

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-23 (2020.11.)



의료기술재평가보고서 2020

출혈시간

의료기술재평가사업 총괄

박종연 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

신상진 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구위원

부담당연구원

김유립 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-20-001)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	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
2. 평가목적	15
II. 평가방법	16
1. 체계적 문헌고찰	16
2. 국내 사용량 분석	20
3. 권고결정	20
4. 소위원회 운영	20
III. 평가결과	21
1. 체계적 문헌고찰	21
1.1 문헌선정 결과	21
1.2 분석결과	27
2. 국내 사용량	41
2.1 출혈시간(Bleeding Time) 건강보험 청구량	41
2.2 응고기능검사 청구량 비교(2019년)	42
IV. 요약 및 결론	44
1. 평가결과 요약	44
2. 결론	45
V. 참고문헌	46
VI. 부록	47

표 차례

표 1.1 건강보험심사평가원 고시항목 상세-출혈시간	3
표 1.2 자동혈소판응집측정장비 허가사항	8
표 1.3 건강보험 등재 관련 검사 목록	14
표 1.4 국외 보험 및 행위등재현황	15
표 2.1 PICO-TS 세부 내용	16
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	17
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	18
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	18
표 2.5 QUADAS-II 평가항목	19
표 2.6 권고등급 기준	20
표 3.1 선정문헌 기본특성표	23
표 3.2 출혈시간 진단정확도 대푯값	28
표 3.3 비교검사 진단정확도 대푯값	29
표 3.4 출혈시간 및 PFA-100 진단정확도의 메타분석	31
표 3.5 출혈시간 진단정확도 메타회귀 분석	34
표 3.6 출혈시간과 비교검사 간의 관련성 요약	38

그림 차례

그림 1.1 출혈시간 검사방법	2
그림 3.1 문헌선정 흐름도	21
그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프	25
그림 3.3 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려요약	26
그림 3.4 출혈시간 및 PFA-100의 SROC 곡선	30
그림 3.5 출혈시간의 통합민감도 및 통합특이도	32
그림 3.6 PFA-100의 통합민감도 및 통합특이도	32
그림 3.7 출혈시간 및 PFA-100의 HSROC 곡선	33
그림 3.8 최근 10년간 출혈시간 사용량	41
그림 3.9 2019년 요양기관종별 출혈시간(Bleeding Time) 사용현황	41
그림 3.10 2019년 환자연령별 출혈시간(Bleeding Time) 사용현황	42
그림 3.11 2019년 응고기능기본검사(누-100) 사용량 비교	43

요약문 (국문)

평가배경 및 목적

출혈시간(Bleeding Time) 검사는 혈소판과 혈관벽 사이의 상호작용을 보는 것으로 지혈과정 중 혈관수축 및 혈소판의 부착과 응집에 의한 일차지혈과정을 반영하는 검사이다. 혈관과 혈소판의 수, 혈소판의 기능이 출혈시간에 영향을 미치며, 출혈시간이 연장된 경우에 출혈시간만으로는 이들 중 어느 것에 문제가 있는지를 판별할 수 없다는 한계가 있다. 또한 출혈시간은 재현성이 낮고 검사의 표준화가 어렵다는 점과 침습적 방법을 사용해야 하는 것 대비 출혈위험을 평가하기에는 낮은 진단정확도 등 임상적 이득이 적다는 지적이 많다. 이를 배경으로 진단검사의학 전문가들은 해당검사항목을 의료현장에서 사용되는 검사항목으로 저가치 혹은 쇠퇴기술에 해당하는 항목으로 판단하여 의료기술재평가의 주제로 제안하였다. 따라서 본 평가는 의료기술 재평가사업의 일환으로 출혈질환 선별목적 및 수술 전 출혈위험 평가를 위한 출혈시간 검사에 임상적 안전성 및 유효성에 대한 의과학적 근거를 평가하고자 하였다.

위원회 운영

진단검사의학과, 혈액종양내과, 소아청소년과, 근거기반의학 전문가 총 7인으로 구성된 소위원회는 2020년 8월 12일부터 2020년 10월 23일까지 3개월간 총 4차례 소위원회 운영을 통해 문헌적 근거에 따라 동 기술의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 2020년 제11차 의료기술재평가위원회(2020.11.13.)에서 소위원회의 안전성 및 유효성 평가결과에 대해 최종 심의하였다.

평가방법

출혈질환 선별 및 수술 전 출혈위험 평가 대상 환자에서 출혈시간 검사에 대한 안전성 및 유효성에 대해 체계적 문헌고찰을 수행하여, 관련 세부수행방법 등 모든 평가방법은 “출혈시간 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌 선정과정은 사전에 결정된 문헌선택 및 배제기준에 따라 2명의 검토자가 독립적으로 수행하고, 의견의 불일치가 있는 경우에는 소위원회 논의를 통해 최종 논문을 결정하였다. 문헌의 비풀림위험 평가는 QUADAS-II를 사용하여 평가하였으며, 최종 선택된 문헌을 대상으로 2명의 검토자가 독립적으로 평가를 실시하였으며, 의견이 일치되지 않는 경우 전체 소위원회 논의를 통해 일치된 결과를 도출하였

다. 자료분석은 정량적 분석과 정성적 분석을 적용하였다. 재평가위원회에서는 소위원회에서 수행된 평가결과를 토대로 권고등급을 결정하였다.

평가 결과

본 평가에서 출혈검사의 안전성 및 유효성 재평가를 위해 시행한 체계적 문헌고찰에서 출혈성 질환의 선별검사 혹은 수술 전 출혈 위험평가를 위해 출혈시간을 보고한 문헌 20편을 검토하였다.

출혈시간 검사는 피하혈관에 인위적으로 상처를 낸 후 출혈이 멈출 때까지 시간을 측정하는 검사법으로 검사로 인한 출혈, 흉터 등을 유발할 수 있는 침습적인 검사로 안전성에 대한 우려가 지적되었지만 관련 안전성 지표들을 보고한 문헌은 없었다.

출혈질환 선별검사목적으로 출혈시간의 유효성을 보고한 4편의 문헌을 정량적으로 합성한 결과 출혈시간 SROC의 AUC는 0.50이었으며, 통합민감도는 0.34(95% CI 0.24-0.46), 통합특이도는 0.85(95% CI 0.69-0.93)이었다. 이를 바탕으로 계산 통합양성우도비는 2.26(95% CI 1.17-4.35), 통합음성우도비 0.78(95% CI 0.67-0.89), 통합진단교차비는 2.92(95% CI 0.69-6.20)이었다. 출혈성 질환을 선별하는 목적으로 시행된 출혈시간검사의 진단정확도는 비교검사 PFA-100에 비해 민감도가 매우 낮은 수준이었다. 또한 PFA-100 이외, 출혈점수, 혈소판 수, aPTT, Haemostasis Time, Filter Bleeding Time, vWF assay 등 여러 비교검사와 출혈시간간의 상관관계를 보고한 연구들을 검토하였으나 그 상관관계가 연구별, 검사방법별, 질환별 등 일관적이지 않았다.

수술 전 출혈 위험평가 목적의 출혈시간의 진단정확도를 평가한 1편의 연구에서 보고된 출혈시간의 민감도는 0.11로 매우 낮았으며 또한 수술 전 출혈시간 검사결과와 수술 중 출혈량과의 관련성을 살펴본 2편의 연구에서는 통계적으로 유의한 관련이 없었다.

결론 및 제언

출혈시간 소위원회에서는 본 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다. 출혈시간은 2019년 기준 국내 의료현장에서 60만 건 수준으로 건강보험 청구건이 지속되고 있다. 출혈시간은 낮은 진단정확도, 검사 표준화의 어려움 등 검사법 자체의 한계뿐만 아니라 검사로 인한 환자와 의료진의 스트레스 및 부담 등을 유발할 수 있는 제한점 역시 지적된다. 출혈위험을 평가하는 검사가 이미 다수 존재하는 현재 상황에서 소위원회는 검토된 문헌적 근거를 토대로 출혈시간은 출혈질환 선별검사 목적 및 수술 전 출혈위험 평가목적으로 유효하지 않은 기술로 판단하였다. 의료기술재평가위원회는 ‘출혈시간’에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2020.11.13.).

주요어

출혈질환, 출혈시간

Hemorrhagic Disorders, Bleeding Time

1. 평가배경

출혈시간(Bleeding Time) 검사는 혈소판과 혈관벽 사이의 상호작용을 보는 것으로 지혈과정 중 혈관수축 및 혈소판의 부착과 응집에 의한 일차지혈과정을 반영하는 검사이다. 출혈시간 측정을 위해 비교적 표준화된 몇 가지 방법들이 사용되고 있으며 혈소판의 기능장애가 의심되는 환자의 선별검사로 가장 많이 이용되었다. 임상적으로 아스피린 복용, 폰 빌레브란트병, 혈소판감소증과 기능이상, 혈관장애 때는 비정상적으로 출혈시간이 연장되고 응고장애의 경우에서도 출혈시간 연장은 흔한 증상이다.

혈관과 혈소판의 수, 혈소판의 기능이 출혈시간에 영향을 미치며, 출혈시간이 연장된 경우에 출혈시간만으로는 이들 중 어느 것에 문제가 있는지를 판별할 수 없다는 한계가 있다. 혈소판 기능장애가 심각하지 않은 환자에서는 대부분의 경우 출혈시간은 정상이며¹⁾ 폰 빌레브란트병 등 일차성 지혈이상 환자에서만 제한적으로 유용성이 있는 것으로 보고되고 있다.²⁾ 또한 출혈시간은 상처를 내는 피부의 부위와 상처의 깊이 등에 의해서도 영향을 받으며³⁾ 재현성이 낮고 검사의 표준화가 어렵다는 점 역시 해당 검사의 한계점으로 지적되어 왔다. 침습적 방법을 사용해야 하는 문제와 함께 환자의 출혈위험을 평가하기에는 낮은 진단정확도 등 임상적 이득이 적어 최근에는 출혈시간을 측정하는 경우가 점차 줄어들고 있다.

이러한 특성을 배경으로 진단검사의학 전문가들은 해당검사항목을 의료현장에서 사용되는 검사항목으로 저가치 혹은 쇠퇴기술에 해당하는 항목으로 판단하여 의료기술재평가의 주제로 제안하였다.

1.1 평가대상 의료기술

1.1.1 출혈시간(Bleeding Time)

1901년 프랑스 Milian이 처음 개발한 후 출혈시간은 출혈 및 지혈에 대한 이해를 높이고 혈소판 기능 선별검사로써 매우 유용하게 사용되었다. 검사방법은 피하혈관에 인위적으로 작은 절개를 한 후 출혈이 멈출 때까지 시간을 측정하는 것이다. 따라서 이 검사는 지혈과정 중 혈관의 수축 및 혈소판의 부착과 응집에 의한 일차지혈기능을 반영한다. 피부의 두께, 절개부위의 크기, 깊이에 따라 지혈시간이 다소 다르나 혈관에 이상이 없고 혈소판 수치가 10만/uL이상인 경우 대개 2-9분을 정상치로 본다. 절개하는 피부의 부위 및

1) 유명진, 출혈성 경향에 대한 선별검사. 인제의학 2002. 23(4):81-5

2) 진단검사의학 5판. 대한진단검사의학회, 2014

3) 유명진, 출혈성 경향에 대한 선별검사. 인제의학 2002. 23(4):81-5

방법에 따라 아래 세 가지 방법이 있다.

1.1.1.1 Duke법

1910년 Duke에 의해 제안된 방법으로 깃털을 란셋으로 찌른 후 일정한 시간간격을 두고 여과지로 흐르는 혈액을 묻혀내서 출혈이 멈출 때까지의 시간을 측정한다. 표준화가 어렵고 임상적 유용성이 적지만 방법이 간편하여 현재도 많이 사용되고 있다.

1.1.1.2 Ivy법

Duke법으로 출혈시간을 측정할 때 출혈경향이 예상되는 황달 환자 등에서 출혈경향을 제대로 반영하지 못하는 경우가 있음을 발견하고 이를 해결하기 위해 외과의사인 Ivy가 고안한 방법이다. 상박에 혈압계를 이용하여 일정한 압력(40mmHg)을 가하여 개인 간 차이를 줄인 후 전박에 란셋을 찌러 출혈이 멈출 때까지의 시간을 측정하는 방법으로 Duke법에 비해서는 환자 간 차이를 줄일 수 있는 방법이다.

1.1.1.3 Template법

상박에 혈압계를 이용하여 일정한 압력을 주는 Ivy법과 유사하나 란셋 대신 일정한 깊이와 길이의 상처를 내는 기구(Template)를 사용하여 출혈시간을 측정하는 방법으로 현재 사용되는 출혈시간 측정법 중에서 가장 정확한 방법이다.



그림 1.1 출혈시간 검사방법

본 평가대상인 출혈시간의 국내 고시내역은 아래와 같다.

표 1.1 건강보험심사평가원 고시항목 상세-출혈시간

보험분류번호	누100(나151)	보험EDI코드	D1001 (B1510)	급여여부	급여
관련근거	-			적용일자	-
행위명 (영문명)	응고기능기본검사-출혈시간(Bleeding time) 출혈시간(Bleeding time)			선별급여구분	아니오
				예비분류코드 구분	아니오
적응증	자반증				
실시방법	<ol style="list-style-type: none"> 의사는 정도관리 방법과 검사방법을 결정하고 검사지침서를 작성한다. 검사를 시행한다. <ol style="list-style-type: none"> Duke법 <ol style="list-style-type: none"> 환자의 귓볼을 소독한다. Alcohol이 마른 후 lancet으로 천자하고 동시에 stop watch를 누른다. Filter paper에 30초에 한 번씩 혈액을 흡수시킨다. 더 이상 묻어나지 않는 시간을 잰다. 4분 이상의 결과가 나오면 반대편 귓볼에서 다시 확인한다. Ivy법: 상박에 혈압계를 일정한 압력으로 매고 전박을 찌른 후 위 방법과 동일하게 시간을 잰다. Template법: Ivy법과 유사하나 찌르는 깊이와 길이를 일정하게 하기 위해 상품화된 기구를 사용한다. 의사는 측정된 결과가 환자의 상태와 합당한가를 규정된 정도관리 범주에 의거하여 판단하여 보고하며, 결과의 확인을 위한 이차 검사, 환자의 추적관찰을 위한 follow-up 검사 등을 의뢰의사에게 요청한다. 				
주사항	2018.1.1. B1510-나151 행위코드 삭제, D1001코드 신설				

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

1.2 질병 및 분석대상 의료기술 현황

1.2.1 출혈질환⁴⁾

출혈은 전신적 혹은 국소적 손상에 의해 조직으로부터 혈액이 유출되는 것으로 이는 지혈과정에 관여되는 여러 인자들 중 한 부분의 양적 혹은 기능적 이상으로 발생되거나 여러 인자들의 복합적 기전에 의해 발생되기도 한다. 지혈기전에 관계하는 혈관, 혈소판, 혈액응고인자, 섬유소용해계의 이상에 근거하여 혈관장애, 혈소판장애, 혈액응고장애, 섬유소용해계의 장애로 분류할 수 있다.

1.2.1.1 혈관장애

대표적인 질환으로 혈관장애에는 헤노흐 쉐넬라인(Henoch-Schonlein) 자반병, 혈관지조직이 약해져서 출혈경향을 갖는 엘러스-단로스(Ehler-Danlos) 증후군, 유전출혈모세혈관확장증(Hereditary Hemorrhagic telangiectasia)을 들 수 있다.

4) 혈액학 2판, 대한혈액학회, 2011

1.2.1.2 혈소판장애

혈소판 수의 감소와 기능의 장애로 나뉠 수 있다. 수적인 감소의 경우 골수에서의 생성은 정상이나 말초혈액에서 파괴나 소모가 증가되어 혈소판이 감소되는 면역/특발혈소판감소자반병 (Immune/idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP), 약물유발면역혈소판감소증(drug-induced immune thrombocytopenia), 비장기능항진증(hypersplenism), 임신, 감염 등이 있으며 골수부전에 의해 혈소판 생성이 적어 혈소판 수가 감소되는 재생불량빈혈, 백혈병, 또는 방사선이나 항암제 부작용 등을 들 수 있다. 한편 혈소판 수는 정상이나 혈소판의 기능이 감소되어 출혈이 야기되는 경우 중 후천성으로 아스피린, 비스테로이드항염증제(NSAID)등의 약물로 기인된 것이 있고, 선천적으로는 혈소판 막 당단백(glycoprotein)의 이상으로 출혈을 유발하는 글라즈만(Glanzmann)혈소판무력증과 베르나르-솔리에(Bernard-Soulier)증후군을 들 수 있다.

1.2.1.3 혈액응고장애

선천응고장애로 VIII인자의 부족으로 인한 혈우병 A, IX인자의 부족으로 인한 혈우병 B와 폰 빌레브란트인자(von Willebrand factor, vWF)의 부족으로 혈소판부착장애를 초래하는 폰 빌레브란트병(von Willebrand disease, vWD)을 들 수 있으며, 후천응고장애로 파종혈관내응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)나 후천혈우병(acquired hemophilia)을 들 수 있다.

1.2.1.4 섬유소용해계의 장애

섬유소용해계의 이상은 대부분 후천성으로 혈전증의 치료에 사용된 혈전용해제의 부작용으로 발생한다.

1.2.2 출혈질환의 진단

출혈의 원인에 따라 치료가 다르므로 올바른 치료를 위해서는 정확한 진단이 선행되어야 한다. 출혈질환은 병력과 투약병력을 알면 진단과 치료가 용이한 경우가 많기 때문에 자세한 병력과 투약병력의 파악이 필요하다. 지혈기전에 대한 검사는 일반적인 선별검사로의 목적과 혈소판 혹은 응고인자 특이적 이상을 확인하기 위한 검사 두 가지 목적으로 시행된다. 출혈시간 이외 아래와 같은 주요검사들이 임상에서 활용된다.

1.2.2.1 선별검사⁵⁾

① 혈소판수(platelet count)

여러 가지 원인의 혈소판감소증이라도 $40 \times 10^9/L$ 이상이면 자연적 출혈은 흔하지 않고 국소적 병소가 있거나 외상이 있을 때 출혈경향이 생긴다. $40 \times 10^9/L$ 이하이면 출혈경향이 현저히 증가하고 $20 \times 10^9/L$ 이하이면 자연출혈의 위험이 있다. 혈소판수가 $40 \times 10^9/L$ 이상인데도 출혈경향이 있으면 혈소판기능이상이나 응고장애와 관련되었음을 시사한다.

5) 진단검사의학 5판, 대한진단검사의학회, 2014

② 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT)

1953년에 Quick에 의해 개발된 응고검사방법으로 현재까지도 거의 동일한 방법으로 검사를 시행하고 있다. 환자 혈장에 칼슘과 트롬보플라스틴을 첨가해주면 VII인자와 결합해 활성화되고 이 복합체가 X인자를 활성화시키게 되며 활성화된 X인자는 활성화된 V인자의 도움으로 프로트롬빈을 트롬빈으로 전환시키고 트롬빈은 섬유소원을 섬유소로 전환시켜 응괴를 만들게 되는데 이 응괴를 만들게 될 때까지의 시간을 측정하는 검사방법이다. 따라서 PT가 비정상적으로 길어지는 경우는 외인성 경로인 VII인자, 공통 경로인 X인자, V인자, 프로트롬빈(II인자), 섬유소원(I인자)의 결핍이나 이들에 대한 억제제의 존재를 의미한다. PT의 보고방식은 초, %, PT 비율(환자 PT/정상대조군 PT), INR (international normalized ratio) 등으로 다양하고 참고치는 약 12-14초 정도이다.

③ 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)

혈우병 환자에서 응고시간 연장을 보이지 않는 프로트롬빈 검사를 보완하기 위해 개발된 검사방법으로 PT에서 사용되는 활성화인자인 완전트롬보플라스틴(complete thromboplastin)에 대비된 개념인 부분트롬보플라스틴(partial thromboplastin)을 응고검사의 활성화인자로 사용하여 응고시간을 측정하는 검사방법이다. 현재 사용하는 검사방법에서는 응고시간을 표준화하기 위해 부분트롬보플라스틴을 환자 혈장에 넣어 충분히 활성화시킨 후 칼슘을 넣어 응고시간을 측정한다. aPTT는 헤파린 치료의 조절과 루프스 항응고물질의 검출을 위해 유용하게 이용된다.

④ 트롬빈시간

트롬빈시간(thrombin time, TT)은 환자의 혈장에 트롬빈을 가한 후 섬유소원이 섬유소로 전환되어 응고가 될 때까지의 시간을 측정한다. 정상치에 비해 연장된 경우는 여러 가지 원인에 의한 저섬유소원혈증(hypofibrinogenemia)이나 섬유소로의 전환을 억제하는 억제제가 존재할 때이다. 억제인자로 대표적인 것은 섬유소(원)분해산물(fibrin/fibrinogen degradation product, FDP)과 헤파린이다.

1.2.2.2 혈소판기능검사(platelet function test)⁶⁾

혈소판의 기능에 관한 검사는 주로 선천성 혈소판 기능이상이나 수술 전 선별검사로 많이 사용되어 왔다. 특히 혈소판의 수적 이상이 없는 출혈질환에서 선천성 혹은 후천성 혈소판 기능검사방법으로는 피부에 상처를 낸 후 출혈이 멈출 때까지의 시간을 측정하는 고식적 방법인 출혈시간과 혈소판의 응집능만을 검사할 수 있는 혈소판응집검사(platelet aggregation test), 혈소판과 함께 폰 빌레브란트인자의 기능을 함께 측정할 수 있는 PFA-100/200, 전반적인 응고과정을 측정할 수 있는 thromboelastography 등이 있다. 이외에 혈소판의 활성화여부를 유세포분석기를 이용하여 검사하거나, 특정 항혈소판 약제에 대한 반응을

6) 대한진단검사의학회, 진단검사의학 5판, 범문에듀케이션, 2014

검사하는 VerifyNow와 같은 기기들도 사용되고 있다. 하지만 기기에 따라 검사방법이나 해석의 표준화가 미흡하거나 너무 많은 정보가 제공되어 오히려 해석이 어려워 실제 임상에서 널리 이용되는 검사기기의 종류는 많지 않다.

① 출혈시간

약 100년 전 개발된 출혈시간 검사는 출혈 및 지혈에 대한 이해를 높이고 혈소판 기능 선별검사로서 유용하게 사용되어왔다. 그러나 표준화가 어렵고 임상적 유용성이 적으며 침습적 방법을 사용해야 하는 등의 문제들 때문에 최근에는 출혈시간을 측정하는 경우가 급격히 줄어들고 있다. 출혈시간 측정을 위해 비교적 표준화된 몇 가지 방법들이 사용되고 있으나 검사법들의 발전과 함께 현재는 수술 전 선별검사로의 임상적 유용성이 낮아졌으며 폰 빌레브란트병 등 일차지혈이상 환자에서만 제한적으로 유용성이 있다고 보고되고 있으나 폰 빌레브란트병의 경우에도 확진을 위한 검사법이 있으므로 과거와 달리 임상적 유용성은 낮다고 보인다.

② 혈소판응집검사

- 광투과 혈소판응집검사(Light transmission aggregometry, LTA): 1960년대 개발되어 현재까지 일차지혈이상 진단의 가장 중요한 검사방법으로 자리잡고 있으며 혈소판기능검사의 표준으로 사용되고 있다.
- 교류저항혈소판응집검사(Impedence platelet aggregometry): 광투과도가 아닌 전극을 이용하여 전극에 혈소판이 붙으면서 전기적 저항이 증가하는 것을 이용하는 방법이다. 혈소판 풍부 혈장(Platelet rich plasma, PRP)을 사용할 수도 있고 바로 전혈을 이용해 검사할 수도 있는데, PRP를 만들지 않아도 되는 장점이 있는 반면, 혈소판기능뿐 아니라 다른 세포에 의해 검사결과가 영향을 받을 수 있다는 단점이 있다.
- ADP 분비능 검사(Lumiaggregometry, luciferase release): 혈소판의 응집뿐 아니라 혈소판내 과립에 유리되는 ADP (ATP)를 동시에 측정할 수 있는 lumiaggregometry를 이용하여 혈소판의 유리능을 함께 측정할 수 있다.

③ 기타 혈소판기능검사

■ PFA-100/200 (platelet function analyzer-100/200)

PFA-100/200은 체외에서 유속을 이용해 혈소판의 부착 및 응집기능을 측정할 수 있는 검사 장비이다. 체외에서 출혈시간 측정 때와 유사한 조건을 만들어주기 때문에 “in vitro bleeding time”이라고 불리기도 하고 일차 지혈과정평가에 유용한 검사이다. 특히 출혈시간에 비해 혈소판과 폰 빌레브란트인자의 기능이상에 민감하고, 침습적 방법을 사용하지 않으며 검사자의 숙련도에 영향을 받지 않는 장점이 있다. 선천성, 후천성 혈소판기능이상을 비롯한 일차지혈 관련 선별검사에 이용된다. 특히 혈소판기능뿐 아니라

폰 빌레브란트병에 민감한 검사이며, 아스피린 복용자의 약제저항성 검사로도 사용되고 있다. 검사결과에 영향을 미칠 수 있는 인자로는 출혈시간 측정시와 마찬가지로 혈소판 수치나 적혈구용적률이 낮은 경우 Closure Time이 증가될 수 있으며 채취시간, ABO혈액형 등에 의해서도 영향을 받는 것으로 알려져 있다.

■ 항혈소판약제 저항성 검사

심혈관질환이 증가하고 치료 및 예방목적으로 항혈소판약제(아스피린, 클로피도그렐 등)를 많이 사용함에 따라 약제의 기능을 측정하기 위한 검사방법들이 많이 사용되고 있다. 광투과혈소판응집검사나 교류저항혈소판응집검사 외에도 PFA-100, VerifyNow, 소변내 Thromboxane 측정, vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation (VASP-P) 측정법 등이 혈소판의 응집능 억제여부를 측정하기 위한 방법으로 사용되고 있다.

표 1.2 자동혈소판응집측정장비 허가사항

업소명	품목허가번호	허가일자	모델명
웨펜메디칼아이엘(주)	체외 수신 19-2284 호	2005-01-05	VerifyNow System RoHS
(주)탑엔지니어링	체외 제신 19-768 호	2016-05-27	혈소판 검사기 V3.0
(주)탑엔지니어링	체외 제신 16-1361 호	2016-05-27	혈소판 기능 검사기 V2.0
(주)봄메디칼	체외 수신 16-2929 호	2014-12-24	PL-12
(주)굿메디원	서울 체외 수신 14-1203 호	2020-06-17	A-100
제이더블유바이오사이언스(주)	서울 체외 수신 14-1042 호	2016-05-19	PL-11
(주)대련엠티에스	서울 체외 수신 13-464 호	2005-03-24	560CA
(주)원메디칼	경인 체외 수신 12-286 호	2005-10-28	PAP-8E
지멘스헬시니어스(주)	서울 체외 수신 11-522 호	2005-04-04	INNOVANCE PFA-200 System
한국로슈진단(주)	서울 체외 수신 11-392 호	2005-05-27	Multiplate Analyzer
(주)대련엠티에스	서울 체외 수신 10-43 호	2005-03-24	590-4D
웨펜메디칼아이엘(주)	서울 체외 수신 08-1584 호	2005-01-05	Multiplate - Platelet Function Analyser
지멘스헬시니어스(주)	서울 체외 수신 06-710 호	2005-04-04	PFA-100 System
(주)대련엠티에스	서울 체외 수신 06-530 호	2005-03-24	591A외 1건
(주)대련엠티에스	서울 체외 수신 06-23 호	2005-03-24	700-2외 1건
(주)대련엠티에스	서울 체외 수신 05-1833 호	2005-03-24	570VS
성원메디칼상사	서울 체외 수신 05-1722 호	2005-05-19	HemoRam/AggRAM Analyzer
성원메디칼상사	서울 체외 수신 05-1721 호	2005-05-19	AggRAM Module
웨펜메디칼아이엘(주)	경인 체외 수신 05-110 호	2005-01-05	VerifyNow System
(주)대련엠티에스	체외 수신 05-524 호	2005-03-24	540VS
(주)대련엠티에스	서울 체외 수신 02-2726 호	2005-03-24	590-2D
진성 메디텍	서울 체외 수신 02-140 호	1997-01-07	PAP-4C
진성 메디텍	서울 체외 수신 02-149 호	1997-01-07	PAP-4
진성 메디텍	서울 체외 수신 02-139 호	1997-01-07	PAP-4D
(주)대련엠티에스	서울 체외 수신 01-2743 호	2005-03-24	490-2D
(주)대련엠티에스	서울 체외 수신 01-1535 호	2005-03-24	500VS
(주)대련엠티에스	서울 체외 수신 99-3932 호	2005-03-24	490-4D

1.2.3 선행연구

1.2.3.1 해외 가이드라인

① 영국 혈액학 표준위원회: Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures (2008)⁷⁾

수술 전 출혈위험을 평가하는 과정에서 선택되지 않은 응고검사(aPTT, PT, BT)는 널리 시행되고 있다. 검사의 출혈 예측성이 낮은 경우 수술이 부적절하게 지연될 수 있으며 '비정상' 결과를 받은 환자는 불필요한 스트레스를 받을 수 있고 또한 상당한 비용을 지불할 수 있다. 따라서 환자의 출혈병력과 선택되지 않은 응고검사의 수술 전 비정상적인 출혈 예측여부를 확인하기 위한 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 1966년-2005년 사이 출판된 문헌을 MEDLINE 검색을 통해 확인하였다. 수술 전 출혈에 대한 검사의 예측도 및 우도비를 계산할 수 있는 충분한 자료가 포함된 문헌을 선택하였고 최종 9개의 관찰연구(전향적 연구 3편)가 포함되었다. 응고검사의 양성예측도(0.03-0.22)와 우도비(0.94-5.1)는 출혈예측에 적절하지 않다는 결과를 제시하였다.

이와 같은 체계적 문헌고찰의 결과를 기초로 영국의 수술 또는 침습적 시술 전 출혈 위험평가지침에서는 피부 출혈시간(skin bleeding time)이 반드시 다른 부위의 출혈을 반영하는 지표가 아닐 수 있다는 점을 지적하면서 출혈시간 검사시행을 권고하지 않았다. 검사표준화를 위한 시도에도 불구하고 검사 재현성이 떨어지고 많은 변수가 검사결과에 영향을 줄 수 있는 기술적 변이성도 함께 지적하였다.

일반적으로 발생하는 환자 관련 요인은 출혈위험과 명확한 관련성 없이 피부출혈시간을 연장할 수 있다. 여기에는 약물(아스피린 및 기타 NSAID), 중증 신부전, 혈소판 감소증, 부단백혈증, 중증 빈혈이 포함되며 유사하게 폰 빌레브란트병, 혈소판 풀 장애(platelet storage pool disorder)등이 있으며, 아스피린 사용자의 경우 출혈시간이 정상범위 내에 있는 경우에도 수술 전 출혈이 여전히 발생할 수 있다(Lind, 1991⁸⁾). 출혈시간 측정은 기술적 요인, 심각한 출혈장애에 대한 낮은 민감도, 출혈위험이 없는 일반적 비정상에 대한 민감도로 인한 상당한 한계가 있음을 지적하였다.

② 이탈리아 지혈 및 혈전증 지침: Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures (2009)⁹⁾

이탈리아 지혈 및 혈전학회(Society for Haemostasis and Thrombosis)의 수술 또는 침습적 시술을 받는 환자의 출혈 위험성 평가에 대한 지침에서는 적절한 질을 보이는 연구 부족으로 전문가 합의에 기반한 권고안(D 등급)을 제시하였다. 해당 권고안에서는 출혈시간은 성인이나 어린이의 수술 또는 침습적 시술

7) British Committee for Standards in Haematology, Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. Br J Haematol 2008;140(5):496-504.

8) Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. Blood, 1991;77:2547-52.

9) Cosmi B, Alatri A, Cattaneo M et al., Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). Thrombosis Research. 2009;124(5):e6-12

전에 적절하지 않은 것으로 권고하였다. 출혈관련 병력이 없는 성인 또는 소아에서는 수술 또는 침습적 시술 전에 출혈시간뿐만 아니라 혈장 피브리노겐(plasma fibrinogen), PFA-100, 혈전탄성묘사법(thromboelastography, TEG) 및 혈소판응집검사(platelet aggregation tests)를 일상적으로 시행하지 말 것을 권고하고 있다.

1.2.3.2 의료기술평가

프랑스 의료기술평가기관 HAS는 CNAMTS (National Salaried Workers' Health Insurance Fund, 프랑스 전국 근로자 건강보험기금)에서 지혈장애 측정을 위한 진단검사의학(Nomenclature of Procedures in Laboratory Medicine, NABM) 세션을 갱신하기 위해 지혈이상에 대한 다양한 실험실 검사의 가치평가를 의뢰받았다¹⁰⁾.

해당 검사 중 하나인 출혈시간(Duke's test, Ivy's incision test, Ivy's 3-point test)은 생체 내 1차 지혈을 조사하기 위한 검사로 환자의 피부에 절개를 한 후 출혈이 멈추는 데 필요한 시간을 측정하는 검사법으로 역사적으로 수술 전 평가 또는 지혈 증후군을 진단하는데 사용되었다. 출혈시간과 관련한 문헌들을 검토하고, 그 결과로 출혈시간 검사는 재현성이 거의 없으며, 민감도 및 특이도가 낮고 예측도가 부족한 기술이며 또한 검사로 인한 흉터를 남길 수 있는 침습적 검사라는 점을 지적하며 원발성 지혈검사로 적합하지 않다는 결과를 제시하였다. 출혈시간 검사의 대체검사로 수술 전 지혈검사(preoperative investigation of haemostasis), 폰 빌레브란트인자 검사, 리스토세틴 활성도 조사(determination of ristocetin activity), VIII인자 활성도(measurement of factor VIII), 광도혈소판응집검사(photometric platelet aggregation test)가 있을 수 있다.

결론적으로 분석에 포함된 문헌에 기반하여 출혈시간은 이미 다수의 대체검사가 존재하며 수술 전 출혈위험 평가 또는 폰 빌레브란트 병의 진단 등 진단전략에서 어떠한 위치도 권장하지 않으며 더 이상 임상현장에서 사용해서는 안 되는 기술로 평가하였다.

10) http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009982/fr/biologie-des-anomalies-delhemostase

1.2.3.3 체계적 문헌고찰

Rodger 등(1990)¹¹⁾은 출혈검사와 관련된 인간대상 출판자료를 검토하였다.

아스파린 복용과 관련한 출혈시간에 대한 27편의 연구에서 산출된 ROC는 아스피린 복용을 감지할 수 있는 출혈시간 검사능에서 높은 변이성을 보여주며 최근 고안된 출혈시간 검사방법이 향상된 재현성에 기초한 차별력을 가진다는 것에 대한 반대되는 근거를 확인하였다. 비정상적인 출혈을 예측하기 위해 출혈시간이 사용된 수술연구에서 얻은 두 개의 ROC는 비정보적인 검사와 통계적으로 구별되지 않았다.

비뇨기에서의 비정상적인 출혈 관련 5편의 연구에서 얻은 ROC는 이 검사 중 하나에서 혈소판 수 또는 적혈구용적률(단독)과 거의 동일한 결과를 보였으며 프로트롬빈소비검사(Prothrombin Consumption)가 출혈시간, 적혈구용적률, 혈소판 수보다 출혈을 더 잘 예측할 수 있는 것으로 나타났다. 신장 생검(1편의 연구) 및 대규모 수혈(1편의 연구) 자료는 예측값을 추정하는데 이용되었는데, 출혈시간이 출혈위험의 사전추정치(유병률에 기초하여)를 크게 변화시켰다는 근거는 없었다.

출혈시간과 혈소판 수가 예측적으로 유용한 선형관계를 따른다는 주장을 평가하기 위해 혈소판 수와 출혈시간에 관한 23개 연구자료를 선형회귀분석을 적용하였다. 23건 중 22건에서 출혈시간과 혈소판 수의 역관계(inverse relationship)는 광범위한 통계적 분포와 관련이 있으므로 이는 주어진 다른 값에서 변수 하나를 정확하게 예측할 수 없다고 볼 수 있다.

비정상적인 출혈시간의 병태생리학은 아직 정확히 밝혀진 바 없다. 출혈시간은 많은 질병, 약물, 생리적 요인, 검사조건 및 치료작용에 의해 영향을 받는다. 이 검사는 폰 빌레브란트병과 같은 혈소판 기능의 유전적 장애를 진단하는데 널리 사용될 것으로 보인다. 출혈을 예측하기 위해 출혈시간 사용을 지지하는 자료는 없었다. 주어진 출혈시간 동안 출혈위험이 연장된 원인과 무관하거나 피부출혈이 신체의 다른 부위 출혈을 예측할 수 있다는 근거는 없었다(예를 들어 피부상처로 인한 출혈시간은 위생검부위에서의 출혈시간과 관련이 없다). 출혈시간이 혈액투석 또는 수혈요법의 효과를 모니터링 하는데 유용하다는 근거도 없다.

- 최근 검사방법의 표준화가 발전하여 출혈시간의 유용성이 향상되었다는 근거가 없다.
- 혈소판 수와 출혈시간 사이의 관계가 개별 환자에게 예측검사로 유용하다는 근거가 없다.
- 출혈시간은 혈소판 기능의 특정 생체지표가 아니다.
- 출혈시간이 출혈위험의 예측인자라는 근거가 희박하다. 피부의 표준화된 절개로 인한 출혈이 신체 다른 부위에서의 출혈위험을 반영한다는 근거가 없다. 주어진 출혈시간 값과 관련된 위험수준이 검사의 이상치의 원인과 무관하다는 근거가 없다.
- 출혈시간이 치료효과의 유용한 지표라는 근거가 없다.

11) Rodgers R.OC, Levin Jack. A critical reappraisal of the bleeding time. Seminars in thrombosis and hemostasis. 1990;16(1):1-20

1.2.3.4 미국 임상병리학회 성명서(1998) 및 Choosing Wisely (2013) 캠페인

미국 임상병리학회와 관련 대학에서 발표한 성명서(1998)¹²⁾에서는 출혈장애의 임상병력이 없는 경우 출혈시간은 수술과 관련된 출혈위험을 예측하는데 유용하지 않으며, 정상적인 출혈시간은 침습적 시술과 관련된 과도한 출혈의 가능성을 배제하지 못하고, 출혈시간은 최근 아스피린이나 NSAID를 복용하거나 혈소판 결함이 있는 환자를 확실하게 식별하는데 사용할 수 없다는 것으로 결론을 제시하였다.

출혈을 예측하기 위한 최선의 수술 전 검사는 가족력 및 이전 수혈 및 약물이력을 포함하여 신중하게 임상병력을 확인하는 것이다. 출혈장애를 암시하는 병력을 가진 환자에서는 추가검사를 필요로 할 수 있다. 이러한 평가는 출혈시간 검사수행 뿐만 아니라 혈소판 수, PT, aPTT를 포함할 수 있다. 과도한 출혈이 없는 경우 출혈시간은 출혈질환 선별검사로 적절하지 않으므로 일상적인 수술 전 검사로 표시하지 않는 것으로 결론을 제시하였다.

또한 2013년 미국 임상병리학회¹³⁾는 적정진료를 위한 Choosing Wisely 캠페인으로 출혈시간 검사가 다른 혈액응고검사로 대체된 오래된 검사방법으로 출혈시간검사와 환자의 실제 출혈위험 사이의 관계가 확립되지 않았음을 지적하였다. 또한 검사결과 흥터를 남길 수 있고 적절한 환자집단에서 출혈위험을 평가하기 위해 이용 가능한 대체 검사법이 존재하므로 출혈시간 검사를 사용하지 말 것을 권고하였다.

1.2.3.5 기타 연구

Kamal 등(2007)¹⁴⁾은 성인에서 비정상적인 PT, aPTT, BT 검사결과를 해석하고 추적관찰하는 것과 관련하여 출혈검사방법에 대하여 고찰하였다.

PT와 aPTT는 가장 일반적으로 처방되는 응고검사 중 하나로 2005년 Mayo 클리닉에서 14만개 이상의 PT와 9만 5천개 이상의 aPTT검사가 수행되었다. 해당 검사를 의뢰하는 가장 일반적인 적응증은 항응고제 모니터링, 출혈의 초기평가 혹은 일상적인 수술 전 검사이다. 또한 일부 기관에서 출혈시간 검사가 드물게 이용되고 있다.

원래 출혈장애에 대한 선별검사로 도입된 출혈시간 검사는 그 유용성을 입증하는데 자료가 부족했지만 일상적인 수술 전 지혈평가를 위한 도구로 사용되었다. 환자의 팔뚝 안쪽 측면에서 표준화된 절개로 인한 출혈을 멈추는데 걸리는 시간을 측정하여 혈관, 혈소판, 피브린 응고형성의 완전성(integrity)을 추정한다. 연장된 출혈시간은 경험이 없는 검사자의 부적합한 검사시행, 항혈소판제 사용, 약한 피부, 정량적·정성적 혈소판 장애 또는 폰 빌레브란트병과 같은 출혈장애를 포함한 여러 요인으로 인해 발생할 수 있다. 이러한 요인들은 검사의 민감도, 특이도를 낮춘다. Mayo 클리닉은 이러한 제한점을 바탕으로 의료인 교육을 통해 지난 3년 동안 출혈시간 검사처방을 80%이상 감소시켰으며 의뢰 가능한 검사법에서 최종 제외하였다.

12) Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, Bovill EG, Fairweather RB, Rock WA, Triplett DA, Brandt JT. The Preoperative Bleeding Time Test Lacks Clinical Benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' Position Article. Arch Surg. 1998;133(2):134-9.

13) <https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-clinical-pathology-bleeding-time-test/>

14) Kamal AHT, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. Mayo Clinic Proceedings. 2007;82(7):864-73.

출혈시간이 연장된 환자를 평가할 때 자세한 환자 및 가족병력을 확인하고 복용약물 확인, 철저한 신체검사를 실시해야 한다. 이러한 임상평가로 출혈장애가 우려되는 경우 추가검사는 가장 일반적인 출혈장애인 폰 빌레브란트 질환을 확인하는 검사를 시행한다.

Chozie 등(2012)¹⁵⁾은 모든 진단검사의학에서 가장 논쟁적인 주제 중에 하나인 수술 전 응고선별검사와 관련한 임상적 고찰을 시행하였다. 진단되지 않은 응고장애는 심각한 외과적 이환을 초래할 수 있지만 BT, PT, aPTT, 혈소판 수와 같은 일반적인 선별검사는 수술이나 시술 중 발생할 수 있는 비정상적인 출혈을 확실하게 예측하지 못한다. 따라서 응고선별검사는 관련 병력 또는 의학적 상태가 지혈장애를 유발할 수 있는 가능성이 있는 환자, 심폐우회술과 같이 수술이 지혈장애를 유발할 수 있는 경우, 편도절제술과 같이 적절한 지혈이 특별히 필요한 경우, 또는 신경외과 수술과 같이 수술 후 최소한의 출혈조차도 치명적인 경우에서 고려해야 한다. 경미한 수술이거나 응고장애의 병력이 없는 경우는 관련 검사를 권고하지 않는다.

정형외과 수술에서 과도한 혈액손실은 심각한 합병증이지만 매우 드문 경우이다. Modig 등(2008)¹⁶⁾은 Template 방법으로 출혈시간을 측정하는 것이 정형외과 수술을 받는 환자에서 출혈장애를 얼마나 진단하고 어느 정도의 위양성이 있는지를 확인하였다. 또한 수술 전 출혈률과 수술 전 출혈시간 검사결과사이의 상관관계를 확인하였다. 수술환자 151명 중 20명에서 출혈시간 지연이 보고되었으며 추가 검사 후 이 중 10명에서 지혈장애를 확인하였다. 출혈시간 지연에 대한 다른 이유는 확인되지 않았으며 출혈시간 연장된 환자 또는 정상인 환자 사이에 수술 전 출혈률에 유의한 차이가 없었다. 결론적으로 정형외과 수술에서 많은 위양성(50%)으로 인해 수술 전 출혈시간을 일상적으로 사용하는 것을 권장할 수 없으며 출혈시간 지연과 출혈사이에 유의한 상관관계가 없음을 보고하였다.

편도절제술을 받은 어린이에 대한 2편의 전향적 연구에서 출혈시간이 출혈위험을 예측하지 않는 것으로 나타났다(Burk 등, 1992¹⁷⁾; Gabriel 등, 2000¹⁸⁾). 침습적 시술을 받기 전 어린이의 출혈시간 측정의 유용성에 대한 연구는 없었다.

Lehman 등(2001)¹⁹⁾은 출혈시간 검사 중단 12개월 전, 중단 후 5개월 시점에서 주요 출혈 위험 수술군에서 출혈합병증 발생률을 비교하였다. 출혈검사를 중단한 이후에 시술 전 준비(Work-ups), 침습적 시술의 연기, 출혈합병증의 발생, 혈액제제 사용의 발생은 큰 변화가 없었다고 보고하였다. 또한 중단 이후 혈소판 응집검사, 혈소판 수혈, Desmopressin (DDAVP) 투여는 증가하지 않았다. 주요 출혈 위험 수술 군 및 신장 조직검사 환자에서도 시술 후 출혈합병증의 비율 역시 크게 증가하지 않았다. 이러한 결과를 기반으로 저자들은 출혈시간 검사 중단으로 인한 임상적으로 유의하고 부정적인 영향을 확인하지 못하였다고 결론지었다.

-
- 15) Chozie NA, Windiastuti E, Gatot D. The Role of Coagulation Testing Prior to Surgery. *Jurnal Plastik Rekonstruksi*. 2012;1(6):582-587
 - 16) Modig M, Rosen A, Heimdahl. Template bleeding time for preoperative screening in patients having orthognathic surgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2008;46:645-8.
 - 17) Burk CD, Miller L, Handler SD, Cohen AR. Preoperative history and coagulation screening in children undergoing tonsillectomy. *Pediatrics* 1992;89:691-5.
 - 18) Gabriel P, Mazoit X, Ecoffey C. Relationship between clinical history, coagulation tests, and perioperative bleeding during tonsillectomies in pediatrics. *J Clin Anesth* 2000;12:288-91.
 - 19) LehmanCM, Blaylock RC, Alexander DP, RodgersGM. Discontinuation of the bleeding time test without detectable adverse clinical impact. *Clin Chem* 2001;47:1204-11.

1.3 국내외 급여현황

1.3.1 국내 급여

현재 건강보험 요양급여목록에 출혈·혈전질환 진단을 위한 응고기능기본검사항목은 아래 14개가 등재되어있으며 이중 하나가 출혈시간이다. 2020년 현재 출혈시간 수가(상대가치점수: 11.95)는 의원 1,030원, 병원 910원이다.

표 1.3 건강보험 등재 관련 검사 목록

분류번호	코드	분류
누-100		응고기능기본검사
	D1001	가. 출혈시간(Bleeding Time)
	D1002	나. 응고시간(Coagulation Time)
	D1003	다. 프로트롬빈시간(Prothrombin Time)
	D1004	라. 활성화부분트롬보플라스틴시간(Activated Partial Thromboplastin Time)
	D1005	마. 섬유소원(Fibrinogen)
	D1006	바. 트롬빈시간(Thrombin Time)
	D1007	사. 프로트롬빈소비시험(Prothrombin Consumption Test)
	D1008	아. 프로트롬빈시간-간이검사(Prothrombin Time)
	D1009	자. 활성화응고시간(Activated Coagulation Time)
	D1010	차. 칼슘재침가시간(Recalcification Time)
	D1011	카. 러셀바이퍼베놈시간(Russel's Viper Venom Time)
	D1012	타. 렘틸라제시간(Reptilase Time)
	D1013	파. 트롬보플라스틴형성시간(Thromboplastin Generation Test)
	D1014	하. 활성화응고시간-간이검사
누-132		혈소판기능검사
	D1321	가. 혈소판복합기능검사[응고기능검사](Platelet Multi Function Test) ²⁰⁾
	D1322	나. 혈소판부착능검사[응고기능검사] Platelet Adhesiveness Test)
	D1323	다. 혈소판응집능검사[응고기능검사] Platelet Aggregation Test)

20) ~2016년 8월 1일 급여 혈소판복합기능검사 가. 에피네프린(BZ073) 나. 에이디피(BZ074)

1.3.2 국외 보험 및 행위등재 현황

동 기술은 미국 CPT 코드와 일본 후생성 진료보수 코드에서 다음과 같이 확인되었다(접속일자: 2020.7.10.).

표 1.4 국외 보험 및 행위등재현황

국가	분류	내용
미국	CPT	85002 Bleeding time 85348 (Duke bleeding time, use 85002)
일본	진료보수 점수표	D006 Bleeding and coagulation test (出血 · 凝固検査) 1. Bleeding time (出血時間) 15점

출처: 일본 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000196290.pdf>

2. 평가목적

본 평가에서는 국내에서 현재 급여항목으로 사용되고 있는 ‘출혈시간’의 임상적 안전성 및 유효성에 대한 의과학적 근거를 평가하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

해당 의료기술평가에서는 체계적 문헌고찰(systematic review)을 통해 출혈질환의 선별검사 및 수술 전 출혈위험 평가목적으로 사용되는 출혈시간(Bleeding time) 검사에 대한 안전성 및 유효성 평가하였다. 동 기술의 평가목적에 고려하여 “출혈시간 소위원회(이하, 소위원회)”의 의료기술평가의 평가범위 및 방법은 소위원회 검토에 따라 최종 확정하였다.

1.2 PICO-T(timing)S(study design)

체계적 문헌고찰의 핵심질문과 평가범위(PICO-TS)는 1차 소위원회에서 논의를 통하여 확정하였다.

- 핵심질문 1: (출혈성 질환의 선별검사방법으로) 출혈시간(Bleeding time) 검사의 임상적 안전성 및 유효성은 어떠한가?
- 핵심질문 2: (수술 전 출혈 위험평가방법으로) 출혈시간(Bleeding time) 검사의 임상적 안전성 및 유효성은 어떠한가?

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
대상자 (Patients)	1) 자반증 및 출혈성 질환(Hemorrhagic Disorders)이 의심되는 자 (소아, 성인 포함) 2) 수술환자
중재검사 (Intervention)	출혈시간(Bleeding time)
참고표준검사 (Reference standard)	질환별 결정, 문헌별 제시한 참고검사 인정
비교검사 (Comparators)	제한 없음

구분	세부내용
결과변수 (Outcomes)	1) 안전성 - 검사관련 부작용(출혈, 흉터 등) 2) 유효성 (1) 진단정확도 · 민감도 (sensitivity), 특이도 (specificity) · 양성/음성 예측도 (positive/negative predictive value) · 양성/음성 우도비 (positive/negative likelihood ratio) · 검사 정확도 (accuracy of index test) · 진단 교차비 (diagnostic odds ratio) (2) 비교검사와의 일치율 (3) 의료결과에의 영향
추적관찰기간 (Time)	제한하지 않음
연구유형 (Study type)	무작위배정임상시험연구, 비무작위임상연구(코호트연구, 환자-대조군 연구, 횡단면적연구 등), 진단법 평가연구
연도제한	제한 없음

1.3 문헌검색

문헌검색은 국내외 주요 데이터베이스를 통하여 포괄적으로 수행하였다.

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)을 이용하였으며, 검색어 Bleeding Time과 Hemorrhagic Disorder를 기본으로 포괄적으로 검색하였다(부록 3). 국외 데이터베이스에서의 검색은 각 DB 별 특성을 고려하여 통제어휘 (MeSH, Emtree), text word, 논리연산자, 절단검색 등의 검색기능을 적절히 활용하며 검색기간 및 언어에 제한을 두지 않고 시행하였다. 검색에 활용한 국외 데이터베이스는 다음과 같다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

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

1.3.2 국내

국내 문헌검색은 5개의 핵심 전자 데이터베이스인 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase),

한국학술정보(KISS), 한국교육학술정보원(RISS), 한국과학기술정보연구원(NDSL)을 이용하였다. 검색전략은 국외 검색 시 사용한 검색전략을 기본으로 하되 논리연산자, 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정, 간소화하여 사용하였으며 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다.

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
과학기술정보통합서비스	http://www.ndsl.kr/

1.4 문헌선정

문헌선정은 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1, 2차 문헌선정 단계에서는 제목 및 초록을 바탕으로 본 평가의 평가대상과 관련성이 없는 것으로 판단되는 문헌은 배제하고, 3차 선정단계에서는 문헌의 전문(full text)을 검토하여 사전에 정의한 본 평가의 선택기준에 맞는 문헌을 최종적으로 선정하였다. 의견 불일치가 있을 경우 소위원회 논의를 통하여 의견일치를 이루었다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

구분	세부내용
선택기준 (inclusion criteria)	<ul style="list-style-type: none"> • 출혈시간 검사 대상자를 대상으로 한 연구 • 출혈시간 검사를 수행한 연구 • 사전에 정의된 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구 • 사전에 정의한 연구설계에 해당하는 연구
배제기준 (exclusion criteria)	<ul style="list-style-type: none"> • 인간대상 연구가 아닌 경우(동물실험 및 전임상시험 연구) • 원저가 아닌 연구(증설, reviews, editorial, letter, comment 등) • 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌(회색문헌, 초록 등) • 한국어나 영어로 출판되지 않은 연구 • 원문확보 불가

1.5 비뿔림위험 평가

문헌의 비뿔림위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견일치를 이루었다. 진단법 평가연구의

비뿔림위험 평가는 QUADAS-II(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-II)를 이용하였다. QUADAS-II는 환자선택(patient selection), 증재검사(index test), 참조표준검사(reference standard) 및 연구진행과 시점(flow and timing)에 대한 4개의 주요영역으로 구성되어 있으며, 해당 영역의 평가질문 모두 '예'인 경우 비뿔림위험은 '낮음'으로 평가하였고, 한 항목이라도 '아니오'가 있는 경우 비뿔림위험은 '높음'으로 평가하였다.

표 2.5 QUADAS-II 평가항목

비뿔림 유형	QUADAS-II 평가항목	평가결과
환자선택	① 대상군은 연속적/무작위 표본이었는가? ② 환자-대조군 설계를 피하였는가? ③ 해당 연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	
증재검사	① 증재검사 결과는 참고표준검사결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? ② 임계치가 사용되었을 경우 이는 사전에 명시되었는가?	낮음/ 불확실/ 높음
참고표준검사	① 참고표준검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? ② 참고표준검사 결과는 증재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
연구진행과 시점	① 증재검사와 참고표준검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? ② 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가? ③ 환자들은 동일한 참고표준검사를 받았는가? ④ 모든 환자가 분석에 포함되었는가?	

출처: 박동아 등 (2014)

1.6 자료추출

자료추출은 최종 선택된 문헌을 대상으로 사전에 확정된 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 각각 독립적으로 수행하고 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하였다. 각 문헌에서 추출한 내용은 다음과 같다(부록 4.2).

- 연구특성: 대상환자, 연구설계, 연구대상자 특성 등
- 증재 및 비교법 특성: 증재검사(검사방법, cut off 등), 비교검사, 참고표준검사 등
- 연구결과: 사전에 정한 임상적 안전성 및 유효성 관련 연구결과 값
- 기타: 결론, 민간지원여부 등

1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하여 제시하였다. 기본적으로 메타분석에서 통합추정치를 추정 시 연구간 이질성 및 검사의 민감도와 특이도의 상호관련성을 반영하여 이변량 랜덤효과모형(bivariate random effects model)을 적용하였다(한국보건의료연구원, 2014²¹).

2. 국내 사용량 분석

해당 검사항목이 행위급여로 건강보험 청구자료 기준으로 그 사용량을 파악하고 또한 비교검사 중 현재 행위급여로 등재된 검사법들의 사용량도 함께 조사하여 현재 임상에서 출혈검사의 상대적 중요성을 파악하는데 활용하고자 하였다.

3. 권고결정

국내 의료이용량, 해당 검사의 안전성 및 유효성의 근거를 기준으로 해당 검사의 최종 권고등급을 제시하였다. 소위원회를 통해 권고결정 초안을 논의 후 분과위원 의견과 취합하였다.

표 2.6 권고등급 기준

권고등급	설명	세부등급	설명
I 권고함	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고함	a	권고강도 높음
		b	권고강도 낮음
II 권고하지 않음	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음		

4. 소위원회 운영

2020년 제6차 의료기술재평가위원회에서는 해당 의료기술의 소위원회를 진단검사의학과 3인, 혈액종양내과 1인, 근거기반의학 1인, 마취통증의학과 1인, 소아청소년과 1인으로 총 7인으로 구성하는 것으로 심의하였다.

소위원회는 모두 4회 개최하였으며 위원들은 체계적 문헌고찰 프로토콜 검토, 선택 및 배제기준, 문헌추출, 결과합성, 비뿔림위험 평가, 국내 이용량 분석, 결론도출 등 모든 평가에 참여하여 검토하였으며, 평가 방법은 소위원회에 결정에 따라 수행되었다. 4차 소위원회는 서면개최를 통해 최종 결론을 확인하였다.

21) 박동아, 황진섭, 이선희, 설아람, 최원정, 오성희 등. 진단검사 체계적 문헌고찰. 한국보건의료연구원. 2014.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 문헌선정 결과

1.1.1 선정문헌의 개요

국내외 데이터베이스를 통한 총 2,724편(국외 1,774편, 국내 950편)이 검색되었으며 중복문헌을 배제한 후 남은 2,344편을 대상으로 문헌선택배제를 진행하였다. 제목 및 초록 검토를 통해 127편을 선정하였으며, 해당 문헌 원문검토를 통해 19편을 선정하였다. 또한 수기검색을 통해 1편 추가되어 최종 20편(국외문헌 19편, 국내문헌 1편)의 문헌이 선정되었다. 해당문헌목록은 부록에 제시하였다.²²⁾

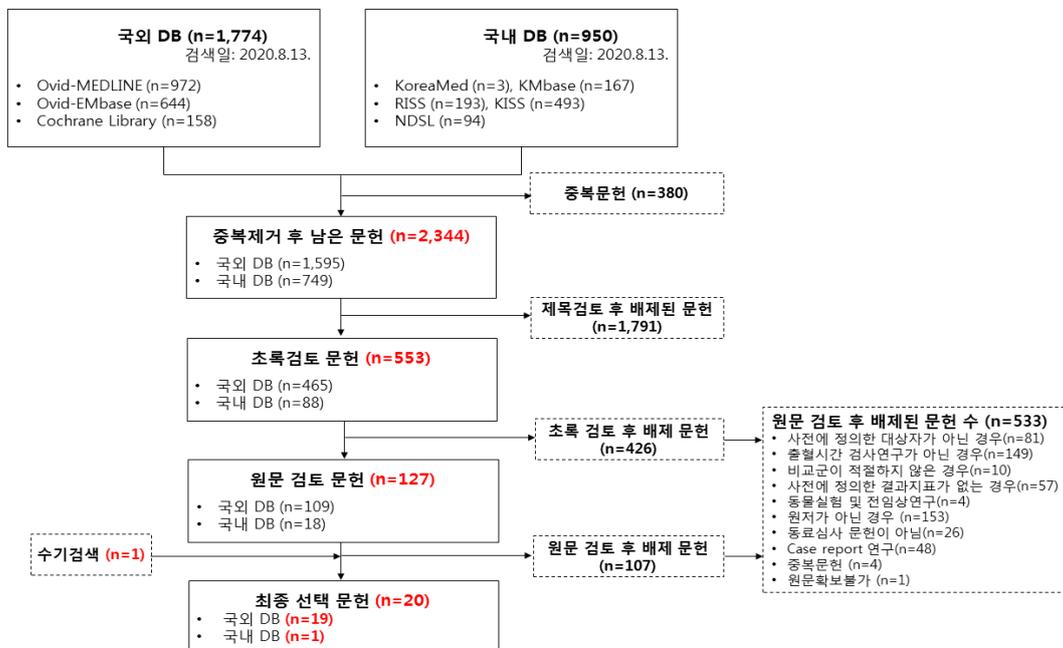


그림 3.1 문헌선정 흐름도

22) 선택배제과정에서 배제된 문헌과 배제사유는 별도로 제시함

1.1.2 선정문헌의 일반적 특성

연구에 최종 포함된 문헌은 총 20편이었으며 포함문헌별 연구대상자 수는 17~199명이었다. 선택문헌의 대상 국가는 미국이 7편(35%)으로 가장 많았으며 그 외 이탈리아 3편(15%), 독일이 2편 포함되었다. 연구가 출판된 연도는 2000년대가 10편(50%)이었다.

포함된 연구대상 중 수술 전 출혈위험 평가 시 출혈시간 검사의 유용성을 평가한 문헌은 2편이었으며 나머지는 출혈질환 의심환자 대상 선별검사 목적으로 출혈시간 검사의 유용성을 평가한 문헌들이었다. 다만 선별검사 목적으로 출혈시간 검사의 유용성을 평가한 연구의 경우 연구대상자가 출혈질환 의심환자 뿐만 아니라 vWD 등과 같은 출혈질환자를 대상으로 진단검사방법의 유용성을 평가한 연구들도 포함되었다.

본 평가에서는 비교검사를 제한하지 않았으며 비교검사는 PFA-100, 출혈관련 설문조사(MCMDM-1vWD Bleeding Questionnaire), Thrombostat 4000, Haemostasis Time, Filter Bleeding Time (FBT) aPTT, 혈소판수 등인데 이 중 PFA-100과 비교한 연구가 9편으로 가장 많았다. 수술 전 출혈위험을 평가한 연구에서는 비교검사 없이 출혈시간과 수술 중·후 출혈과의 관련성을 평가하였다.

표 3.1 선정문헌 기본특성표

번호	제1저자 (연도)	국가	연구설계	연구대상자			중재검사(BT)		참고표준검사	비교검사	
				구분	대상자 정의	n	비교	검사법			기준
2003	Azzam (2012)	이집트	진단법 평가연구	의심	월경과다 여성	30	-	modified Ivy (Simplate)	>9m	<ul style="list-style-type: none"> vWD: VWF:RCO, VWF:Ag GT: platelet aggregation 	MCMDM-1v WD Bleeding Questionnaire
27	박선민 (2008)	한국	진단법평가 연구(후향)	의심	6개월 이상 만성 혈소판 감소를 보인 환자	17	-	NA	8m	vWF:Ag, vWF:Rco 수치가 50% 이하	aPTT
2081	Podda (2007)	이탈리아	진단법 평가연구	의심	출혈 사건 또는 지혈검사에서 비정상 결과로 지혈장애를 선별하기 위한 환자	128	건강대조군	modified Ivy (Simplate II)	8m	<ul style="list-style-type: none"> vWD: Plasma VWF, aggregometric assay with formalin-fixed platelets for VWF ristocetin cofactor PFD: serum thromboxane B2 levels and platelet adenine nucleotides, serotonin, fibrinogen 	PFA-100
2116	Philipp (2005)	미국	진단법 평가연구	의심	월경과다 진단환자	81	-	modified Ivy (Simplate)	9m	<ul style="list-style-type: none"> Platelet aggregation vWD: vWF:Ag, vWF:RCo, factor VIII activity 	PFA-100
2146	Quiroga (2004)	칠레	진단법 평가연구	의심	유전성 점막피부출혈 환자	148	건강대조군	Template (Simplate IIR,, Simplate Pediatric)	>7세: 9.5m, <7세: 6.5m	<ul style="list-style-type: none"> vWD: vWF:Ag, vWF:RCo, vWF:CB platelet secretion defect: platelet aggregation, 14C-5-HT secretion 	PFA-100
2160	Posan (2003)	미국	진단법 평가연구	의심, 환자	출혈체질 의심자 혹은 진단자	199	-	Ivy	2-8m	<ul style="list-style-type: none"> vWD: 병력+vWF:Ag, vWF:RCo, factor VIII Platelet hypofunction: platelet count, platelet aggregation 등 	PFA-100
2166	Cariappa (2003)	미국	진단법 평가연구	의심, 수술 전	수술 전 출혈위험 선별, 출혈양상, 출혈질환 가족력 환자	52	건강대조군	modified Ivy	2-9m	platelet aggregometry, vWF assay, physician dictation	PFA-100
3567	Wuillemin (2002)	스위스	진단법 평가연구	의심, 환자	경증 출혈질환이 의심되는 자, vWD, 경증 PFD 환자	의심: 31, 환자: 12	건강대조군	Simplate IIR	NA	fibrinogen, FII:C, FV:C, FVII:C, FVIII:C, FIX:C, FX:C, FXI:C, vWF:Ag, vWF:RCo, platelet aggregation	PFA-100
2238	Dean (2000)	캐나다	진단법 평가연구	의심	출혈성 경향을 가진 환자, 친척	100	건강대조군	modified Ivy	성인: 8m 소아: 9m	VWF:AgVWF:RCo VWF:CBA, FVIII:C	PFA-100

번호	제1저자 (연도)	국가	연구설계	연구대상자			중재검사(BT)		참고표준검사	비교검사	
				구분	대상자 정의	n	비교	검사법			기준
2260	Cattaneo (1999a)	이탈리아	진단법 평가연구	환자	선천성 혈소판 분비 결함 환자	17	건강대조군	Template (Simplate II)	NA	platelet aggregation and secretion in a lumiaggregometer + total platelet ADP and ATP contents+platelet serotonin content+platelet fibrinogen content+serum thromboxane B2 levels	PFA-100
2269	Cattaneo (1999b)	이탈리아	진단법 평가연구	환자	vWD	52	건강대조군	Template (Simplate II)	NA	vWF:Ag, vWF:RCo, RIPA, FVIII:C	PFA-100
2318	Crowley (1997)	미국	진단법 평가연구	환자, 의심	ITP 환자, 이외 다른 출혈질환 검사자	163	건강대조군	Simplate II	NA	-	microliters, platelet count, hematocrit
2379	Weippert- Kretschmer (1995)	독일	진단법 평가연구	환자	vWD 환자	51	건강대조군	modified Ivy (Simplate)	8.5m	vWF:Ag, vWF:RCo, RIPA, FVIII:C	IVBT(Thromb ostat 4000)
3463	Gerrard (1989)	캐나다	진단법 평가연구	의심	출혈성 질환	A: 569 B: 70	건강대조군	Template	9m	-	Hematocrit, platelet adhesion, platelet count
2563	Janzarik (1988)	독일	진단법 평가연구	환자	haemophilia 환자, vWD 환자, 기타 출혈성 질환	53	-	Ivy/ Template (vWD 환자: Simplate II)	NA	vWF:Ag, VIII:RCo, RIPA, Platelet aggregation	Haemostasis time
2613	Gralnick (1986)	프랑스	진단법평가 연구	환자	vWD-1 환자	17	-	Template	8m	-	vWF:Ag, vWF activity
3495	Uchiyama (1984)	미국	진단법평가 연구	의심	출혈성질환의심 환자	59	건강대조군	Ivy	NA	-	Filter bleeding time(FBT)
2849	Harker (1972)	미국	진단법평가 연구	환자	출혈성 질환	136	건강대조군	Template	NA	-	platelet counts
2065	Modig (2008)	스웨덴	진단법평가 연구(후향)	수술 환자	악교정 수술환자	151	-	Template	540초	출혈량, 출혈률	-
3496	Gewirtz (1996)	미국	진단법평가 연구(후향)	수술 환자	수술환자	167	-	Simplate	-	수술 중 출혈	-

BT, Bleeding Time; vWD, von Willebrand disease; vWF:RCO, von Willebrand factor ristocetin cofactor activity; vWF:Ag, von Willebrand factor antigen; vWF:CB, von Willebrand factor collagen binding activity; GT, Glanzmann Thrombasthenia; PFD, Platelet Function Disorders; ADP, Adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; RIPA Ristocetin-induced platelet aggregation; aPTT, activated partial thromboplastin time

1.1.3 비뚤림위험 평가

선택된 20편의 문헌은 진단법 평가도구 QUADAS-2에 기반하여 비뚤림위험을 평가하였다. 진단정확도를 보고하지 않은 문헌 7편의 문헌은 참고표준검사(Reference Standard)영역과 연구진행과 시점(Flow and Timing)영역은 적용 불가하여 평가하지 않았다.

환자선택(Patient Selection) 영역에서 7편 문헌이 연속적으로 환자를 모집했다고 보고하여 비뚤림위험이 ‘낮음’이었고 ‘높음’은 3편, 나머지 10편은 환자모집과 관련한 기술이 충분하지 않아 불확실로 평가하였다. 환자를 대상으로 진단정확도 중 특이도 없이 민감도만 보고한 경우는 높음으로 평가하였다.

중재검사(Index test) 영역에서는 검사의 역치를 분명히 제시하지 않은 문헌들이 일부 있었지만 실제 임상에서 의료기관, 검사장비에 따라 역치를 다양하게 적용한다는 소위원회 논의에 따라 이를 고려하여 비뚤림위험을 높음으로 평가하지는 않았다. 다만 환자를 대상으로 한 연구에서는 중재검사 결과가 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 보기 어려워 비뚤림위험을 불확실로 평가하였다.

참고표준검사(Reference Standard)영역에서는 각 병원마다 역치가 다양하여 개별 문헌에서 기술된 방법 그대로 참고표준검사로 인정해도 된다는 소위원회 논의에 따라 비뚤림위험은 모두 낮음으로 평가하였다.

연구진행과 시점에 대해서는 일부 연구에서 모든 환자가 참고표준검사를 받지 않는되거나 분석에 포함되지 않은 경우들이 있어 비뚤림위험을 높음으로 평가하였다.

적용가능성 평가(Applicability concerns)의 경우 연구 참여자를 출혈질환 의심환자가 아닌 경우 적용가능성 우려를 불확실로 평가하였다. 중재검사, 참고표준검사는 임상현장에 따라 적절히 조정하여 적용하는 것으로 적용가능성의 우려가 낮음으로 평가하였다. 다만 출혈질환 선별 시 중재검사의 유용성을 평가하기 위한 목적으로 시행된 연구가 아닌 경우 적용가능성을 불확실로 평가하였다.

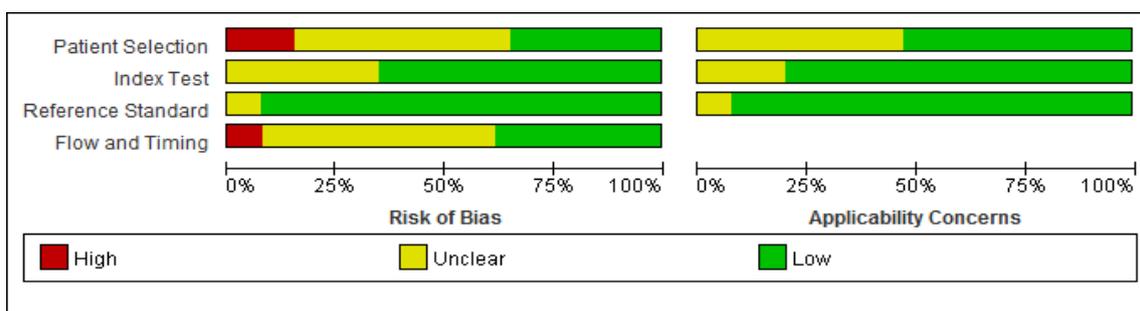


그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Azzam, 2012	+	+	+	?	+	+	+
Cariappa, 2003	?	+	+	+	+	+	+
Cattaneo, 1999a	-	?	+	+	?	+	+
Cattaneo, 1999b	-	?	+	?	?	+	+
Crowley, 1997	?	+			+	+	
Dean, 2000	?	+	+	?	?	+	+
Gerrard, 1989	+	?			+	?	
Gewirtz, 1996	+	+			+	+	
Grainick, 1986	?	+			?	+	
Harker, 1972	?	?				?	
Janzarik, 1988	?	?	?	?	?	?	?
Modig, 2008	+	+			+	+	
Philipp, 2005	+	+	+	+	+	+	+
Podda, 2007	?	+	+	-	?	+	+
Posan, 2003	?	+	+	+	?	+	+
Quiroga, 2004	?	+	+	?	?	+	+
Uchiyama, 1984	+	+			+	+	
Weippert-Kretschmer, 1995	-	+	+	+	?	+	+
Wuillemin, 2002	+	?	+	?	+	+	+
박선민, 2008	?	?	+	?	+	?	+

- High
 ? Unclear
 + Low

그림 3.3 QUADAS-2 비틀림위험과 적용가능성에 대한 우려요약

1.2 분석결과

1.2.1 안전성 결과

출혈성 질환 및 수술 전 출혈위험 평가를 위한 출혈시간 검사 시행과 관련한 출혈, 흉터 등 안전성 지표를 보고한 연구는 없었다.

1.2.2 유효성 결과

1.2.2.1 진단정확도

출혈질환 선별목적으로 출혈시간의 민감도, 특이도를 모두 보고한 문헌은 전체 선택 문헌 18편 중 6편이었다. 해당 문헌을 대상으로 출혈시간의 진단정확도를 확인하였다.

각 문헌별 진단정확도의 범위를 살펴보면 출혈시간 검사의 민감도는 0.17-0.75, 특이도는 0.52-1.00, 양성예측도 0.11-1.00, 음성예측도 0.54-0.98, 양성우도비 0.74-16.50, 음성우도비 0.39-1.24, 검사정확도 0.45-0.96, 진단교차비 0.59-24.13에 걸쳐서 보고되었다(표 3.2).

비교검사의 진단정확도 범위는 <표 3.3>과 같으며, 비교검사 중 PFA-100의 경우 민감도는 0-1.00, 특이도는 0.65-1.00, 양성예측도 0-1.00, 음성예측도 0.53-1.00, 양성우도비 0-33.00, 음성우도비 0.00-1.35, 검사정확도 0.44-0.98, 진단교차비 0-166.50에 걸쳐서 보고되었다.

수술 전 출혈위험 평가목적으로 출혈시간을 평가한 2편의 연구 중 진단정확도를 보고한 1편(Gewirtz, 1996)으로 해당 문헌에서는 민감도는 0.11, 특이도 0.88, 양성예측도 0.05, 음성예측도 0.95, 양성우도비 0.92, 음성우도비 1.01, 검사정확도 0.84, 진단교차비 0.91이었다. 수술 전 출혈위험 평가에서 비교검사를 평가한 연구는 없었다.

표 3.2 출혈시간 진단정확도 대푯값

1저자	출판년도	대상자			진단정확도							
		N	기준	질환	Sen	Spe	PPV	NPV	LR+	LR-	검사정확도	진단교차비
박선민	2008	12	의심	vWD	0.33	1.00	1.00	0.82	-	0.67	0.83	-
Philipp (1)	2005	81	의심	vWD(a)	0.60	0.68	0.11	0.96	1.88	0.59	0.68	3.19
Philipp (2)	2005	81	의심	vWD(b)	0.44	0.68	0.15	0.91	1.38	0.82	0.65	1.67
Philipp (3)	2005	81	의심	PD	0.39	0.73	0.59	0.54	1.43	0.84	0.56	1.70
Posan (1)	2003	199	의심	vWD	0.21	0.98	0.70	0.86	11.55	0.80	0.85	14.35
Posan (2)	2003	199	의심	Probable vWD	0.19	0.97	0.53	0.87	6.33	0.84	0.85	7.58
Posan (3)	2003	173	의심	vWD-1	0.29	0.98	0.41	0.97	14.50	0.72	0.95	20.01
Posan (4)	2003	176	의심	vWD-2	0.33	0.98	0.41	0.97	16.50	0.68	0.95	24.13
Posan (5)	2003	170	의심	vWD-3	0.33	0.98	0.33	0.98	16.50	0.68	0.96	24.13
Cariappa (1)	2003	45	의심	vWD	0.37	0.88	0.64	0.71	3.04	0.72	0.69	4.23
Cariappa (2)	2003	52	의심	PD	0.17	0.88	0.33	0.74	1.38	0.95	0.69	1.45
Wuillemin (1)	2002	42	의심, 환자	vWD	0.75	0.65	0.33	0.92	2.13	0.39	0.67	5.50
Wuillemin (2)	2002	42	의심, 환자	PD	0.35	0.52	0.33	0.54	0.74	1.24	0.45	0.59
Wuillemin (3)	2002	31	의심	vWD+PD	0.50	0.65	0.54	0.61	1.42	0.77	0.58	1.83
Janzarik	1988	51	환자	vWD	0.48	1.00	1.00	0.56	-	0.52	0.69	-
Gewirtz	1996	167	수술	NA	0.11	0.88	0.05	0.95	0.92	1.01	0.84	0.91

vWD: von Willebrand Disease, PD: platelet aggregation disorder

vWD(a): von Willebrand factor(vWF) <ABO adjusted ranges; vWD(b): vWF <60%

PD(a): Congenital platelet hypofunction; PD(b): Acquired platelet hypofunction, PD(c): All case

메타분석에서 기본값으로 사용한 값을 진하게 표시함

표 3.3 비교검사 진단정확도 대푯값

1저자	출판년도	검사법	대상자			진단정확도							
			N	기준	질환	Sen	Spe	PPV	NPV	LR+	LR-	검사정확도	진단교차비
Azzam	2012	MCMDM-1vWD	30	의심	vWD	0.85	0.90	0.94	0.75	8.50	0.17	0.87	51.00
박선민	2008	aPTT	12	의심	vWD	0.20	0.73	0.25	0.67	0.73	1.10	0.56	0.67
Philipp (1)	2005	PFA-100, com	81	의심	vWD(a)	0.80	0.89	0.32	0.99	7.27	0.22	0.88	32.36
Philipp (2)	2005	PFA-100, com	81	의심	vWD(b)	0.67	0.91	0.48	0.96	7.44	0.36	0.88	20.53
Philipp (3)	2005	PFA-100, com	81	의심	PD	0.23	0.92	0.75	0.54	2.88	0.84	0.57	3.44
Posan (1) ²³⁾	2003	PFA-100, EPI	199	의심	vWD	0.65	0.89	0.55	0.93	5.91	0.39	0.85	15.03
Posan (2)	2003	PFA-100, ADP	199	의심	vWD	0.61	0.90	0.56	0.92	6.10	0.43	0.85	14.08
Posan (3)	2003	PFA-100, com	173	의심	vWD	0.68	0.84	0.47	0.93	4.25	0.38	0.81	11.16
Cariappa (1)	2003	PFA-100, EPI	45	의심	vWD	1.00	0.97	0.95	1.00	33.00	0.00	0.98	-
Cariappa (2)	2003	PFA-100, ADP	45	의심	vWD	0.87	0.80	0.81	0.86	4.33	0.17	0.83	26.00
Cariappa (3)	2003	PFA-100, EPI	52	의심	PD	1.00	0.97	0.92	1.00	33.00	0.00	0.98	-
Cariappa (4)	2003	PFA-100, ADP	52	의심	PD	0.80	0.80	0.73	0.86	4.00	0.25	0.80	16.00
Wuillemin (1)	2002	PFA-100, EPI	42	의심, 환자	vWD	0.78	0.88	0.64	0.94	6.61	0.25	0.86	26.25
Wuillemin (2)	2002	PFA-100, ADP	42	의심, 환자	vWD	0.56	1.00	1.00	0.89	-	0.44	0.91	-
Wuillemin (3)	2002	PFA-100, EPI	42	의심, 환자	PD	0.12	0.65	0.18	0.53	0.34	1.35	0.44	0.25
Wuillemin (4)	2002	PFA-100, ADP	42	의심, 환자	PD	0.00	0.81	0.00	0.55	0.00	1.24	0.49	0.00
Wuillemin (5)	2002	PFA-100, EPI	31	의심	vWD+PD	0.21	0.88	0.60	0.58	1.82	0.89	0.58	2.05
Wuillemin (6)	2002	PFA-100, ADP	31	의심	vWD+PD	0.07	1.00	1.00	0.57	-	0.93	0.58	-
Dean	2000	PFA-100, com	136	의심	vWD	0.90	0.95	0.88	0.96	17.15	0.10	0.93	166.50
Cattaneo (1)	1999	PFA-100, EPI	91	환자	vWD	0.88	0.95	0.96	0.86	17.68	0.12	0.91	144.91
Cattaneo (2)	1999	PFA-100, ADP	92	환자	vWD	0.87	0.95	0.96	0.84	17.32	0.14	0.90	122.79
Janzarik (1)	1988	Haemostasis Time	36	환자	혈우병	0.56	0.95	0.90	0.73	11.23	0.46	0.78	24.32
Janzarik (2)	1988	Haemostasis Time	51	환자	vWD	0.45	0.95	0.93	0.53	9.01	0.58	0.65	15.59

vWD: von Willebrand Disease, PD: platelet aggregation disorder

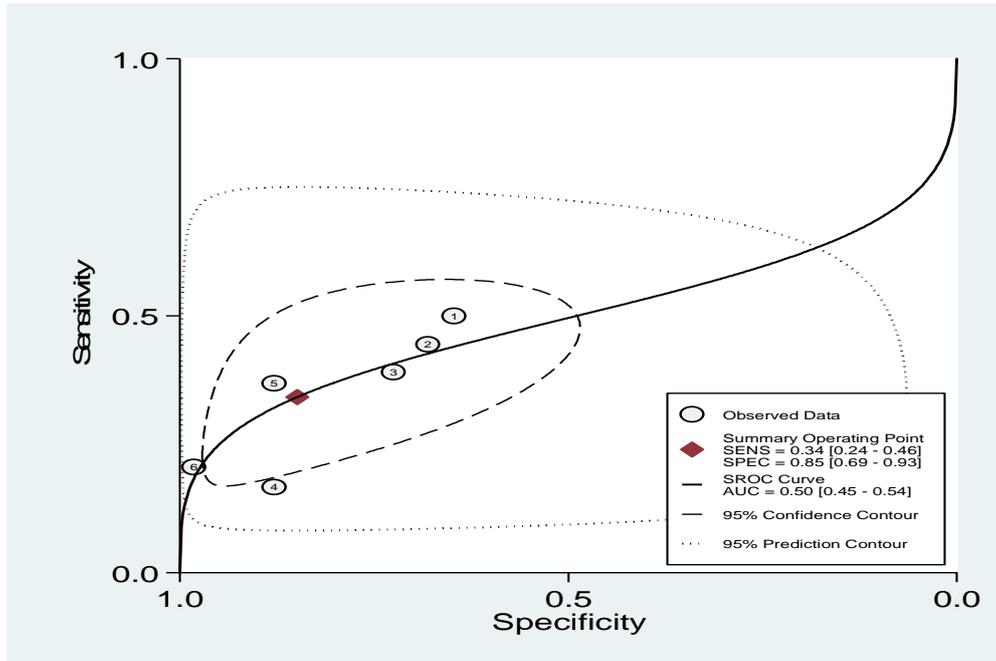
vWD(a): von Willebrand factor(vWF) <ABO adjusted ranges; vWD(b): vWF <60%

메타분석에서 기본값으로 사용한 값을 진하게 표시함

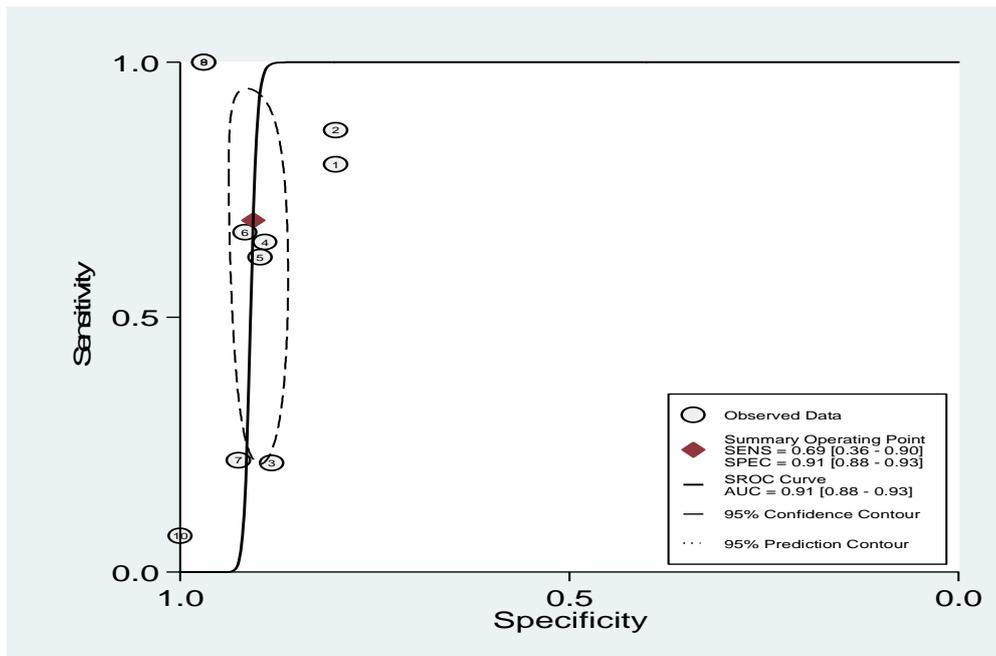
23) Posan(2003)의 연구는 vWD(all vWD, Definite/Probable vWD, vWD-1, vWD-2, vWD-3), platelet hypofunction(All congenital, All acquired, all)로 구분가능

■ SROC (Summary ROC)

출혈질환 선별검사 목적으로 시행된 연구에서 출혈시간과 PFA-100의 민감도, 특이도를 함께 보고한 연구 4편을 기준으로 한 SROC 곡선에서 AUC의 경우 출혈시간은 0.50(95% CI: 0.45-0.54), PFA-100은 0.91(95% CI: 0.88-0.93)이었다.



출혈시간 (AUC 0.50)



PFA-100 (AUC 0.91)

그림 3.4 출혈시간 및 PFA-100의 SROC 곡선

■ 진단정확도의 메타분석 (출혈시간 vs PFA-100)

출혈질환 선별검사 목적으로 시행된 연구에서 출혈시간과 PFA-100의 민감도, 특이도를 함께 보고한 연구 4편에 대하여 이변량 랜덤효과모형을 이용하여 메타분석을 시행하였다. 출혈시간의 통합민감도는 0.34(95% CI 0.24-0.46), 통합특이도는 0.85(95% 0.69-0.93)이었으며, PFA-100은 각각 0.69(95% 0.36-0.90), 0.91(95% 0.88-0.93)으로 메타회귀분석을 통해 두 검사법간의 민감도 및 특이도를 검정하였을 때 검사법간 차이가 유의하지 않게 분석되었다($p=0.71$).

표 3.4 출혈시간 및 PFA-100 진단정확도의 메타분석

구분	출혈시간 (포함관측치 6개, 문헌수 4개)	PFA-100 (포함관측치 10개, 문헌수 4개)	p-value	
			(1)	(2)
통합민감도	0.34 (95% CI 0.24-0.46)	0.69 (95% CI 0.36-0.90)	0.30	0.71
통합특이도	0.85 (95% CI 0.69-0.93)	0.91 (95% CI 0.88-0.93)	0.88	
통합양성우도비	2.26 (95% CI 1.17-4.35)	7.34 (95% CI 4.24-12.72)		
통합음성우도비	0.78 (95% CI 0.67-0.89)	0.34 (95% CI 0.13-0.89)		
통합진단교차비	2.92 (95% CI 0.69-6.20)	21.41 (95% CI 4.92-93.15)		

(1) 검사법간 민감도, 특이도별 개별테스트

(2) 검사법간 민감도 및 특이도의 joint model test

PFA-100 대비 출혈시간은 통합민감도와 통합특이도가 낮은 수준이다. 우도비는 질병을 가지지 않은 사람들에 비해 질병이 있는 환자에서 검사결과가 얼마나 많이 나타나는지를 의미한다. 우도비 1은 검사가 진단적으로 유용하지 않다는 것을 의미하며 10이상의 양성우도비와 0.1미만의 음성우도비는 진단정보가 확실히 유용하다는 의미이다(박동아 등, 2014). 해당 기준으로 볼 때 출혈시간은 출혈질환 선별검사목적의 진단법으로 유용성이 매우 낮다. 진단교차비의 크기는 질병유무를 판단하는 검사의 강도를 반영하며 일반적으로 80이상이어야 좋은 검사로 볼 수 있는데 출혈시간은 그렇지 못하다.

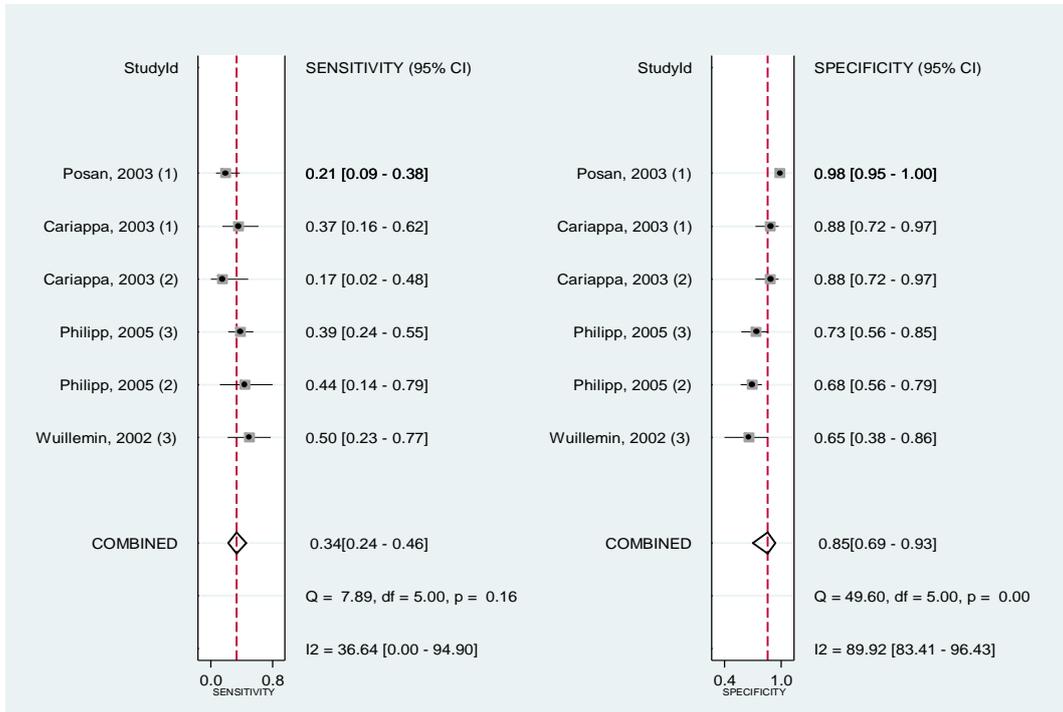


그림 3.5 출혈시간의 통합민감도 및 통합특이도

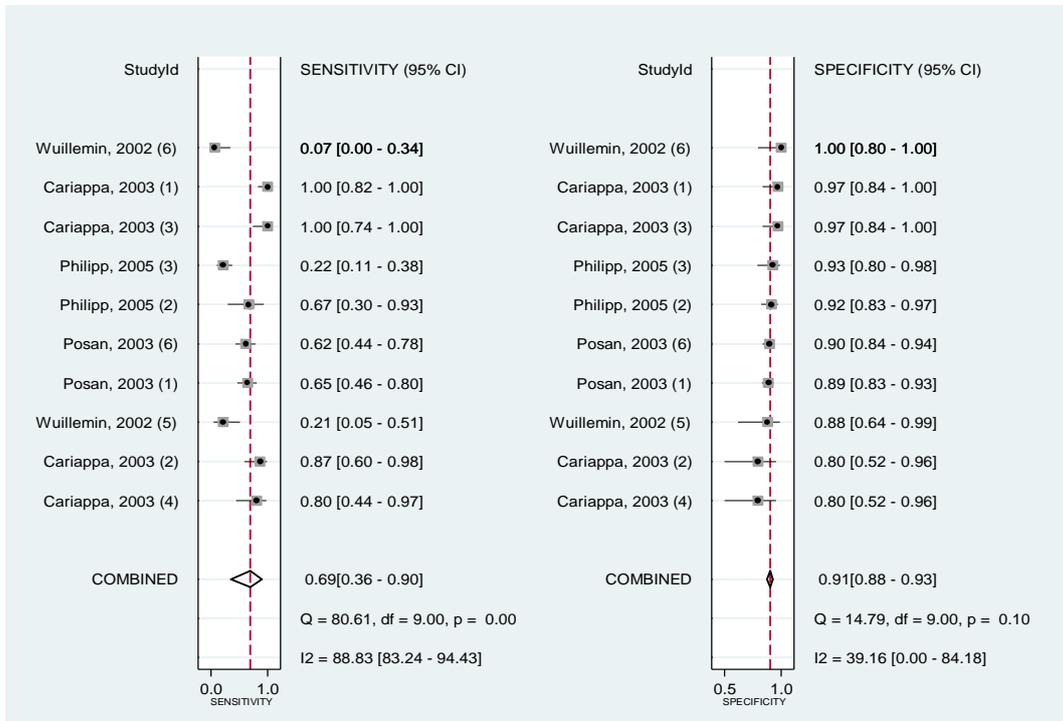
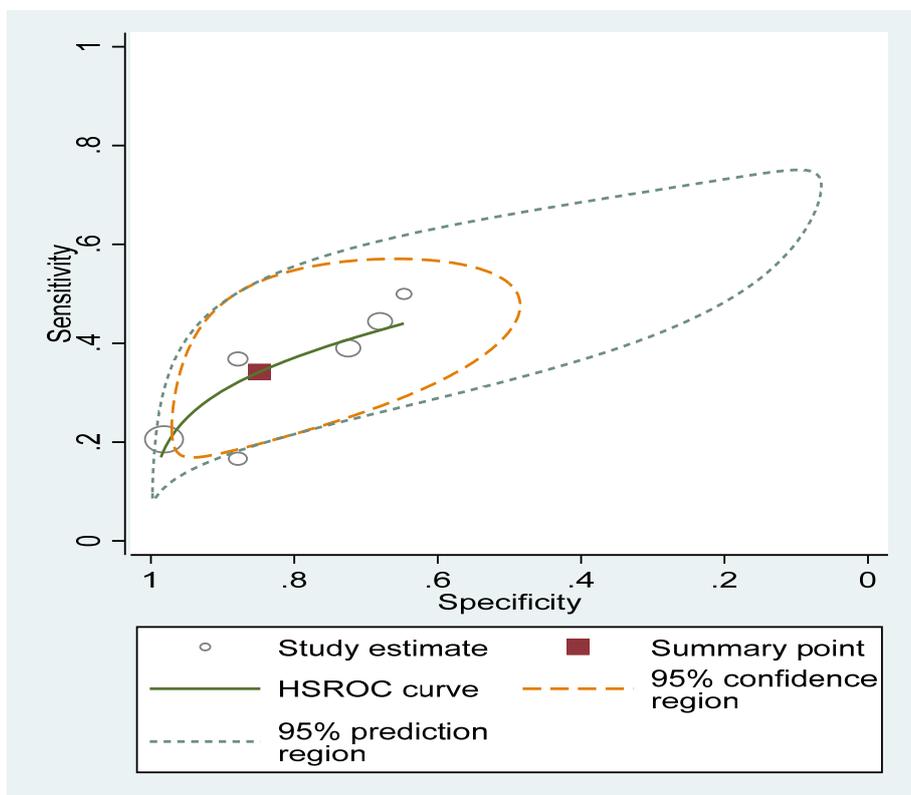
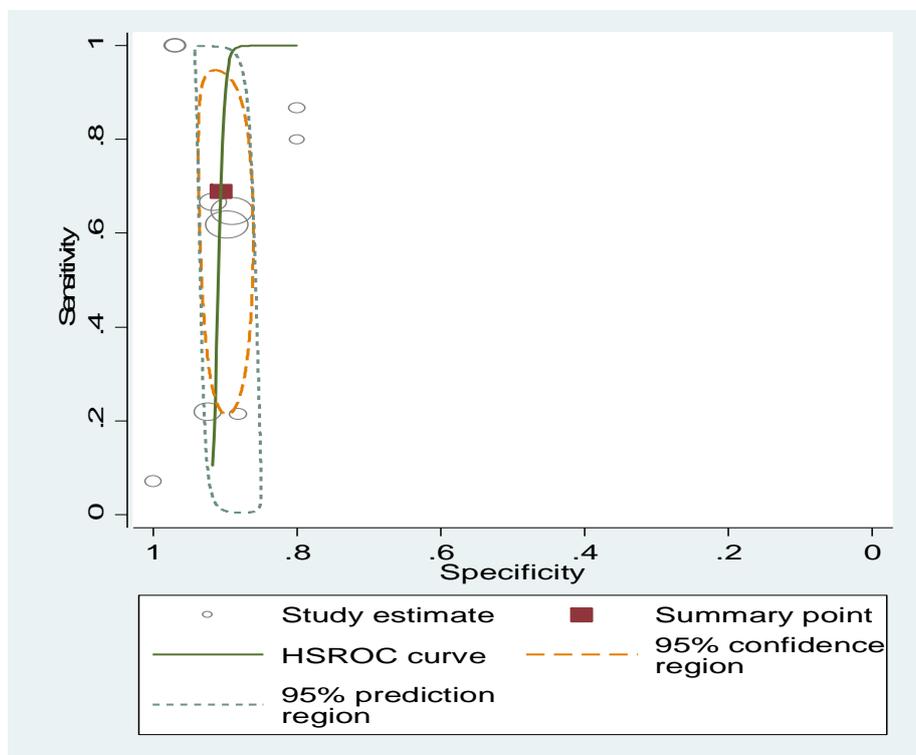


그림 3.6 PFA-100의 통합민감도 및 통합특이도



출혈시간



PFA-100

그림 3.7 출혈시간 및 PFA-100의 HSROC 곡선

■ 출혈시간 진단정확도의 민감도 분석

출혈시간 검사법 중 Template 방법이 Duke, Ivy 방법에 비해 통합민감도가 통계적으로 유의하게 더 높았으며(p=0.02), 특이도는 차이가 없었다(p=0.06). 또한 폰 빌레브란트병 진단에서 출혈시간의 유용성이 달라지는지 검토하였으나 통합민감도, 통합특이도 각각에서는 통계적으로 차이가 없음을 확인할 수 없었다.

표 3.5 출혈시간 진단정확도 메타회귀 분석

		민감도	p값	특이도	p값	p값 (joint model)
Template	Yes	0.19(95% 0.08-0.29)	0.02	0.56(95% 0.37-0.76)	0.06	0.03
	No	0.04(95% -0.02-0.10)		0.91(95% 0.74-1.00)		
vWD	Yes	0.06(95% 0.02-0.09)	0.39	0.62(95% 0.31-0.94)	0.77	0.00
	No	0.31(95% 0.20-0.42)		0.68(95% 0.39-0.97)		

■ 기타비교검사와의 진단정확도 비교 (출혈시간 vs 이외 비교검사)

박선민(2008)는 만성적으로 혈소판 감소를 보인 환아를 대상으로 vWD 검사를 실시하여 출혈성 질환 동반유무를 파악하였다. 이 때 선별검사로서 출혈시간의 민감도는 0.33, 특이도 1.00, 양성예측도 1.00, 음성예측도 0.82로 추정되었다. aPTT의 경우 민감도 0.80, 음성예측도 0.92로 출혈시간에 비해 더 높은 진단정확도를 보고하였다.

Janzarik(1988)은 혈우병, vWD 환자 등 출혈성 질환자를 대상으로 Haemostasis Time (HT) 검사의 진단정확도를 출혈시간과 비교하였다. 혈우병 환자대상 HT검사의 민감도는 56%, 특이도는 95%로 보고된 것 대비 출혈시간의 민감도는 0%로 보고하였다. vWD 환자대상에서는 simplate II 방법으로 측정된 출혈시간의 민감도는 48%, 특이도는 100%로 보고한 대비 HT검사는 민감도 45%, 특이도 95%로 보고하였다.

1.2.2.2 비교검사와의 관련성

■ 출혈질환 선별검사

• PFA-100 (5편)

Quiroga(2004)는 피부출혈증상과 가족력이 있는 환자를 대상으로 출혈질환 선별목적으로 출혈시간과 PFA-100간의 관련성을 확인하였다. 전체 환자대상에서 출혈시간과 PFA-100간에 낮은 상관관계가 확인되었다(Pearson's correlation coefficients: PFA-100, EPI 0.51, PFA-100 ADP 0.39). vWD 1형 환자군, vWD 1형과 Primary platelet secretion defect (PSD)을 함께 가진 환자군에서 출혈시간 검사보다 PFA-100 검사결과 기준치 이상의 비정상이 더 많았지만 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 또한 PSD 환자군에서는 그 반대의 결과가 관찰되기도 하였다. 두 검사간의 낮은 수준의 일치도를 보였다($k=0.124$),

Posan(2003)는 출혈질환 의심자 및 환자를 대상으로 출혈시간과 PFA-100간의 유의한 상관관계를 보고하였다(Pearson's correlation coefficients: PFA-100 EPI: $r=0.54$ $p<0.001$, ADP: $r=0.42$ $p<0.001$). PFA-100의 closure time (CT)과 출혈시간은 중증의 출혈병력이 있는 환자를 정확하게 식별하지 못했다.

Dean(2000)은 출혈장애에 등록된 어린이 환자를 대상으로 출혈시간과 PFA-100간의 관련성을 확인하였다. 정상으로 간주된 피험자 중 CT 또는 출혈시간이 연장된 사례는 없었다. PFA-100과 출혈시간 검사를 모두 시행한 대상자(77명)와 vWD 환자(34명)대상에서는 출혈시간과 PFA-100검사가 유의한 상관관계를 보였다(Spearman's rank correlation coefficient: All PFA-100 EPI $r=0.55$ $p<0.0001$, ADP $r=0.50$ $p<0.0001$; vWD PFA-100 EPI $r=0.66$ $p<0.0001$, ADP $r=0.66$ $p<0.0001$). 그러나 vWD 1형 환자군(21명)에서는 상관관계를 확인할 수 없었다(Spearman's rank correlation coefficient: vWD-1 PFA-100 EPI $r=0.28$ $p=0.23$, ADP $r=0.24$ $p=0.30$).

Cattaneo(1999a)은 선천성 혈소판 분비 결핍환자(Congenital Defects of Platelet Secretion)에서 PFA-100 EPI와 출혈시간간의 유의한 상관관계를 보고하였다(Spearman's rank correlation coefficient: PSD PFA-100 EPI $r=0.42$, $p=0.05$). 또한 vWD 환자(52명)대상으로 수행한 연구(Cattaneo, 1999b)에서는 PFA-100과 출혈시간 간의 상관관계가 낮으며 통계적으로 유의하지 않다(Spearman's rank correlation coefficient: vWD PFA-100 ADP $r=0.14$ $p=0.3$, EPI $r=0.19$ $p=0.2$)는 결과를 제시하였다.

• 출혈점수 (2편)

Azzam(2012)는 월경과다 여성환자에서 출혈질환 선별도구로 출혈점수 설문도구 MCMDM-1vWD의 유용성을 평가하였다. 해당 결과에서 possible Glanzmann's thrombasthenia 환자에서 출혈시간과 출혈점수간의 강한 양의 상관관계를 보고하였다(Pearson's correlation 0.924, $p=0.003$).

Podda(2007)은 출혈중증도 점수(0-19점)를 4개 군(very mild, mild, moderate, severe)으로 분류하여 출혈시간과 관련성이 있는지를 확인하였다. 각 군별 출혈시간 중위값은 5.3분(범위 3.0-10분),

5.0분(2.3-14.3), 5.0분(2.0-20.0분), 4.8분(3.3-20.0분)으로 출혈중증도 증가에 따라 출혈시간이 증가하는 경향을 확인할 수 없었다(Kruskal-Wallis' test, $p=0.870$). 또한 출혈시간이 기준치 이상으로 연장된 환자비율로도 각 군별로 통계적으로 유의한 관련성이 없었다(5%(2명), 9%(5명), 23%(5명), 17%(2명), $X^2=4.81$, $p=0.19$).

• 혈소판수(Platelet count) 등 (5편)

Posan(2003)는 출혈질환 의심자 및 환자를 대상으로 출혈시간과 혈소판수, 적혈구용적률간의 관련성을 보고하였다. 적혈구용적률, 혈소판수 모두 출혈시간간의 낮지만 유의한 역의 상관관계(Pearson's correlation coefficients: $r=-0.40$ $p<0.001$; $r=-0.20$ $p<0.001$)를 보이는 것으로 확인하였다.

Crowley(1997)은 출혈성 질환자 163명을 대상으로 출혈시간과 혈소판수($r=0.19$ $p<0.05$), 적혈구용적률($r=0.27$, $p<0.01$)간의 유의한 상관관계를 보고하였다. ITP환자(26명)에서는 혈소판수($r=0.43$, $P<0.05$)에서만 유의한 상관관계를 보였다(hematocrit $r=0.21$, $p>0.05$).

Gerrard(1989)은 출혈성 질환 의심환자 대상으로 출혈시간과 혈소판수, 적혈구용적률은 각각 매우 유의한 역의 상관관계를 보였다($p<0.001$). 이를 70명의 환자대상으로 전향적 분석을 시행한 경우에서도 유사한 결과를 확인하였다(혈소판수 $r=-0.26$ $p=0.04$, 적혈구용적률 $r=-0.26$ $p=0.04$). 추가로 prothrombin consumption과 출혈시간 간에는 유의한 관련성을 확인할 수 없었다.

Janzarik(1988)이 혈우병 A환자에서 출혈시간과 aPTT간에 통계적으로 유의한 상관관계를 보고하였다($r=0.69$, $p=0.016$).

Harker(1972)는 혈소판감소증 환자에서 혈소판 수치와 출혈시간간의 역의 관계($r=0.971$, $p<0.001$)를 보고하였으며, Wiscott-Aldrich Syndrome (WAS) 환자에서 혈소판수가 혈소판 크기의 감소를 보정한 경우 출혈시간과 관련이 있는 것으로 나타났다.

• 폰 빌레브란트인자 검사(vWF assay) (4편)

Weippert-Kretschmer(1995)는 vWD 환자 51명을 대상으로 vWF:RCo와의 중간수준의 상관관계($r^2=0.49$)를 보고하였으며, vWD 2형($r^2=0.29$)에서보다 vWD 1, 3형 군($r^2=0.61$)에서 상관관계가 더욱 명확했다.

Gerrard(1989)의 연구에서는 vWF:Ag, vWF:Rco는 출혈시간간 유의한 관계를 확인할 수 없었으나($p>0.05$), vWF:RCo와 BT간의 비선형관계를 가정한 경우 vWF:RCo 로그값과 출혈시간간의 유의한 상관관계를 보였다($p<0.0001$). vWF:Ag도 유사한 결과를 보였지만 VIII:C와 출혈시간간의 관련성을 확인할 수 없었다.

Janzarik(1988)은 vWD 환자 31명 환자를 대상으로 출혈시간과 FVIII:RCo, vWF:Ag, FVIII:C와의 관련성을 보고하였는데 Duke 방법으로 측정된 출혈시간과 FVIII:C만 통계적으로 유의한 상관관계($r=-0.42$ $p=0.019$)가 확인되고 나머지는 유의한 결과가 보고되지 않았다. 혈우병 환자에서는 Duke방법으로

측정된 출혈시간과 VIII:C($r=-0.67$ $p=0.016$), vWF:Ag($r=-0.21$ $p=0.027$)와 상관관계가 확인되었지만 Ivy/Template 방법으로 측정된 출혈시간은 유의한 관련성을 확인할 수 없었다.

Gralnick(1986)은 vWD 환자(17명)을 대상으로 출혈시간과 platelet vWF activity와 plasma vWF activity간의 상관분석을 시행하였다. VIII:C와 plasma vWF activity(vWF:Ag($r=0.2034$, $p>0.10$), vWF activity($r=0.1677$, $p>0.10$)) 모두 유의한 관련성이 없었으나 대조적으로 platelet vWF activity(vWF:Ag($r=0.4895$, $p<0.05$), vWF activity($r=0.8055$, $p<0.001$))는 출혈시간과 유의한 관련성을 보고하였다.

• 기타 (3편)

Weippert-Kretschmer(1995)는 vWD 환자 51명을 대상으로 Thrombostat 4000으로 측정된 In Vitro Bleeding Time(IVBT)와 출혈시간 관련성을 확인하였다. vWD환자전체에서 출혈시간과 IVBT-ADP의 상관관계는 중간수준($r^2=0.53$, Blood Volume (BV), Occulusion Time (OT) 동일함), IVBT-CaCl₂와는 낮은 상관관계(BV $r^2=0.30$; OT $r^2=0.29$)을 보였다. IVBT-ADP의 상관관계는 vWD 1, 3형 환자군에서는 더 높았으며(BV $r^2=0.61$; OT $r^2=0.64$) 2형에서는 더 낮았다(BV $r^2=0.42$; OT $r^2=0.34$). IVBT-CaCl₂는 vWD 유형과 무관하게 유사하였다.

Janzarik(1988)는 vWD환자 31명 환자를 대상으로 출혈시간과 Haemostasis Time (HT)간의 관련성을 분석하였다²⁴⁾. Duke 방법으로 측정된 출혈시간과는 유의한 상관관계($r=0.46$, $p=0.011$)를 보였지만 Simplate II 방법($r=0.22$, $p=0.251$)으로 측정된 출혈시간과는 관련성이 없는 것으로 보고되었다.

Uchiyama(1984)는 출혈질환 의심환자(59명)을 대상으로 Filter Bleeding Time과 출혈시간간의 상관관계($r=0.65$)와 함께 두 검사방법간의 통계적으로 유의한 일치율을 보인다고 보고하였다($X^2=25.4$, $p<0.001$).

■ 수술 전 환자대상 출혈검사(2편)

수술환자 대상 수술 전 출혈위험을 평가하기 위해 출혈검사를 시행한 연구는 2편이었다(Modig, 2008; Gewirtz, 1996).

Modig(2008)의 연구는 악교정 수술환자 151명을 대상으로 출혈시간 검사 후 20명 환자에서 출혈시간 연장결과를 확인하였다. 추가 검사를 통해 이 중 10명에서 지혈장애를 확인하였으며 이를 근거로 출혈시간의 위양성률이 높다는 문제를 지적하였다. 또한 출혈시간 검사결과가 정상인 군과 그렇지 않은 군 간의 수술 중 출혈률 간의 유의한 차이가 없었으며 출혈시간 검사결과와 수술 중 출혈률 간에도 유의한 관계가 없음을 보고하였다. 또한 조사 환자 중 누구도 출혈로 인한 수혈이 필요하지 않고 수술 후 과도한 출혈이 있었던 환자는 없었다는 결과를 바탕으로 수술 전 출혈시간의 일상적인 사용을 권장하지 않았다.

24) The bleeding times were transformed logarithmically. Correlations between bleeding times, factor VIII activities are calculated by multiple regression and added Cooley - Lohnes algorithm to reduce the order of the resulting linear equation

Gewirtz(1996)의 연구에서는 수술 전 출혈시간 검사를 시행한 167명을 대상으로 수술 전 출혈시간과 수술 중 출혈발생 간에 통계적으로 유의한 상관관계가 없음을 보고하였다($p=0.48$). 출혈시간이 정상인 군과 그렇지 않은 군 간의 출혈위험지표가 있는지 확인한 결과 출혈이력이 있는 환자 12명 중 4명에서 출혈시간 연장이 확인되었다($p=0.04$). 그러나 출혈위험의 다른 지표(약물복용, 혈소판감소증, 크레아티닌 증가, PP, aPTT)와 출혈시간 간에는 상관관계가 확인되지 않았다. 이와 같은 결과를 바탕으로 수술 전 출혈시간에 대한 선별검사는 임상적으로 유의한 수술 전 출혈위험을 평가하기 위한 신뢰할 수 있는 검사가 아니라는 결론을 제시하였다.

표 3.6 출혈시간과 비교검사 간의 관련성 요약

1저자	출판년도	비교검사법	대상자			주요결과
			N	기준	질환	
Azzam	2012	출혈점수(MCM DM-1vWD)	30	의심	vWD	possible GT 여성에서 BT와 Bleeding score 간의 강한 양의 상관관계를 보임(Pearson's correlation 0.924, $p=0.003$)
Podda	2007	출혈중증도 점수	128	의심	출혈 질환	출혈중증도 점수(설문지)와 BT간의 관련성이 없음 ($X^2=4.81$, $p=0.19$)
Quiroga	2004	PFA-100	148	의심	출혈 질환	<ul style="list-style-type: none"> • 전체 환자에서 BT와 PFA-100간의 상관계수가 낮음(Pearson's correlation coefficients: EPI 0.51/ADP 0.39) • vWD-1($p=0.18$), vWD-1+PSD($p=0.50$) 환자에서 PFA-100은 BT보다 비정상인 더 많지만 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았음. PSD환자에서 그 반대가 관찰됨($p=0.11$) • 이 군에서 k 통계($k=0.124$)는 측정된 두 변수에 대한 두 검사간의 낮은 수준의 일치를 나타냄. 이 군에서 30%만이 두 검사 모두 비정상적으로 연장됨
Posan	2003	PFA-100	199	의심	vWD	<ul style="list-style-type: none"> • BT와 적혈구용적률간의 유의한 상관관계를 보임($r=-0.40$, $p<0.001$). • 혈소판수와 BT 간의 유의한 역의 상관관계를 확인함($r=-0.21$, $p<0.001$). • PFA-100과 BT간의 관련성도 확인함(EPI: $r=0.54$, ADP: $r=0.42$; $p<0.001$). PFA-100과 BT는 중증의 출혈병력이 있는 환자를 정확히 식별하지 못함
Dean	2000	PFA-100	77	의심	vWD	<ul style="list-style-type: none"> • 정상으로 간주된 피험자 중 어느 누구도 CT 또는 BT가 연장되지 않음 • CT는 모든 피험자(EPI: $r=0.55$, $p<0.0001$; ADP: $r=0.50$, $p<0.0001$) 및 vWD 환자(EPI: $r=0.66$, $p<0.001$; ADP: $r=0.66$, $p<0.001$)에서 BT와 유의한 상관관계가 있었지만 ($p<0.0001$) vWD-1 집단에서는 그렇지 않음 (EPI: $r=0.28$ $p=0.23$, ADP: $r=0.24$ $p=0.30$)
Cattaneo	1999(a)	PFA-100	17	환자	vWD	PFA-100 EPI로 측정된 CT와 BT간의 유의한 상관관계가 있음($r=0.42$, $p=0.05$)
Cattaneo	1999(b)	PFA-100	52	환자	vWD	vWD환자에서 PFA-100과 BT 사이의 상관관계가 낮으며 통계적으로 유의하지 않음(Spearman's rank correlation: ADP 0.14($p=0.3$), EPI 0.19($p=0.2$))

1저자	출판년도	비교검사법	대상자			주요결과
			N	기준	질환	
Crowley	1997	Platelet count, Hematocrit	163	환자	출혈 질환	<ul style="list-style-type: none"> 출혈성장애를 가진 환자에서 BT와 microliters shed($r=0.73$, $p<0.001$), microliters per minutes($r=0.30$, $p<0.001$), 혈소판수($r=0.19$, $p<0.05$), hematocrit($r=0.27$, $p<0.01$) 사이에 유의한 상관관계가 있음 ITP환자에서 BT와 microliters shed($r=0.61$, $p<0.001$), microliters per minutes($r=0.34$, $p<0.05$), 혈소판수($r=0.43$, $P<0.05$), 사이에 유의한 상관관계가 있음. 적혈구용적률간에는 유의한 상관관계를 보이지 않음($r=0.21$, NS)
Weippert-Kretschmer	1995	vWF:RCo IVBT	51	환자	vWD	<ul style="list-style-type: none"> BT와 vWF:RCo간에 중등도 상관관계가 있음 ($r^2=0.49$). vWD-2($r^2=0.29$)에서보다 vWD-1, 3이 함께 있는 군에서 상관관계가 더욱 명확함 ($r^2=0.61$) vWD환자에서 BT와 IVBT-ADP의 상관관계가 중간수준임($r=0.53$). 다양한 유형의 vWD환자와 관련하여 위에서 언급한 결과도 동일한 차이가 관찰됨. IVBT-CaCl₂는 BT와 낮은 상관관계를 보임($r=0.30$)
Gerrard	1989	platelet count, hematocrit, platelet adhesion, vWF	639	의심	vWD	<ul style="list-style-type: none"> 환자군 A(569명 환자 후향분석): BT와 혈소판수, 적혈구용적률, platelet adhesion(콜라겐, EDP, ADP, arachidonic acid) 각각 사이에는 매우 유의한 음의 상관관계가 있음($p<0.001$), vWF:Ag, vWF:Rco는 BT간 유의한 관계가 없음($p>0.05$). 하지만 vWF:RCo와 BT간의 비선형관계를 가정한다면, vWF:RCo 로그값은 BT와 유의한 상관관계를 보임($p<0.0001$), vWF:Ag도 유사한 결과를 보이지만, VIII:C와 출혈시간간의 관련성을 확인할 수 없음. BT와 glass beads에 대한 platelet adhesion정도, prothrombin consumption 간의 유의하고 독립적인 역의 관계가 관찰됨. BT간을 예측하는 모든 매개변수에 대한 다변량 분석은 r^2가 0.33에 불과함 환자군 B(70명 대상, 전향분석): BT와 Bleeding time thromboxane B2간의 음의 상관관계($r=-0.46$)를 보임($p=0.0001$). 후향환자군과 결과가 유사함. 단 prothrombin consumption과 BT간의 관련성은 없음. 위의 매개변수와 함께 사용하면 BT를 예측하는 능력이 크게 향상됨 ($r^2=0.55$)
Janzarik	1988	Haemostasis Time	53	환자	출혈 질환	<ul style="list-style-type: none"> 혈우병 A: Duke BT와 aPTT($r=0.69$, $p=0.016$), factor VIII:C($r=-0.67$, $p=0.016$), vWF:Ag($r=-0.21$, $p=0.027$)의 상관관계가 확인됨. Ivy/Template BT는 factor VIII:C, vWF:Ag, Ristocetin cofactor activity와 관련이 없음 vWD: Simplate II BT와 다른 변수간의 상관관계를 확인할 수 없었음, Duke BT는 factor VIII:C($r=-0.42$, $p=0.019$), HT($r=0.46$, $p=0.011$)와 통계적으로 유의한 상관관계를 보임
Gralnick	1986	Platelet vWF activity, Plasma vWF activity	17	환자	vWD	<ul style="list-style-type: none"> BT와 VIII:C간의 관련성이 없으며 또한 Plasma vWF:Ag($r=0.2034$, $p>0.10$), vWF activity($r=0.1677$, $p>0.10$) 역시 BT와 관련성이 없음 대조적으로 BT와 platelet vWF activity간에는 유의한 상관관계를 확인됨($r=0.8055$, $p<0.001$), 또한 platelet vWF:Ag와 유의한 상관관계를 확인할 수 있었지만 platelet vWF activity에 비해 크기가 작음($r=0.4895$, $p<0.05$)

1저자	출판년도	비교검사법	대상자			주요결과
			N	기준	질환	
Uchiyama	1984	Fliter Bleeding Time(FBT)	59	의심	출혈 질환	FBT와 IBT간의 상관관계($r=0.65$), 유의한 일치를 보임($X^2=25.4$, $p<0.001$)
Harker	1972	platelet count	136	환자	출혈 질환	<ul style="list-style-type: none"> • 혈소판감소증 환자에서 혈소판 수치가 BT간의 역의 관계를 가짐($r=0.971$, $p<0.001$) • 중등도의 혈소판감소증 환자에서 Platelet concentration과 BT간의 상관관계가 있음, 유전성 혈소판감소증 환자에서도 유사한 결과를 보임 • WAS 환자에서 혈소판 수치가 혈소판크기의 감소를 보정하면 BT가 명백하게 관련이 있는 것으로 나타남
Modig	2008	출혈량	151	-	수술 환자	TBT가 연장된 환자와 정상인 환자에서 수술 중 출혈률간의 유의한 차이는 없었음. TBT와 수술 중 출혈률 간의 유의한 관계가 없음. 환자 중 누구도 수혈이 필요하지 않고 수술 후 과도한 출혈이 있었던 환자는 없었음
Gewirtz	1996	출혈량	167	-	수술 환자	<ul style="list-style-type: none"> • 수술 전 BT와 수술 중 출혈발생간에 통계적으로 유의한 상관관계가 없음($p=0.48$) • 정상 및 비정상 BT환자의 출혈위험지표가 있는지 검토한 결과 출혈이력 있는 환자 12명 중 4명은 BT가 연장됨. 이 결과는 통계적으로 유의함($p=0.04$). 그러나 출혈위험의 다른 지표(약물, 혈소판감소증, 크레아티닌 증가, PP, aPTT)와 BT간에는 상관관계가 발견되지 않았음. 수술전후 출혈발생은 이들 지표와 무작위로 연관이 있었으며 통계적으로 상관관계가 발견되지 않았음 • 117명 환자가 혈소판 기능에 영향을 주는 약물(아스피린, 항고혈압제, NSAID 등)을 복용함. 약물복용과 비정상 BT와 유의한 상관관계가 없음

BT, Bleeding Time; TBT, Template BT; IVBT, in vitro bleeding test; FBT, Fliter Bleeding Time; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; vWD, von Willebrand disease; vWD-1, vWD type 1; vWD-2, vWD type 2; PSD, primary platelet secretion defect; GT, Glanzmann Thrombasthenia; PFD, Platelet Function Disorders; WAS, Wiscott-Aldrich syndrome; vWF:RCO, von Willebrand factor ristocetin cofactor activity; vWF:Ag, von Willebrand factor antigen; vWF:CB, von Willebrand factor collagen binding activity; EDP, Ephinephrine; ADP, Adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; RIPA, Ristocetin-induced platelet aggregation

비교검사별로 출혈시간과의 상관관계를 보고한 연구결과들은 <표 3.6>와 같다. 출혈점수와 출혈시간의 관련성을 보고한 2편의 연구 중 1편에서만 통계적으로 유의한 관련이 있음을 보고하고 있었다. PFA-100과 비교한 연구 5편에서는 3편에서 통계적 관련성을 보고하고 있었지만 Dean(2000)의 연구에서는 대상 질환에 따라 통계적 유의성에 차이가 있는 것으로 나타났다. 혈소판 수 등 여러 혈액검사 지표와의 관련성을 보고한 연구 5편에서는 관련성의 방향이 연구마다 상이하였다. vWF assay와 출혈시간간의 관련성을 보고한 결과들 역시 일관되지 않은 것으로 확인되었다. 이 밖에 다른 기타검사들과 출혈시간검사를 비교한 연구들에서도 상관관계의 통계적 유의성에서도 차이를 보였다.

수술 전 출혈위험 평가로 출혈시간을 검사한 연구 2편에서는 수술 중 출혈량과 통계적으로 유의한 관련이 없는 것으로 보고하였다.

2. 국내사용량

2.1 출혈시간(Bleeding Time) 건강보험 청구량

2010년 이후 최근 10년간 건강보험권내에서 사용된 출혈시간 검사 청구량은 2010년 총 93만 건(사용 환자 수: 80만 명)에서 2019년 60만 건(사용 환자 수: 56만 명) 규모로 크게 감소추세에 있다²⁵⁾.

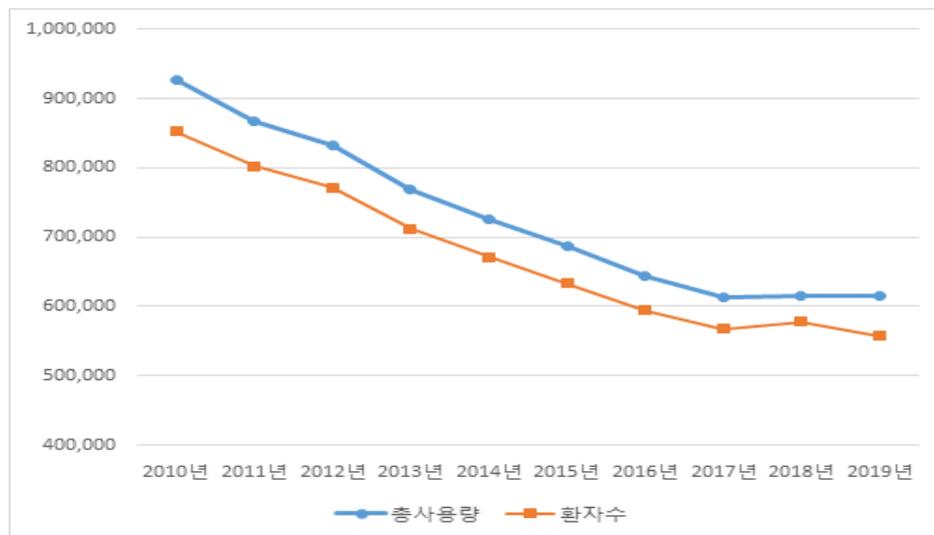


그림 3.8 최근 10년간 출혈시간 사용량

2019년 기준 출혈시간 검사량 60만 건을 검사시행 요양기관 종별로 살펴보면 병원급에서의 사용량이 전체 사용량의 47.4%(약 29만 건)을 차지하였으며 그 뒤로 종합병원 39.7%(약 24만 건) 순이었다.

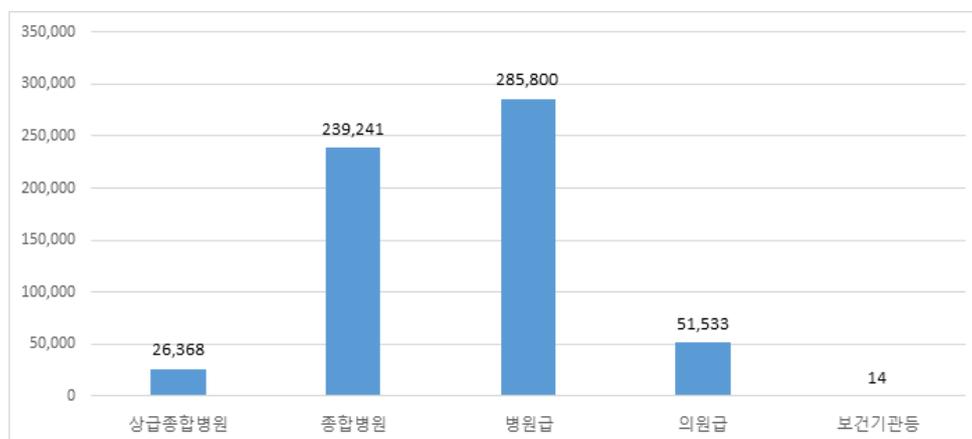


그림 3.9 2019년 요양기관종별 출혈시간(Bleeding Time) 사용현황

25) 2018년 행위코드 변경(B1510→D1001)으로 두 행위코드로 정의, 합산

2019년 기준 출혈시간 검사는 50대 이상의 환자에서의 사용량이 전체 사용량의 약 60%를 차지하였다.

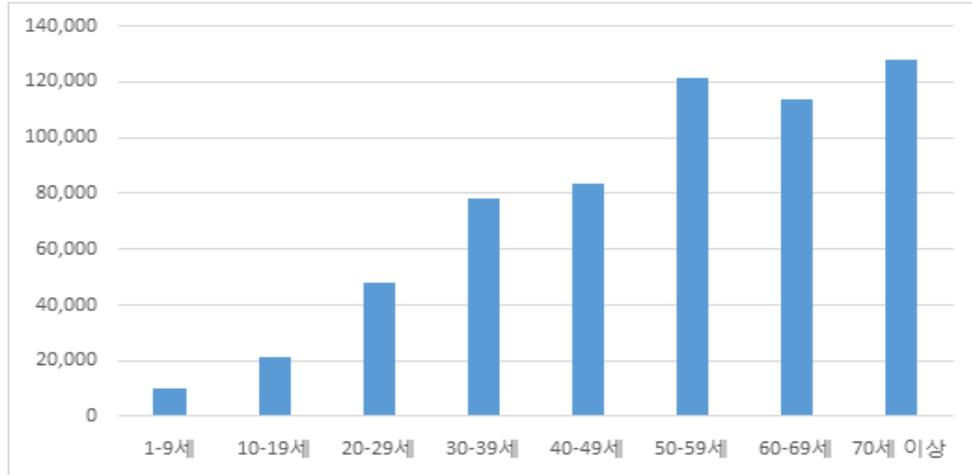


그림 3.10 2019년 환자연령별 출혈시간(Bleeding Time) 사용현황

2019년 기준 요양기관소재지별로 출혈시간 검사 총사용량을 살펴본 결과 지역별로 부산 122,590건(전체 20.3%), 경기 75,504건(전체 12.5%), 경남 75,969건(전체 12.1%), 울산 51,986건(전체 8.6%) 순으로 나타났다.

2.2 응고기능검사 청구량 비교(2019년)

2.2.1 응고기능기본검사

건강보험 요양급여에 등재된 응고기능기본검사(누-100) 14종의 2019년 기준 총사용량의 프로트롬빈시간(D1003)검사와 활성화부분트롬보플라스틴시간(D1004)검사가 각각 48.9%(연간사용량: 1,272만 건), 42.9%(연간사용량: 1,116만 건)를 차지하였다. 출혈시간 검사는 전체 응고기능기본검사량의 2.3%를 차지하는 수준이다.

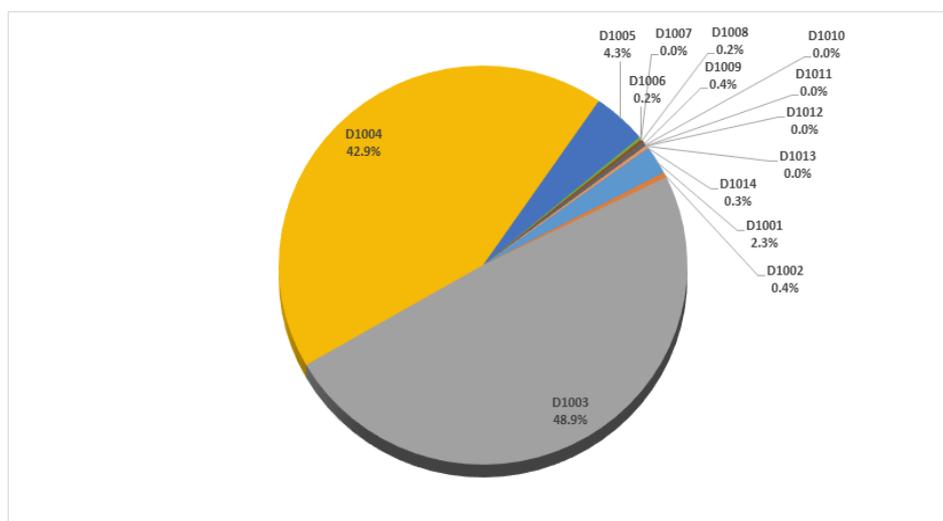


그림 3.11 2019년 응고기능기본검사(누-100) 사용량 비교

주: D1001 출혈시간; D1002 응고시간; D1003 프로트롬빈시간; D1004 활성화부분트롬보플라스틴시간; D1005 섬유소원; D1006 트롬빈시간; D1007 프로트롬빈소비시험; D1008 프로트롬빈시간-간이검사; D1009 활성화응고시간; D1010 갈슘재첨가시간; D1011 러셀바이퍼베논시간; D1012 렘틸라제시간; D1013 트롬보프라스틴형성시간; D1014 활성화응고시간-간이검사

2.2.2 혈소판복합기능검사[응고기능검사]

출혈시간 검사의 대체검사로 사용되는 PFA-100/200을 활용하는 혈소판기능검사(누-132) 중 혈소판복합기능검사[응고기능검사](Platelet Multi Function Test)의²⁶⁾ 2019년 사용규모는 319,120건(환자: 245,040명)이다. 2019년 건강보험에 청구된 진료금액은 55억 7,600만원 규모이다. 2020년 현재 해당검사의 수가는 의원급 15,620원, 병원급 13,870원 수준이다.

2.2.3 혈전탄성묘사법(Tromboelastometry)²⁷⁾

혈전탄성묘사법은 혈액응고의 초기 섬유소 형성에서부터 혈괴의 형성속도, 최종 혈괴의 강도 및 섬유소 용해까지 혈액응고의 전 과정을 총체적으로 측정하는 검사로 간이식 및 심장수술 등에서 출혈의 요인을 구분하고 처치 약물 또는 혈액제제의 선택에서 사용된다²⁸⁾. 수술 전 출혈위험을 평가하는 검사방법으로 사용되는 혈전탄성묘사법(행위코드: D1311, D1312)의 2019년 사용규모는 30,571건(환자: 9,537명)으로 건강보험에 청구된 진료금액은 11억 7,387만원 규모이다. 2020년 현재 해당검사의 수가는 혈전탄성묘사법-일반 의원급 25,610원, 병원급 22,740원 수준이고 혈전탄성묘사법-특수는 의원급 37,160원, 병원급 33,000원이다.

26) 빅데이터개방시스템 기준, 접속일자: 2020.9.21.(행위코드: D1321 (2018~))

27) 빅데이터개방시스템 기준, 접속일자: 2020.9.21.(행위코드: D1311, D1312) (2018~))

28) 요양기관업무포털 행위설명

1. 평가결과 요약

출혈시간 검사는 지혈과정 중 혈관수축 및 혈소판의 부착과 응집에 대한 일차지혈과정을 반영하는 검사로 혈소판의 기능장애가 의심되는 경우 선별검사로 많이 이용되었다. 출혈시간을 측정하기 위해 비교적 표준화된 몇 가지 방법들이 사용되고 있으나 재현성이 낮고 검사의 표준화가 어렵다는 점 등 검사 자체의 한계점이 지적되어왔다. 또한 혈소판 기능장애가 심각하지 않은 많은 환자에서는 정상이며 폰 빌레브란트 병 등 일부 환자에서만 제한적으로 유용성이 있는 등 해당 검사의 임상적 유용성에 대한 제한점 역시 오랫동안 지적되어 왔다. 이를 배경으로 출혈시간은 의료현장에서 사용되는 검사항목 중 저가치 혹은 쇠퇴기술에 해당하는 항목으로 재평가 필요성이 높은 것으로 판단하여 재평가를 시행하였다.

본 평가에서는 출혈검사의 안전성 및 유효성 재평가를 위해 시행한 체계적 문헌고찰을 통해 출혈성 질환의 선별검사 혹은 수술 전 출혈 위험평가를 위해 출혈시간을 보고한 문헌 20편을 검토하였다.

출혈시간 검사는 피하혈관에 인위적으로 상처를 낸 후 출혈이 멈출 때까지 시간을 측정하는 침습적인 검사법으로 검사로 인해 발생 할 수 있는 출혈, 흉터 등의 안전성에 대한 우려가 지적되었지만 관련 안전성 지표들을 보고한 문헌은 없었다.

출혈질환 선별검사 목적으로 출혈시간의 유효성을 보고한 6편의 문헌을 통해 진단정확도, 비교검사와의 관련성을 평가하였다. 진단정확도는 PFA-100 장비를 이용한 혈소판복합기능검사와 비교하여 메타분석을 수행하였다. 4편(관측치 수: 6개)의 문헌을 바탕으로 확인된 출혈시간 SROC의 AUC는 0.50이었으며, 이변량 랜덤효과모형을 이용하여 메타분석을 시행한 결과 통합민감도는 0.34(95% CI 0.24-0.46), 통합특이도는 0.85(95% CI 0.69-0.93)이었다. 이를 바탕으로 계산 통합양성우도비는 2.26(95% CI 1.17-4.35), 통합음성우도비 0.78(95% CI 0.67-0.89), 통합진단교차비 2.92(95% CI 0.69-6.20)이었다. 4편(관측치 수: 10개) 문헌에서 비교검사 PFA-100의 AUC 0.91, 통합민감도 0.69(95% CI 0.36-0.90), 통합특이도 0.91(95% CI 0.88-0.93), 통합양성우도비 7.34(95% CI 4.24-12.72), 통합음성우도비 0.34(95% CI 0.13-0.89), 통합진단교차비 21.41(95% CI 4.92-93.15)이었다. 출혈성 질환을 선별하는 목적으로 시행된 출혈시간검사의 진단정확도는 비교검사에 비해 민감도가 매우 낮은 수준이었다. 또한 PFA-100 이외, 출혈점수, 혈소판 수, aPTT, Haemostasis Time, Filter Bleeding Time, vWF assay 등 여러 비교검사와 출혈시간간의 상관관계를 보고한 연구들을 검토하였으나 그 상관관계가 연구별, 검사방법별, 질환별 등 일관적이지 않았다.

수술 전 출혈 위험평가 목적의 출혈시간의 진단정확도를 평가한 1편의 연구에서 보고된 출혈시간의

민감도는 0.11로 매우 낮았으며 또한 수술 전 출혈시간 검사결과와 수술 중 출혈량과의 관련성을 살펴본 2편의 연구에서는 통계적으로 유의한 관련이 없었다.

2. 결론

출혈질환 선별검사 및 수술 전 출혈위험 평가로 시행된 20편의 문헌에 근거하여 출혈시간 검사의 안전성 및 유효성을 평가한 결과 등 기술은 진단정확도, 특히 민감도가 매우 낮았으며 비교검사법과의 관련성도 일관되지 않아 검사법으로 유용성이 낮은 것으로 평가하였다.

이러한 평가결과는 기존 의학교과서, 국제 임상권고안, 의료기술평가 등의 내용들과 일치한다. 영국의 “Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures (2008)”, 이탈리아의 “Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures (2009)” 권고안에서는 출혈시간의 한계를 지적하면서 더 이상 수술 전 출혈위험 평가 목적으로 출혈시간 검사를 사용하지 않도록 하고 있다. 또한 2013년 미국 임상병리학회에서도 적정진료를 위한 “Choosing Wisely” 캠페인을 통해 출혈시간 검사는 다른 혈액응고검사들로 이미 대체된 오래된 검사방법으로 출혈시간 검사를 사용하지 말 것을 권고하였다.

출혈시간 소위원회에서는 본 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다.

출혈시간은 2019년 60만 건 수준으로 사용이 여전히 지속되고 있다. 출혈시간의 낮은 진단정확도, 검사 표준화의 어려움 등 검사법 자체의 한계뿐만 아니라 검사로 인한 환자와 의료진의 스트레스 및 부담 등을 유발할 수 있는 제한점 또한 지적된다. 출혈위험을 평가하는 검사가 이미 다수 존재하는 현재 의료상황에서 소위원회는 검토된 문헌 근거를 토대로 출혈시간은 출혈질환 선별검사 목적 및 수술 전 출혈위험 평가목적으로 유효하지 않은 기술로 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 ‘출혈시간’에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2020.11.13.).

의료기술재평가위원회는 출혈성 질환 선별 및 수술 전 출혈 위험평가에서 출혈시간을 권고하지 않는다(권고등급 II). 권고사유는 다음과 같다. 출혈성 질환 선별 및 수술 전 출혈 위험평가를 위한 출혈시간 검사는 출혈위험을 평가하는 다른 검사법에 비해 민감도가 낮고 다른 검사법과의 일관성이 부족하여 유효하지 않은 검사로 판단하였다.



1. 박동아, 황진섭, 이선희, 설아람, 최원정, 오성희 등. 진단검사 체계적 문헌고찰. 한국보건의료연구원. 2014.
2. 유명진, 출혈성 경향에 대한 선별검사. *인제의학* 2002. 23(4):81-5
3. 진단검사의학 5판. 대한진단검사의학회, 2014
4. 혈액학 2판, 대한혈액학회, 2011
5. Chozie NA, Windiastuti E, Gatot D. The Role of Coagulation Testing Prior to Surgery. *Jurnal Plastik Rekonstruksi*. 2012;1(6):582-587.
6. British Committee for Standards in Haematology, Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *Br J Haematol* 2008;140(5):496-504.
7. Burk CD, Miller L, Handler SD, Cohen AR. Preoperative history and coagulation screening in children undergoing tonsillectomy. *Pediatrics* 1992;89:691-5.
8. Cosmi B, Alatri A, Cattaneo M et al., Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thrombosis Research*. 2009;124(5):e6-12.
9. Gabriel P, Mazoit X, Ecoffey C. Relationship between clinical history, coagulation tests, and perioperative bleeding during tonsillectomies in pediatrics. *J Clin Anesth* 2000;12:288-91.
10. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009982/fr/biologie-des-anomalies-delhemostase (접속일자: 2020. 7. 10.)
11. <https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-clinical-pathology-bleeding-time-test/>(접속일자: 2020. 7. 10.)
12. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000196290.pdf>
13. Kamal AHT, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007;82(7):864-73.
14. Lehman CM, Blaylock RC, Alexander DP, Rodgers GM. Discontinuation of the bleeding time test without detectable adverse clinical impact. *Clin Chem* 2001;47:1204-11.
15. Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood*, 1991;77:2547-52.
16. Modig M, Rosen A, Heimdahl. Template bleeding time for preoperative screening in patients having orthognathic surgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2008;46:645-8.
17. Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, Bovill EG, Fairweather RB, Rock WA, Triplett DA, Brandt JT. The Preoperative Bleeding Time Test Lacks Clinical Benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' Position Article. *Arch Surg*. 1998;133(2):134-9.
18. Rodgers R, OC, Levin Jack. A critical reappraisal of the bleeding time. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1990;16(1):1-20.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 출혈시간의 안전성 및 유효성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2020년 제6차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 6월 12일 (금) ~19(금) (서면심의)
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2020년 제11차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 11월 13일 (금)
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

출혈시간(Bleeding time)의 소위원회는 의료기술재평가위원회에서 결정된 진료과(혈액종양내과 1인, 진단검사의학과 3인, 마취통증의학과 1인, 소아청소년의학과 1인)와 근거기반의학 1인으로 구성하였다. 혈액종양내과 1인, 진단검사의학과 1인, 근거기반의학 1인 연구기획자문단 등에서 무작위 추출하였다. 진단검사의학과(추천학회: 대한혈액학회), 마취통증의학과(추천학회: 대한마취통증의학회), 소아청소년과(추천학회: 대한소아청소년과학회)는 학회추천을 받아 구성하였다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2020년 8월 12일 (수)
- 회의내용: 평가계획서 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2020년 8월 31일 (월)
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료추출서식확정, 분석세부계획 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2020년 10월 7일 (수)
- 회의내용: 결과합성 및 근거수준평가 결과 확인

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2020년 10월 15일 - 22일 (서면)
- 회의내용: 보고서 및 최종 결론 검토

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 11, 2020

(검색일: 2020. 08. 13.)

구분	연번	검색어	검색결과
P	1	exp Hemorrhagic Disorders/	133,204
	2	(Hemorrhag\$ adj2 Disorders).tw.	439
P종합	3	1 or 2	133,512
I	4	exp Bleeding Time/	2,734
	5	Bleeding Time.mp.	5,858
I종합	6	4 or 5	5,858
P&I	7	3 and 6	1,088
동물연구제외	8	Animals/	6,649,045
	9	Humans/	18,637,154
	10	8 not (8 and 9)	4,691,456
검색종합	11	7 not 10	972

3.1.2 Embase 1974 to 2020 August 11

(검색일: 2020. 08. 13.)

구분	연번	검색어	검색결과
P	1	exp bleeding disorder/	10,865
	2	(Bleed\$ adj2 disorder).tw.	6,117
P종합	3	1 or 2	13,961
I	4	exp Bleeding Time/	7,482
	5	Bleeding Time.mp.	9,579
I종합	6	4 or 5	9,579
P&I	7	3 and 6	647
동물연구제외	8	Animals/	1,224,236
	9	Humans/	13,726,676
	10	8 not (8 and 9)	934,986
검색종합	11	7 not 10	644

3.1.3 Cochrane Controlled Register of Trials

(검색일: 2020. 08. 13.)

구분	연번	검색어	검색결과
P	1	MeSH descriptor: [Hemorrhagic Disorders] explode all trees	2,928
	2	hemorrhag* near/1 disorders	116
P종합	3	#1 or #2	2,979
I	4	MeSH descriptor: [Bleeding Time] explode all trees	296
	5	Bleeding Time	17,284
I종합	6	#4 or #5	17,284
P&I	7	#3 and #6	186
		trial	158

3.2 국내데이터 베이스

(검색일: 2020. 08. 13.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌
KoreaMed	1	(Bleeding time[All])	1,251
	2	(Hemorrhagic Disorders[All])	55
	3	((Bleeding time[All]) AND (Hemorrhagic Disorders[All]))	3
한국의학논문데이터베이스 (KMBASE, 국내발표논문)	1	[ALL=출혈시간]	29
	2	[ALL=출혈 시간]	9
	3	[ALL=Bleeding Time]	151
	4	1-3/OR	167
학술데이터베이스 (KISS, 학술지, 의학학분야)	1	전체 = 출혈시간	17
	2	전체 = 출혈 시간	489
	3	키워드 = Bleeding time	6
	4	1-3/OR	493
한국교육학술정보원 (RISS) (국내학술논문)	1	전체: "출혈시간"	23
	2	전체: "출혈 시간"	32
	3	전체: "Bleeding Time"	181
	4	1-3/OR	193
NDSL (국내논문)	1	전체="출혈시간"	6
	2	전체="출혈 시간"	2
	3	전체="Bleeding Time"	91
	4	1-3/OR	94

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

QUADAS-2

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

영역 3: 참고표준 검사

비뚤림위험

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? 예
 아니오
 불확실

2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? 예
 아니오
 불확실

참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가? 위험: 낮음
 높음
 불확실

적용성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가? 우려: 낮음
 높음
 불확실

영역 4: 연구진행과 시점

비뚤림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:

1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? 예
 아니오
 불확실

2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가? 예
 아니오
 불확실

3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가? 예
 아니오
 불확실

4 모든 환자가 분석에 포함되었는가? 예
 아니오
 불확실

연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가? 위험: 낮음
 높음
 불확실

4.2 자료추출 양식

(문헌번호, 서지정보)

구분	주요내용																
자료추출																	
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구수행국가: ■ 연구설계: ■ 연구목적: 																
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상자 <ul style="list-style-type: none"> · 모집기간: · 대상자 정의: · 대상자 수: ※ 건강대조군: ■ 검사법 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="text-align: center;">세부사항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>중재검사</td> <td></td> </tr> <tr> <td>비교검사</td> <td></td> </tr> <tr> <td>참고표준</td> <td></td> </tr> <tr> <td>동반검사</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> 		세부사항	중재검사		비교검사		참고표준		동반검사							
	세부사항																
중재검사																	
비교검사																	
참고표준																	
동반검사																	
연구결과	<ul style="list-style-type: none"> ■ 진단정확도 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 15%;">질환(+)</th> <th style="width: 15%;">질환(-)</th> <th style="width: 50%;">Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>검사(+)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>검사(-)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> ■ 비교검사와의 상관성 		질환(+)	질환(-)	Total	검사(+)				검사(-)				Total			
	질환(+)	질환(-)	Total														
검사(+)																	
검사(-)																	
Total																	
결론																	
비고																	

5. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Azzam	The condensed MCMDM-1 vWD bleeding questionnaire as a predictor of bleeding disorders in women with unexplained menorrhagia	Blood Coagulation & Fibrinolysis 2012;23(4):311-5
2	박선민	만성 혈소판 감소를 보인 환자에서 발견된 폰 빌레브란트 병	대한혈액학회지 2008;43(4):232-7
3	Podda	Usefulness of PFA-100 testing in the diagnostic screening of patients with suspected abnormalities of hemostasis: comparison with the bleeding time	Journal of Thrombosis & Haemostasis 2007;5(12):2393-8
4	Philipp	Screening women with menorrhagia for underlying bleeding disorders: the utility of the platelet function analyser and bleeding time	Haemophilia 2005;11(5):497-503
5	Quiroga	Template bleeding time and PFA-100 have low sensitivity to screen patients with hereditary mucocutaneous hemorrhages: comparative study in 148 patients	Journal of Thrombosis & Haemostasis 2004;2(6):892-8
6	Posan	Comparison of PFA-100 testing and bleeding time for detecting platelet hypofunction and von Willebrand disease in clinical practice	Thrombosis & Haemostasis 2003;90(3):483-90
7	Cariappa	Comparison of PFA-100 and bleeding time testing in pediatric patients with suspected hemorrhagic problems	Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2003;25(6):474-9
8	Wuillemin	Evaluation of a Platelet Function Analyser (PFA-100) in patients with a bleeding tendency	Swiss medical weekly 2002;132(31-32):443-8
9	Dean	von Willebrand disease in a pediatric-based population-comparison of type 1 diagnostic criteria and use of the PFA-100 and a von Willebrand factor/collagen-binding assay	Thrombosis & Haemostasis 2000;84(3):401-9
10	Cattaneo	Evaluation of platelet function with the PFA-100 system in patients with congenital defects of platelet secretion	Thrombosis Research 1999;96(3):213-7
11	Cattaneo	Evaluation of the PFA-100 system in the diagnosis and therapeutic monitoring of patients with von Willebrand disease	Thrombosis & Haemostasis 1999;82(1):9-35
12	Crowley	The volume of blood shed during the bleeding time correlates with the peripheral venous hematocrit	American Journal of Clinical Pathology 1997;108(5):579-84
13	Weippert-Kretsch	The Thrombostat 4000. A sensitive screening test for von Willebrand's disease	Seminars in Thrombosis & Hemostasis 1995;21(Suppl 2):44-51
14	Gerrard	A reassessment of the bleeding time: Association of age, hematocrit, platelet function, von Willebrand factor, and bleeding time thromboxane B2 with the length of the bleeding time	Clinical and Investigative Medicine 1989;12(3):165-71

연번	1저자	제목	서지정보
15	Janzarik	Haemostasis time, a modified bleeding time test and its comparison with the Duke and Ivy/template bleeding times. II. Application in bleeding disorders	Blut 1988 57(3):111-6
16	Gralnick	Platelet von Willebrand factor: an important determinant of the bleeding time in type I von Willebrand's disease	Blood 1986;68(1):58-61
17	Uchiyama	Clinical evaluation of a new test of hemostasis: The filter bleeding time	Thrombosis Research 1984;34(5):397-405
18	Harker	The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function	New England Journal of Medicine 1972;287(4):155-9
19	Modig	Template bleeding time for preoperative screening in patients having orthognathic surgery	British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery 2008;46(8):645-8
20	Gewirtz	The clinical usefulness of the preoperative bleeding time	Archives of Pathology & Laboratory Medicine 1996;120(4):353-6

발행일 2021. 3. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-735-1