30
그림 3.6 유전자 검사결과에 따른 심리적 위험 .....	33
그림 3.7 아포지단백E 유전자 검사와 알츠하이머병과의 연관성, 숲 그림 .....	39
그림 3.8 아포지단백E 유전자 검사와 알츠하이머병과의 연관성-대립유전자 수에 따른, 숲 그림 .....	40
그림 3.9 아포지단백E 유전자 검사와 알츠하이머병과의 연관성-성, 연령, 가족력에 따른, 숲 그림 .....	41
그림 3.10 아포지단백E 유전자 검사와 알츠하이머병과의 연관성-인종에 따른, 숲그림 .....	41
그림 3.11 아포지단백E 유전자 검사와 알츠하이머병 발생위험비, 숲그림 .....	44

# 요약문(국문)

## 평가배경

‘아포지단백E(Apolipoprotein E, *APOE*) 유전자 검사’는 고지혈증 및 알츠하이머형 치매 등을 진단하기 위해 수행되는 검사로 신의료기술평가제도 도입 전에 등재되었다.

현재 국외 가이드라인에서는 아포지단백E 유전자 검사를 알츠하이머병 진단 및 질병위험 예측검사로 사용하지 말 것을 권고하고 있고, 국내 가이드라인에서는 아포지단백E 유전자 검사를 치매 진단 및 예후 평가에 도움을 줄 수 있으므로 고려할 수 있다고 제시하고 있다. 본 기술은 의료기술재평가사업의 내부 모니터링으로 발굴되었으며, 전문적·심층적 검토를 통해 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고자 2023년 제6차 의료기술재평가위원회(2023.6.2.)에서 의료기술재평가 안전으로 선정되었다. 따라서 본 평가의 목적은 아포지단백E 유전자 검사의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

## 평가방법

아포지단백E 유전자 검사에 대한 안전성 및 효과성, 경제성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “아포지단백E 유전자 검사에 대한 안전성 및 효과성 평가 통합소위원회(소위원회)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회는 신경과 2인, 정신건강의학과 1인, 진단검사의학과 2인, 근거기반의학 1인 총 6명으로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 ‘아포지단백E 유전자 검사는 인지장애가 있거나 알츠하이머병 의심 환자에서 알츠하이머병 진단보조 및 예후검사로 안전하고 효과적인가?’ 이었고, 안전성은 검사로 인한 부작용 및 검사결과로 인한 잠재적 위험, 효과성은 진단 측면에서 진단정확도 및 질병과의 연관성, 예후 측면에서 질병 예후예측 및 예측정확도, 의료결과에 끼치는 영향을 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 3개 데이터베이스에서 검색하여 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 문헌을 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뮌리움 평가는 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2)와 Quality In Prognostic factor Studies (QUIPS)를 사용하였고 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견합의를 이루었다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료분석은 정량적 분석

(quantitative analysis)이 불가능한 경우 정성적(qualitative review) 분석을 적용하였다. 본 평가는 소위원회의 결론을 검토하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

## 평가결과

아포지단백E 유전자 검사의 체계적 문헌고찰 결과, 선택문헌은 총 77편으로 안전성 및 효과성을 보고한 문헌 76편, 경제성을 보고한 문헌은 1편이었다. 유전자 검사결과 공개에 따른 잠재적 위험을 보고한 무작위배정 임상시험연구 및 해당 시험의 2차 연구가 11편, 진단 및 예후를 보고한 문헌 59편 중 코호트 연구 16편, 코호트 단면연구 12편, 환자-대조군 연구 31편이었고, 의료결과에 끼치는 영향으로 건강행동 변화를 보고한 문헌은 1편의 중복연구를 포함한 8편이었다. 연구대상자수는 약 30~19,000명 범위였고, 평균 연령 분포는 47~84세, 성별 분포는 여성의 비율이 29~100%의 분포를 보였다.

비플립위험 수준은 진단정확도를 보고한 4편 중 2편이 환자-대조군 연구로 환자선택 항목의 비플립위험 및 적용성에 대한 우려가 '높음'으로 평가하였고, 중재검사 및 참고표준검사 항목은 정보없이 해석되었는지를 문헌에서 보고하지 않아 전반적으로 비플립위험 '불확실'로 평가하였다. 예후연구 17편은 연구대상자 영역에서 연구대상자의 특징 및 선택/배제 기준을 제시하지 않은 경우 비플립위험 '중등도'로 평가하였고, 연구의 탈락 영역은 대부분의 연구에서 중도탈락에 대한 정보가 없어 비플립위험 '중등도'로 평가하였다. 그 외 예후요인 측정, 결과측정, 교란변수, 통계분석과 보고 영역은 문헌에서 해당영역에 기술이 있어 비플립위험 '낮음'으로 평가하였다.

## 안전성

아포지단백E 유전자 검사의 안전성은 검사로 인한 부작용과 유전자 검사결과에 따른 잠재적 위험에 대해 평가하였다. 검사로 인한 부작용을 보고한 연구는 없었으며, 검사결과로 인한 잠재적 위험으로는 불안, 우울, 정신적 고통 등을 검토하였다.

심리적 위험을 보고한 연구는 총 11편으로 유전자 검사결과를 공개한 군과 그렇지 않은 군을 비교한 결과, 불안, 우울, 정신적 고통에 대해 군 간 유의한 차이는 없었으며 정신적 고통 및 괴로움에 대한 메타분석 결과는 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다(불안에 대한 표준화 평균차이(standardized mean difference, SMD)=-0.03, 95% 신뢰구간(confidence interval, CI) -0.36~0.29,  $I^2=9%$ ; 우울에 대한 SMD=0.67, 95% CI -1.01~2.36,  $I^2=1%$ ; 정신적 고통 및 괴로움에 대한 SMD=-0.02, 95% CI -1.99~1.95,  $I^2=95%$ ).

질병위험인식은 1편에서 보고하였고, 아포지단백E와 같은 위험유전자(susceptibility) 검사결과를 공개한 군은 presenilin-1, 2와 같은 원인유전자(deterministic) 검사결과를 공개한 군에 비해 질병위험인식이 좀 더 낮았다. 또한, 유전자 검사결과를 공개한 군에서 질병위험인식이 높게 나타났으며 특히, 대립유전자( $\epsilon 4$ )를 보유하고 있다는 정보일수록 질병위험인식이 증가하였으나 유전자 검사결과

를 공개한 것이 질병발생에 대한 불확실성이 해소되어 긍정적이라고 보고한 연구도 있었다.

유전자 검사결과를 공개한 후 평생 위험 및 유전형에 대해 정보를 정확하게 기억하는지 1편에서 제시하였으며 1년 후 평생위험도를 정확하게 기억하는 군이 48%, 유전자형을 정확하게 기억하는 비율이 63%로 위험추정치와 같은 확률적 정보보다 유전자형과 같은 일반적 정보를 보다 정확하게 기억할 가능성이 높게 나타났다. 이에 연구에서는 의료전문가는 개인이 이해할 수 있는 일반 정보와 위험 확률 정보를 효과적으로 전달하기 위한 노력이 필요할 것이라고 제언하였다.

## 효과성

아포지단백E 유전자 검사의 효과성은 진단 측면에서의 진단정확도와 질병과의 연관성, 예후 측면에서 예측정확도 및 질병 예후예측, 그리고 의료결과에 끼치는 영향을 평가하였다.

아포지단백E 유전자 검사의 진단정확도를 보고한 문헌은 총 4편이었다. 인지정상군 및 경도인지장애 군을 대상으로 알츠하이머병 진단정확도는 민감도 0.38~0.78, 특이도 0.64~0.85, 검사정확도는 0.57~0.70 사이의 분포를 보였다. 1편에서는 가족력 유무에 따른 진단정확도를 보고하였으며, 가족력이 있는 경우 민감도와 특이도가 다소 높아지는 경향이 있었다.

아포지단백E 유전자와 알츠하이머병과의 연관성을 보고한 문헌은 총 40편이었다. 보정모형을 제시한 연구들을 메타분석한 결과, 아포지단백E 대립유전자를 보유한 군은 알츠하이머병과 통계적으로 유의한 연관성이 있었으나 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다(오즈비(Odds ratio, OR)=3.64, 95% CI 2.84~4.67,  $I^2=96%$ ). 아포지단백E 대립유전자 수에 따른 연관성은 1개 보유한 경우에 비해 2개를 모두 보유할수록 알츠하이머병과의 연관성은 높아지는 경향이 있었으나 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다(대립유전자 1개인 경우 OR=2.93, 95% CI 2.25~3.81,  $I^2=85%$ ; 대립유전자가 2개인 경우 OR=8.23, 95% CI 5.10~13.27,  $I^2=82%$ ). 성, 연령, 가족력, 인종별로 보고한 문헌을 토대로 하위그룹 분석을 수행하였을 때, 아포지단백E 유전자와 알츠하이머병과의 연관성은 연령이 낮을수록 증가하였고, 성별에 따른 경향성은 없었으며 가족력이 있을수록 알츠하이머병과의 연관성이 증가하였다. 인종별로는 유럽계, 아시아계, 아프리카계로 나누어 분석한 결과, 아시아계 인종에서는 유의한 연관성이 있었으나 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다.

아포지단백E 유전자의 예측정확도를 보고한 문헌은 총 4편이었다. 민감도와 특이도를 보고한 두 편의 연구에서 각각 0.75~0.77, 0.56~0.77로 보고하였고, 곡선하면적(area under the area, AUC)은 0.63~0.88로 보고하였다.

아포지단백E 유전자 유무에 따른 알츠하이머병 발생위험에 관한 예후예측 문헌은 총 14편으로 추정치는 오즈비(odds ratio, OR), 상대위험도(risk ratio, RR), 위험비(hazard ratio, HR), 치매발생까지의 시간 및 누적위험도의 형태로 제시하였다. 이 중 위험비를 제시한 5편의 연구를 메타분석한 결과, 아포지단백E 유전자 보유군일수록 알츠하이머병 발생위험비는 유의하게 높았으나 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다(HR=2.80, 95% CI 2.08~3.78,  $I^2=79%$ ). 경도인지장애 환자를 대상으로 아포지단백E 대립유전자를 보유한 군에서 치매발생까지의 시간은 4년~6년이었고, 아포지단백E 대립

유전자를 보유하지 않은 군은 8년~15년으로 보고하였다. 알츠하이머형 치매 발생위험도는 아포지단백E 대립유전자 보유군이 높고, 남성에 비해 여성에서 누적위험도가 높은 경향이 있었다.

아포지단백E 유전자 검사결과가 의료결과에 끼치는 영향으로 건강행동 변화를 보고한 연구는 총 8편이었다. 1편에서는 아포지단백E 대립유전자 보유여부에 대한 정보를 공개한 군과 유전자 정보를 공개하지 않은 군을 비교하였을 때, 대립유전자 보유를 아는 군일수록 음주 횟수가 낮고, 신체활동 및 식생활 등이 개선되는 경향이 있었다. 4편의 연구에서 약물 또는 비타민 복용, 식이, 운동 중 하나라도 행동변화가 있는지 보고하였으며, 1편에서는 생활습관 변화 단계가 군 간 유의한 차이가 없었으나, 다른 3편에서는 아포지단백E 대립유전자 보유군일수록 행동변화가 있었다. 또 다른 1편에서 대립유전자 보유군과 비보유군 사이의 건강행동변화를 분석하였을 때, 식이보충제 복용이 4.75배(95% CI 2.23~10.1) 높아지는 경향이 있었다. 보험행태를 보고한 1편은 대립유전자 보유를 아는 군에서 건강보험 및 장기보험에 가입하는 비율이 높았다.

## 경제성

아포지단백E 유전자 검사의 경제성 분석연구는 총 1편이었다. 비용-효과성 판단기준(threshold)을 고려했을 때 아포지단백E 유전자 검사군과 예방적 도네페질 치료를 함께한 군은 표준적인 치료군에 비해 50,000 캐나다달러 기준 비용-효과적일 확률이 55%로 아포지단백E 유전자 검사를 권고하기에는 불충분하다고 보고하였다. 비용-효과는 아포지단백E 유전자 유병률과 알츠하이머병 치료비용에 따라 다양할 수 있다고 하였다.

## 결론 및 제언

소위원회에서는 아포지단백E 유전자 검사는 검사로 인한 직접적인 합병증은 보고되지 않았고, 유전자 검사결과로 인한 잠재적인 심리적 위험이 존재할 수 있으나 영향이 크지 않아 안전한 기술이라고 판단하였다. 단독검사로 사용하기에 진단정확도 및 예측정확도가 높지 않았으나, 아포지단백E 유전자를 보유한 군일수록 알츠하이머병과의 연관성 및 치매 발생위험비가 높게 나타나며 대립유전자( $\epsilon 4$ )를 1개 보유한 경우에 비해 2개 보유한 경우 위험비가 커지는 경향이 있었다. 경제성은 평가문헌이 1편으로 문헌적 근거가 부족하였으며, 국내 임상상황에서 경제성을 판단할 수 없다는 의견이었다. 이에 인지장애가 있거나 알츠하이머병이 의심되는 환자에서 아포지단백E 유전자 검사는 진단보조 검사로 유용할 수 있다고 판단하였다. 다만 유전자 검사결과에 따라 식생활, 운동 등 건강행동을 개선하는데 영향을 줄 수 있을 뿐 아니라, 식이보충제 복용이 증가하거나 장기보험 가입 등의 건강행태에도 영향을 끼칠 수 있어 유전자 검사결과에 대해 의료진이 충분한 설명과 정보를 제공할 필요가 있다고 제언하였다.

2024년 제3차 의료기술재평가위원회(2024.3.8.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “알츠하이머병에서의 아포지단백E 유전자 검사”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하

였을 때, 국내 임상상황에서 알츠하이머병 진단을 보조하거나 예측하는데 추가적인 정보를 제공할 수 있어 인지장애가 있거나 알츠하이머병 의심 환자를 대상으로 아포지단백E 유전자 검사를 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

## 주요어

알츠하이머형 치매, 인지장애, 아포지단백E 유전자 검사, 위험유전자

Alzheimer's disease, Cognitive impairment, Apolipoprotein E genotyping, Susceptibility genes

# 알기 쉬운 의료기술재평가

## 알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 유전자 검사가 효과적이고 안전한가요?

### 질한 및 의료기술

알츠하이머병은 나이가 들에 따라 발병하는 가장 흔한 퇴행성 뇌질환으로 대부분 노년에서 발생한다. 우리나라에서 알츠하이머형 치매 유병률은 65세 이상 기준으로 2016년 약 7%로 보고 있다. 알츠하이머형 치매를 진단하기 위해 기억장애 및 여러 영역의 인지장애, 일상생활 장애 정도를 검사하고 있다.

“아포지단백E 유전자 검사”는 알츠하이머병을 진단하는데 사용하는 검사법 중 하나로 환자의 혈액 검체로부터 DNA를 추출하여 대립유전자를 식별하는 검사법이다. 현재 건강보험에서 **급여로 사용**하고 있다.

### 의료기술의 안전성 · 효과성 · 경제성

아포지단백E 유전자 검사가 효과적이고 안전한지를 평가하기 위해 76편의 문헌을 검토하였다. 아포지단백E 유전자 검사로 인한 부작용은 없었고, 유전자 검사결과에 따른 불안, 우울 등이 있을 수 있으나 영향이 크지 않아 안전한 검사로 평가하였다. 인지감소가 있거나 알츠하이머병 의심 환자에서 아포지단백E 유전자 검사는 유전자 보유균일수록 치매 발생 위험이 높아지기 때문에 단독검사로 사용하기 보다는 진단보조 검사로 유용하다고 판단하였다. 다만 유전자 검사결과에 따라 식생활, 운동 등 건강행동을 개선할 수 있을 뿐 아니라 식이보충제 복용 증가나 장기보험 가입 등 건강행태에도 영향을 끼칠 수 있어 유전자 검사결과에 대해 의료진이 충분한 설명과 정보를 제공할 필요가 있다.

### 결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 인지감소가 있거나 알츠하이머병 의심 환자에서 아포지단백E 유전자 검사는 알츠하이머병 진단을 보조하거나 예측하는데 추가적인 정보를 제공할 수 있어 안전하고 유용한 검사로 결론내리고, “조권부 권고함”으로 결정하였다.

## 1. 평가배경

‘아포지단백E(Apolipoprotein E, *APOE*) 유전자 검사’는 고지혈증 및 알츠하이머형 치매 등을 진단하기 위해 수행되는 기술로 신의료기술평가제도 도입 전에 등재되었다. 현재 국외 가이드라인에서는 아포지단백 E 유전자 검사를 알츠하이머병 진단 및 질병위험 예측검사로 사용하지 말 것을 권고하고 있고, 국내 가이드라인에서는 아포지단백E 유전자 검사를 치매 진단 및 예후 평가에 도움을 줄 수 있으므로 고려할 수 있다고 제시하고 있다. 본 기술은 의료기술재평가사업의 내부 모니터링으로 발굴되었으며, 전문적·심층적 검토를 통해 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고자 2023년 제6차 의료기술재평가위원회(2023.6.2.)에서 의료기술재평가 안전으로 선정되었다. 따라서 본 평가의 목적은 아포지단백E 유전자 검사의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

### 1.1 평가대상 의료기술 개요

#### 1.1.1 아포지단백E 유전자 검사

아포지단백E(apolipoprotein E, *APOE*) 유전자 검사는 환자에서 혈액을 채취하여 ethylene-diamine-tetraacetic acid (EDTA)관에 보관 후, DNA 추출키트를 이용하여 DNA를 추출하고, 중합효소 연쇄반응 (polymerase chain reaction, PCR)에 의해 생성된 물질을 분석하여 대립유전자를 식별하는 검사법이다 (방오영과 곽용태, 2000).

통상 유전진단은 유전질환을 진단하기 위하여 염색체를 검사하는 세포유전진단, DNA 및 RNA를 검사하는 분자유전진단, 효소와 대사물질 등을 검사하는 생화학 유전진단으로 구분한다(대한진단검사의학회, 2021). 대부분의 분자진단검사는 다양한 임상시료로부터 핵산을 추출하는 과정이 필수적으로 DNA, RNA 등의 핵산추출 후, 핵산증폭, 검출 및 분석 또는 정량의 세 과정으로 진행되며 한 과정이 생략되거나 두 과정을 동시에 진행할 수 있다. 현재 국내 급여에서는 핵산증폭검사로 RCR법 및 제한효소절편길이다형성 (restriction fragment length polymorphism, RFLP)법을 적용한 PCR-RFLP법이 있고, 염기서열분석이 등재되어 있다.

### 1.1.2 아포지단백질E(대한치매학회, 2021)

아포지단백질E는 지질결합단백(lipid binding protein)으로 콜레스테롤과 결합하여 이동에 중요한 역할을 하며 지질을 이동시키기 위해 먼저 자신이 지질화되어야 하는데 지질화 정도에 따라 아포지단백질의 기능을 예측할 수 있다. 아포지단백질은 주로 중추신경계에 존재하는 수초(myeline)와 신경세포막의 발달과 손상 후에 유지 보수를 위한 콜레스테롤을 적절히 조절해 주는 역할을 한다. 그 유전자인 *APOE ε4*는 후기 알츠하이머병 발생에 주요 위험인자로 제시되면서 알츠하이머병 연구의 관심대상이 되었다.

아포지단백질E의 112, 158 위치에는 시스테인(APOE2와 E3 경우) 대신 아르기닌이 위치하며, 이에 따라 삼차구조가 바뀌어 지질결합 능력과 선택성 등 단백질 기능이 상당히 바뀐다. *APOE ε4* 유전자형은 가장 흔하면서 강력한 알츠하이머병 위험유전자 변이로 APOE4아형은 APOE2와 E3아형에 비해 알츠하이머병 발병을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

표 1.1 아포지단백E의 기능 및 임상적 의의

주요생성장기	관련지단백	기능 및 임상적 의의
간	Chylomicron remnants, IDL, HDL	Chylomicron remnants, IDL clearance, 세 개의 isoforms: apoE2, apoE3, apoE4 apoE3: 정상 apoE2 homozygote: 제3형 고지혈증 apoE4 homozygote: 알츠하이머 질환

출처: 대한치매학회, 2021

IDL, intermediate density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein

### 1.1.3 적응증 및 시술방법

아포지단백E 유전자는 고지혈증의 진단 및 감별, 알츠하이머형 치매 진단에 사용한다. 본 검사는 환자의 DNA를 이용하여 *APOE* 유전자형을 확인한다.

### 1.1.4 현황

해당 기술에 대한 식품의약품안전처의 허가사항으로는 ‘유전자 증폭장치’, ‘유전자 검사시약’ 등이 확인되었다.

표 1.2 국내 식품의약품안전처 허가사항

품목분류명	분류번호(등급)	사용목적
일반유전자증폭장치	N01020.01	형광검출기가 없이 질병진단을 위해 임상 검체 중 세포 또는 감염체의 핵산(DNA 또는 RNA)을 증폭하는 장치
실시간유전자증폭장치	N01030.01	1. 유전자증폭장치: 질병을 진단하기 위해 특정 유전자(DNA, RNA)의 증폭 및 검출에 사용하는 장치 2. 핵산추출기구: 유전자 증폭 검사를 위해 혈액 및 혈청, 객담, 조직, 등의 다양한 검체에서 필요한 핵산을 분리하는 장치
기타분자유전자검사시약II	N20020.02	사람의 전혈에서 추출된 DNA를 유전자 증폭 시험법으로 <i>APOE</i> 유전자타입을 정성하는 체외진단분석기용 시약

## 1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

### 1.2.1 국내 보험등재 현황

현재 아포지단백E 유전자 검사는 등재급여로 적용되고 있으며 이와 관련하여 기본표적증폭, 중합효소연쇄 반응, 염기서열분석 각 항목에 대한 현행 수가 및 기준은 다음과 같다.

표 1.3 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2024년 1월판)

분류번호	코드	분류	
		제2부 행위급여목록·상대가치점수 및 산정지침 제2장 검사료 [사람유전자 분자유전검사]	
나-580		유전성 유전자 검사 Genetic Tests for Germline Variants	
	C5800*	가. 기본표적증폭 Basic Target Amplification (01) <i>APOE</i> Gene	743.81
	C5820	주 : 유전자 다중검사를 실시한 경우에는 984.78점을 산정한다. †	
		나. 중합효소연쇄반응-확장 Polymerase Chain Reaction(PCR)-Extended	
	C5801*	(1) 중합효소연쇄반응-교잡반응 PCR-Hybridization (01) <i>APOE</i> Gene	743.81
	C1581	주 : 유전자 다중검사를 실시한 경우에는 984.78점을 산정한다. †	
		(2) 중합효소연쇄반응-절편분석 PCR-Fragment Analysis	
	C5802	(가) 중합효소연쇄반응-제한효소절편길이다형 PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism(RFLP) (01) <i>APOE</i> Gene	526.48
	C5803*	(나) 중합효소연쇄반응-폴리아크릴아마이드겔 전기영동, 메틸화특이중합효소연쇄반응 PCR-Polyacrylamide Gel Electrophoresis (PAGE), Methylation-Specific PCR	1,308.79
	C5804	(다) 중합효소연쇄반응-단일쇄구조변이형분석 PCR-Single Strand Conformation Polymorphism(SSCP)	972.64
		다. 염기서열분석 Sequencing	
	C5805	주 : 가족 중 유전질환이 확인된 환자에서 동일 유전 질환이 의심되어 (1)~(5) 해당 유전자 검사를 실시한 경우에는 1,779.31점을 산정한다.	
	C5806*	(1) 염기서열반응 Sequeencing Reaction 10회 이하 (01) <i>APOE</i> Gene	2,046.21
	C5807*	(2) 10회 초과 20회 이하	3,251.60
	C5808*	(3) 20회 초과 40회 이하	4,761.35
	C5809*	(4) 40회 초과 80회 이하	7,450.25
	C5810*	(5) 80회 초과	11,325.91

표 1.4 건강보험심사평가원 고시항목 상세-아포지단백E 유전자 검사

보험분류번호	나580가 나580나(1) 나580나(2)(가) 나580다(1)	보험EDI코드	C5800010 C5801010 C5802010 C5806010	급여여부	급여
행위명(한글)	유전성 유전자 검사_기본표적증폭[ <i>APOE</i> Gene] 유전성 유전자 검사_중합효소연쇄반응-확장_교잡반응[ <i>APOE</i> Gene] 유전성 유전자 검사_중합효소연쇄반응-확장_절편분석_제한효소절편길이다형[ <i>APOE</i> Gene] 유전성 유전자 검사_염기서열분석_염기서열반응 Sequencing Reaction 10회 이하[ <i>APOE</i> Gene]			적용일자	2016.12.1
행위명(영문)	Genetic Tests for Hereditary Disease_Basic Target Amplification[ <i>APOE</i> Gene] Genetic Tests for Hereditary Disease_PCR-Extended_PCR-Hybridization[ <i>APOE</i> Gene] Genetic Tests for Hereditary Disease_PCR-Extended_PCR-Fragment Analysis_PCR-RFLP[ <i>APOE</i> Gene] Genetic Tests for Hereditary Disease_Sequencing[ <i>APOE</i> Gene]				
정의 및 적용증	<정의 및 적용증> - 아포지단백은 지질과 결합하여 대사에 관여하는데 체내에서 아포지단백의 생산이 부족하면 혈중 지질의 농도가 높아지는 고지혈증이 발생하게 됨. 아포지단백 E (apolipoprotein E, <i>APOE</i> ) 유전자는 19번 염색체에 존				

	재하며, <i>APOE ε2</i> , <i>APOE ε3</i> 및 <i>APOE ε4</i> 의 세 가지 대립유전자(allele)가 있음 - 고지혈증은 국내 유병률이 높은 질환이며, 이에 따른 심혈관 질환은 주요한 사망원인의 하나로서, <i>APOE</i> 유전자형은 이러한 고지혈증의 진단과 감별진단에 중요함. 또한 <i>APOE ε4</i> 유전자형은 알츠하이머형 치매의 중요한 위험 인자이며, 임상적으로 치매가 의심되는 경우 알츠하이머형 치매 진단에 유용함 - 본 검사는 환자의 DNA를 이용하여 <i>APOE</i> 유전자형을 확인하는 것임
<b>관련근거</b>	보건복지부 고시 제2016-226호(2016.11.30.) - 4대 중증질환 보장성 강화 관련 사람유전자 검사 분류체계 변경 및 급여전환 추진

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

표 1.5 보건복지부 고시 세부인정사항

보건복지부 고시 제2015-229호(2015.12.24.)	보건복지부 고시 제2016-226호(2016.11.30.)
<b>세부 인정사항 신설 (<i>APOE</i>, <i>HER2</i>, <i>KIT</i>)</b> <i>APOE</i> 유전자 검사를 치매로 확진된 환자에게 시행 시 다음과 같은 경우 1회만 인정하며 동 기준 이외에 시행한 경우는 요양급여비용 전액을 본인이 부담토록 함 가. 65세 미만에 발생한 치매환자 나. 가족성 알츠하이머병으로 진단된 경우	<b>세부 인정사항 삭제 (<i>APOE</i>, <i>HER2</i>, <i>KIT</i>)</b>

**보건복지부 고시 제2020-135호(2020.6.30.)**

**나580 유전성 유전자 검사 일반원칙 신설**

- 나580 유전성 유전자 검사는 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」에 따라 법적(ethical), 윤리적(legal), 사회적(social) 규범을 준수하고, 「IOM의 유전자 검사 관련 보고서」\*1)에 따라 분석적 타당성(Analytic validity), 임상적 타당성(clinical validity), 임상적 유용성(clinical utility)을 만족해야 하며, 다음과 같은 기준에 따라 요양급여 함. 다만, 이미 진단된 질환에서 단순히 유전자 이상을 확인하기 위하여 시행한 경우는 인정하지 아니함.
  - 다 음 -
  - 가. 해당 유전자 검사와 연관된 질환이 임상적으로 의심되어야하고, 유전성 유전자 검사결과가 치료방법의 결정에 필요한 경우에 인정함.
  - 나. 해당 유전자 검사가 특정 약물의 심각한 부작용을 의미 있게 예측할 수 있는 경우 인정함.
  - 다. 단순히 질병 발생의 위험률을 보기 위해 시행하지 아니하며, 임상적 소견과 의미있는 가족력\*2)이 진료기록부상 확인되는 경우 인정함.
- 해당 유전자를 검사함에 있어 여러 방법으로 검사를 시행한 경우라도 1종만 인정함.
- 상기 1.에도 불구하고 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」에서 세부인정사항을 별도로 정한 항목은 해당 고시에서 정한 기준을 따름.
- 상기 1. 3. 이외 나 580 유전성 유전자 검사를 실시하는 경우에는 전액 본인이 부담함.

\*1) An Evidence Framework for Genetic Testing. 2017. IOM

\*2) 가족력의 가계도상 가족관계

구분	가족구성원
1차 (First-degree relatives, FDR)	부모, 형제자매, 자녀
2차 (Second-degree relatives, SDR)	조부모, 부모님의 형제자매, 손자/손녀, 조카, 이복형제
3차 (Third-degree relatives, TDR)	증조부모, 증손, 사촌

표 1.6 상대가치 점수 및 수가정보

코드	분류번호	명칭/산정명칭	상대가치 점수	단가 (의원)	단가 (병원)
C5800016	나580가	유전성 유전자 검사-기본표적증폭[ <i>APOE</i> Gene]/진단검사의학과전문의 등 판독	818.19	76,580	66,440
C5801016	나580나(1)	유전성 유전자 검사-중합효소연쇄반응-확장-교잡반응 [ <i>APOE</i> Gene]/진단검사의학과전문의 등 판독	818.19	76,580	66,440
C5802016	나580나(2)가	유전성 유전자 검사-중합효소연쇄반응-확장-절편 분석- 제한효소절편길이다형[ <i>APOE</i> Gene]/진단검사의학과전문의 등 판독	579.13	54,210	47,030
C5806016	나580다(1)	유전성 유전자 검사-염기서열분석-염기서열반응 10회 이하[ <i>APOE</i> Gene]/진단검사의학과전문의 등 판독	2250.86	210,680	182,770

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

### 1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

아포지단백E 유전자 검사의 미국 행위분류코드(current procedural terminology, CPT)에서는 '81401' 코드가 확인되었으며, 일본 진료보수 산정방법 고시 내에는 동 기술 관련 항목이 확인되지 않았다.

표 1.7 국외 보험 및 행위등재현황

국가	분류	내용
미국	CPT	81401 Molecular pathology procedure, Level 2 (eg, 2-10 SNPs, 1 methylated variant or 1 somatic variant [typically using nonsequencing target variant analysis], or detection of a dynamic mutation disorder/ triplet repeat) - <i>APOE</i> (apolipoprotein E) (eg, hyperlipoproteinemia type II I, cardiovascular disease, Alzheimer disease). common variants (eg, *2, *3, *4)

## 1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

### 1.3.1 알츠하이머병의 개요(대한치매학회, 2021)

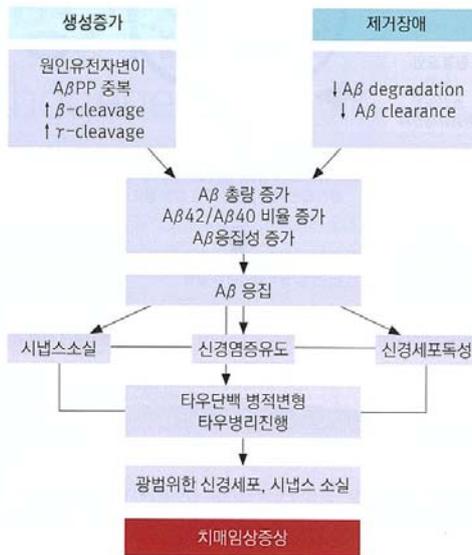
알츠하이머병은 나이가 들에 따라 발병이 급증하는 가장 흔한 퇴행성 뇌질환이자 가장 흔한 치매의 원인 질환이며 주요 발병원인은 유전과 환경 요인의 상호작용에 의해 결정된다고 알려져 있다. 알츠하이머병은 대부분 노년에서 발병하나 65세 이하에서 생기는 경우를 초로기 알츠하이머병으로 부르며, 전체 알츠하이머병의 약 10%가 속한다. 알츠하이머병 환자의 1~5%는 유전성으로 발병하며, 유전 요인으로는 원인유전자와 위험유전자 변이로 나눌 수 있다.

#### 1.3.1.1 알츠하이머병 원인유전자 변이와 발병기전

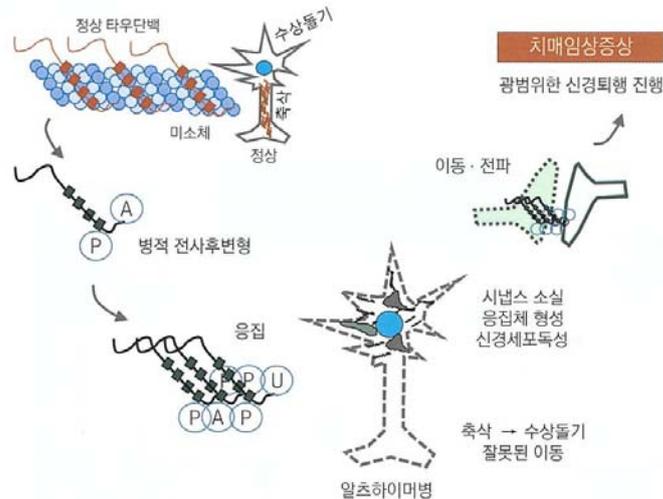
원인유전자 변이는 알츠하이머병의 발병에 대부분 필연적인 유전자로 보통염색체 우성 유전을 따르는 조기 발병 가족성 알츠하이머병이 대표적이다. 가장 강력한 알츠하이머병 발병기전으로 베타아밀로이드(beta amyloid,  $A\beta$ ) 가설로 아밀로이드 전구단백질(amyloid precursor protein)로부터  $A\beta$  생성이 전체적으로 증가하거나, 생성된  $A\beta$ 의 제거가 원활하게 이루어지지 않아 뇌에  $A\beta$  농도가 증가하여 타우병증이 유도되고, 이에 따라 시냅스 소실 및 신경세포 사멸이 유도되어 발병한다는 가설이 있다. 조기 가족성 알츠하이머병의 원인유전자로는 아밀로이드 전구단백질의 유전자인  $A\beta PP$  유전자,  $\gamma$ -cleavage의 구성단백질인 presenilin-1의 유전자  $PSEN1$  유전자, presenilin-2의 유전자  $PSEN2$  유전자가 있다.

또 다른 기전은 타우병리에 의한 것으로 일반적으로 타우단백질(tau protein)은 신경세포 내에 많은 양이 발현되는 단백질로 미세관(microtubule)에 붙어 이를 안정화시키고 축삭(axon)을 통해 물질을 원활하게 운반하여 신경세포 기능이 잘 유지되도록 한다. 타우단백질은 6개 아형 단백을 만들며 '4R 타우'와 '3R 타우' 아형의 비율이 사람의 뇌에서 1:1의 비율로 근접하게 유지되는데 이 비율이 달라지면 퇴행성 뇌질환이 발생할 수 있다. 타우단백이 병적변형으로 인해 응집되고 세포독성을 가지게 되어 전파되면서 시냅스 손상 등 신경퇴행이 일어나 알츠하이머병이 발병한다는 가설로 관련 유전자는 타우유전자( $MAPT$ ), 타우단백(2N4R 아형) 등이 있다.

$A\beta$  단백질 및 병적타우단백의 생성, 변형 및 이동 이상과 함께 병적단백 제거장애는 알츠하이머병의 중요한 발병기전이다.  $A\beta$  단백질 및 병적타우단백은 적절히 제거되어야 할 이상단백이며, 제거 방법은 신경세포 내에서 프로테아좀(proteasome)이나 리소좀(lysosome)에 의한 방법, 신경세포 밖에서는 별아교세포(astrocyte) 및 미세아교세포(microglia)의 포식작용(phagocytosis)에 의해 제거되거나 여러 단백질분해효소에 의해 제거되는 방법이 있고, 혈액뇌장벽(blood-brain barrier, BBB), 글림프계(glymphatic system)를 통해서 체순환으로 배출되는 과정이 있으며 제거 과정에 문제가 발생하는 경우 알츠하이머병이 발병할 수 있다는 기전이다.

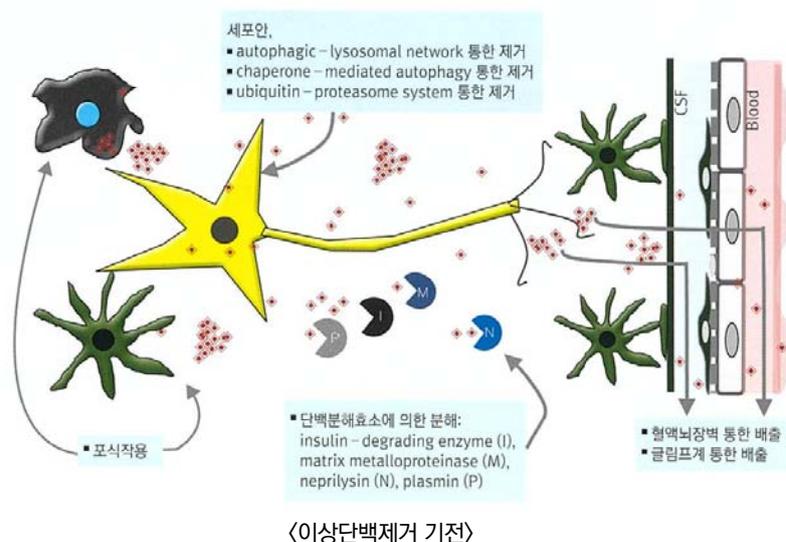


베타아밀로이드 단백질 증가와 응집으로 인하여 일련의 알츠하이머병 병리가 연달아 진행되어 치매 증상이 발생한다는 가설  
〈베타아밀로이드 가설〉



타우단백이 병적변형으로 인해 응집되고, 세포독성을 가지게 되고 전파되면서 시냅스 손상 등 신경퇴행이 일어나 알츠하이머병이 발병한다는 가설이다.

〈타우가설〉



[출처: 대한치매학회, 2021]

그림 1.1 알츠하이머병의 발병기전

### 1.3.1.2 알츠하이머병의 위험유전자

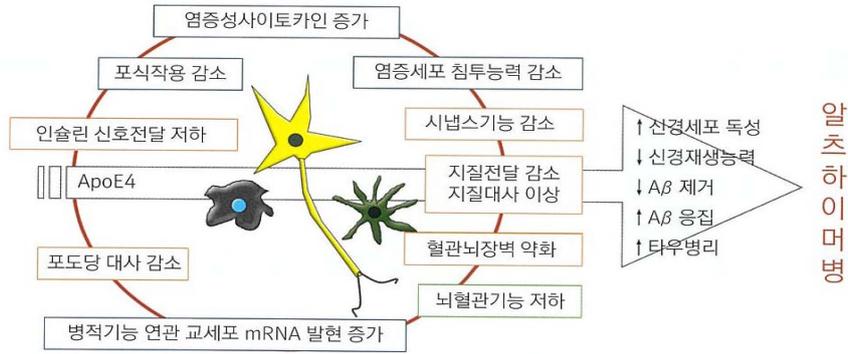
위험유전자 변이는 위험유전자 변이가 있어도 추가적으로 유전 혹은 환경 요인과 상호작용으로 알츠하이머병 발병인지, 아닌지가 결정되는 유전자로 대표적인 예로 아포지질단백질E의  $\epsilon 4$  유전자 아형(*APOE  $\epsilon 4$* )이 있다.

*APOE  $\epsilon 4$*  유전자형은 1992년 알츠하이머병 발병위험을 증가시킨다고 알려진 이후 대규모 유전자 검사인 전장유전체 연관분석(genome-wide association study, GWAS)을 통해 새로운 위험유전자 변이로 밝혀졌다. 위험유전자 변이는 크게 지질대사, 면역(염증)반응, 세포내섭취(endocytosis) 및 이상단백 제거기전 이상을 초래하는 방향으로 작용한다.

알츠하이머병의 발병기전에서 지질대사(lipid metabolism)는 아포지질단백E 기전을 비롯하여 뇌조직 대사체 분석에서 지질대사 변화가 뚜렷한 것으로 나타나 지질대사 이상이 다양한 기전을 통해 알츠하이머병의 발병에 기여할 것으로 여겨진다.

면역(염증)반응(immune response, inflammatory response)은 보호 효과와 독성 효과를 동시에 가지고 있으며, 별아교세포(astrocytes), 미세아교세포(microglia)의 이상증식 등이 알츠하이머병 뇌에서 흔히 나타난다. *TREME2* 유전자 변이는 알츠하이머병 환자에서 드물게 발견되지만, *APOE  $\epsilon 4$* 를 제외한 다른 위험유전자 변이에 비해서 현저히 높게 나타나는 유전자로 알려져 있다.

또한, BIN1, PICALM, SORL1 단백질의 생물학적 기능은 세포막 이동 역할로 단백질이나 큰 크기 물질이 세포안-밖 사이를 이동할 수 있게 도와주며, 유전자변이로 인해 막트래피킹(membrane trafficking) 과정에서 *A $\beta$*  제거 감소, *A $\beta$*  세포내 농도 증가를 유도하는 등의 기전으로 알츠하이머병을 높이는 것으로 알려져 있다.



[출처: 대한치매학회, 2021]

그림 1.2 ApoE4아형이 알츠하이머병 발병에 기여하는 기전

### 1.3.2 알츠하이머병의 역학

전 세계 치매 유병자 수는 2019년 5천7백만 명에서 2050년 1억 5천2백만 명으로 추정하고 있으며 치매 유병률은 남성보다는 여성에서 높고, 85세가 될 때까지 연령이 5세 증가할 때마다 치매 유병률이 2배씩 증가할 것으로 추정하고 있다(GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators, 2022). 2023년 미국 인구센서스 자료를 근거로 알츠하이머형 치매의 유병률은 65세 이상에서 9명 중 1명(10.8%)으로 연령별로는 65~74세 유병률이 5%, 75~84세 13.1%, 85세 이상 33.3%로 연령에 따라 증가하며, 현재 이용가능한 2011년 미국 인구자료에서 알츠하이머형 치매의 평균 발생률은 65~74세 0.4% (1,000명 당 4명), 75~84세 3.2%, 85세 이상 7.6%이었다(2023 the Alzheimer's Association, 2023). 우리나라의 Nationwide Survey on Dementia Epidemiology of Korea (NaSDEK) 자료를 통해 65세 이상 치매 유병률은 2016년 9.95%, 알츠하이머형 치매는 7.07%이었고, 2050년 추정 유병률은 16.09%로 보고 있다(Shin, 2022). 대부분 알츠하이머형 치매는 65세 이후 발병하여 '후기 발병(late-onset) 알츠하이머병'이라고 불리며, 다른 일반적인 만성질환과 마찬가지로 하나의 원인이 아닌 다양한 위험요인에 의해 발생한다고 본다. 주요 위험요인은 노화, 유전적 요인 및 가족력이며, 이 외에도 인지감소와 치매 위험을 낮추는데 기여하는 수정가능한 위험인자로 심혈관 질환 유무와 흡연, 신체활동, 식이 등과 같은 건강행동, 교육 및 사회적 활동 상태 등이 알려져 있다(2023 the Alzheimer's Association, 2023).

### 1.3.3 알츠하이머병의 진단(대한치매학회, 2021)

알츠하이머병을 임상적으로 진단하기 위해 기억장애를 포함한 여러 영역의 인지장애를 병력청취와 신경인지기능검사로 확인하고 이로 인한 일상생활 장애를 확인해야 한다. 여러가지 알츠하이머병 진단기준이 개발되어 왔는데, 임상에서 가장 널리 사용되는 진단기준으로는 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition (DSM-IV), National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)이 있다. DSM-V 진단기준은 DSM-IV에 비해 많은 변화를 보였는데 치매라는 용어 대신 인지저하 정도에 따라 주요 신경인지장애와 경도 신경인지장애로 인지장애를 분류하며,

알츠하이머병에 의한 주요 또는 경도 신경인지장애 진단기준은 추정(probable) 및 가능(possible) 알츠하이머병으로 나누고 있다.

표 1.8 알츠하이머병으로 인한 주요 및 경도 신경인지장애 DSM-V 진단기준

알츠하이머병으로 인한 주요 또는 경도 신경인지장애
<p>A. 주요 또는 경도 신경인지장애의 기준을 충족한다.</p> <p>B. 한 개 이상의 인지 영역에서 손상이 서서히 시작하고 점진적으로 진행된다. (주요 신경인지장애에서는 적어도 2개 영역에서 손상이 있어야 한다.)</p> <p>C. 진단기준이 다음과 같이 추정 또는 가능 알츠하이머병 둘 중 하나를 충족한다.</p> <p>주요 신경인지장애에서:</p> <p>추정(probable) 알츠하이머병은 다음 둘 중 어느 하나라도 있는 경우에 진단한다. 그렇지 않으면 가능(possible) 알츠하이머병으로 진단한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 가족력이나 유전자 검사에서 알츠하이머병의 원인이 되는 유전적 돌연변이의 증거</li> <li>2. 다음 3개가 모두 존재함:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 기억과 학습 그리고 적어도 한 개의 다른 인지 영역에서 저하의 명백한 증거(자세한 과거력이나 연속적 신경심리 검사에 근거하여)</li> <li>b. 인지기능이 장기간 안정기 없이 꾸준히 진행하고, 점진적으로 저하</li> <li>c. 혼합성 병인의 증거가 없음(즉, 인지저하의 원인이 될 만한 다른 신경퇴행성, 뇌혈관질환 또는 다른 신경학적 정신, 전신질환이나 상태가 없음)</li> </ol> </li> </ol> <p>경도 신경인지장애에서:</p> <p>추정(probable) 알츠하이머병은 유전자 검사나 가족력에서 알츠하이머병의 원인이 되는 유전적 돌연변이의 증거가 있다면 진단한다.</p> <p>가능(possible) 알츠하이머병은 유전자 검사 또는 가족력에서 알츠하이머병의 원인이 되는 유전적 돌연변이의 증거가 없고, 다음의 3개가 모두 존재한다면 진단한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 기억 및 학습 저하의 명백한 증거</li> <li>2. 인지기능이 장기간 안정기 없이 꾸준히 진행하고, 점진적으로 저하</li> <li>3. 혼합성 병인의 증거가 없음(즉, 인지저하의 원인이 될 만한 다른 신경퇴행성, 뇌혈관질환 또는 다른 신경학적 정신, 전신질환이나 상태가 없음)</li> </ol> <p>D. 장애는 뇌혈관질환, 다른 신경퇴행성 질환, 물질의 효과, 또는 다른 정신, 신경학적, 전신질환으로 더 잘 설명되지 않는다.</p>
<p>출처: 대한치매학회, 2021</p> <p>DSM-V, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder fifth edition</p>

표 1.9 알츠하이머병의 NINCDS-ADRDA 진단기준

<p><b>Probable AD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 정신상태검사와 신경학적 진찰에 의해 치매로 진단된 경우</li> <li>• 신경심리검사에 의해 치매로 확인된 경우</li> <li>• 두 가지 이상의 인지기능영역에서 장애가 있는 경우</li> <li>• 기억을 비롯한 인지기능장애가 점진적으로 진행된 경우</li> <li>• 의식장애가 동반되지 않는 경우</li> <li>• 발병 연령이 40-49세인 경우</li> <li>• 기억과 인지기능장애가 전신질환이나 기타 뇌질환으로 설명할 수 없는 경우</li> </ul>
<p><b>Possible AD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 비전형적인 발생, 임상발현, 임상경과를 보이는 치매로 다른 원인이 없는 경우</li> <li>• 치매를 유발할 수 있는 전신질환이나 다른 뇌병태가 있으나 환자의 치매 원인으로 고려되지 않을 경우</li> <li>• 다른 원인 없이 한 개의 인지기능영역이 점진적으로 악화될 때</li> </ul>
<p><b>Definite AD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probable AD</li> <li>• 알츠하이머병의 조직병리학적 소견 확인</li> </ul>
<p><b>Unlikely AD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 갑자기 발생한 경우</li> <li>• 국소신경학적 증상이 있는 경우(반신마비, 감각장애, 시야장애, 초기에 나타나는 균형장애)</li> <li>• 발병 초기에 발작 또는 보행장애가 있는 경우</li> </ul>
<p>출처: 대한치매학회, 2021</p> <p>NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer disease and Related Disorders Association; AD, Alzheimer disease</p>

알츠하이머병의 진단과정은 병력 청취를 비롯하여 신경학적 진찰로 정신상태 검사와 신체/신경학적 진찰을 포함한다. 가장 많이 사용되는 인지검사로 간이정신상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE)가 있다. 진단의학적검사의 일차목적은 신경학적 진찰과 마찬가지로 치매를 유발할 수 있는 다른 원인을 배제하는 것으로 일반혈액검사, 생화학 검사, 갑상선 기능검사, 혈청 비타민 B12 농도, 자기공명영상법, 컴퓨터단층촬영 등은 모든 환자에게 시행하도록 권장하고 있다.

최근 알츠하이머병의 진단기준에 있어 DSM이나 NINCDS-ADRDA와 같은 임상진단기준은 알츠하이머병 조기 진단 및 치료를 목적으로 사용하기에 민감도가 떨어지는 문제가 있는데, International Working Group (IWG)에서는 알츠하이머병의 특징적인 임상경과, 뇌영상, 뇌척수액과 같은 생물표지자를 포함한 진단기준을 제시하여 연구목적으로 이용하고 있다. 생물표지자의 중요성이 계속 강조되면서 미국 국립노화연구소(National Institute of Aging, NIA)와 알츠하이머협회(Alzheimer Association, AA)가 공동으로 2011년 NIA-AA 알츠하이머병 진단기준을 발표하였으며 임상증상 전 알츠하이머병, 알츠하이머병에 의한 경도인지장애, 알츠하이머형 치매로 구분하여 각각에 대한 진단 가이드라인을 제시하였고, 생물표지자로 베타아밀로이드 축적과 신경퇴행의 두 가지 범주로 구분하여 연구목적 활용을 권고하고 있다.

표 1.10 알츠하이머병의 IWG-1 진단기준

<b>알츠하이머병의 추정 진단기준: A를 만족하고 부가적인 특징 B, C, D, E 중 하나 이상 있을 때</b>
<b>핵심 진단기준</b>
A. 초기에 의미있는 삽화기억상실이 아래와 같은 특징을 동반 1. 환자나 정보 제공자의 판단에 의거하여 6개월 이상 점진적으로 감퇴하는 기억력 장애가 있음 2. 객관적인 검사를 통해 삽화기억상실 동반: 화상결핍이 신원인자나 효과적인 부호화 후에도 개선되거나 정상화되지 않음
<b>부가적인 특징</b>
B. 내측두엽 위축 해마, 내후각피질, 편도의 용적 감소: 뇌 자기공명영상을 이용하여 관심영역 용적측정술을 적용한 정량적 방법 또는 시각척도를 이용한 정성적인 방법 C. 비정상적인 뇌척수액 생체지표 베타아밀로이드( $A\beta_{1-42}$ ) 감소 및 총타우 또는 인산화타우단백 증가, 또는 세 가지 특징이 모두 동반. 향후 확증된 생물 표지자를 이용하여 진단 D. 양전자방출단층촬영을 이용한 기능신경영상검사에서 특징적 소견 양측 측두두정엽에 포도당 대사 저하 피츠버스화합물 또는 FDDNP와 같은 리간드를 이용한 검사에서 특징적인 소견 E. 가족 내에 보통염색체우성 유전변이(autosomal mutation) 확인

출처: 대한치매학회, 2021  
 IWG, International Working Group

표 1.11 알츠하이머병의 IWG-2 진단기준 일부 발췌

<b>전형적 알츠하이머병 진단기준(항상 A+B)</b>
A. 특정 임상 표현형 (중략) B. 알츠하이머병리에 대한 생체내 증거(다음 중 하나) - $A\beta_{1-42}$ 감소 및 총타우 또는 인산화 타우 증가 - 아밀로이드PET에서 방사성동위원소 섭취 증가 - 보통염색체우성유전 알츠하이머병 관련 유전자( <i>PSEN1</i> , <i>PSEN2</i> , <i>APP</i> ) 돌연변이

**비전형 알츠하이머병 진단기준(항상 A+B)**

- A. 특정 임상 표현형(다음 중 한 가지)  
(중략)
- B. 알츠하이머병리에 대한 생체내 증거(다음 중 하나)
  - $A\beta_{1-42}$  감소 및 총타우 또는 인산화 타우 증가
  - 아밀로이드PET에서 방사성동위원소 섭취 증가
  - 보통염색체우성유전 알츠하이머병 관련 유전자(*PSEN1*, *PSEN2*, *APP*) 돌연변이

**임상전단계 알츠하이머병 진단기준**

알츠하이머병 위험이 있는 무증상 환자(A+B)

- A. 특정 임상 표현형은 없음(두 가지 모두 필요)
  - 해마 유형 건망형증후군이 없음
  - 비전형알츠하이머병의 어떠한 임상표현형도 아닐 것
- B. 알츠하이머병리에 대한 생체내 증거(다음 중 하나)
  - $A\beta_{1-42}$  감소 및 총타우 또는 인산화 타우 증가
  - 아밀로이드PET에서 방사성동위원소 섭취 증가

알츠하이머병 위험이 있는 증상전단계 환자(A+B)

- A. 특정 임상 표현형은 없음(두 가지 모두 필요)
  - 해마 유형 건망형증후군이 없음
  - 비전형알츠하이머병의 어떠한 임상표현형도 아닐 것
- B. 보통염색체우성유전 알츠하이머병 관련 유전자(*PSEN1*, *PSEN2*, *APP*)의 입증된 돌연변이 소견 혹은 21번 염색체 세염색체 소견(다운증후군)

출처: 대한치매학회, 2021  
IWG, International Working Group; PET, Positron Emission Tomography

표 1.12 알츠하이머병의 NIA-AA 진단기준 일부 발췌

**추정알츠하이머치매: 핵심 임상기준**

- A. 환자가 다음 기준에 해당할 때 추정알츠하이머치매로 진단한다.  
(중략)
- B. 보다 확실한 추정알츠하이머 치매
  1. 인지 감퇴의 증거를 동반한 추정알츠하이머치매  
추정알츠하이머치매의 핵심 임상기준을 만족하는 환자 중에서, 인지 감퇴의 증거가 확인될 경우, 현재 상태가 활동성이고 진행되는 양상의 병리 과정에 의할 가능성을 높임. 그러나 이것이 꼭 알츠하이머 병리에 특징적인 양상이라는 의미는 아님. 인지 감퇴의 증거는 정보제공자로부터 얻은 병력 및 공식적인 신경심리검사나 표준화된 인지상태평가로부터 점진적인 인지기능저하가 확인되었다는 의미임
  2. 알츠하이머병 원인 유전자돌연변이를 동반한 추정알츠하이머치매  
추정알츠하이머치매의 핵심 임상기준을 만족하는 환자 중에서, 알츠하이머병의 원인 유전자 돌연변이(*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*)가 확인된 경우에는 현 상태가 알츠하이머병 병리에 의할 가능성이 높아짐을 시사함. 그러나 아포지질단백질  $\epsilon 4$  대립유전자의 존재만으로는 이 범주에 해당되지 않음

**알츠하이머병 병태생리 과정에 대한 증거를 동반한 추정알츠하이머치매**

- A. 주요 알츠하이머병 생물표지자는 다음 두가지 범주로 분류된다.
  1. 베타아밀로이드단백질 침착에 대한 생물표지자
    - 낮은 뇌척수액  $A\beta_{42}$ , 아밀로이드PET영상 양성
  2. 신경세포 퇴행 혹은 손상에 대한 생물표지자
    - 뇌척수액의 높은 총타우 및 인산화타우 수치, FDG-PET에서 측두전두엽 대사 저하, MRI영상에서 내측, 기저, 외측 측두엽 및 내측 두정엽의 불균형적 위축(비록 총타우에 비해 인산화타우가 알츠하이머병에 좀 더 특이적인 지표이기는 하나, 이 연구에서는 총타우와 인산화타우의 가치를 동등하게 여기는 것으로 한다)

출처: 대한치매학회, 2021  
NIA-AA, National Institute of Aging-Alzheimer Association, FDG-PET, fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography; MRI, magnetic resonance imaging

### 1.3.4 국내 이용현황

국내 알츠하이머병에서의 치매(F00) 및 알츠하이머병(G30) 환자 현황은 2022년 기준 약 65만명, 요양급여 비용 총액은 약 1.9조원이었다.

표 1.13 알츠하이머병에서의 치매(F00) 및 알츠하이머병(G30) 국내 환자 현황

	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년
<b>알츠하이머병에서의 치매(F00, G30.-+)</b>					
환자수(명)	441,456	495,117	522,502	559,244	589,201
청구건수(건)	2,824,326	3,188,239	3,411,144	3,632,228	3,807,810
요양급여비용총액(천원)	1,630,353,881	1,737,515,289	1,915,795,961	1,938,157,130	1,881,967,458
<b>알츠하이머병(G30)</b>					
환자수(명)	48,929	54,275	57,106	62,216	63,619
청구건수(건)	201,916	226,288	238,869	258,904	265,955
요양급여비용총액(천원)	50,225,558	61,276,887	70,720,221	79,658,675	80,280,808

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템

아포지단백E 유전자 검사현황은 각 항목별로 증가 추세이며, 알츠하이머병 환자(F00, G30)에서 APOE 유전자 검사 행위에 대한 사용량을 파악하고자 국민보험공단 통계관리부에 자료를 요청하여 확인하였다. 각 유전자 검사의 세부코드를 활용하여 아포지단백E 유전자 검사의 현황을 확인한 결과, 유전성 유전자 검사 중 APOE 기본표적증폭 검사는 2022년 약 7,300건으로 진료금액은 약 5억 2천6백만원이었다.

표 1.14 알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 유전자 검사

	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년
<b>유전성 유전자 검사-기본표적증폭(C580001)</b>					
환자수(명)	3,627	4,121	5,058	6,655	7,299
총사용량(건)	3,634	4,129	5,071	6,678	7,315
진료금액(천원)	270,661	296,303	348,154	468,161	526,549
<b>유전성 유전자 검사-중합효소연쇄반응-확장-교잡반응(C580101)</b>					
환자수(명)	1,987	2,382	2,815	3,766	4,406
총사용량(건)	1,989	2,386	2,818	3,772	4,419
진료금액(천원)	154,804	177,562	198,749	269,353	319,325
<b>유전성 유전자 검사-중합효소연쇄반응-확장-절편분석-제한효소절편길이다형(C580201)</b>					
환자수(명)	446	581	434	572	531
총사용량(건)	447	581	435	572	531
진료금액(천원)	20,432	27,576	21,383	28,546	26,823
<b>유전성 유전자 검사-염기서열분석-염기서열반응 10회 이하(C580601)</b>					
환자수(명)	57	119	53	20	1
총사용량(건)	57	119	53	20	1
진료금액(천원)	10,868	21,388	9,967	3,840	197

출처: 국민보험공단 통계관리부 제공(통계관리부-1669, 2023.7.14)

아포지단백E 유전자 검사의 요양기관 증별 분포를 살펴보면, 2022년 기준 유전자 검사 이용량은 상급종합 병원 및 종합병원의 비율이 약 76%~100%를 차지하였다.

표 1.15 알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 유전자 검사-요양기관종별

요양기관	2018년			2019년			2020년			2021년			2022년		
	환자수	총사용량	(%)*	환자수	총사용량	(%)*									
<b>유전성 유전자 검사-기본표적증폭(C580001)</b>															
상급종합병원	1,222	1,224	(33.7)	1,273	1,275	(30.9)	1,321	1,321	(26.1)	1,772	1,772	(26.6)	1,644	1,646	(22.5)
종합병원	1,952	1,954	(53.8)	2,107	2,110	(51.1)	2,768	2,773	(54.7)	3,598	3,605	(54.0)	3,960	3,968	(54.3)
병원급	372	372	(10.3)	537	537	(13.0)	700	702	(13.8)	869	877	(13.0)	1,044	1,046	(14.3)
의원급	81	84	(2.2)	207	207	(5.0)	274	275	(5.4)	423	423	(6.3)	647	647	(8.9)
보건기관 등	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	(0.0)	8	8	(0.1)
<b>유전성 유전자 검사-중합효소연쇄반응-확장-교잡반응(C580101)</b>															
상급종합병원	1,547	1,549	(77.9)	1,768	1,770	(74.2)	1,720	1,721	(61.1)	1,959	1,961	(52.0)	1,775	1,778	(40.3)
종합병원	389	389	(19.6)	481	481	(20.2)	935	935	(33.2)	1,455	1,455	(38.6)	1,897	1,904	(43.0)
병원급	37	37	(1.9)	82	83	(3.4)	48	48	(1.7)	228	229	(6.0)	372	372	(8.4)
의원급	14	14	(0.7)	52	52	(2.2)	114	114	(4.0)	127	127	(3.4)	365	365	(8.3)
<b>유전성 유전자 검사-중합효소연쇄반응-확장-절편분석-제한효소절편길이다형(C580201)</b>															
상급종합병원	72	73	(16.1)	60	60	(10.3)	63	63	(14.5)	91	91	(15.9)	55	55	(10.4)
종합병원	373	373	(83.6)	518	518	(89.2)	369	369	(85.0)	480	480	(83.9)	474	474	(89.3)
병원급	1	1	(0.2)	3	3	(0.5)	2	3	(0.5)	1	1	(0.2)	2	2	(0.4)
<b>유전성 유전자 검사-염기서열분석-염기서열반응 10회 이하(C580601)</b>															
상급종합병원	51	51	(89.5)	29	29	(24.4)	7	7	(13.2)	-	-	-	-	-	-
종합병원	6	6	(10.5)	90	90	(75.6)	45	45	(84.9)	20	20	(100.0)	1	1	(100.0)
병원급	-	-	-	-	-	-	1	1	(1.9)	-	-	-	-	-	-

출처: 국민보험공단 통계관리부 제공(통계관리부-1669, 2023.7.14.)

\*환자수 기준으로 백분율을 산출함

### 1.3.5 현존하는 의료기술

현재 알츠하이머형 치매 진단을 위해 조기 발병 알츠하이머병 관련 유전자(*PSEN1*, *PSEN2*, *AβPP*) 검사는 확인되지 않았다.

## 1.4 국내외 임상진료지침

국내에는 2021년 치매 임상진료지침(진단 및 평가) 개정안이 발표되었다. 국외 임상진료지침은 2018년 영국과 2015년 미국에서 발표되었다.

2018년 영국 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 가이드라인(NICE guideline, 2018)에서는 치매(알츠하이머병 포함) 진단 및 관리를 위해 지침을 제공하고 있다. 치매 초기 평가시 병력, 가족력 등을 평가 후 여전히 치매가 의심되면 신체검사, 소변 및 혈액검사, 인지검사 등을 실시하며, 적절한 신경학적 검사 및 인지검사 후 치매 하위유형을 가능한 진단하고 알츠하이머병이 의심되는 경우 언어삽화 기억검사 등을 실시하도록 권고하고 있다. 알츠하이머병의 신경심리학적 검사로는 NIA 진단기준을 적용하며, 추가 검사로 fluorodeoxyglucose (FDG)-양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Tomography, PET), 단일광자 단층촬영(single photon emission computed tomography, SPECT)을 고려할 수 있고, 뇌척수액 검사로 총타우, 인산화 타우-181, 베타아밀로이드 1-42 검사 등을 실시하며 이러한 검사 후에도 진단이 어려운 경우 다른 검사를 수행하도록 권고하였다. 또한, 알츠하이머병 진단을 위해 *APOE* 유전자형이나 뇌파검사(electroencephalography)를 사용하지 않아야 한다고 제시하였다.

2015년 미국 임상유전학 제노믹스 학회(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)는 미국내과학회(American Board of Internal Medicine, ABIM)의 ‘Choosing wisely’ 캠페인(ACMG 홈페이지)으로 유전자 검사와 관련하여 환자와 의사에게 5가지를 권고하였으며, 그 중 알츠하이머병의 예측 검사로 *APOE* 유전자 검사를 사용하지 말 것을 제시하였다(Do not order *APOE* genetic testing as a predictive test for Alzheimer disease). *APOE* 유전자형은 알츠하이머병의 위험을 예측하는데 임상적 효용성이 제한적이고 예측 가치가 낮으며, 감수성(susceptibility) 유전자이기 때문에  $\epsilon 4$  대립유전자가 없어도 가족 내 알츠하이머병이 있으면 알츠하이머병 발병위험이 2~4배 증가할 수 있기 때문에 예측검사로 보기 어렵다고 제시하였다(Goldman 등, 2011). 또한, 검사의 민감도와 특이도가 낮고(Mayeux 등, 1998), *APOE*와의 관련성이 성별과 인종에 따라 다르며(Farrer 등, 1997),  $\epsilon 4$  대립유전자와 관련한 위험비는 연구마다 다르게 제시되면서 오즈비(odds ratio, OR)로 산출되기 때문에 유전자 검사의 의미를 해석하기에는 제한적이라고 보았다. 2011년 ACMG 가이드라인에서는 *APOE* 유전자 검사결과를 제공하는 것은 단기의 심리적 위험인식에 영향을 끼치지 않으나, 장기적으로 건강보조식품의 섭취 등 건강행동에 영향을 주어 근거가 불확실한 정보에 취약해질 수 있으므로 전문지식을 가진 사람과 유전자 상담을 할 수 있는 상황에서 유전자 검사가 이루어져야 한다고 권고하였다(Goldman 등, 2011).

2023년 미국 알츠하이머 협회(Alzheimer’s association)에서는 *APOE*  $\epsilon 4$ 는 후기 알츠하이머 발병 위험인자로 다양한 연구에서 관련성을 제시하고 있으나, 인종 및 가족력 등에 따라 일관되지 않으며 지리적 배경 및 유전적 메커니즘에 대한 더 많은 연구가 필요하다고 하였다(2023 the Alzheimer’s Association, 2023).

2021년 국내 치매 임상진료지침(진단 및 평가) 개정안(이진산 등, 2022)에서는 2010년 발표된 치매 임상진료지침을 검토한 후, 세계적으로 치매의 진단 및 평가와 관련된 연구가 급격히 변화하고 있는 추세에 맞추어 기존 지침에서 포함하지 않은 핵심질문을 통해 권고문을 제시하고 있다. 아포지단백 유전자 검사를 포함하여 다양한 검사에 대한 권고문 및 근거수준은 <표 1.16>과 같았다.

또한, 국내에서도 ‘Choosing wisely’ 캠페인의 일환으로 연구가 수행되었으며 연령, 가족력, 한국형 간이정신상태 검사(MMSE)에서 낮은 점수를 받은 경우에 따라 *APOE* 유전자 검사의 임상적 효용성을 검토한 결과, *APOE*  $\epsilon 4$  대립유전자의 진단적 가치는 각각의 경우에 따라 불충분하였으나, 선별검사에서 낮은 점수를 받거나 가족력이 있는 경우에는 진단적 성능이 증가하기 때문에 이러한 대상에서 고려할 수 있는 검사로 보았다(Yang 등, 2020).

표 1.16 국내 치매 임상진료지침 권고문

권고문	근거수준	권고등급
신경인지장애를 호소하는 환자에서 임상치매평가척도(Clinical Dementia Rating, CDR)를 시행하는 것은 정상 및 경도인지장애로부터 치매를 구분하여 진단하는데 유용하다. 치매 진단에서 CDR을 시행하는 것을 권고한다.	중등도	강하게
신경인지장애를 호소하는 환자에서 간이인지기능검사(Mini-Mental State Examination, MMSE)를 시행하는 것은 치매의 선별, 인지기능평가를 위해 권고한다. 치매 진단에서 전반적인 인지기능이 치매 수준임을 확인하기 위해 MMSE를 고려할 수 있다.	선별: 높음 진단: 높음	선별: 강하게 진단: 약하게
노인 주관적 인지저하는 1년 또는 2년마다 주기적인 추적관찰을 통해 임상적인 진행 여부를 확인할 것을 권고한다.	중등도	강하게
경도인지장애, 치매환자에서 치매의 감별진단을 위한 신경학적 진찰을 권고한다.	중등도	강하게
경도인지장애, 치매환자에서 뇌척수액의 베타아밀로이드, 총 타우 및 인산화된 타우 검사는 알츠하이머병 진단의 정확도를 높일 수 있다. 알츠하이머병 감별진단을 위해 본 검사들을 고려할 수 있다.	높음	약하게
경도인지장애, 치매 환자에서 <i>APOE</i> 유전자 검사는 알츠하이머병에 의한 치매 진단 및 예후 평가에 도움을 줄 수 있으므로 고려할 수 있다.	중등도	약하게
경도인지장애, 치매환자에서 뇌 MRI 검사는 다른 원인질환의 배제 외에도 내측 측두엽 위축 정도를 평가하여 알츠하이머병 진단의 민감도와 정확도를 높일 수 있기 때문에 권고한다.	중등도	강하게
경도인지장애, 치매환자에서 아밀로이드 양전자방출단층촬영 결과는 알츠하이머병 진단 정확도를 높일 수 있다. 알츠하이머병 진단에서 검사를 고려할 수 있다.	높음	약하게

출처: 이진산 등, 2020

## 1.5 체계적 문헌고찰 현황

현재까지 출판된 체계적 문헌고찰 문헌을 찾기 위하여 PubMed 및 구글에서 관련 문헌을 수기 검색하였다. 아포지단백E 유전자 검사와 관련 체계적 문헌고찰문헌 중 2편의 연구(Chen 등, 2022; Liu 등, 2014)는 중국 인구를 대상으로 알츠하이머병 환자에서 *APOE*  $\epsilon 4$  대립유전자의 빈도는 건강대조군에 비해 더 높은 비율로 보유하고 있으며, *APOE*  $\epsilon 3$  대립유전자는 건강대조군보다 낮게 나타나 알츠하이머병에 대한 보호 효과가 있다고 보고하였다. Li 등(2022)과 Fei 등(2013) 연구에서는 경도인지장애 환자에서 치매 위험의 예측인자로 *APOE*  $\epsilon 4$  대립유전자는 연관성이 있으며, 인종에 따른 이질성이 있다고 보고하였다.

Emrani 등(2020)은 알츠하이머 치매 환자를 대상으로 *APOE ε4* 보유군과 비보유군을 보고한 문헌에 대해 질적 검토한 결과, 인지 저하, 신경심리학적 결과, 뇌위축, 베타아밀로이드 병리, 타우 병리에 대한 병리학적 및 인지적 이질성이 *APOE* 유전자형과 관련이 있음을 보고하였다.

표 1.17 체계적 문헌고찰 요약

Systematic study 및 Meta analysis study 연구(6편)				
저자 (연도)	국가	제목	선택문헌 (검색일)	결론
<b>아포지단백E 유전자 검사</b>				
Chen (2022)	중국	Protective effect of apolipoprotein E epsilon 3 on sporadic Alzheimer's disease in the Chinese population: a meta-analysis	환자대조군 116개 (2021년 4월 30일)	중국 인구를 대상으로 알츠하이머형 치매 환자에서 <i>APOE ε4</i> 대립형질의 빈도는 건강한 대조군보다 높았고, <i>APOE ε3</i> 및 <i>ε2</i> 의 빈도는 건강한 대조군보다 낮게 나타났으며 특히, <i>APOE ε3</i> 대립유전자는 알츠하이머병에 대한 보호효과가 있었음 (언어: 중국어 96, 영어 20)
Li (2022)	중국	Prospective biomarkers of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis	84개 연구 (40개년 18개) (2021년 10월)	경도인지장애 환자에서 치매 진행 위험을 예측하기 위해 <i>APOE ε4</i> 대립유전자는 관련이 있었음
Liu (2014)	중국	Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease in Chinese population: a meta-analysis	환자대조군 20개 (2013년 11월)	중국 인구를 대상으로 알츠하이머형 치매 환자에서 유전자형 <i>APOE ε4/ε4</i> 및 <i>ε4/ε3</i> 대립형질은 건강 대조군보다 높았고, <i>APOE ε3</i> 의 빈도는 건강한 대조군보다 낮게 나타났음
Fei (2013)	중국	Apolipoprotein <i>ε4</i> -Allele as a Significant Risk Factor for Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's disease: a Meta-analysis of Prospective Studies	전향적연구 8개 (2010년 1월)	경도인지장애 환자에서 치매 진행 위험을 예측하기 위해 <i>APOE ε4</i> 대립유전자는 관련이 있었고, 인종에 따른 이질성이 있었음
<b>아포지단백E 유전자 검사+아포지단백E 검사</b>				
Emrani (2020)	미국	<i>APOE4</i> is associated with cognitive and pathological heterogeneity in patients with Alzheimer's disease: a systematic review	Non-RCT 55개 (2020년 6월 1일)	알츠하이머형 치매 환자 간에 <i>APOE ε4</i> 보유군과 비보유군을 보고한 문헌을 대상으로 질적 검토한 결과, 인지저하, 신경심리학적 결과, 뇌위축, 베타아밀로이드 병리, 타우병리에 대한 병리학적 및 인지적 이질성은 <i>APOE</i> 유전자형과 관련있었음

PubMed 및 구글 수기검색 결과, 검색일. 2023.5.16.

## 2. 평가목적

알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 유전자 검사의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거 평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

### 1. 체계적 문헌고찰

#### 1.1 개요

알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 유전자 검사의 안전성 및 효과성을 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 체계적 문헌고찰의 핵심질문 및 방법은 평가목적에 고려하여 “아포지단백E 유전자 검사에 대한 안전성 및 효과성 평가 통합소위원회(소위원회)”의 논의를 거쳐 확정하였다.

#### 1.2 핵심질문

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

- 아포지단백E 유전자 검사는 인지장애가 있거나 알츠하이머병 의심 환자에서 알츠하이머병 진단보조 및 예후검사로 안전하고 효과적인가?

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	인지장애 및 알츠하이머병 의심 환자
Intervention (중재검사)	아포지단백E 유전자 검사
Comparators (비교검사)	없음
Reference Standard (참고표준검사)	임상 판단
Outcomes (결과변수)	안전성 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사로 인한 부작용</li> <li>- 검사결과로 인한 잠재적 위험: 심리적 위험도</li> </ul>
	효과성 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 진단 측면                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 진단정확도</li> <li>• 질병과의 연관성</li> </ul> </li> <li>- 예후 측면                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 질병 예후예측</li> <li>• 예측정확도</li> </ul> </li> <li>- 의료결과에 끼치는 영향: 건강행동 변화 등</li> </ul>
	경제성 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 비용 절감</li> <li>- 비용-효과</li> </ul>
Time (추적기간)	제한하지 않음
Setting (세팅)	제한하지 않음
Study designs (연구유형)	비교연구 이상
연도 제한	제한하지 않음

### 1.3 문헌검색

문헌 검색에 사용한 검색어는 PICOTS-SD를 작성 후 제1, 2차 소위원회 논의를 거쳐 확정하였다(표 2.1).

#### 1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials를 이용하여 체계적 문헌고찰시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid- Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH 용어, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	<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>
EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	<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).

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	<a href="http://www.koreamed.org/">http://www.koreamed.org/</a>
한국의학논문데이터베이스(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

출판 연도는 제한하지 않았고, 출판 언어는 영어 및 한국어를 대상으로 하였다.

### 1.4 문헌선정

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

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 인지장애 또는 알츠하이머병 의심 환자를 대상으로 한 연구</li> <li>• 아포지단백E 유전자 검사를 수행한 연구</li> <li>• 적절한 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 실험실이나 동물 실험 연구(in vitro or animal studies)</li> <li>• 원저(original article)가 아닌 연구(reviews, editorial, letter and opinion pieces etc)</li> <li>• 증례보고</li> <li>• 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우)</li> <li>• 한글 또는 영어 외 출판된 연구</li> <li>• 중복 출판된 문헌, 원문 확보 불가</li> </ul>

### 1.5 비뿔림위험 평가

진단법평가연구의 질 평가시 일차연구에 대한 개별 항목의 질을 평가하는 점검목록(checklist) 사용이 적합하며(박동아 등, 2014), 평가도구로서 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2)를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하였다. QUADAS-2는 환자선택(patient selection), 증재검사(index test), 참고표준검사(reference standard), 연구진행과 시점(flow and timing)의 4가지 주요 영역으로 구성된다. 각 영역은 비뿔림위험에 대해 평가하고, 마지막 영역을 제외한 세 가지 영역은 적용성에 대한 우려(concerns about applicability)에 대해서 평가한다. 개별 연구들의 질 평가 결과는 도표화 할 수 있으며, 방법론적 질 평가에서 나타나는 이질성의 잠재적 원인을 찾고 데이터를 분석할 수 있다. 또한 질 평가에서 종합적인 '질 평가 점수(quality scores)'를 산출하는 방식은 권고되지 않는다. QUDAS-2 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

예후연구의 비뿔림위험 평가는 연구설계, 분석방법에서 예후요인의 효과추정치에 대한 결함 정도를 평가하고자 Quality In Prognostic factor Studies (QUIPS)를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하였다(김수영 등, 2022; Grooten 등, 2019). 비뿔림위험에 대한 전반적인 평가는 6개 영역(연구대상자, 탈락, 예후요인 측정, 건강결과 측정, 다른 예후요인에 대한 보정, 통계방법과 보고)의 신호질문에 대한 응답을 바탕으로 '높음', '낮음', '중등도'로 평가한다. Agbor 등(2019)에서 제안한 방법을 토대로 각 영역 내 신호질문들의 비뿔림위험 '낮음'이 2/3 초과이면 해당 영역의 비뿔림위험은 '낮음', 1/3 초과~2/3 이하이면 '중등도', 1/3 이하이면 '높음'으로 평가하였다. QUIPS 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

### 1.6 자료추출

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

자료추출 양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정되었다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 증재검사, 안전성 결과, 효과성 결과 등이 포함되었다(부록 4).

## 1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

진단정확도 연구는 두 가지 의료결과 척도(민감도/특이도, 양성예측도/음성예측도, 양성우도비/음성우도비) 등을 동시에 보고한 경우 메타분석을 수행하나, 진단 검사의 메타분석이 불가능한 경우, 예를 들어 환자 수를 보고하지 않거나 불확실한 경우에는 문헌에서 보고한 민감도, 특이도, 곡선하면적(area under the curve, AUC) 등을 기술하고 질적 검토를 하였다.

예후연구는 다양한 추정치(오즈비 및 위험비 등)를 제시한 경우 추정치를 나누어 메타분석을 수행하였다. 또한, 다양한 보정변수를 사용한 추정치와 보정하지 않은 추정치를 제시한 경우, 다양한 보정변수를 포함한 문헌을 중심으로 메타분석을 시행하였으며 변량효과모형으로 분석하였다(김수영, 2022). 그러나 문헌 수가 적으면서 추정치가 다른 경우, 표준오차를 알 수 없는 경우, 다양한 임계점 등을 제시한 경우에는 문헌에서 보고한 추정치를 기술하고 질적 검토를 하였다.

메타분석 결과의 이질성(heterogeneity)은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 확인하고 Cochran Q 통계량( $p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과  $I^2$  통계량을 사용하여 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다.  $I^2$  통계량 50% 이상일 경우를 실제적으로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로 동 연구에서는 이를 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다(Higgins 등, 2008).

통계적 분석은 R 4.3.0을 이용하였고, 군 간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

## 2. 권고등급 결정

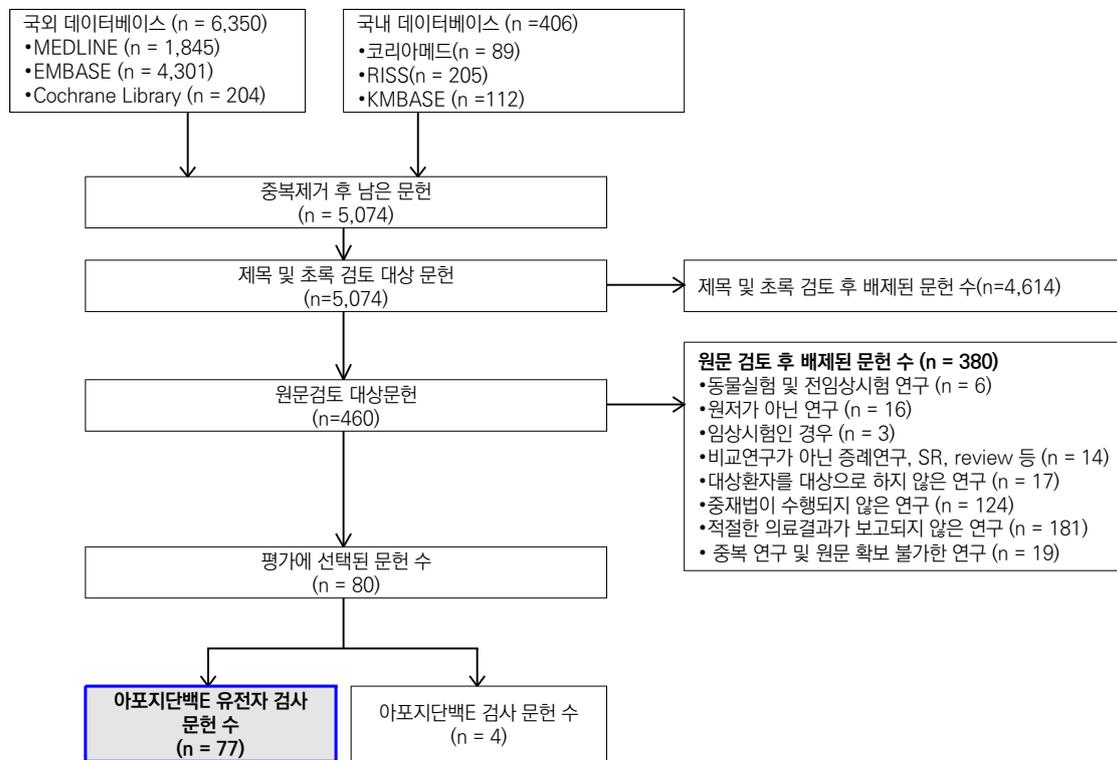
의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래와 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.5 권고 등급 체계 및 정의

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 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 6,756건이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 1,682건을 제외한 5,074건을 문헌선택과정에 사용하였다. 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관있는 460건의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 이에 대해 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 최종적으로 77편을 선정하였다(국내 9, 국외 68). 안전성 및 효과성을 보고한 문헌은 76편, 경제성을 보고한 문헌은 1편이었고, 임상적 결과지표 문헌과 경제성 문헌의 중복은 없었다. 본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 출판연도 순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 [별첨 2]에 기술하였다.



\*1편의 문헌(Doecke 등, 2012)은 유전자 검사결과와 혈청검사 모두 제시

그림 3.1 문헌선정흐름도

## 2. 안전성 및 효과성

### 2.1 선택문헌 특성

최종 선택문헌은 안전성 지표 중 유전자 검사결과 공개에 따른 잠재적 위험을 보고한 무작위배정 임상시험연구(Randomized Controlled Trial, RCT) 및 해당 시험의 2차 연구가 11편, 효과성 지표인 의료결과에 끼치는 영향으로 건강행동 변화 등을 보고한 문헌은 2편의 중복연구를 포함한 8편이었다. 이 중 REVEAL 연구(The Risk Evaluation and Education for Alzheimer's disease)는 다기관(multi-site) 무작위배정 임상시험연구로 임상시험, 신경학, 유전학, 유전상담 분야 등의 전문가를 포함한 다학제팀으로 구성되어 세 개의 연구기관이 참여하였고, 유전상담사가 유전자 검사에 대한 교육을 하여 APOE 유전자 검사 후 유전자 검사결과를 공개한 군과 그렇지 않은 군으로 무작위배정을 수행한 연구이다. REVEAL 연구의 결과를 보고한 문헌은 7편, 해당 RCT의 하위그룹 대상자 및 다른 중재연구와 비교한 연구 등 2차 연구 형태가 5편이었으며 출판된 RCT의 연구결과 및 추적관찰시점은 연구마다 상이하게 보고하였다.

진단 및 예후예측을 보고한 문헌 59편 중 코호트 연구 16편, 코호트 단면연구 12편, 환자-대조군 연구 31편이었다. 교신저자의 국가를 기준으로 연구수행 국가를 살펴보면, 유럽(영국, 스웨덴, 독일 등) 24편, 국내 9편이었다.

출판연도는 유전자 검사결과에 따른 잠재적 위험 및 의료결과에 끼치는 영향을 보고한 문헌은 2005년부터, 유전자 검사와 질병과의 연관성 및 예후예측 문헌은 1998년부터 포함되었다.

문헌들의 대상자 수는 약 30~19,000명 범위였고, 아포지단백E 유전자 검사방법은 중합효소 연쇄반응(PCR) 및 제한효소절편길이다형성(RFLP) 방법은 42편, 염기서열분석법 11편, 전장유전체 연관분석법(GWAS) 3편이었다.

검사수행에 따른 부작용을 보고한 문헌은 없었으며, 대상자의 평균연령 분포는 47~84세, 성별 분포는 여성의 비율이 29~100%의 분포를 보였다.

표 3.1 선택문헌 특성(안전성-심리적 위험)

제1저자 (연도)	국가	연구 설계	선정기준	중재군			대조군			안전성	추적관찰 기간(년)	재정 지원		
				정의	명	성별 (여성%)	평균연령 (범위)	정의	명				성별 (여성%)	평균연령 (범위)
유전자 검사결과를 공개한 군 vs. 검사결과를 공개하지 않은 군 (6편)														
Romero (2005)	미국	코호트	알츠하이머병 가족환자가 있고, 인지장애가 없는 50세 이상	유전자 검사결과를 공개한 군	76	(67.1)	(64.4~ 65.7)	유전자 검사결과를 공개하지 않은 군	20	-	-	불안	10개월	비영리 조직
Marteau (2005)	미국	RCT (REVEAL)	알츠하이머병 환자의 성인 자녀	유전자 검사결과를 공개한 군	104	(70.2)	(49.3~ 53.1)	유전자 검사결과를 공개하지 않은 군	45	(78.3)	54.7	위험인식	1년	공공
Green (2009)					111	(69)	52.0		51	(78.0)	55.3	불안, 우울, 정신적 고통		
Christensen (2020)					75	(52)	-		39	(46)	-	불안, 우울, 정신적 고통		
LaRusse (2005)	미국	RCT의 2차 연구*	REVEAL 참여자의 여성 하위군	가족력, 성별 및 유전자 정보로 위험 평가를 받은 군	30	(100)	54.9	가족력과 성별 정보로 위험 평가를 받은 군	36	(100)	53.6	불안, 위험인식	1년	공공
Hietaranta -Luoma (2015)	핀란드	RCT	건강한 성인 (20-67세)	유전자와 건강 정보를 받은 군	16(€4+)/ 35(€4-)	(78.4)	(47.3~ 47.8)	건강 정보만 받은 군	56	(60.7)	46.7	불안	1년	비영리 조직
그 외 (5편)														
Cassidy (2008)	미국	2개연구비교 (REVEAL와 개별연구)	알츠하이머병 환자의 1차 가족, 유전자(PS1, PS2, TAU) 돌연변이가 있는 가족	위험유전자(APOE) 검사결과를 공개한 군	101	(71.3)	51.9	원인유전자(PS1, PS2, TAU) 검사결과를 공개한 군	22	(59.1)	40.7	정신적 고통	1년	공공
Besser (2015)	미국	RCT의 2차 연구*	인지정상군 (대상자 중 알츠하이머병 환자의 1차 가족이 75%)	위험유전자 정보를 정확하게 기억하는 군	205	(52.7)	57.2	위험유전자 정보를 부정확하게 기억하는 군	41	(53.7)	63.9	불안, 정신적 고통	6주	공공
Largent (2021)	미국	질적연구**	인지장애가 없는 노인	APOE 유전자 보유자	19(동형)/ 31(이형)	(53-61)	-	APOE 유전자 비보유자	20	(65)	-	불안, 정신적 고통(부정응답)	-	공공
Eckert (2006)	미국	RCT의 2차 연구*	알츠하이머병 환자의 1차 가족	가족력 및 유전자 정보를 제공받은 군	104	(70.2)	51.3	NA	NA	NA	NA	결과에 대한 기억 및 회상	1년	공공
Ashida (2010)	미국	RCT의 2차 연구*	알츠하이머병 환자의 1차 가족	유전자 검사 및 교육을 받은 자(백인 및 아프리카계 미국인)	269	(70.6)	58.1	NA	NA	NA	NA	불안, 우울, 위험인식, 정신적 고통	1년	공공

RCT, randomized controlled trial; NA, not applicable; -, not reported; \*다가관 RCT연구인 REVEAL(The Risk Evaluation and Education for Alzheimer's disease)로부터 진행된 2차연구; \*\*임상시험에 등록하기 위해 APOE유전형질을 알게 된 인지장애가 없는 노인대상 질적연구(SOKRATES II, Study of Knowledge and Reactions to APOE Testing)

표 3.2 선택문헌 특성(효과성-진단 및 예후)

제1저자 (연도)	국가	연구설계	추적관찰 기간(년)	대상자	대상자수	성별 (여성%)	평균연령 (범위)	중재군 (검사방법)	효과성	진단기준	재정지원
코호트 (16편)											
Martinez (1998)	프랑스	코호트	90세까지	알츠하이머병 가족력이 있는 자	275	(63.3)	62.9	RFLP	질병 예후예측	NINCDS ADRDA	공공
Huang (2004)	스웨덴	코호트	6년	75세 이상	907	(75.9)	(80.1~80.6)	PCR	질병 예후예측	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	비영리 조직
Qiu (2004)	스웨덴	코호트	6년	75세 이상	985	(74.9)	-	PCR	질병 예후예측	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	비영리 조직
Drzezga (2005)	독일	코호트	15개월	경도인지장애	30	(53.3)	(67.6~74.7)	RFLP	예측정확도	NINCDS-ADRDA	-
Barabash (2009)	스페인	코호트	49개월	경도인지장애	89	(66.3)	75.0	RFLP	질병 예후예측	DSM-IV, GDS, NINCDS-ADRDA	비영리 조직
Kim (2010)	한국	코호트	2년	65세 이상	518	(54.4)	71.8	PCR	질병 예후예측	MMSE, CDR	공공
Ohara (2011)	일본	코호트	17년	60-79세 인지장애 검진자	523	(60.8)	66.8	염기서열분석	질병 예후예측	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	공공
Doecke (2012)	호주	코호트 (AIBL)	18개월	알츠하이머병, 건강대조군	961	(58.5)	-	PCR	예측정확도	NINCDS-ADRDA	공공
Toledo (2014)	미국	코호트 (ANDI)	평균 158.8주	55-90세 경도인지장애 및 알츠하이머병	310	(35~50)	(74.8~75.7)	GWAS	질병 예후예측	-	공공
Altmann (2014)	미국	코호트 (NACC)	평균 3년	경도인지장애	2,588	(49.3)	74.5 (68.5~80.2)	-	질병 예후예측	NINCDS-ADRDA	공공
Scarabino (2016)	이탈리아	코호트	평균 6.6년	경도인지장애	88	(61.4)	70.7	RFLP	질병 예후예측	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	비영리 조직
Bonham (2016)	미국	코호트 (NACC)	10년	인지건강군	5,381	(67.4)	71.4	-	질병 예후예측	CDR	-
Qian (2017)	미국	코호트 (RO, FHS, NACC, SALSA)	4~17년	인지장애가 없는 자 (60세 이상)	16,844	(59.0)	(62.0~68.7)	-	질병 예후예측	MMSE, CDR	-
Payton (2018)	스웨덴	코호트 (SNAC-K)	6년	MRI 검사를 수행한 자	382	(60.5)	(68.9~78.8)	염기서열분석	질병 예후예측 예측정확도	DSM-IV, MMSE	공공
Abe (2022)	일본	코호트 (ANDI)	15년	경도인지장애	395	(35.4)	(73.9~75.7)	GWAS	질병 예후예측	MMSE, CDR	-

제1저자 (연도)	국가	연구설계	추적관찰 기간(년)	대상자	대상자수	성별 (여성%)	평균연령 (범위)	중재군 (검사방법)	효과성	진단기준	재정지원
박대우 (2022)	한국	코호트 (ANDI)	-	경도인지장애	939	(40.4)	(55.0~)	GWAS	질병 예후예측	-	공공
<b>코호트(단면연구, 12편)</b>											
Fischer (2008)	오스트리아	코호트 (VITA)	30개월	75세연령(알츠하이머병 및 알츠하이머병이 없는 자)	479	(60.8)	(75.7~75.9)	PCR	질병과의 연관성	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	비영리 조직
Ampuero (2008)	스페인	코호트	-	65세 이상	294	(51.4)	79.4	염기서열분석	질병과의 연관성	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	비영리 조직
Grunblatt (2009)	오스트리아	코호트 (VITA)	30개월	75세연령(알츠하이머병 및 알츠하이머병이 없는 자)	606	(59~61)	-	PCR	질병과의 연관성	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	비영리 조직
Forlenza (2010)	브라질	코호트	-	알츠하이머병, 경도인지장애, 인지건강군	160	(75)	(69.5~76.1)	PCR	질병과의 연관성	NINCDS-ADRDA	비영리 조직
Ferrari (2015)	미국	코호트	-	알츠하이머병, 경도인지장애, 매칭대조군	73	-	-	PCR	질병과의 연관성	-	없음
Rajabli (2018)	미국	코호트	-	알츠하이머병, 인지건강군	7,302	(66~72)	(73.6~77.6)	염기서열분석	질병과의 연관성	NINCDS-ADRDA	공공
Choi (2019)	한국	코호트 (EastA)	-	알츠하이머병, 인지건강군	19,398	(55~61)	(55.4~76.7)	염기서열분석	질병과의 연관성	NINCDS-ADRDA	비영리 조직
Goodenowe (2019)	캐나다	코호트	-	나이 많은 기틀릭 성직자 및 나이 많은 평신도	1,205	(76.4)	(83.8~84.3)	염기서열분석	질병과의 연관성	DSM-III, NINCDS-ADRDA	없음
Jia (2020)	중국	코호트 (CFAN, COAST)	-	유전성 및 산발성 알츠하이머병, 건강대조군	15,119	(52.1)	(49.9~71.5)	PCR	질병과의 연관성	NINCDS-ADRDA, NIA-AA	공공
Yang (2020)	한국	코호트 (치매검진)	-	치매위험이 높은 60세 이상	349	(60.7)	78.1	PCR	질병과의 연관성 진단정확도	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	공공
Kim (2022)	한국	코호트 (GARD)	-	인지정상군, 무증상 및 가능 알츠하이머병, 알츠하이머병	185	(32~54)	(71.1~74.4)	염기서열분석	진단정확도	K-MMSE, NIA-AA, IWG-2	공공
Trares (2022)	독일	코호트 (ESTHER)	17년	50~75세	1,782	(54.2)	-	염기서열분석	질병과의 연관성	NIA-AA	공공
<b>환자-대조군 (31편)</b>											
Siest (2000)	유럽 다국가	환자-매칭대조군	NA	알츠하이머병, 매칭대조군	918	(62.5)	(71.0~74.5)	PCR	질병과의 연관성	NINCDS-ADRDA, DSM-IV, ICD-10	공공
Asada (2000)	일본	환자-매칭대조군	NA	알츠하이머병, 매칭대조군	597	(60.1)	(69~73)	RFLP	질병과의 연관성	NINCDS-ADRDA	-

제1저자 (연도)	국가	연구설계	추적관찰 기간(년)	대상자	대상자수	성별 (여성%)	평균연령 (범위)	중재군 (검사방법)	효과성	진단기준	재정지원
Bang (2000)	한국	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 건강대조군	74	(51.4)	(70~75)	RFLP	질병과의 연관성	DSM-III, NINCDS-ADRDA	-
Chandak (2002)	인도	환자-매칭대조군	NA	알츠하이머병, 매칭대조군	178	-	(71.9~73.3)	PCR	질병과의 연관성	DSM-IV, CDR, NINCDS-ADRDA	-
Yip (2002)	영국	환자-대조군	NA	환자군 MMSE 21이하, 대조군 26이상인 자	628	(56.7)	-	PCR	질병과의 연관성	ICD-9, DSM-III	비영리 조직
Solfrizzi (2002)	이탈리아	환자-매칭대조군	NA	알츠하이머병, 매칭대조군	124	(61.3)	(67.7~71.4)	RFLP	질병과의 연관성	NINCDS-ADRDA	없음
Beyer (2003)	스페인	환자-매칭대조군	NA	알츠하이머병, 매칭대조군	338	(60.9)	68.7	PCR	질병과의 연관성	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	-
Gdovinova (2006)	슬로바키아	환자-대조군	NA	치매, 평균 19세 젊은 연령군	305	(64.0)	73.6/ 19.5	RFLP	질병과의 연관성	DSM, MMSE, NINCDS-ADRDA	공공
Ahn (2006)	한국	환자-매칭대조군	NA	알츠하이머병, 매칭대조군	580	(67.9)	(68.9~73.0)	PCR	질병과의 연관성	NINCDS-ADRDA	공공
Ait-ghezala (2008)	미국	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 인지정상군	175	(52.0)	(75.4~76.6)	PCR	진단정확도	NINCDS-ADRDA	비영리 조직
Percy (2008)	캐나다	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 건강대조군	112	-	(72.5~74.1)	RFLP	질병과의 연관성	NINCDS-ADRDA	-
Smach (2010)	튀니지	환자-매칭대조군	NA	알츠하이머병, 매칭대조군	206	(53.4)	(72~73)	RFLP	질병과의 연관성	NINCDS-ADRDA	공공
D'Onofrio (2011)	이탈리아	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 인지장애가 없는 군	322	(53.7)	(76.6~79.3)	PCR	질병과의 연관성	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	공공
Singh (2012)	인도	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 매칭대조군	145	-	-	PCR	질병과의 연관성	NINCDS-ADRDA	없음
Fekih-Mrissa (2014)	튀니지	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 매칭대조군	96	(29.2)	(72.4~75.5)	PCR	질병과의 연관성	NINCDS-ADRDA	-
Kim (2015)	한국	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 건강대조군	400	(71.0)	(65.1~74.1)	PCR	질병과의 연관성	DSM-IV	없음
Lee (2015)	한국	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 경도인지장애	88	(67.0)	75.9	PCR	질병과의 연관성	DSM-IV-TR, NINDS-ADRDA	없음
Lopez-Riquelme (2016)	스페인	환자-대조군	NA	가능 알츠하이머병, 인지장애가 없는 군	114	(57.0)	(74~79)	PCR	질병과의 연관성	MMSE	비영리 조직
de Mendonca (2016)	베네수엘라	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 건강대조군	179	-	(70~71)	RFLP	질병과의 연관성	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	없음
Chen (2016)	타이완	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 대조군	862	(57.0)	(72.8~79.1)	PCR	진단정확도	DSM-IV	공공

제1저자 (연도)	국가	연구설계	추적관찰 기간(년)	대상자	대상자수	성별 (여성%)	평균연령 (범위)	중재군 (검사방법)	효과성	진단기준	재정지원
Chen (2017)	프랑스	환자-매칭대조군	NA	알츠하이머병, 매칭대조군	408	(59.8)	59.5	PCR	질병과의 연관성	IWG, NIA-AA	공공
Fan (2017)	중국	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 건강대조군	375	(48.5)	(67.4~67.9)	RFLP	질병과의 연관성	NINCDS-ADRD, DSM-IV	없음
Ghayeghran (2017)	이란	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 건강대조군	170	(53.5)	(74.7~77.1)	PCR	질병과의 연관성	NINCDS-ADRD	비영리 조직
Ouldjaoui (2017)	알제리	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 인지건강군	187	-	(67.2~73.5)	PCR	질병과의 연관성	DSM-IV, NINCDS-ADRD	비영리 조직
Zverova (2018)	체코	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 건강대조군	129	(63.6)	(63.0~75.6)	RFLP	질병과의 연관성	ICD-10	비영리 조직
Lopatko (2019)	스웨덴	환자-매칭대조군	NA	알츠하이머병, 매칭대조군	720	(75.3)	70.8	염기서열분석	질병과의 연관성	DSM-IV, NINCDS-ADRD	비영리 조직
Shawkatova (2020)	슬로바키아	환자-대조군	NA	후기알츠하이머병, 인지건강군	693	(61.8)	(76.6~79.3)	PCR	질병과의 연관성	NINCDS-ADRD	공공
Popovac (2020)	세르비아	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 치매가 없는 군	179	(62.6)	-	PCR	질병과의 연관성	NINDS-ADRD	없음
Amer (2021)	이집트	환자-대조군	NA	알츠하이머병, 경도인지장애, 건강대조군	88	(50~55)	(64.3~66)	RFLP	질병과의 연관성	NINCDS-ADRD	없음
Stocker (2021)	독일	환자-대조군*	NA	알츠하이머병, 일반건강검진군	728	(57.7)	68.5	염기서열분석	질병과의 연관성 예측정확도	IWG-2	-
Marca- Ysabel (2021)	페루	환자-대조군	NA	추정 및 가능 알츠하이머병, 인지건강군	207	(59~67)	(72.3~75.0)	염기서열분석	질병과의 연관성	NINCDS-ADRD	공공

\*nested case-control study from ESTHER;

MRI, structural-magnetic resonance imaging; RFLP, restriction fragment length polymorphism; PCR, polymerase chain reaction; GWAS, genome wide association study; NINCDS-ADRD, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; DSM, the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GDS, Global Deterioration Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination; CDR, Clinical Dementia Rating; NIA-AA, National Institute on Aging-Alzheimer's Association; IWG, International Working Group criteria; ICD, the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; -, not reported; NA, not applicable

코호트명: **AIBL**, the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle; **ADNI**, The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; **NACC**, the National Alzheimer's Coordinating Center; **RO**, The Rotterdam Study; **FHS**, The Framingham Heart Study; **SALSA**, The Sacramento Area Latino Study on Aging; **SNAC-K**, the Swedish National Study on Aging and Care in Kungsholmen; **VITA**, the Vienna Transdanube Aging study; **EastA**, East Asian cohort; **CFAN**, the Chinese Familial Alzheimer's Disease Network; **COAST**, the China Cognition and Aging Study; **GARD**, the Gwangju Alzheimer's & Related Dementias; **ESTHER**, Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung [German]

표 3.3 선택문헌 특성(효과성-의료결과에 끼치는 영향)

제1저자 (연도)	국가	연구 설계	선정기준	중재군			대조군			효과성	추적관찰 기간(년)	재정 지원		
				정의	명	성별 (여성%)	평균연령 (범위)	정의	명				성별 (여성%)	평균연령 (범위)
유전자 검사결과를 공개한 군 vs. 검사결과를 공개하지 않은 군(6편)														
Zick(2005) Fanshawe (2008) Chao(2008)	미국 영국 미국	RCT (REVEAL)	알츠하이머병 환자의 1차 가족	유전자 검사결과를 공개한 군	48(ε4ε4) /54(ε4ε)	(68.9)	(50~53)	유전자 검사결과를 공개하지 않은 군	46	(78)	54	보험행태	1년	공공
					49(ε4ε4) /54(ε4ε)	(71.0)	52		42	(81)	55	건강행동 변화		
					50(ε4ε4) /54(ε4ε)	(71.2)	(50.3~ 53.3)		43	(79)	55			
Hietaranta -Luoma (2015)	핀란드	RCT	건강한 성인 (20~67세)	유전자와 건강 정보를 받은 군	16(ε4ε4) /35(ε4ε)	(78.4)	(47.3~ 47.8)	건강 정보만 받은 군	56	(60.7)	46.7	건강행동 변화	1년	비영리 조직
Hietaranta -Luoma (2019)	핀란드	비무작위 연구 (ApoE4mot)	건강한 지원자 (26~73세)	유전자 검사결과를 중재 시작시 공개	38	(71.1)	(52.5~ 56.2)	유전자 검사결과를 중재 끝에 공개	32	(59.4)	(48.8~ 55.6)	음주, 식생활	6.5년	비영리 조직
Leskinen (2021)	핀란드	RCT (NCT037 94141)	건강한 지원자	유전자 검사결과를 공개한 군	33(ε4ε4) /57(ε4ε)	(82.2)	(50.1~ 51.1)	유전자 검사결과를 공개하지 않은 군	36(ε4ε4) /62(ε4ε)	(82.7)	(50.8~ 51.8)	음주, 식생활, 신체활동	1.5년	비영리 조직
<b>그 외(2편)</b>														
Largent (2021)	미국	질적연구*	인지장애가 없는 노인	APOE 유전자 보유자	19(동형) /31(이형)	(53~60)	-	APOE 유전자 비보유자	20	(65)	-	건강행동 변화	-	공공
Vernarelli (2010)	미국	RCT (REVEAL)	알츠하이머병 환자의 1차 가족	APOE 유전자 보유자	111	-	-	APOE 유전자 비보유자	161	-	-	건강행동 변화	6주	공공

RCT, randomized controlled trial; **REVEAL**, The Risk Evaluation and Education for Alzheimer's disease; ApoE4mot, Genetic Information as a Lifestyle Change Motivator project; -, not reported;  
\*임상시험에 등록하기 위해 APOE 유전형을 알게 된 인지장애가 없는 노인대상 질적연구(SOKRATES II, Study of Knowledge and Reactions to APOE Testing)

## 2.2 비뚤림위험 평가

진단정확도 및 질병과의 연관성, 질병 예후예측, 예측정확도를 보고한 문헌 59편 중에서 진단정확도를 보고한 4편은 QUDAS-2로 평가하였고, 질병 예후예측 및 예측정확도를 보고한 17편은 QUIPS 도구를 이용하여 비뚤림위험 평가를 수행하였다.

### 2.1.1 QUDAS-2 평가결과

진단정확도 연구에서 ‘환자선택(Patient selection)’ 항목은 환자-대조군 연구(2편)인 경우 비뚤림위험 및 적용성에 대한 우려가 ‘높음’으로 평가하였다.

‘중재검사(Index test)’ 항목은 유전자 검사가 정성검사이기 때문에 적용가능성에 대한 우려는 ‘낮음’으로 평가하였고 비뚤림위험 항목 중 임계치 사용에 대한 항목은 평가하지 않았다. 중재검사 결과가 참고표준검사 결과의 정보없이 해석되었는지 언급이 없으면 비뚤림위험 ‘불확실’로 평가하였다.

‘참고표준검사(Reference standard)’ 항목은 치매 진단분류 체계를 토대로 임상적 진단으로 이루어지고 있어 적용가능성에 대한 우려가 ‘낮음’으로 평가하였고, 중재검사 결과의 정보없이 해석되었는지 문헌에서 보고되지 않아 비뚤림위험 ‘불확실’로 평가하였다.

연구진행과 시점 항목은 중재검사와 참고표준검사 사이에 적절한 시간 간격을 보고하지 않았으나 선택적 보고가 없어 비뚤림위험 ‘낮음’으로 평가하였다.

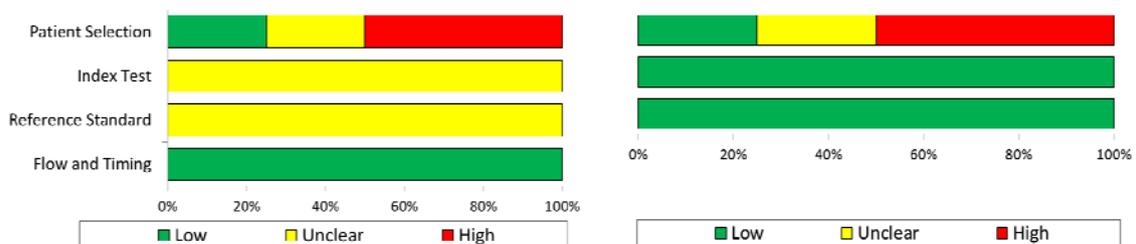


그림 3.2 QUDAS-2 비뚤림위험과 적용성에 대한 우려

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Ait-ghezala (2008)	⊗	ⓘ	ⓘ	✔	⊗	✔	✔
Chen (2016)	⊗	ⓘ	ⓘ	✔	⊗	✔	✔
Yang (2020)	ⓘ	ⓘ	ⓘ	✔	✔	✔	✔
Kim (2022)	✔	ⓘ	ⓘ	✔	ⓘ	✔	✔

✔ 낮음      ⓘ 불확실      ⊗ 높음

그림 3.3 QUDAS-2 비뚤림위험과 적용성에 대한 우려(연구별 결과)

### 2.1.2 QUIPS 평가결과

예후 연구에서 ‘연구대상자(Study participation)’ 영역은 대부분의 연구에서 연구대상자의 특징 및 선택/배제 기준을 제시하고 있어 비뚤림위험 ‘낮음’으로 평가하였고, 선택/배제 기준 등을 보고하지 않은 경우 ‘중등도’로 평가하였다. ‘연구의 탈락(Study attrition)’ 영역은 중도탈락한 참가자의 특징, 어떤 정보로 추적관찰이 실패했는지에 대한 이유, 추적탈락에 따른 참가자 특성 비교 등을 보고하지 않으면 비뚤림위험 ‘중등도’로 평가하였다. ‘예후요인 측정(Prognostic factor)’ 영역은 대부분의 연구에서 눈가림을 보고하지 않았고, 유전자 검사 측정방법에 대한 기술이 없거나 결측이 있는 예후요인에 대한 대체가 없는 경우 비뚤림위험 ‘중등도’로 보았다. ‘결과측정(Outcome measurement)’ 영역은 결과변수 정의에 대해 임상적 진단도구를 보고하지 않은 경우 비뚤림위험 ‘중등도’로 보았고, ‘교란변수(Study confounding)’ 영역은 공변량 정보에 대한 기술이 없거나 보정변수를 보고하지 않은 경우 비뚤림위험 ‘중등도’로 평가하였다. ‘통계분석과 보고(Statistical analysis and reporting summary)’ 영역은 대부분의 문헌에서 분석모형, 보정변수 등을 보고하고 있어 비뚤림위험 ‘낮음’으로 평가하였다.

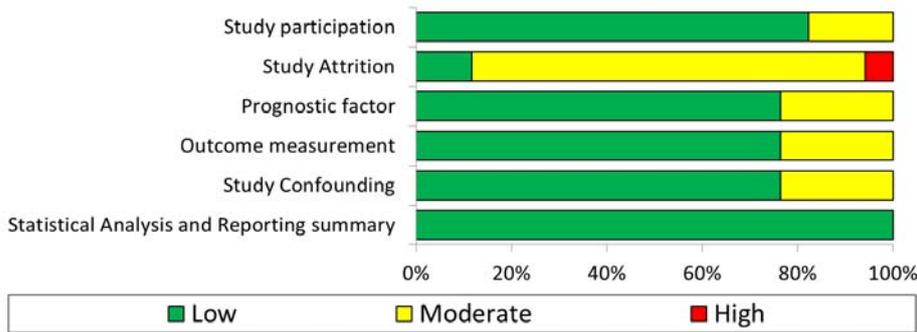


그림 3.4 QUIPS를 적용한 비뚤림위험 그래프

Study	Risk of Bias					
	Study participation	Study attrition	Prognostic factor	Outcome measurement	Study Confounding	Statistical Analysis and Reporting summary
Martinez (1998)	🟢	🟡	🟡	🟡	🟢	🟢
Huang (2004)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢
Qiu (2004)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢
Drzezga (2005)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟡	🟢
Barabash (2009)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢
Kim (2010)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢
Ohara (2011)	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Doecke (2012)	🟡	🟡	🟢	🟡	🟢	🟢
Toledo (2014)	🟡	🟡	🟢	🟡	🟢	🟢
Altmann (2014)	🟢	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢
Scarabino (2016)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟡	🟢
Bonham (2016)	🟢	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢
Qian (2017)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢
Payton (2018)	🟢	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢
Abe (2022)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟡	🟢
박대우 (2022)	🟡	🟡	🟡	🟡	🟢	🟢
Stocker (2021)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢

🟢 낮음      🟡 중등도      🔴 높음

그림 3.5 QUIPS를 적용한 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약

## 2.3 안전성 평가결과

아포지단백E 유전자 검사의 안전성은 검사로 인한 부작용과 유전자 검사결과에 따른 잠재적 위험에 대해 평가하였다.

### 2.3.1 검사로 인한 부작용

아포지단백E 유전자 검사로 인한 부작용을 보고한 연구는 없었다.

### 2.3.2 검사결과로 인한 잠재적 위험

아포지단백E 유전자 검사결과를 공개한 군과 그렇지 않은 군 사이에 불안, 우울, 정신적 고통 및 괴로움, 질병 위험인식 등 심리적 위험을 보고한 문헌들 가운데 각 지표에 대해 두 편이상 보고한 6편의 문헌과 위험유전자(*APOE*) 검사결과를 공개한 군과 원인유전자(*PS1*, *PS2*, *TAU*) 검사결과를 공개한 군을 비교한 연구 1편(Cassidy 등, 2008), 유전자 정보(*APOE*)를 정확하게 기억하는 군과 그렇지 않은 군을 비교한 연구 1편(Besser 등, 2015), *APOE* 유전자 보유자와 비보유자를 비교한 연구 1편(Largent 등, 2021), 유전자 검사결과 공개 전후로 비교한 연구 2편을 포함하여 총 11편의 문헌을 검토하였다. 이 중 3편의 문헌은 REVAL RCT로 Marteau 등(2005)과 Green 등(2009)의 연구는 동일한 대상자에서 각각 다른 결과지표를 출판하였고, Christensen 등(2020)은 연구대상자 중 경도인지장애 환자를 대상으로 보고한 문헌이었다. 또한, REVAL 연구의 2차 연구들이 5편이었다.

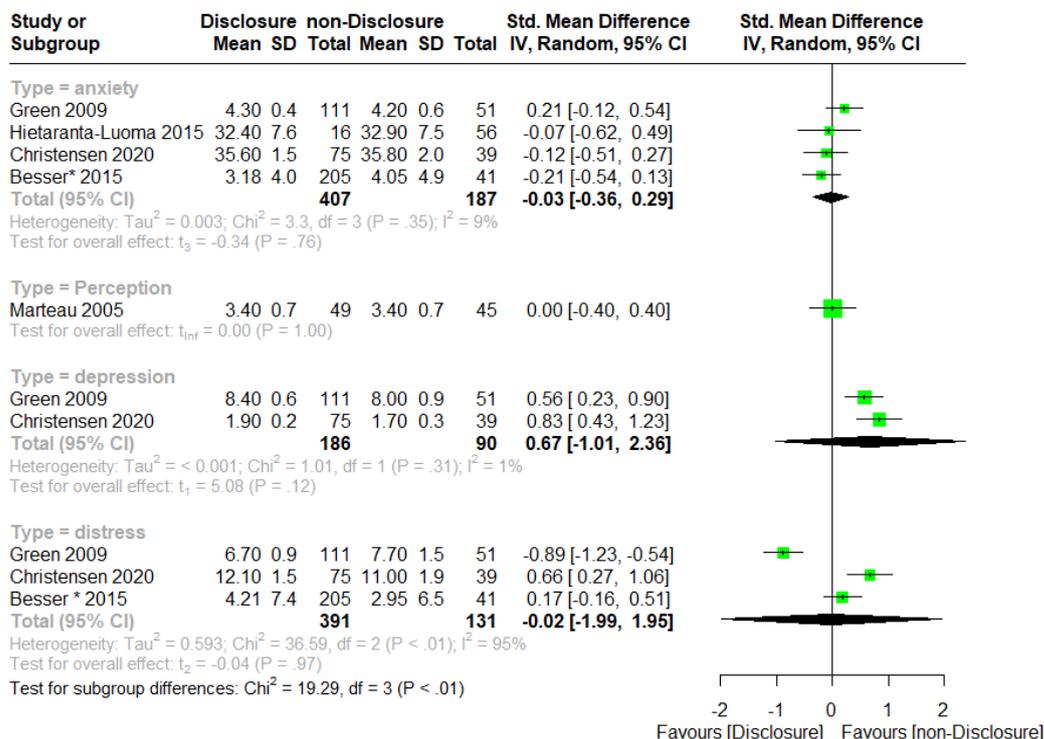
심리적 위험인자로는 불안(anxiety), 위험인식(perceived risk), 우울(depression), 정신적 고통 및 괴로움(distress)으로 나누어 평가하였다. 각 위험인자를 측정하는 도구는 점수가 높을수록 해당 심리적 위험인자의 위험이 높아지며, 연구마다 측정도구가 상이하여 메타분석시 표준화 평균차이로 산출하였다. Christensen 등(2020)은 정신적 고통 및 괴로움 지표를 두 개의 도구를 측정하여 이 중 Impact of Event Scale (IES) 도구를 사용한 결과값을 메타분석에 포함하였다. 중재군 중 아포지단백E 대립유전자 보유여부에 따른 결과값을 보고한 경우, 대립유전자 보유군( $\epsilon 4+$ )의 결과값을 메타분석에 포함하였다.

메타분석을 수행한 결과, 불안, 우울, 정신적 고통 등 심리적 위험인자는 유전자 검사결과 공개여부에 따라 군 간 유의한 차이는 없었으며 정신적 고통 및 괴로움에 대한 메타분석 결과는 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다(불안에 대한 표준화 평균차이(standardized mean difference, SMD)=-0.03, 95% confidence interval (CI) -0.36~0.29,  $I^2=9\%$ ; 우울에 대한 SMD=0.67, 95% CI -1.01~2.36,  $I^2=1\%$ ; 정신적 고통 및 괴로움에 대한 SMD=-0.02, 95% CI -1.99~1.95,  $I^2=95\%$ ). Cassidy 등(2008)은 위험유전자(*APOE*) 검사결과를 공개한 군과 원인유전자(*PS1*, *PS2*, *TAU*) 검사결과를 공개한 군 간 위험인식을 비교하였을 때, 위험유전자 정보를 공개한 군에서 위험인식이 좀 더 낮았다.

표 3.4 유전자 검사결과에 따른 심리적 위험

제1저자 (연도)	측정도구	측정단 위	측정시점	구분	중재군			대조군		
					mean	SD [SE]	n	mean	SD [SE]	n
<b>불안(anxiety)</b>										
Green (2009)	BAI	0-63	6주		4.8	0.4	111	4.4	0.7	51
			6개월		4.2	0.4	111	4.6	0.6	51
			12개월		4.3	0.4	111	4.2	0.6	51
Hietaranta- Luoma (2015)	STAI	20-80	baseline	ε4+	30.8	[0.0]	16	30.8	[0.0]	56
				ε4-	30.8	[0.0]	35			
			10주	ε4+	33.9	[1.6]	16	33.0	[0.8]	56
				ε4-	30.7	[1.1]	35			
			12개월	ε4+	32.4	[1.9]	16	32.9	[1.0]	56
				ε4-	31.8	[1.3]	35			
Christensen (2020)	STAI	20-80	baseline		36.5	10.9	75	36.3	12.0	39
			6주		35.6	1.0	75	38.2	1.9	39
			6개월		35.6	1.5	75	35.8	2.0	39
Besser (2015)*	BAI	0-63	6주		3.18	4.03	205	4.05	4.92	41
Ashida (2010)**	BAI	0-63	baseline		3.34	4.08	267	NA		
			12개월		3.54	4.67	267			
<b>위험 인식(Perceived risk)</b>										
Marteau (2005)	단일질문 †	1-5	12개월	ε4+	3.4	0.7	49	3.4	0.7	45
			12개월	ε4-	3.1	0.8	55			
Ashida (2010)**	위험인식 변화율	%	6주		-7.21	26.5	269	NA		
<b>우울(depression)</b>										
Green (2009)	CES-D	0-60	6주		8.7	0.7	111	9.3	1.0	51
			6개월		9.2	0.7	111	8.7	1.0	51
			12개월		8.4	0.6	111	8.0	0.9	51
Christensen (2020)	GDS	0-15	baseline		2.1	2.0	75	2.6	2.6	39
			6주		1.8	0.1	75	2.0	0.2	39
			6개월		1.9	0.2	75	1.7	0.3	39
Ashida (2010)**	CES-D	0-26 <sup>§</sup>	baseline		5.56	5.05	268	NA		
			12개월		6.25	6.11	268			
<b>정신적 고통, 괴로움(distress)</b>										
Green (2009)	IES	0-75	6주		7.2	0.9	111	6.8	1.4	51
			6개월		6.3	0.9	111	8.9	1.3	51
			12개월		6.7	0.9	111	7.7	1.5	51
Christensen (2020)	IES	0-75	6주		11.4	1.5	75	11.7	1.7	39
			6개월		12.1	1.5	75	11.0	1.9	39
	IGT-AD	0-60	6주		10.0	1.1	75	13.8	1.8	39
			6개월		10.1	1.2	75	11.0	1.8	39
Cassidy (2008) <sup>†</sup>	IES	0-75	12개월	전체	6.2	8.9	101	8.6	12.6	22
				ε4+	8.1	8.7	49	9.1	14.8	9
				ε4-	4.4	8.8	52	8.2	11.4	13
Besser (2015) <sup>‡</sup>	IES	0-75	6주		4.21	7.40	205	2.95	6.51	41
Ashida (2010)**	IGT-AD	0-60	12개월		1.34	2.76	269	NA		

BAI, Beck Anxiety Inventory; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; GDS, Geriatric Depression Scale; CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; IES, Impact of Event Scale; IGT-AD, Impact of Genetic Testing for Alzheimer's Disease scale; SD, standard deviation; SE, standard error; NA, not applicable; \*중재군은 APOE 유전자 정보를 정확히 기억하는 군, 대조군은 APOE 유전자 정보를 부정확하게 기억하는 군; \*\*유전자 검사결과 공개 전후 연구; †중재군은 위험유전자 (APOE) 검사결과를 공개한 군, 대조군은 원인유전자 (PS1, PS2, TAU) 검사결과를 공개한 군; ‡귀하가 받은 위험 평가에 따르면, 알츠하이머병 발병 위험이 다음과 같다고 생각하십니까? 질문에 대해 개인 위험인식(perceived personal risk)에 대해 5점 척도로 1=매우 낮음, 5=매우 높음 순으로 응답. Adjusted for Lifetime Risk, age, number of affected relatives, by APOE ε4 Status; §27점 초과는 배제하였음



\*중재군은 APOE 유전자 정보를 정확히 기억하는 군, 대조군은 APOE 유전자 정보를 부정확하게 기억하는 군

그림 3.6 유전자 검사결과에 따른 심리적 위험

Largent 등(2021)은 아포지단백E 유전자 보유자 50명, 비보유자 20명을 대상으로 아포지단백E 유전자 검사결과 공개 후 3, 15개월 시점에 반구조화된 설문조사를 수행하고 질적분석을 하였다. 유전자 보유자 중 대립유전자(ε4)가 2개라는 결과를 받은 군은 알츠하이머병에 걸릴 가능성을 알게 되어 계획을 세울 수 있다고 긍정적으로 응답한 경우가 16%, 불안, 슬픔 등 부정적인 감정과 함께 다른 사람에게 부담을 줄 수 있다는 두려움을 느낀 경우가 21%, 긍정적인 감정과 부정적인 감정이 혼합된 경우가 32%, 유전자 검사결과를 사실로 받아들였거나 검사 중 하나로 인식한 경우가 32%이었다. 대립유전자를 1개 보유한 군은 긍정적인 감정이 52%로 좀 더 높게 나타났으며, 유전자 비보유군은 긍정적인 감정이 90%로 나타났다. 15개월 시점에 유전자 보유군은 부정적인 감정에서 잠재적인 위험을 알게 되어 안도감을 느끼며 불안이 줄었다고 응답한 비율이 70%로 나타났다.

심리적 위험요인 중 불안 및 위험인식에 대해 이분형 자료로 보고한 연구 중 LaRusse 등(2005) 연구는 유전자 검사결과를 제공받은 군에서 알츠하이머병 발생에 대한 불안 정도가 유전자 검사결과를 제공받지 않은 군에 비해 더 낮게 나타났다. 반면에 Romero 등(2005)은 초기에는 APOE 유전자 보유군에서 유전자 검사결과 공개시 불안이 높아지는 경향이 있으나 시간이 지날수록 감소하였고, 유전자 비보유군에서는 유전자 검사결과 공개와 상관없이 불안을 느끼지 않았다. 위험인식에 있어서는 LaRusse 등(2005)은 유전자 검사결과를 공개한 군에서 알츠하이머병에 대한 위험인식 변화가 더 낮았고(검사결과 공개군 73% vs. 공개하지 않은 군 25%), 질병이 발생하지 않을 것이라고 보았으며(47%) 질병발생에 대한 불확실성이 해소 되어 긍정적(80% vs. 36%)이라고 제시하고 있었다(표 3.5).

표 3.5 유전자 검사결과에 따른 심리적 위험-불안 및 위험인식

제1저자 (연도)	측정도구	측정단위	측정시점	중재군			대조군			
				event	Total	(%)	event	Total	(%)	
<b>불안</b>										
LaRusse (2005)*	검사결과에 따른 알츠하이머병 발생에 대한 불안 정도	더 낮음	6주	20	30	(67)	9	36	(26)	
		같음		10	30	(33)	23	36	(68)	
		더 높음		0	30	(0.0)	2	36	(6)	
Romero (2005)**	APOE 보유자에서 불안에 대한 반응변화	불안있음	baseline	12	27	(44.4)	13	49	(26.5)	
		불안있음	1개월	6	27	(22.2)	0	49	(0.0)	
		불안있음	4개월	3	27	(11.1)	0	49	(0.0)	
		불안있음	10개월	3	27	(11.1)	0	49	(0.0)	
<b>위험 인식</b>										
LaRusse (2005)*	검사결과에 따른 알츠하이머병 위험인식 변화	더 낮음	6주	22	30	(73)	9	36	(25)	
		같음		7	30	(23)	26	36	(72)	
		더 높음		1	30	(3)	1	36	(3)	
	알츠하이머병이 발병할 것이라고 믿음	동의함	6주	4	30	(13)	13	36	(36)	
		미정		12	30	(40)	17	36	(47)	
		동의하지 않음		14	30	(47)	6	36	(17)	
		위험정보가 알츠하이머병 발병에 대한 불확실성을 없애는데 도움되었는지		예	17	30	(63)	3	36	(9)
		아니오		6	30	(22)	22	36	(67)	
		미정		4	30	(15)	8	36	(24)	
	위험 정보의 전반적인 영향	긍정적	6주	24	30	(80)	13	36	(36)	
		중립적		5	30	(17)	20	36	(56)	
		부정적		1	30	(3)	3	36	(8)	

\*중재군은 가족력, 성별 및 유전자 정보로 위험 평가를 받은 군, 대조군은 가족력과 성별 정보로 위험 평가를 받은 군; \*\*중재군은 유전자 검사결과를 공개한 군, 대조군은 유전자 검사결과를 공개하지 않은 군

Eckert 등(2006) 연구에서는 유전자 검사결과를 공개한 후 평생 위험 및 유전형에 대한 정보를 정확하게 기억하는지 분석한 결과, 1년 후 평생위험도를 정확하게 기억하는 군이 48%, 유전자형을 정확하게 기억하는 비율이 63%로 위험추정치와 같은 확률적 정보보다 유전자형과 같은 일반적 정보를 보다 정확하게 기억할 가능성이 높게 나타났다(표 3.6). 이에 연구에서는 의료전문가는 개인이 이해할 수 있는 일반 정보와 위험 확률 정보를 효과적으로 전달하기 위한 노력이 필요할 것이라고 제안하였다.

표 3.6 유전자 검사결과에 따른 기억정도

제1저자(연도)	구분	측정시점	event	Total	%	
<b>평생 위험(Lifetime risk) 추정을 정확하게 기억하는 비율</b>						
Eckert(2006)	정확함	6주	61	104	59%	
			부정확한	24	104	23%
			기억못함	19	104	18%
	정확함	1년	50	104	48%	
			부정확한	37	104	36%
			기억못함	17	104	16%
<b>유전자형을 정확하게 기억하는 비율</b>						
Eckert(2006)	정확함	6주	72	104	69%	
			부정확한	13	104	13%
			기억못함	19	104	18%
	정확함	1년	63	104	63%	
			부정확한	10	104	10%
			기억못함	28	104	28%

## 2.4 효과성 평가결과

아포지단백E 유전자 검사의 효과성은 진단 측면에서 진단정확도와 질병과의 연관성, 예후 측면에서 예측정확도 및 질병 예후예측, 그리고 의료결과에 끼치는 영향을 평가하였다.

### 2.4.1 진단 측면

#### 2.4.1.1 진단정확도

아포지단백E 유전자 검사의 진단정확도를 보고한 문헌은 총 4편이었다. 인지정상군 및 경도인지장애군을 포함하여 비교하였을 때, 알츠하이머병 진단정확도는 민감도 0.38~0.78, 특이도 0.64~0.85, 검사정확도는 0.57~0.70 사이의 분포를 보였다. 1편(Yang 등, 2020)에서는 가족력 유무에 따른 진단정확도를 보고하였으며 가족력이 있는 경우 민감도와 특이도가 다소 높아지는 경향이 있었다.

표 3.7 아포지단백E 유전자 검사의 진단정확도

저자 (연도)	결과 지표	대조군	구분	진단정확도								검사 정확도
				TP	FP	FN	TN	SE	SP	PPV	NPV	
Ait-ghezala (2008)	AD	인지정상군		38	29	35	73	0.52	0.72	0.57	0.68	0.63
Chen (2016)	AD	대조군		111	69	168	397	0.40	0.85	0.62	0.70	0.68
Yang (2020)	AD	정상인지+ MCI		62	32	100	115	0.38	0.78	0.66	0.53	0.57
Kim (2022)	무증상AD	인지정상군		-	-	-	-	0.78	0.64	-	-	0.70
가족력 여부에 따른												
Yang (2020)	AD	정상인지+ MCI	가족력있음	21	2	23	20	0.48	0.91	0.91	0.47	0.62
			가족력없음	41	30	77	95	0.35	0.76	0.58	0.55	0.56

AD, Alzheimer's disease; MCI, Mild cognitive impairment; TP, true positive; FP, false positive; FN, false negative; TN, true negative; SE, sensitivity; SP, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; -, not reported

#### 2.4.1.2 질병과의 연관성

환자-대조군 및 코호트 연구 중 단면설계로 보고한 문헌 가운데 아포지단백E 유전자와 알츠하이머병과의 연관성을 보고한 문헌은 총 40편이었다. 대립유전자 보유여부, 대립유전자 수, 인구학적 특성에 따라 결과를 보고한 경우 모두 포함하였고 대상자를 매칭하였거나 추정값을 성, 연령 등으로 보정한 경우는 보정된 추정치로 구분하여 제시하였다. 보정모형을 제시한 연구를 대상으로 아포지단백E 대립유전자( $\epsilon 4$ )를 보유한 군과 알츠하이머병은 통계적으로 유의한 수준의 연관성이 있었으나 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다(Odds ratio (OR)=3.64, 95% CI 2.84~4.67,  $I^2=96\%$ ).

표 3.8 아포지단백E 유전자 검사와 알츠하이머병과의 연관성(오즈비)

제1저자 (연도)	대상자 특성			구분	질병과의 연관성	
	대조군	환자군 명(%)*	대조군 명(%)*		보정변수/ (매칭변수)	OR (95% CI)
<b>대립유전자 유무에 따른(ε4+ vs. ε4-)</b>						
Bang (2000)	건강대조군	19(37.3)	2(8.7)	전체	나이, 성별	6.20 (1.20-31.3)
Asada (2000)	매칭대조군	175(51.9)	65(25.0)	전체	(성, 연령)	2.71 (1.80-4.09)
Siest (2000)	매칭대조군	266(54.4)	97(22.6)	Hamburg (북독일)	(성, 연령)	3.94 (1.82-8.50)
				Nancy (프랑스)	(성, 연령)	3.36 (1.36-8.30)
				Glasgow (스코틀랜드)	(성, 연령)	4.42 (1.39-14.1)
				Belfast (북아일랜드)	(성, 연령)	6.19 (2.64-14.5)
				Reus (스페인)	(성, 연령)	3.66 (1.74-7.67)
				Milan (이탈리아)	(성, 연령)	2.96 (0.64-13.8)
				Zagreb (크로아티아)	(성, 연령)	13.9 (6.48-30.1)
				Belgrade (유고슬라비아)	(성, 연령)	3.00 (0.16-19.8)
Solfrizzi (2002)	매칭대조군	18(29.5)	26(21.0)	전체	(연령)	2.88 (1.14-7.25)
				Chandak (2002)	매칭대조군	17(34.7)
Beyer (2003)	매칭대조군	-	-	전체	(연령)	4.20 (1.90-9.80)
				60-69	(연령)	11.6 (3.80-18.7)
				70-79	(연령)	4.80 (2.10-11.1)
Gdovinova (2006)	대조군 (평균 19세)	28(45.9)	39(23.5)	전체	-	2.76 (1.42-5.36)
Ahn (2006)	매칭대조군	157(49.7)	48(18.2)	전체	(연령)	4.33 (2.92-6.43)
Fischer (2008)	75세연령	25(28.7)	75(19.6)	전체	우울증, NSAID, 교육, 업산	1.86 (1.08-3.23)
Ampuero (2008)	65세 이상	10(40.0)	27(15.1)	전체	성, 연령, 뇌졸중, 당뇨병, 교육	7.89 (2.65-23.5)
Percy (2008)	건강대조군	21(38.9)	7(12.1)	남자	-	5.56 (1.62-19.1)
				여자	-	6.86 (2.40-16.2)
Grunblatt (2009)	75세 연령	33(26.0)	91(19.0)	전체	-	1.55 (0.98-2.45)
Forlenza (2010)	인지건강군	19(63.3)	22(31.9)	전체	-	7.40 (2.60-20.9)
Smach (2010)	매칭대조군	30(32.3)	17(15.0)	75세 미만	(연령)	8.40 (3.30-23.0)
				75세 이상	(연령)	1.20 (1.03-14.0)
Kim (2015)	건강검진군	92(61.7)	13(16.7)	전체	연령	2.03 (1.01-4.09)
Lee (2015)	경도인지장애	24(50.0)	9(22.5)	전체	-	4.10 (1.51-11.1)
Lopez-Riquelme (2016)	인지장애가 없는 군	35(47.9)	7(17.1)	전체	연령, MDA	4.85 (1.59-14.8)
Chen (2017)	매칭대조군	51(50.0)	90(29.4)	전체	교육, 흡연, 음주상태, BMI, 혈압, 혈압약, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 지질강하제, 당뇨병 (성, 연령)	2.13 (1.23-3.68)
				PR(European)	-	4.49 (2.20-9.20)
Rajabli (2018)	인지건강군	-	-	PR(African)	-	1.26 (0.40-3.70)
				AA(European)	-	3.05 (2.40-3.90)
				AA(African)	-	2.34 (1.80-3.00)
				전체	-	4.94 (1.97-12.4)
Zverova (2018)	건강대조군	44(51.5)	8(17.6)	전체	-	4.94 (1.97-12.4)
Goodenowe (2019)	인지장애가 없는 자	51(39.2)	151(19.3)	전체	성, 연령, 교육	1.99 -
				175(56.3)	FAD	성, 연령, 교육, 지역
Jia (2020)	건강대조군	33(26.2)	1,455(19.5)	PSEN/APP	성, 연령, 교육, 지역	1.33 (0.97-1.69)
				2,621(36.2)	SAD	성, 연령, 교육, 지역

제1저자 (연도)	대상자 특성			구분	질병과의 연관성	
	대조군	환자군 명(%)	대조군 명(%)		보정변수/ (매칭변수)	OR (95% CI)
Popovac (2020)	대조군(차없는)	62(53.5)	15(23.8)	전체	성, 연령, 교육	0.29 (0.12-0.67)
Yang (2020)	정상인자+ MCI	62(38.3)	32(21.8)	전체	연령	2.54 (1.49-4.31)
Marca-Ysabel(2021)	인지건강군	33(41.8)	18(14.1)	전체	성, 연령, 하위 인구구조	5.02 (2.30-12.5)
Stocker (2021)	일반건강검진군	27(45.8)	143(24.6)	전체	성, 연령, 교육	2.69 (1.54-4.72)

\*각 대상자 중 아포지단백E 유전자 보유자 수 및 비율

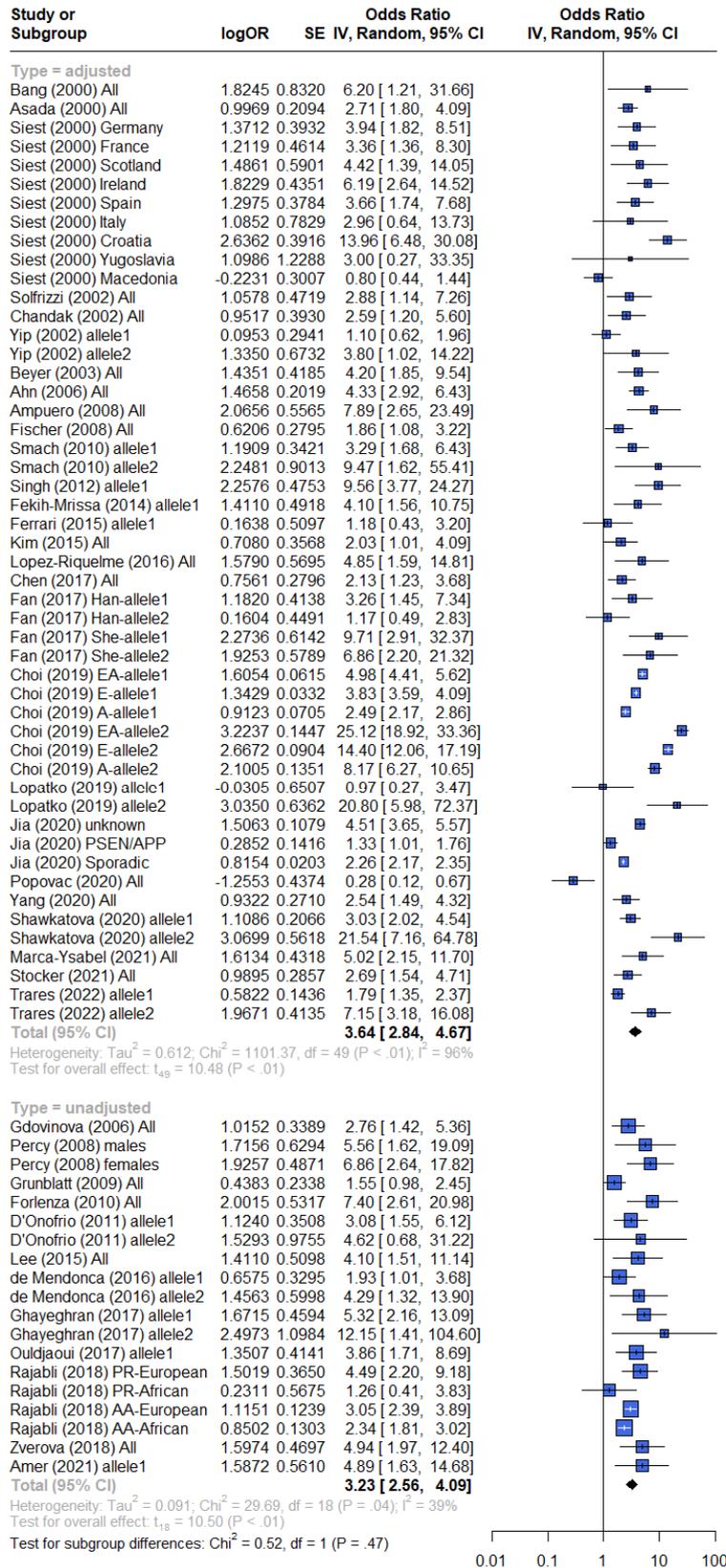
OR, odds ratios; CI, confidence interval; ε4+, 아포지단백유전자 대립유전자 ε4 아형이 하나라도 있는 경우; ε4-, 아포지단백유전자 대립유전자 ε4 아형이 없는 경우; PR, Puerto Rican cohort; AA, African American cohort; FAD, familial Alzheimer's disease without PSEN1, PSEN2, APP, TREM2, and SORL1 mutations; PSEN/APP, familial Alzheimer's disease with PSEN1, PSEN2, or APP mutations; SAD, sporadic Alzheimer's disease; PSEN, presenilin; APP, amyloid precursor protein; TREM, triggering receptor expressed on myeloid cells; SORL, sortilin-related receptor; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; MDA, malondialdehyde; BMI, Body mass index; -, not reported

표 3.9 아포지단백E 유전자 검사와 알츠하이머병과의 연관성(오즈비)-대립유전자 수에 따른

제1저자 (연도)	대상자 특성			구분	질병과의 연관성	
	대조군	환자군 명(%)	대조군 명(%)		보정변수/ (매칭변수)	OR (95% CI)
<b>대립유전자 수에 따른 (1개, ε3/ε4 등)</b>						
Yip (2002)	인지감소가 없는 군	37(22.8)	101(21.7)	전체	성, 연령, 교육	1.10 (0.60-1.90)
				남자	연령, 교육	1.00 (0.40-2.40)
				여자	연령, 교육	1.20 (0.60-2.50)
Smach (2010)	매칭대조군	30(32.3)	17(15.0)	전체	(연령)	3.29 (1.70-6.50)
D'Onofrio (2011)	인지장애가 없는 군	31(28.7)	14(11.6)	전체	-	3.08 (1.55-6.12)
Singh (2012)	매칭대조군	40(57.1)	10(13.3)	전체	(성, 연령)	9.56 (3.81-24.6)
Fekih-Mrissa (2014)	매칭대조군	20(41.7)	7(14.5)	전체	(성, 연령)	4.1 (1.60-11.0)
Kim (2015)	건강검진군	78(26.9)	11(14.1)	전체	연령	1.89 (0.87-4.11)
Ferrari (2015)	매칭대조군	16(43.2)	11(39.3)	전체	(연령, 인종)	1.18 (0.43-3.20)
de Mendonca (2016)	건강대조군	30(37.9)	24(24.0)	전체	-	1.93 (1.02-3.7)
Fan (2017)	건강대조군	25(19.2)	9(6.9)	Han 인종	성 연령 TNF-α, IL-6, IL-1β	3.26 (1.45-7.34)
				She 인종	성 연령 TNF-α, IL-6, IL-1β	9.71 (2.92-32.4)
Ghayeghran(2017)	건강대조군	21(30.0)	8(8.0)	전체	-	5.32 (2.16-13.1)
Ouldjaoui (2017)	인지건강군	33(52.4)	21(16.9)	전체	-	3.86 (1.72-8.72)
Choi (2019)	인지건강군 (+일반인구)	-	-	EA	성, 연령	4.98 (4.4-5.6)
				E	성, 연령	3.83 (3.6-4.1)
				A	성, 연령	2.49 (2.2-2.9)
Lopatko (2019)	매칭대조군	157(43.6)	87(24.2)	전체	유전적 위험 점수, 헤르페스 바이러스 보유자 (표본추출일자, 연령, 성)	0.97 (0.27-3.46)
Shawkatova (2020)	인지건강군 (가족력이 없는)	66(32.0)	79(16.2)	전체	성, 연령	3.03 (2.02-4.54)
Yang (2020)	정상인자+MCI	50(30.9)	27(18.4)	전체	연령	2.31 (1.30-4.12)
Amer (2021)	MCI+ 건강대조군	13(40.0)	5(17.1)	전체	-	4.89 (1.63-14.7)
Trares (2022)	50-75세	135(29.8)	244(20.4)	전체	성, 연령, 교육수준, 신체활동, BMI, 심혈관질환여부, 당뇨병 여부, 우울증 과거력	1.79 (1.35-2.37)
<b>대립유전자 수에 따른 (2개, ε4/ε4)</b>						
Yip (2002)	인지감소가 없는 군	5(3.1)	7(1.5)	전체	성, 연령, 교육	3.80 (1.00-14.0)
				남자	연령, 교육	6.20 (0.50-74.3)
				여자	연령, 교육	3.30 (0.70-14.7)
Smach (2010)	매칭대조군	10(10.7)	1(0.9)	전체	(연령)	9.47 (2.60-89.0)
D'Onofrio (2011)	인지장애가 없는 군	4(3.7)	1(0.8)	전체	-	4.62 (0.68-31.1)
Kim (2015)	건강검진군	9(3.1)	0(0.0)	전체	연령	3.32 (0.32-34.4)

제1저자 (연도)	대상자 특성			구분	질병과의 연관성	
	대조군	환자군 명(%)*	대조군 명(%)*		보정변수/ (매칭변수)	OR (95% CI)
de Mendonca (2016)	건강대조군	12(15.2)	4(4.0)	전체	-	4.29 (1.32-13.9)
Fan (2017)	건강대조군	11(8.5)	2(1.5)	Han 인종	성, 연령, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$	1.17 (0.49-2.83)
		11(20.0)	9(15.0)	She 인종	성, 연령, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$	6.86 (2.21-21.3)
Ghayeghran(2017)	건강대조군	6(8.6)	1(1.0)	전체	-	12.2 (1.41-104)
Choi (2019)	인지건강군 +일반인구	-	-	EA	성, 연령	25.1 (19.0-33.5)
				E	성, 연령	14.4 (12.0-17.1)
				A	성, 연령	8.17 (6.30-10.7)
Lopatko (2019)	매칭대조군	67(18.6)	6(1.7)	전체	유전적 위험 점수, 헤르페스 바이러스 보유자 (표본추출일자, 연령, 성)	20.8 (5.98-72.4)
Shawkatova (2020)	인지건강군 (가족력이 없는)	22(10.7)	4(0.8)	전체	성, 연령	21.5 (7.16-64.8)
Yang (2020)	정상인지+MCI	10(6.2)	2(1.4)	전체	연령	7.84 (1.58-38.8)
Trares (2022)	50-75세	20(4.4)	10(0.8)	전체	성, 연령, 교육수준, 신체활동, BMI, 심혈관질환여부, 당뇨병 여부, 우울증 과거력	7.15 (3.18-16.1)

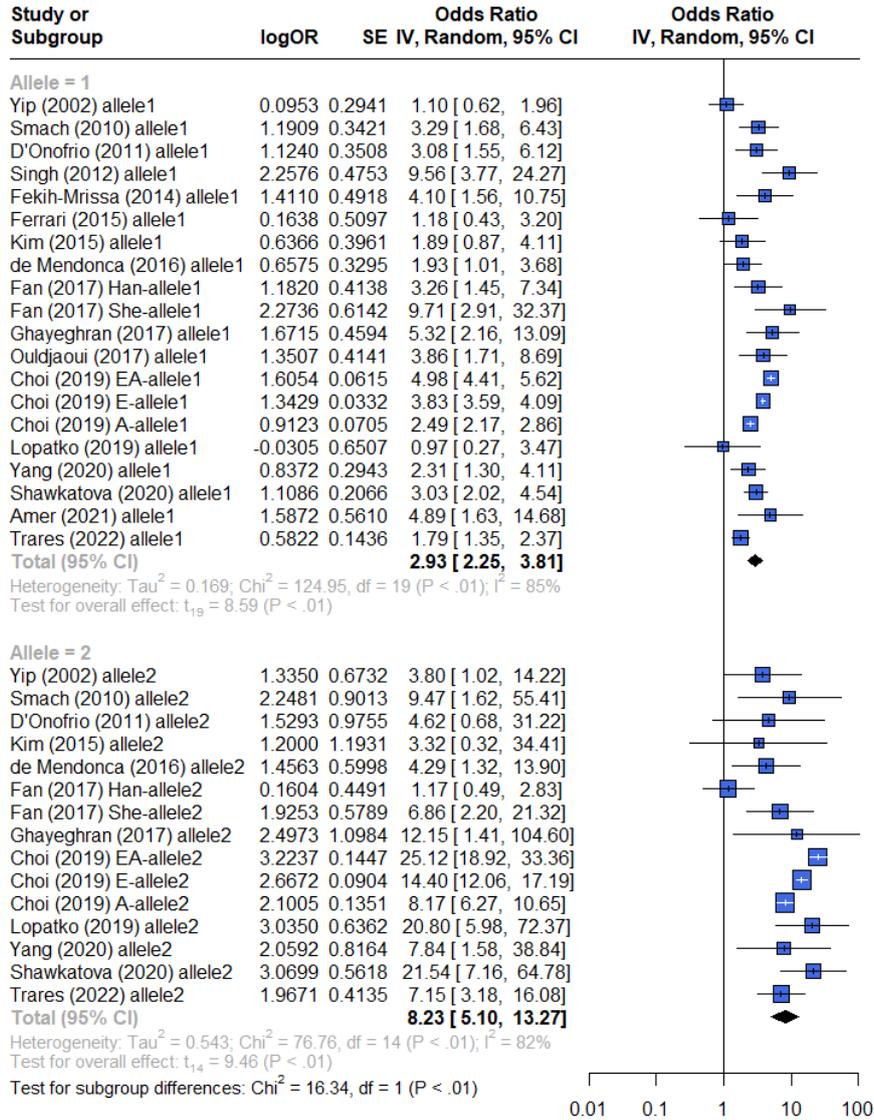
\*각 대상자 중 아포지단백E 유전자 보유자 수 및 비율:  
 $\epsilon 3/\epsilon 4$ , 아포지단백유전자 대립유전자  $\epsilon 4$  아형이 하나있는 경우;  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , 아포지단백유전자 대립유전자  $\epsilon 4$  아형이 모두(2개)있는 경우; MCI, mild cognitive impairment; TNF, tumor necrosis factor; IL, Interleukin; EA, East Asian; E, European ancestry; A, African ancestry; OR, odds ratios; CI, confidence interval; -, not reported



EA, East Asian; E, European ancestry; A, African ancestry; PR, puetro Rican cohort; AA, African American cohort

그림 3.7 아포지단백E 유전자 검사와 알츠하이머병과의 연관성, 숲 그림

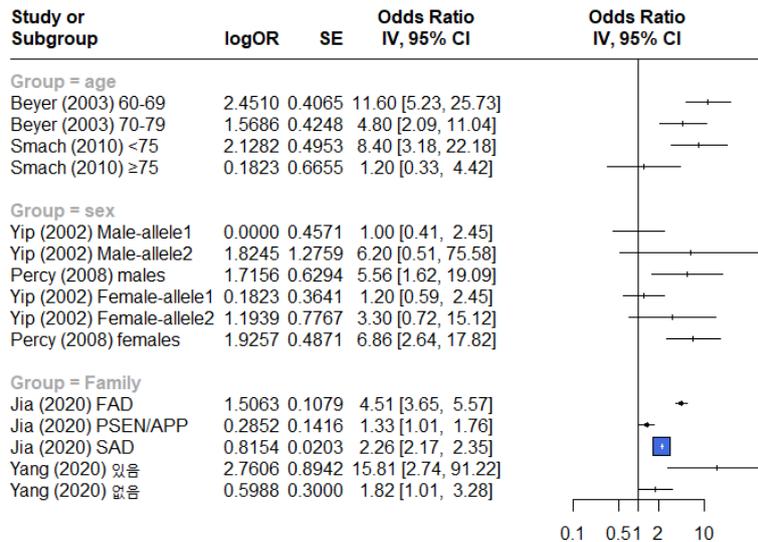
아포지단백E 유전자 대립유전자( $\epsilon 4$ ) 수에 따른 연관성은 1개 보유한 경우에 비해 2개를 모두 보유할수록 알츠하이머병과의 연관성은 높아지는 경향이 있었으나 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다(대립유전자 1개인 경우 OR=2.93, 95% CI 2.25~3.81,  $I^2=85\%$ ; 대립유전자가 2개인 경우 OR=8.23, 95% CI 5.10~13.27,  $I^2=82\%$ ).



EA, East Asian; E, European ancestry; A, African ancestry

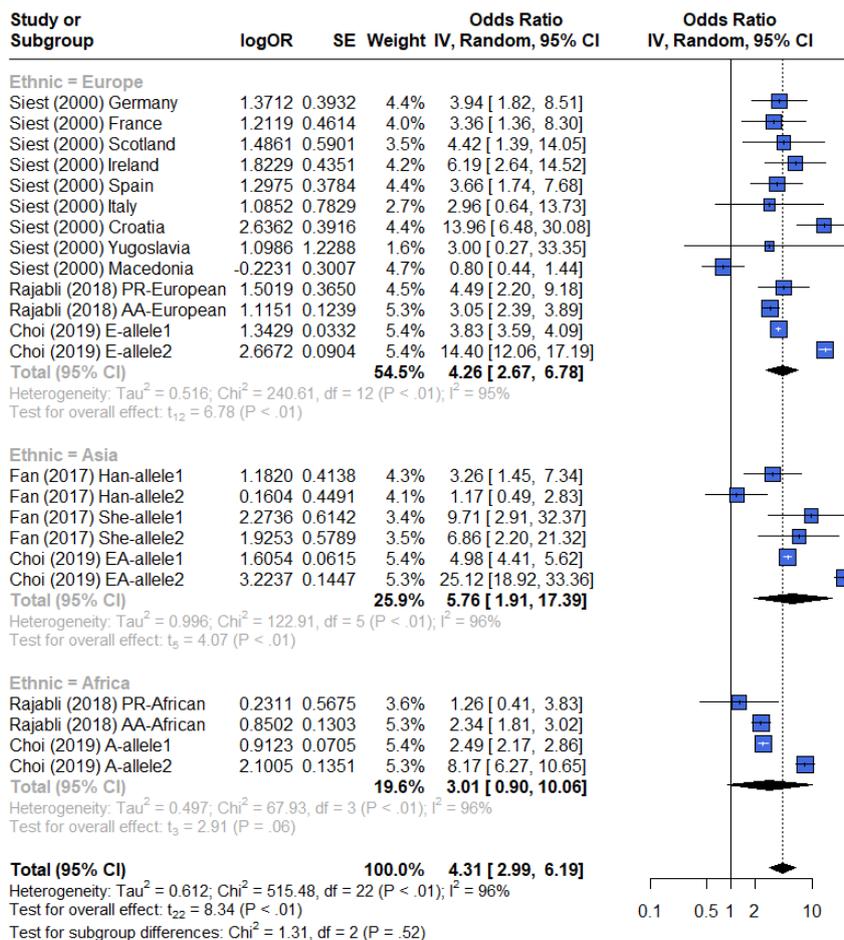
그림 3.8 아포지단백E 유전자 검사와 알츠하이머병과의 연관성-대립유전자 수에 따른, 숲 그림

성, 연령, 가족력, 인종별로 보고한 문헌을 토대로 하위그룹 분석을 수행하였을 때, 아포지단백E 유전자와 알츠하이머병과의 연관성은 연령이 낮을수록 증가하였고, 성별에 따른 경향성은 없었으며 가족력이 있을수록 알츠하이머병과의 연관성이 증가하였다(그림 3.9). 인종별로는 유럽계, 아시아계, 아프리카계로 나누어 분석한 결과, 아시아계 인종은 유의한 연관성이 있었으나 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다(그림 3.10).



FAD, familial Alzheimer's disease without *PSEN1*, *PSEN2*, *APP*, *TREM2*, and *SORL1* mutations; PSEN/APP, familial Alzheimer's disease with *PSEN1*, *PSEN2*, or *APP* mutations; SAD, sporadic Alzheimer's disease

그림 3.9 아포지단백 유전자 검사와 알츠하이머병과의 연관성-성, 연령, 가족력에 따른, 숲 그림



PR, Puerto Rican cohort; AA, African American cohort; EA, East Asian; E, European ancestry; A, African ancestry

그림 3.10 아포지단백 유전자 검사와 알츠하이머병과의 연관성-인종에 따른, 숲 그림

## 2.4.2 예후 측면

### 2.4.2.1 예측정확도

코호트내 환자-대조군(nested case-control) 연구 1편과 코호트 연구 3편으로 총 4편의 연구에서 알츠하이머병 발생에 대한 예측정확도를 보고하였다. 민감도와 특이도를 보고한 두 편의 연구에서 각각 0.75~0.77, 0.56~0.77로 보고하였고, AUC는 0.63~0.88로 보고하였다.

표 3.10 아포지단백E 유전자 검사의 예측정확도

저자 (연도)	국가	추적관찰 기간	대상자 특성		진단정확도					
			구분	명(%)	SE	SP	PPV	NPV	검사 정확도	AUC (95% CI)
Drzezga (2005)	독일	15개월	MCI-AD	12(40.0)	0.75	0.56	0.53	0.77	0.63	-
Doecke (2012)	호주	18개월	건강대조군-AD	207(21.5)	0.77 <sup>†</sup>	0.77 <sup>†</sup>	-	-	-	0.84 <sup>†</sup>
Payton (2018) <sup>*</sup>	스웨덴	6년	치매	28(7.3)	-	-	-	-	-	0.88 (0.83-0.92)
Stocker (2021) <sup>**</sup>	독일	14년 이내	AD	59(10.2)	-	-	-	-	-	0.63 (0.55-0.70)

\*MRI 검사를 수행한 자; \*\*nested case-control 연구로 알츠하이머형 치매와 건강대조군으로 설계됨; <sup>†</sup>성, 연령으로 보정한 추정값  
SE, sensitivity; SP, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; AUC, areas under the curve; CI, confidence interval; MCI, mild cognitive impairment; AD, Alzheimer's disease; -, not reported

### 2.4.2.2 질병의 예후예측

아포지단백E 유전자 유무에 따른 알츠하이머병 발생위험비를 예측한 문헌은 총 14편이었다. 대부분의 코호트는 60세 이상 인지건강군이거나 경도인지장애가 있는 자를 대상으로 하였고, 추적관찰기간은 2년~17년으로 추정치는 오즈비(OR), 상대위험도(risk ratio, RR), 위험비(hazard ratio, HR), 치매진단까지의 시간, 누적위험도 등의 형태로 제시하였다.

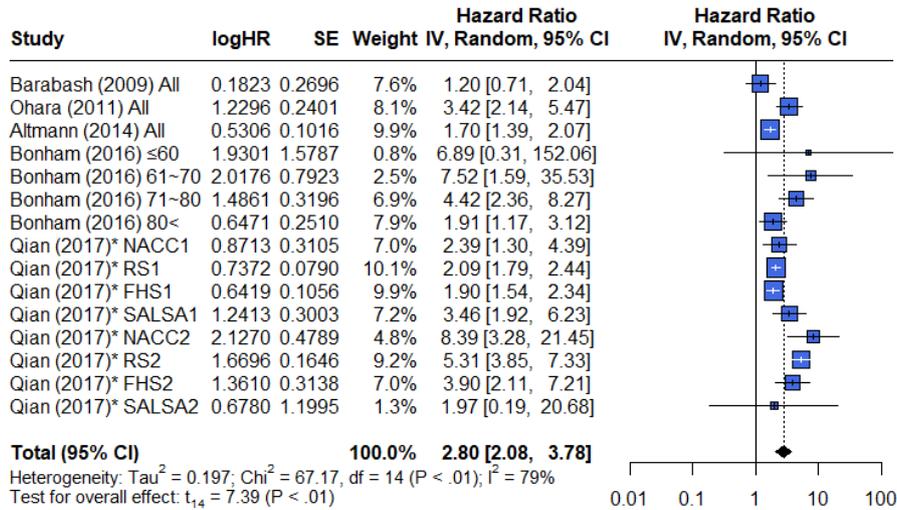
오즈비(OR)로 제시한 3편 중 2편은 모든 치매발생, 1편(Scarabino 등, 2016)은 경도인지장애나 치매 발생에 대하여 분석한 결과, 아포지단백E 유전자를 보유한 군에서 높게 나타났다. 상대위험도(RR)로 제시한 두 편은 각각 대립유전자 수 및 가족력 유무에 따라 제시하였으며 아포지단백E 유전자의 대립유전자( $\epsilon 4$ )가 2개(동형접합체)일수록, 가족력이 있을수록 위험도가 증가하는 경향이 있었다. 위험비를 제시한 5편의 연구 중 Bonham 등(2016)은 연령별, Qian 등(2017)은 코호트별로 추정치를 제시하였고 이를 포함하여 메타분석한 결과, 아포지단백E 유전자 보유군일수록 알츠하이머병 발생 위험비는 유의하게 높게 나타났으나 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다(HR=2.80, 95% CI 2.08~3.78,  $I^2=79\%$ ).

표 3.11 아포지단백E 유전자 검사와 알츠하이머병 발생위험비

저자 (연도)	추적 관찰 기간	대상자 특성			구분	유형	모형	결과			
		특성	전체 명	발생 명(%)				추정값	(95% CI)		
Kim (2010)	2년	65세 이상	518	45(8.7)**	전체	OR	연령, 교육, 장애지수, 신체활동	1.75	(1.21-2.52)		
Scarino (2016)	6.6년	MCI	88	46(52.3)†	전체	OR	성, 연령, MMSE	4.1†	(1.20-13.6)		
Payton (2018)	6년	치매가 없는 자	418	28(7.0)**	전체	OR	성, 연령, 교육	4.89	(2.02-11.9)		
Huang (2004)	6년	75세 이상	907	203(22.4)	가족력 없음†	RR	성, 연령, 교육, 형제 수, 혈관질환	1.60	(1.20-2.20)		
					가족력 있음†			3.00	(1.70-5.30)		
Barabash (2009)	49개월	MCI	179	62(34.6)	전체	HR	-	1.20	(0.73-2.10)		
Ohara (2011)	17년	60-79세 건강검진자	523	81(15.5)	전체	HR	성, 연령, 교육, 흡연, 음주, 수축기 혈압, 항고혈압제 복용여부, 당화혈색소, 총콜레스테롤 수치, 체질량지수, 운동	3.42	(2.15-5.51)		
Toledo (2014)	158주	MCI	218	69(31.7)	전체	HR	성, 연령, 교육, 임상진단	1.01	-		
Altmann (2014)	3년	MCI	2,588	867(33.5)	전체	HR	연령	1.70	(1.39-2.07)		
Bonham (2016)	10년	인지간강군	5,381	133(2.5)	60세 이하	HR	성, 연령, 교육	6.89	(0.31-151)		
					61-70세 이하			7.52	(1.59-35.5)		
					71-80세 이하			4.42	(2.36-8.26)		
					80세 초과			1.91	(1.17-3.13)		
<b>대립유전자 수에 따른 (1개, ε3/ε4 등)</b>											
Qiu (2004)	6년	75세 이상	985	206(20.9)	전체	RR	성, 연령, 교육, MMSE, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 혈관성 질환, 항고혈압제 복용여부	1.4	(1.0-2.0)		
Qian (2017)*	3.96- 17.56년	인지장애가 없는 자	5,073	55(1.1)**	NACC	HR	성, 연령, 교육, 인지, 가족력	2.39**	(1.30-4.39)		
					6,399			782(12.2)**	RS	2.09**	(1.79-2.44)
					4,078			658(16.1)**	FHS	1.90**	(1.54-2.33)
					1,294			49(3.8)**	SALSA	3.46**	(1.92-6.23)
<b>대립유전자 수에 따른 (2개, ε4/ε4)</b>											
Qiu (2004)	6년	75세 이상	985	206(20.9)	전체	RR	성, 연령, 교육, MMSE, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 혈관성 질환, 항고혈압제 복용여부	3.1	(1.6-5.9)		
Altmann (2014)	3년	MCI	2,588	867(33.5)	전체	HR	연령	1.39	(1.11-1.74)		
Qian (2017)*	3.96- 17.56년	인지장애가 없는 자	5,073	55(1.1)**	NACC	HR	성, 연령, 교육, 인지, 가족력	8.39**	(3.28-21.4)		
					6,399			782(12.2)**	RS	5.31**	(3.85-7.34)
					4,078			658(16.1)**	FHS	3.90**	(2.11-7.22)
					1,294			49(3.8)**	SALSA	1.97**	(0.19-20.9)

\*4개의 코호트 연구; \*\*모든 치매 발생; †경도인지장애 또는 알츠하이머형 치매로의 전환; ‡1차 가족 구성원(부모, 형제자매) 중 2명 이상의 치매 가족력 유무;

CI, confidence interval; MCI, mild cognitive impairment; OR, odds ratio; RR, risk ratio; HR, hazard ratio; MMSE, Mini-Mental State Examination; -, not reported; NACC, National Alzheimer's Coordinating Center; RS, Rotterdam Study; FHS, Framingham Heart Study; SALSA, Sacramento Area Latino Study on Aging



\*모든 치매에 대한 발생

NACC, National Alzheimer's Coordinating Center; RS, Rotterdam Study; FHS, Framingham Heart Study; SALSA, Sacramento Area Latino Study on Aging

그림 3.11 아포지단백E 유전자 검사와 알츠하이머병 발생위험비, 숲그림

경도인지장애 환자를 대상으로 치매 진단까지의 시간을 보고한 연구는 2편으로 아포지단백E 대립유전자를 보유한 군에서 치매발생까지의 시간은 4년~6년이었고, 아포지단백E 대립유전자를 보유하지 않은 군은 8년~15년으로 보고하였다. 알츠하이머병 발생위험도는 아포지단백E 대립유전자 보유군이 높고, 남성에 비해 여성에서 누적위험도가 높게 나타나는 경향이 있었다.

표 3.12 아포지단백E 유전자 검사에 따른 치매 발생까지의 시간 및 위험도

저자 (연도)	추적관찰 기간	결과지표 (발생)	대상자		전체 명	발생 명(%)	아포지단백E 유전자 유무	
			특성	구분			있음	없음
<b>치매 진단까지의 시간</b>								
Abe (2022)	15년	평균 전환시간	MCI	전체	395	182(46.1)	57.6개월	101.6개월
박대우 (2022)	-	MCI에서 치매 발생 시간	MCI	발병 60세	939	-	중위수 6.14년	중위수 15.53년
				발병 70세			중위수 5.40년	중위수 13.65년
				발병 80세			중위수 4.74년	중위수 11.99년
				발병 90세			중위수 4.17년	중위수 10.54년
<b>알츠하이머병 발생까지의 위험도</b>								
Martinez (1998)	90세까지	누적 위험도	AD 가족력이 있는	전체	275	-	50.3(0.05)%	29.2(0.06)%
				여자	174	-	56.2(0.06)%	29.8(0.06)%
				남자	101	-	39.0(0.13)%	31.4(0.13)%
Ohara (2011)	17년	보정 발생률*	인지장애 검진자	전체	523	81(15.5)	28.8%	10.2%

알츠하이머병 발생까지의 누적위험도 값(Martinez 등, 1998)은 mean(SE)형태임

\*adjusted for age, sex, education, smoking, and alcohol intake

MCI, mild cognitive impairment; AD, Alzheimer' disease; -. not reported; SE, standard error

## 2.4.2.3 의료결과에 끼치는 영향

유전자 검사결과에 따른 의료결과에 끼치는 영향으로는 주로 건강행동 변화를 분석하였다. 음주, 식생활, 신체활동을 포함한 예방활동 및 보험형태 등을 유전자 검사를 공개한 군과 그렇지 않은 군으로 비교한 문헌은 6편이었고, 유전자 검사결과 보유여부를 비교한 2편을 포함하여 총 8편의 문헌을 검토하였다. 음주, 식생활, 신체활동에 대해 두 편의 연구 중 Hietaranta-Luoma 등(2019)은 그림으로 변화량을 제시하였으며 유전자 검사결과 공개 후 야채, 과일 등의 섭취량이 유의하게 증가하였고, 음주는 대립유전자 보유군( $\epsilon 4$ )에서 감소하는 경향이 있었다. 다른 한 편인 Leskinen 등(2021) 연구는 아포지단백 유전자의 대립유전자( $\epsilon 4$ ) 보유여부에 대한 검사결과를 공개한 군과 유전자 검사결과를 공개하지 않은 군을 비교하였을 때, 대립유전자 보유를 아는 군일수록 음주 횟수가 낮고, 신체활동 및 식생활 등이 개선되는 경향이 있었다(표 3.13).

표 3.13 유전자 검사결과로 인한 음주, 식생활, 신체활동 변화

제1저자 (연도)	측정단위	측정시점	구분	중재군			대조군		
				평균	(95% CI)	명	평균	(95% CI)	명
<b>음주</b>									
Leskinen (2021)	횟수/주	baseline	$\epsilon 4+$	1.5	(1.0-2.4)	33	2.5	(1.6-3.9)	30
			$\epsilon 4-$	2.1	(1.5-3.0)	55	2.3	(1.7-3.3)	51
		1년	$\epsilon 4+$	1.4	(0.8-2.4)	27	2.7	(1.6-4.3)	28
			$\epsilon 4-$	2.3	(1.5-3.6)	38	1.8	(1.2-2.7)	47
		1.5년	$\epsilon 4+$	1.2	(0.7-2.1)	27	2.5	(1.5-4.0)	27
			$\epsilon 4-$	1.5	(0.9-2.3)	32	2.3	(1.5-3.4)	41
<b>식생활</b>									
Leskinen (2021)	최소 2회 생선섭취량 (%)	baseline	$\epsilon 4+$	24.2	(12.4-41.9)	33	20.7	(10.0-38.2)	30
			$\epsilon 4-$	17.3	(9.40-29.8)	55	18.1	(9.90-30.7)	51
		1년	$\epsilon 4+$	22.5	(10.9-40.9)	27	23.2	(11.6-41.2)	28
			$\epsilon 4-$	15.3	(7.50-28.7)	38	24.7	(14.9-38.2)	47
		1.5년	$\epsilon 4+$	26.5	(13.7-45.1)	27	26.1	(13.5-44.3)	27
			$\epsilon 4-$	20.4	(10.8-35.1)	32	29.2	(18.2-43.4)	41
<b>신체활동</b>									
Leskinen (2021)	최소 주2회 (%)	baseline	$\epsilon 4+$	87.9	(71.4-95.5)	33	88.1	(71.1-95.7)	30
			$\epsilon 4-$	64.3	(50.7-75.9)	55	84.1	(71.5-91.8)	51
		1년	$\epsilon 4+$	81.0	(62.2-91.7)	27	81.2	(62.9-91.7)	28
			$\epsilon 4-$	62.1	(46.6-75.5)	38	77.6	(63.9-87.2)	47
		1.5년	$\epsilon 4+$	89.1	(71.2-96.4)	27	74.1	(55.2-86.9)	27
			$\epsilon 4-$	68.9	(52.3-81.8)	32	84.6	(70.7-92.5)	41

CI, confidence interval

약물 또는 비타민 복용, 식이, 운동 등의 행동변화를 보고한 연구는 4편으로 이 중 Hietaranta-Luoma 등(2015)은 중재 후 12개월 시점에 생활습관 변화에 대한 단계가 유의한 수준으로 차이가 있으나, 아포지단백E 유전자 검사결과를 공개한 군과 그렇지 않은 군 사이에 유의한 차이는 없었다(표 3.14).

Fanshawe 등(2008)과 Chao 등(2008)은 동일한 REVEAL RCT 연구로 유전자 검사결과를 공개한 군일수록 식생활 및 신체활동에 대한 건강행동 변화가 있었고, 아포지단백 대립유전자( $\epsilon 4$ ) 보유군일수록 행동변화가 더 높게 나타났다(표 3.15). Vernarelli 등(2010)은 유전자 검사결과를 공개한 후, 대립유전자 보유군과 비보유군 사이의 건강행동변화를 분석하였을 때, 식이보충제 복용이 4.75배(95% CI 2.23~10.1) 높아지는

경향이 있었다. Zick 등(2005)은 REVEAL RCT 연구로 보험행태를 보고하였으며 대립유전자 보유를 아는 군(ε4)에서 건강보험 및 장기보험 가입 비율이 높게 나타났다(표 3.15).

표 3.14 유전자 검사결과로 인한 건강행동 변화단계

제1저자 (연도)	측정단위	측정시점	구분	중재군			대조군		
				mean	(95% CI)	명	mean	(95% CI)	명
Hietaranta -Luoma (2015)	steps 1-4*	baseline	ε4+	2.1	(2.1-2.1)	16	2.1	(2.1-2.1)	56
			ε4-	2.1	(2.1-2.1)	35			
		10주	ε4+	2.7	(2.1-3.2)	16	2.6	(2.3-2.9)	56
			ε4-	2.6	(2.2-3.0)	35			
		12개월	ε4+	2.8	(2.2-3.5)	16	2.7	(2.3-3.0)	56
			ε4-	2.8	(2.4-3.2)	35			

\*건강행동변화 단계에 대한 질문으로 "생활방식 변화를 고려해 보았나요?(Have you considered lifestyle change?)"라는 질문에 사전고민(precontemplation)은 1점, 고민(contemplation) 2점, 준비(preparation) 3점, 행동(action) 4점으로 점수화하였음  
CI, confidence interval

표 3.15 유전자 검사결과로 인한 건강행동 변화 및 보험행태

제1저자 (연도)	측정단위	측정시점	구분	중재군			대조군		
				대상자(명)	전체(명)	(%)	대상자(명)	전체(명)	(%)
<b>행동 변화</b>									
Fanshawe (2008)	예방행동*	12개월	전체	39	103	(38)	13	42	(31)
			ε4+	26	49	(53)			
			ε4-	13	54	(24)			
Chao (2008)	하나라도	12개월	ε4+	26	50	(52)	13	43	(30)
			ε4-	13	54	(24)			
	약물 또는 비타민 복용		ε4+	20	50	(40)	12	43	(28)
			ε4-	11	54	(20)			
	식생활		ε4+	10	50	(20)	3	43	(7)
			ε4-	6	54	(11)			
신체활동	ε4+	4	50	(8)	2	43	(5)		
	ε4-	2	54	(4)					
<b>보험행태</b>									
Zick (2005)	건강보험	12개월	ε4+	6	48	(12.5)	3	46	(6.5)
			ε4-	3	54	(5.6)			
			ε4+	1	48	(2.1)			
			ε4-	4	54	(7.4)			
	생명보험		ε4+	2	48	(4.2)	2	46	(4.4)
			ε4-	2	54	(3.7)			
	상해보험		ε4+	8	48	(16.7)	2	46	(4.4)
			ε4-	1	54	(1.9)			

\*알츠하이머형 치매 예방을 위한 ① 식생활, ② 신체활동, ③ 약물 또는 비타민 복용 중 하나라도 행동변화가 있으면 '예', 하나도 없으면 '아니오'로 구분하였고, '예'로 응답한 비율을 제시하였음

Largent 등(2021)은 질적연구로 대립유전자 보유군 중 대립유전자 2개(동형접합체)인 군에서 건강행동 변화가 47% 나타났고, 대립유전자가 1개인 군이나 비보유자군에서는 30~32%로 나타났다. 건강행동 변화의 종류는 주로 식이와 운동이었고, 소수의 유전자 보유군에서 칸나비디올(cannabidiol, CBD), 어유(fish oil), 코엔자임 Q10(coenzyme Q10)과 같은 식이보충제 복용이 증가했다고 보고하였다.

### 3. 경제성

#### 3.1 선택문헌 특성

아포지단백E 유전자 검사의 경제성 분석 연구는 총 1편이었다. 기억상실성 경도인지장애 환자를 대상으로 마콥모형을 이용하여 분석기간 30년, 사회적 관점, 결과지표는 Quality-adjusted life year (QALY), 분석주기는 1년으로 가정하여 분석하였다.

표 3.16 경제성 문헌의 특성

제1저자(연도)	Djalalov(2012)	국가	캐나다
대상	기억상실성 경도인지장애(AMCI) 환자	관점	사회적 관점
중재군	예방적 도네페질 치료와 아포지단백E 유전자 검사	대조군	표준적인 치료 (유전자 검사 및 예방적 치료를 하지 않고, 알츠하이머병 진행까지 관찰만 한 군)
모형	마콥모형	분석주기	1년
결과지표	QALY	분석시점	2009년
분석기간	30년	할인율	5%

QALY, quality-adjusted life year

#### 3.2 경제성 평가결과

비용-효과성 판단기준(threshold)을 고려했을 때 아포지단백E 유전자 검사군과 예방적 도네페질 치료를 함께한 군은 표준적인 치료군에 비해 39,000캐나다 달러를 초과하는 경우 비용-효과적일 수 있으며, 50,000달러 기준에서 비용-효과적일 확률이 55%로 아포지단백E 유전자 검사를 권고하기에는 불충분하다고 보고하였다. 비용-효과성에는 아포지단백E 유전자 유병률과 알츠하이머형 치매 치료비용에 따라 다양할 수 있다고 제시하였다.

표 3.17 경제성 분석 결과 요약

제1저자(연도)	Djalalov(2012)	비용단위	캐나다 달러		
중재군	Cost	132,105	대조군	Cost	131,090
	Effect (QALYs)	4.98		Effect (QALYs)	4.953
ICER (/QALY)	38,016	임계값	50,000, 100,000		
결론*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 지불의사비용이 QALY당 39,000캐나다 달러를 초과하는 경우 비용-효과적일 수 있음</li> <li>• 임계값 기준 55%(5만 기준), 66%(10만 기준)</li> <li>• APOE 유전자 검사를 권장하기에는 불충분함(insufficient)</li> <li>• ICER는 AD 진행속도를 늦추는 도네페질의 효과, 환자의 유용성 및 AD와 도네페질 치료비용에 민감함</li> <li>• 경도인지장애 환자에서 APOE 대립유전자의 유병률과 AD 치료비용에 따라 ICER는 다양할 수 있음</li> </ul>				

\* 임계값 기준 비용-효과적 55% 의미: 임계값 기준으로 분석대안이 비교대안보다 비용-효과적일 확률이 55%임을 의미함  
QALY, quality-adjusted life year; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; AD, Alzheimer's disease

## 1. 평가결과 요약

아포지단백E 유전자 검사의 체계적 문헌고찰 결과, 평가에 활용된 문헌은 총 77편으로 선택문헌의 안전성 및 효과성, 경제성의 결과를 정리하면 다음과 같다.

### 1.1 안전성

아포지단백E 유전자 검사의 안전성은 검사로 인한 부작용과 유전자 검사결과에 따른 잠재적 위험에 대해 평가하였다. 검사로 인한 부작용을 보고한 연구는 없었으며 검사결과로 인한 잠재적 위험으로는 불안, 우울, 정신적 고통 등을 검토하였다.

심리적 위험을 보고한 연구는 총 11편으로 유전자 검사결과를 공개한 군과 그렇지 않은 군을 비교한 결과, 불안, 우울, 정신적 고통에 대해 군 간 유의한 차이는 없었으며 정신적 고통 및 괴로움에 대한 메타분석 결과는 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다(불안에 대한 표준화 평균차이(standardized mean difference, SMD)=-0.03, 95% confidence interval (CI) -0.36~0.29,  $I^2=9\%$ ; 우울에 대한 SMD=0.67, 95% CI -1.01~2.36,  $I^2=1\%$ ; 정신적 고통 및 괴로움에 대한 SMD=-0.02, 95% CI -1.99~1.95,  $I^2=95\%$ ).

질병위험인식은 1편에서 보고하였고, 아포지단백E와 같은 위험유전자(susceptibility) 검사결과를 공개한 군은 presenilin-1, 2와 같은 원인유전자(deterministic) 검사결과를 공개한 군에 비해 질병 위험인식이 좀 더 낮게 나타났다. 또한, 유전자 검사결과를 공개한 군에서 질병위험인식이 높게 나타났으며 특히, 대립유전자( $\epsilon 4$ )를 보유하고 있다는 정보일수록 질병위험인식이 증가하였으나 유전자 검사결과를 공개한 것이 질병발생에 대한 불확실성이 해소되어 긍정적이라고 보고한 연구도 있었다.

유전자 검사결과를 공개한 후 평생 위험 및 유전형에 대해 정보를 정확하게 기억하는지 1편에서 제시하였으며 1년 후 평생위험도를 정확하게 기억하는 군이 48%, 유전자형을 정확하게 기억하는 비율이 63%로 위험추정치와 같은 확률적 정보보다 유전자형과 같은 일반적 정보를 보다 정확하게 기억할 가능성이 높게 나타났다. 이에 연구에서는 의료전문가는 개인이 이해할 수 있는 일반 정보와 위험 확률 정보를 효과적으로 전달하기 위한 노력이 필요할 것이라고 제언하였다.

## 1.2 효과성

아포지단백E 유전자 검사의 효과성은 진단 측면에서의 진단정확도와 질병과의 연관성, 예후 측면에서 예측정확도 및 질병 예후예측, 그리고 의료결과에 끼치는 영향을 평가하였다.

아포지단백E 유전자 검사의 진단정확도를 보고한 문헌은 총 4편이었다. 인지정상군 및 경도인지장애군을 대상으로 알츠하이머병 진단정확도는 민감도 0.38~0.78, 특이도 0.64~0.85, 검사정확도는 0.57~0.70 사이의 분포를 보였다. 1편에서는 가족력 유무에 따른 진단정확도를 보고하였으며, 가족력이 있는 경우 민감도와 특이도가 다소 높아지는 경향이 있었다.

아포지단백E 유전자와 알츠하이머병과의 연관성을 보고한 문헌은 총 40편이었다. 보정모형을 제시한 연구들을 메타분석한 결과, 아포지단백E 대립유전자를 보유한 군은 알츠하이머병과 통계적으로 유의한 연관성이 있었으나 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다(Odds ratio (OR)=3.64, 95% CI 2.84~4.67,  $I^2=96%$ ). 아포지단백E 대립유전자 수에 따른 연관성은 1개 보유한 경우에 비해 2개를 모두 보유할수록 알츠하이머병과의 연관성은 높아지는 경향이 있었으나 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다(대립유전자 1개인 경우 OR=2.93, 95% CI 2.25~3.81,  $I^2=85%$ ; 대립유전자가 2개인 경우 OR=8.23, 95% CI 5.10~13.27,  $I^2=82%$ ). 성, 연령, 가족력, 인종별로 보고한 문헌을 토대로 하위그룹 분석을 수행하였을 때, 아포지단백E 유전자와 알츠하이머병과의 연관성은 연령이 낮을수록 증가하였고, 성별에 따른 경향성은 없었으며 가족력이 있을수록 알츠하이머병과의 연관성이 증가하였다. 인종별로는 유럽계, 아시아계, 아프리카계로 나누어 분석한 결과, 아시아계 인종에서는 유의한 연관성이 있었으나 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다.

아포지단백E 유전자의 예측정확도를 보고한 문헌은 총 4편이었다. 민감도와 특이도를 보고한 두 편의 연구에서 각각 0.75~0.77, 0.56~0.77로 보고하였고, 곡선하면적(area under the area, AUC)은 0.63~0.88로 보고하였다.

아포지단백E 유전자 유무에 따른 알츠하이머병 발생위험에 관한 예후예측 문헌은 총 14편으로 추정치는 오즈비(odds ratio, OR), 상대위험도(risk ratio, RR), 위험비(hazard ratio, HR), 치매발생까지의 시간 및 누적위험도의 형태로 제시하였다. 이 중 위험비를 제시한 5편의 연구를 메타분석한 결과, 아포지단백E 유전자 보유군일수록 알츠하이머병 발생위험비는 유의하게 높게 나타났으나 이질성이 높아 해석에 주의가 필요하다(HR=2.80, 95% CI 2.08~3.78,  $I^2=79%$ ). 경도인지장애 환자를 대상으로 아포지단백E 대립유전자를 보유한 군에서 치매발생까지의 시간은 4년~6년이었고, 아포지단백E 대립유전자를 보유하지 않은 군은 10년~15년으로 보고하였다. 알츠하이머형 치매 발생위험도는 아포지단백E 대립유전자 보유군이 높고, 남성에 비해 여성에서 누적위험도가 높은 경향이 있었다.

아포지단백E 유전자 검사결과가 의료결과에 끼치는 영향으로 건강행동 변화를 보고한 연구는 총 8편이었다. 1편에서는 아포지단백E 대립유전자 보유여부에 대한 정보를 공개한 군과 유전자 정보를 공개하지 않은 군을 비교하였을 때, 대립유전자 보유를 아는 군일수록 음주 횟수가 낮고, 신체활동 및 식생활 등이 개선되는 경향이 있었다. 4편의 연구에서 약물 또는 비타민 복용, 식이, 운동 중 하나라도 행동변화가 있는지 보고하였으며, 1편에서는 생활습관 변화 단계가 군 간 유의한 차이가 없었으나, 다른 3편에서는 아포지단백E 대립유전자 보유군일수록 행동변화가 있었다. 또 다른 1편에서 대립유전자 보유군과 비보유군 사이의 건강행동변화

를 분석하였을 때, 식이보충제 복용이 4.75배(95% CI 2.23~10.1) 높아지는 경향이 있었다. 보험행태를 보고한 1편은 대립유전자 보유를 아는 군에서 건강보험 및 장기보험에 가입하는 비율이 높았다.

### 1.3 경제성

아포지단백E 유전자 검사의 경제성 분석연구는 총 1편이었다. 비용-효과성 판단기준(threshold)을 고려했을 때 아포지단백E 유전자 검사군과 예방적 도네페질 치료를 함께한 군은 표준적인 치료군에 비해 50,000 캐나다달러 기준 비용-효과적일 확률이 55%로 아포지단백E 유전자 검사를 권고하기에는 불충분하다고 보고하였다. 비용-효과는 아포지단백E 유전자 유병률과 알츠하이머병 치료비용에 따라 다양할 수 있다고 제시하였다.

## 2. 결론

소위원회에서는 아포지단백E 유전자 검사는 검사로 인한 직접적인 합병증은 보고되지 않았고, 유전자 검사결과로 인한 잠재적인 심리적 위험이 존재할 수 있으나 영향이 크지 않아 안전한 기술이라고 판단하였다. 단독검사로 사용하기에 진단정확도 및 예측정확도가 높지 않았으나, 아포지단백E 유전자를 보유한 군일수록 알츠하이머병과의 연관성 및 치매 발생위험비가 높게 나타나며 대립유전자( $\epsilon 4$ )를 1개 보유한 경우에 비해 2개 보유한 경우 위험비가 커지는 경향이 있었다. 경제성은 평가문헌이 1편으로 문헌적 근거가 부족하였으며, 국내 임상상황에서 경제성을 판단할 수 없다는 의견이었다. 이에 인지장애가 있거나 알츠하이머병이 의심되는 환자에서 아포지단백E 유전자 검사는 진단보조 검사로 유용할 수 있다고 판단하였다. 다만 유전자 검사결과에 따라 식생활, 운동 등 건강행동을 개선하는데 영향을 줄 수 있을 뿐 아니라, 식이보충제 복용이 증가하거나 장기보험 가입 등의 건강행태에도 영향을 끼칠 수 있어 유전자 검사결과에 대해 의료진이 충분한 설명과 정보를 제공할 필요가 있다고 제안하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 알츠하이머병 진단을 보조하거나 예측하는데 추가적인 정보를 제공할 수 있어 인지장애가 있거나 알츠하이머병 의심 환자를 대상으로 아포지단백E 유전자 검사를 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.



1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2024년 1월판.
2. 건강보험심사평가원 홈페이지 <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>
3. 국민건강보험공단 통계관리부-1669, 2023.7.14.
4. 김수영, 최미영, 김현정, 이유경, 박동아, 유수연, 이현정, 등. 임상진료지침 실무를 위한 핸드북 Version 2.0. 한국보건의료연구원, 대한의학회. 2022.
5. 박동아, 황진섭, 이선희, 최원정, 설아람, 오성희, 이자연, 이유경, 이동효, 최슬기. 진단 검사 체계적 문헌고찰. 한국보건의료연구원. 2014.
6. 방오영, 곽용태. 알츠하이머병의 진단 및 감별진단에서의 아포지단백 E 유전자형검사의 적용. 대한신경과학회지. 2000;18(5):568~574.
7. 대한진단검사의학회. 진단검사의학II 제6판. 범문에듀케이션. 2021
8. 대한 치매학회. 치매 임상적 접근. 제3판. 대한의학. 2021.
9. 보건의료빅데이터개방시스템 홈페이지 <https://opendata.hira.or.kr/home.do>
10. 이진산, 김건하, 김희진, 김희진, 나승희, 박기형, 박영호, 서지원, 신준현, 오성일, 윤보라, 이학영, 임재성, 장재원, 진주희, 홍운경, 심용수, 대한치매학회 정도관리위원회. 치매 임상 진료 지침(진단 및 평가):개정안 2021. Dement Neurocogn Disord. 2022;21(1):42-44. <https://doi.org/10.12779/dnd.2022.21.1.42>
11. 2023 the Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2023;19(4):1598-1695. doi: 10.1002/alz.13016.
12. ACMG 홈페이지 [https://www.acmg.net/PDFLibrary/ACMG\\_ChoosingWisely\\_Final.pdf](https://www.acmg.net/PDFLibrary/ACMG_ChoosingWisely_Final.pdf)
13. Agbor VN, Aminde LN, Tianyi F-L, Mbanga CM, Petnga S-JN, Ditah C, Noubiap JJ. Atrial fibrillation among adults with heart failure in sub-Saharan Africa-prevalence, incidence and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis protocol. BMJ Open. 2019;9(2):e022320. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022320.
14. Chen Q, Wang T, Kang D, Chen L. Protective effect of apolipoprotein E epsilon 3 on sporadic Alzheimer's disease in the Chinese population: a meta-analysis. Sci. Rep. 2022;12(1):13620. doi: 10.1038/s41598-022-18033-x.
15. Emrani S, Arain HA, DeMarshall C, Nuriel T. APOE4 is associated with cognitive and pathological heterogeneity in patients with Alzheimer's disease: a systematic review. Alzheimers Res Ther. 2020;12(1):141. doi: 10.1186/s13195-020-00712-4.
16. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA 1997;278:1349-1356.
17. Fei M, Jianhua W. Apolipoprotein ε4-allele as a significant risk factor for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective studies. J Mol Neurosci. 2013;50(2):257-63. doi: 10.1007/s12031-012-9934-y.
18. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study

2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
19. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al., American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med*. 2011 Jun;13(6):597-605.
  20. Grooten WJA, Tseli E, Äng BO, Boersma K, Stålnacke B-M, Gerdle B, Enthoven P. Elaborating on the assessment of the risk of bias in prognostic studies in pain rehabilitation using QUIPS-aspects of interrater agreement. *Diagn. Progn. Res*. 2019;3:5. doi: 10.1186/s41512-019-0050-0.
  21. Higgins JP, Green S, et al., *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Wiley. 2008.
  22. Li R-X, Ma Y-H, Tan L, Yu J-T. Prospective biomarkers of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2022;81:101699. doi: 10.1016/j.arr.2022.101699.
  23. Liu M, Bian C, Zhang J, Wen F. Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease in Chinese population: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2014;4:4383. doi: 10.1038/srep04383.
  24. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1998;338:506-511.
  25. NICE guideline. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers [NG97], 2018.6.
  26. Shin J-H. Dementia Epidemiology Fact Sheet 2022. *Ann Rehabil Med*. 2022;46(2):53-59. doi: 10.5535/arm.22027
  27. Yang HJ, Kang NR, Jung YE, Kim MD, Jeong HG, Lee TJ, Han JW, Kim KW, Park JH. "Choosing Wisely": Apolipoprotein E Genetic Testing for the Diagnosis of Alzheimer's Disease in Dementia Clinics. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(4):1253-1260. doi: 10.3233/JAD-190983.

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 아포지단백E 유전자 검사의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

### 1.1 2023년 제6차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 6월 2일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

### 1.2 2024년 제3차 의료기술재평가위원회

#### 1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2024년 2월 23일~2024년 2월 28일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

#### 1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 3월 8일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

## 2. 소위원회

아포지단백E 유전자 검사의 통합소위원회는 의료기술재평가자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 6인(신경과, 정신건강의학과, 진단검사의학과, 근거기반의학)으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

### 2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 7월 25일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

### 2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 9월 25일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

### 2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 11월 27일
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 및 근거수준 논의

### 3. 문헌검색현황

#### 3.1 국외 데이터베이스

##### 3.1.1 Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to July 11, 2023

(검색일: 2023. 07. 31.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	cognitive impairment.mp. or exp Cognitive Dysfunction/	95,621
	2	exp Cognition Disorders/	116,266
	3	exp Dementia/ or exp Alzheimer Disease/ or alzheimer.mp.	215,519
	4	cognitive defect.mp.	102
대상자 종합	5	or/1-4	324,924
중재	6	apolipoprotein* E.mp. or exp Apolipoproteins E/	29,249
	7	exp Apolipoprotein E4/ or apoe.mp.	26,790
	8	6 or 7	35,880
	9	serum.mp. or exp Serum/	1,263,944
	10	plasma.mp. or exp Plasma/	1,034,601
	11	exp Genetic Testing/ or exp Genetic Counseling/ or genetic test*.mp.	86,864
	12	or/9-11	2,265,673
중재 종합	13	8 and 12	10,469
대상자 & 중재	14	5 and 13	1,845

3.1.2 Ovid-Embase

검색기간: 1974년~현재

(검색일: 2023. 07. 31.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	Cognition Disorders.mp. or exp cognitive defect/	608,989
	2	cognitive impairment.mp.	133,841
	3	Cognitive Dysfunction.mp.	29,958
	4	alzheimer.mp. or exp Alzheimer disease/	255,594
	5	exp dementia/ or Dementia.mp.	475,992
대상자 종합	6	or/1-5	657,771
중재검사	7	apolipoprotein* E.mp. or exp Apolipoproteins E/	49,676
	8	exp Apolipoprotein E4/ or apoe.mp.	42,022
	9	7 or 8	59,272
	10	serum.mp. or exp Serum/	1,628,639
	11	plasma.mp. or exp Plasma/	1,396,136
	12	exp genetic analysis/ or exp genetic screening/ or genetic test*.mp.	499,717
	13	exp genetic counseling/	39,447
	14	or/10-13	3,340,671
중재 종합	15	9 and 14	17,477
대상자 & 중재	16	6 and 15	4,301

## 3.1.3 EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials

검색기간: ~2023년6월

(검색일: 2023. 07. 31.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	Cognitive Dysfunction.mp. or exp Cognitive Dysfunction/	5,272
	2	Cognition Disorders.mp. or exp Cognition Disorders/	7,269
	3	cognitive impairment.mp.	11,389
	4	cognitive defect.mp.	5,629
	5	exp Alzheimer Disease/ or alzheimer.mp.	8,643
	6	Dementia.mp. or exp Dementia/	19,333
대상자 종합	7	or/1-6	35,054
중재	8	exp Apolipoproteins E/ or exp Apolipoprotein E4/ or apolipoprotein* E.mp.	870
	9	apoe.mp.	949
	10	8 or 9	1,367
	11	exp Serum/ or Serum.mp.	119,875
	12	Plasma.mp. or exp Plasma/	112,996
	13	genetic test*.mp. or exp Genetic Testing/ or exp Genetic Counseling/	1,857
	14	or/11-13	218,717
중재종합	15	10 and 14	523
대상자 & 중재	16	7 and 15	204

### 3.2 국내데이터 베이스

(검색일: 2023. 07. 31.)

데이터베이스	연번	검색어	검색 문헌수	비고
KoreaMed	1	((("cognitive dystunction"[ALL]) OR ("cognitive impairment"[ALL]) OR ("cognitive disorder"[ALL]) OR ("cognitive defect"[ALL]) OR ("dementia"[ALL]) OR ("alzheimer"[ALL])) and (("Apolipoprotein E"[ALL]) OR ("apoe"[ALL])))	89	advanced search
	소계		89	
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	1	([ALL=cognitive] AND [ALL=apoe])	43	검색필드의 전체를 이용
	2	([ALL=dementia] AND [ALL=apoe])	43	
	3	([ALL=인지] AND [ALL=아포지단백])	9	
	4	([ALL=치매] AND [ALL=아포지단백])	12	
	5	([ALL=알츠하이머] AND [ALL=아포지단백])	5	
	소계		112	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	전체 : cognitive <AND> 전체 : apoe	93	상세검색 이용 국내학술지
	2	전체 : dementia <AND> 전체 : apoe	65	
	3	전체 : 인지 <AND> 전체 : 아포지단백	15	
	4	전체 : 치매 <AND> 전체 : 아포지단백	15	
	5	전체 : 알츠하이머 <AND> 전체 : 아포지단백	17	
	소계		205	

## 4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

### 4.1 비뚤림위험 평가(QUADAS-2)

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

2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
	참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비틀림이 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>비틀림위험</b>		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:		
1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
	연구진행 과정에서 비틀림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

## 4.2 비뚤림위험 평가(QUIPS)

연번(Ref ID):		
1저자(출판연도):		
영역	신호질문	평가결과
1 연구대상자	(a) 연구에 적절한 자가 적절하게 참여함 (b) 대상 모집단 또는 관심 모집단에 대한 설명이 있음 (c) 기저상태연구 표본에 대한 설명이 있음 (d) 표본 추출과 모집에 대한 적절한 설명 있음 (e) 모집 기간 및 장소에 대한 적절한 설명이 있음 (f) 포함 및 제외 기준에 대한 적절한 설명 있음	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 중등도 <input type="checkbox"/> 높음
2 연구의 탈락	(a) 연구대상자에 대한 적절한 응답률 (b) 중도 탈락한 참가자에 대한 정보 수집 시도에 대한 설명 있음 (c) 추적 관찰 실패 이유 제공함 (d) 추적 관찰 실패 참가자에 대한 적절한 설명 있음 (e) 연구 완료 참가자와 그렇지 않은 참가자 사이에 중요한 차이가 없음	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 중등도 <input type="checkbox"/> 높음
3 예후인자 측정	(a) 예후요인에 대한 명확한 정의 또는 설명이 제공됨 (b) 예후요인 측정방법이 적절하게 유효하고 신뢰할 수 있음 (c) 연속 변수가 보고되거나 적절한 임계점이 사용됨 (d) 예후요인 측정 방법 및 설정이 모든 연구대상자에 대해 동일함 (e) 연구 표본의 적절한 비율이 예후요인에 대해 완전한 데이터를 가지고 있음 (f) 누락된 예후요인 데이터에 적절한 대체방법이 사용됨	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 중등도 <input type="checkbox"/> 높음
4 결과 측정	(a) 결과에 대한 명확한 정의가 제공됨 (b) 사용된 결과 측정 방법이 적절하게 유효하고 신뢰할 수 있음 (c) 결과 측정 방법 및 설정이 모든 연구대상자에게 동일함	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 중등도 <input type="checkbox"/> 높음
5 다른예후인자 보정	(a) 다른 주요 예후요인이 모두 측정됨 (b) 측정된 주요 예후요인에 대한 명확한 정의가 제공됨 (c) 주요 예후요인 측정이 모두 적절하게 유효하고 신뢰할 수 있음 (d) 예후요인 측정 방법 및 세팅이 모든 연구대상자에서 동일함 (e) 다중 대체와 같은 예후요인의 결측값을 처리하기 위해 적절한 방법이 사용됨 (f) 중요한 예후요인이 연구 설계에 설명됨 (g) 중요한 예후요인이 분석에서 설명됨	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 중등도 <input type="checkbox"/> 높음
6 통계 분석과 보고	(a) 분석 전략의 적절성을 평가하기 위한 충분한 데이터 제시 (b) 모델 구축 전략이 적절하고 개념 틀 또는 모델을 기반으로 함 (c) 선택한 통계 모델이 연구 설계에 적합함 (d) 결과에 대한 선택적 보고가 없음	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 중등도 <input type="checkbox"/> 높음

### 4.3 자료추출 양식

#### 4.3.1 안전성과 효과성 문헌

연번(Ref ID)																
1저자(출판연도)																
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구수행국가*</li> <li>연구설계</li> </ul>															
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구대상자                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 대대상자 수, 성별, 연령분포</li> </ul> </li> <li>검사법                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- (중재) 측정방법</li> </ul> </li> </ul>															
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>검사로 인한 위해</li> </ul>															
연구결과-효과성	<ul style="list-style-type: none"> <li>효과성                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 질병과의 연관성: 오즈비, 위험비 등</li> <li>- 예후예측: 위험비, 누적발생률</li> <li>- 진단정확도 및 예측정확도: 민감도, 특이도, 예측도 등</li> </ul> </li> </ul> <table border="1" data-bbox="529 1216 1262 1346"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sn*(%)</th> <th>Sp*(%)</th> <th>Accuracy*(%)</th> <th>AUC (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>중재검사</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>*가능한 결과값을 추출함</p>		Sn*(%)	Sp*(%)	Accuracy*(%)	AUC (95% CI)	중재검사	-	-	-	-		-	-	-	-
	Sn*(%)	Sp*(%)	Accuracy*(%)	AUC (95% CI)												
중재검사	-	-	-	-												
	-	-	-	-												
결론																
비고	참고사항 등															

\* 제 1저자 기준

## 4.3.2 경제성 문헌

문헌번호	
저자(연도)	
국가	
대상(군) 질환	
분석대안(중재법)	
비교대안(비교기술)	
방법	<p>※ 문헌의 유형에 따라 관련 항목 조정하여 추출</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 분석 관점:</li> <li>• 분석 모형:</li> <li>• 분석방법:</li> <li>• 효과지표:</li> <li>• 분석기간:</li> <li>• 분석주기:</li> </ul> <p>※ 분석기간, 분석주기는 결정수형모형(decision tree model)은 해당사항 없음)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 분석시점:</li> <li>• 비용항목:</li> <li>• 비용관련 가정 및 정의:</li> <li>• 임계값 :</li> </ul>
결과	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 분석결과</li> <li>• 비용영향 요인</li> <li>• 민감도 결과</li> </ul>
저자결론	

## 5. 최종선택문헌

연번	제1저자	제목	서지정보
1	Martinez MC	Apolipoprotein E epsilon4 allele and familial aggregation of Alzheimer disease.	Archives of Neurology. 1998;55(6):810-6.
2	Asada TM	Associations between retrospectively recalled napping behavior and later development of Alzheimer's disease: Association with APOE genotypes.	Sleep. 2000;23(5):629-34.
3	Bang OY	Apolipoprotein E Genotyping in the Diagnosis and Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease.	J Korean Neurol Assoc. 2000;18:568-74.
4	Siest GB	Apolipoprotein E polymorphism and serum concentration in Alzheimer's disease in nine European centres: the ApoEurope study. ApoEurope group.	Clinical Chemistry & Laboratory Medicine. 2000;38:721-30.
5	Chandak GRS	Apolipoprotein E and presenilin-1 allelic variation and Alzheimer's disease in India.	Human Biology. 2002;74:683-93.
6	Solfrizzi VP	Lipoprotein(a), apolipoprotein E genotype, and risk of Alzheimer's disease.	Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. 2002;72(6):732-6.
7	Yip AGB	Apolipoprotein E4 is only a weak predictor of dementia and cognitive decline in the general population.	Journal of Medical Genetics. 2002;39:639-43.
8	Beyer KL	Methionine synthase polymorphism is a risk factor for Alzheimer disease.	Neuroreport. 2003;14:1391-4.
9	Huang WQ	APOE genotype, family history of dementia, and Alzheimer disease risk: a 6-year follow-up study.	Archives of Neurology. 2004;61:1930-4.
10	Qiu CK	Risk and protective effects of the APOE gene towards Alzheimer's disease in the Kungsholmen project: variation by age and sex.	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2004;75:828-33.
11	Drzezga AG	Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET.	Journal of Nuclear Medicine. 2005;46:1625-32.
12	LaRusse SR	Genetic susceptibility testing versus family history-based risk assessment: Impact on perceived risk of Alzheimer disease.	Genetics in Medicine. 2005;7(1):48-53.
13	Marteau TMR	Predictive genetic testing for Alzheimer's diseases: Impact upon risk perception.	Risk Analysis. 2005;25(2):397-404.
14	Romero LJG	Emotional responses to APO E genotype disclosure for Alzheimer disease.	Journal of Genetic Counseling. 2005;14(2):141-50.
15	Zick CDM	Genetic testing for Alzheimer's disease and its impact on insurance purchasing behavior.	Health Affairs. 2005;24(2):483-90.
16	Ahn Jo SA	ApoE-epsilon 4-dependent association of the choline acetyltransferase gene polymorphisms (2384G>A and 1882G>A) with Alzheimer's disease.	Clinica Chimica Acta. 2006;368(1-2):179-82.

연번	제1저자	제목	서지정보
17	Eckert SLK	Recall of disclosed apolipoprotein E genotype and lifetime risk estimate for Alzheimer's disease: The REVEAL study.	Genetics in Medicine. 2006;8(12):746-51.
18	Gdovinova ZH	Polymorphism of apolipoproteine E in relation with Alzheimer and vascular dementia.	Cellular & Molecular Neurobiology. 2006;26:1219-24.
19	Ait-ghezala GA	Diagnostic utility of APOE, soluble CD40, CD40L, and Abeta1-40 levels in plasma in Alzheimer's disease.	Cytokine. 2008;44:283-7.
20	Ampuero IR	Risk factors for dementia of Alzheimer type and aging-associated cognitive decline in a Spanish population based sample, and in brains with pathology confirmed Alzheimer's disease.	Journal of Alzheimer's Disease. 2008;14:179-91.
21	Cassidy MRR	Comparing test-specific distress of susceptibility versus deterministic genetic testing for Alzheimer's disease.	Alzheimer's & Dementia. 2008;4:406-13.
22	Chao SR	Health behavior changes after genetic risk assessment for Alzheimer disease: The REVEAL Study.	Alzheimer Disease & Associated Disorders. 2008;22:94-7.
23	Fanshawe TRP	Explaining behavior change after genetic testing: the problem of collinearity between test results and risk estimates.	Genetic Testing. 2008;12:381-6.
24	Fischer PZ	Risk factors for Alzheimer dementia in a community-based birth cohort at the age of 75 years.	Dementia & Geriatric Cognitive Disorders. 2008;25:501-7.
25	Percy MM	Involvement of ApoE E4 and H63D in sporadic Alzheimer's disease in a folate-supplemented Ontario population.	Journal of Alzheimer's Disease. 2008;14(1):69-84.
26	Barabash AM	APOE, ACT and CHRNA7 genes in the conversion from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease.	Neurobiology of Aging. 2009;30(8):1254-64.
27	Green RCR	Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease.	New England Journal of Medicine. 2009;361:245-54.
28	Grunblatt EZ	Genetic risk factors and markers for Alzheimer's disease and/or depression in the VITA study.	Journal of Psychiatric Research. 2009;43:298-308.
29	Ashida SK	The role of disease perceptions and results sharing in psychological adaptation after genetic susceptibility testing: the REVEAL Study.	European Journal of Human Genetics. 2010;18:1296-301.
30	Forlenza OVD	Effect of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and serum levels on the progression of mild cognitive impairment.	World Journal of Biological Psychiatry. 2010;11:774-80.
31	Kim JM	Apolipoprotein E4 Genotype and Depressive Symptoms as Risk Factors for Dementia in an Older Korean Population.	Psychiatry Investig. 2010;7:135-40.
32	Smach MAC	Analysis of association between bleomycin hydrolase and apolipoprotein E polymorphism in Alzheimer's disease.	Neurological Sciences. 2010;31:687-91.
33	Vernarelli JAR	Effect of Alzheimer disease genetic risk disclosure on dietary supplement use.	American journal of clinical nutrition. 2010;91:1402-7.

연번	제1저자	제목	서지정보
34	Ohara TN	Apolipoprotein genotype for prediction of Alzheimer's disease in older Japanese: the Hisayama Study.	Journal of the American Geriatrics Society. 2011;59:1074-9.
35	D'Onofrio GP	The APOE polymorphism in Alzheimer's disease patients with neuropsychiatric symptoms and syndromes.	International Journal of Geriatric Psychiatry. 2011;26(10):1062-70.
36	Djalalov SY	Genetic testing in combination with preventive donepezil treatment for patients with amnesic mild cognitive impairment: an exploratory economic evaluation of personalized medicine.	Molecular Diagnosis & Therapy. 2012;16:389-99.
37	Doecke JDL	Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease.	Archives of Neurology. 2012;69(10):1318-25.
38	Singh NKC	Gene-environment interaction in Alzheimer's disease.	American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias. 2012;27:496-503.
39	Altmann AT	Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease.	Annals of Neurology. 2014;75:563-73.
40	Fekih-Mrissa NK	Apolipoprotein e genotypes associated with Alzheimer disease and concomitant stroke.	Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2014;23(4):681-5.
41	Toledo JBD	CSF Apo-E levels associate with cognitive decline and MRI changes.	Acta Neuropathologica. 2014;127:621-32.
42	Besser AGS	Factors affecting recall of different types of personal genetic information about Alzheimer's disease risk: the REVEAL study.	Public Health Genomics. 2015;18:78-86.
43	Ferrari RF	Screening of early and late onset Alzheimer's disease genetic risk factors in a cohort of dementia patients from Liguria, Italy.	Current Alzheimer Research. 2015;12(8):802-12.
44	Hietaranta-Luoma HLL	Using ApoE Genotyping to Promote Healthy Lifestyles in Finland - Psychological Impacts: Randomized Controlled Trial.	Journal of Genetic Counseling. 2015;24:908-21.
45	Kim JW	A Comparison of Apolipoprotein E Polymorphism in Alzheimer's Disease and Subcortical Vascular Dementia in Koreans.	Dement Neurocogn Disord. 2015;14:70-5.
46	Lee SJ	The Correlation of Levels of Serum Lipid, Homocysteine, and Folate with Volumes of Hippocampus, Amygdala, Corpus Callosum, and Thickness of Entorhinal Cortex in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment or Dementia of Alzheimer's Type.	Korean J Biol Psychiatry. 2015;22:223-32.
47	Bonham LWG	Age-dependent effects of APOE epsilon4 in preclinical Alzheimer's disease.	Annals of Clinical and Translational Neurology. 2016;3(9):668-77.
48	Chen JHH	Genetic polymorphisms of lipid metabolism gene SAR1 homolog B and the risk of Alzheimer's disease and vascular dementia.	Journal of the Formosan Medical Association. 2016;115(1):38-44.

연번	제1저자	제목	서지정보
49	de Mendonca ESA	Role of genes GSTM1, GSTT1, and MnSOD in the development of late-onset Alzheimer disease and their relationship with APOE*4.	Neurologia. 2016;31(8):535-42.
50	Lopez-Riquelme	Apolipoprotein E epsilon4 allele and malondialdehyde level are independent risk factors for Alzheimer's disease.	SAGE Open Medicine. 2016;4
51	Scarabino DB	Apolipoprotein E genotypes and plasma levels in mild cognitive impairment conversion to Alzheimer's disease: A follow-up study.	American Journal of Medical Genetics Part B. 2016;171:1131-8.
52	Chen YS	Low Prevalence and Clinical Effect of Vascular Risk Factors in Early-Onset Alzheimer's Disease.	Journal of Alzheimer's Disease. 2017;60:1045-54.
53	Fan YYC	APOE epsilon4 allele elevates the expressions of inflammatory factors and promotes Alzheimer's disease progression: A comparative study based on Han and She populations in the Wenzhou area.	Brain Research Bulletin. 2017;132:39-43.
54	Ghayeghran ARA	Analysis of apolipoprotein e genetic variation in patients with alzheimer disease referred to imam reza clinic, Rasht, Iran, in 2015.	Iranian Journal of Neurology. 2017;16(4):173-7.
55	Ouldjaoui AA	Association of apolipoprotein E, methylenetetrahydrofolate genotypes, lipids levels and alzheimer disease in an Algerian population.	International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2017;42(2):1-7.
56	Qian JW	APOE-related risk of mild cognitive impairment and dementia for prevention trials: An analysis of four cohorts.	PLoS Medicine. 2017;14(3)
57	Payton NMK	Combining Cognitive, Genetic, and Structural Neuroimaging Markers to Identify Individuals with Increased Dementia Risk.	Journal of Alzheimer's Disease. 2018;64:533-42.
58	Rajabli FF	Ancestral origin of ApoE epsilon4 Alzheimer disease risk in Puerto Rican and African American populations.	PLoS Genetics. 2018;14(12)
59	Zverova MK	Interplay between the APOE Genotype and Possible Plasma Biomarkers in Alzheimer's Disease.	Current Alzheimer Research. 2018;15:938-50.
60	Choi KYL	APOE promoter polymorphism-219T/G is an effect modifier of the influence of APOE epsilon4 on Alzheimer's disease risk in a multiracial sample.	Journal of Clinical Medicine. 2019; 8(8)
61	Goodenowe DBS	Relation of serum plasmalogens and APOE genotype to cognition and dementia in older persons in a cross-sectional study.	Brain Sciences. 2019;9(4)
62	Hietaranta-Luoma HLT	A Long-Term Follow-Up Study on Disclosing Genetic Risk Information (APOE) to Promote Healthy Lifestyles in Finland.	Lifestyle Genomics. 2019;11(3-6):147-54.
63	Lopatko Lindman KW	A genetic signature including apolipoprotein Eepsilon4 potentiates the risk of herpes simplex-associated Alzheimer's disease.	Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions. 2019;5:697-704.
64	Christensen KDK	Disclosing genetic risk for Alzheimer's dementia to individuals with mild cognitive impairment.	Alzheimer's & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions. 2020;6:e12002.

연번	제1저자	제목	서지정보
65	Jia LX	The APOE epsilon4 exerts differential effects on familial and other subtypes of Alzheimer's disease.	Alzheimer's and Dementia. 2020;16(12):1613-23.
66	Popovac AM	Apolipoprotein 4 Allele and Dental Occlusion Deficiency as Risk Factors for Alzheimer's Disease.	Journal of Alzheimer's Disease. 2020;74(3):797-802.
67	Shawkatova IJ	Impact of APOE gene variants on risk of Alzheimer's disease, age at onset and cognitive decline in Slovaks.	Activitas Nervosa Superior Rediviva. 2020;62(2):80-6.
68	Yang HJK	"Choosing Wisely": Apolipoprotein E Genetic Testing for the Diagnosis of Alzheimer's Disease in Dementia Clinics.	Journal of Alzheimer's Disease. 2020;74:1253-60.
69	Amer MSH	Interaction between apolipoprotein E genotyping, serum inflammatory biomarkers and cognitive functions in Egyptian elderly.	Egyptian Journal of Immunology. 2021;28:1-11.
70	Largent EAB	Disclosing Genetic Risk of Alzheimer's Disease to Cognitively Unimpaired Older Adults: Findings from the Study of Knowledge and Reactions to APOE Testing (SOKRATES II).	Journal of Alzheimer's Disease. 2021;84:1015-28.
71	Leskinen HMT	APOE Genotype Disclosure and Lifestyle Advice in a Randomized Intervention Study with Finnish Participants.	Journal of Nutrition. 2021;151:85-97.
72	Marca-Ysabel MVR	Dissecting the role of Amerindian genetic ancestry and the ApoE epsilon4 allele on Alzheimer disease in an admixed Peruvian population.	Neurobiology of Aging. 2021;101:298e11-e15.
73	Stocker HN	Genetic predisposition, Abeta misfolding in blood plasma, and Alzheimer's disease.	Transl Psychiatry Psychiatry. 2021;11:261
74	Abe KC	Plasma MMP-9 Levels as the Future Risk of Conversion to Dementia in ApoE4-Positive MCI Patients: Investigation Based on the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Database.	Jpad. 2022;9:331-7.
75	Kim YK	Plasma protein biomarker model for screening Alzheimer disease using multiple reaction monitoring-mass spectrometry.	Scientific Reports. 2022;12:1282
76	Trares KB	Association of the inflammation-related proteome with dementia development at older age: results from a large, prospective, population-based cohort study.	Alzheimer's Research & Therapy. 2022;14:128
77	박대우	경도인지장애 환자군에서 치매 발병 시점에 영향을 미치는 요인에 대한 연구.	보건정보통계학회지. 2022;47:307-11.

발행일 2024. 7. 31.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

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

---

ISBN : 979-11-93872-70-3