

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-29 (2021. 3.)



의료기술재평가보고서2021

혈청 간섭유화 검사

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건 의료연구원 보건 의료 연구 본부 본부장
신상진 한국보건 의료연구원 보건 의료 연구 본부 재평가 사업 팀 팀장

연구진

담당 연구원

김희원 한국보건 의료연구원 재평가 사업 단 주임 연구원

부담당 연구원

신상진 한국보건 의료연구원 재평가 사업 단 연구위원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 의료 기술 재평가 사업(NECA-R-20-001)의 결과 보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고 문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 수행한 평가 사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가 내용 중 문의 사항이 있을 경우에는 주관 부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

차례

요약문(국문)	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
2. 평가목적	13
II. 평가 방법	14
1. 업데이트 체계적 문헌고찰	14
III. 평가결과	19
1. 문헌선정 결과	19
1.1 문헌선정 개요	19
1.2 선택문헌 특성	20
1.3 비돌림위험 평가 결과	27
2. 분석 결과	29
2.1 안전성	29
2.2 유효성	29
IV. 결과요약 및 결론	62
1. 평가결과 요약	62
2. 결론 및 제언	64
V. 참고문헌	65
VI. 부록	69
1. 의료기술재평가위원회	69
2. 소위원회	70
3. 문헌검색 현황	71
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 서식	74
5. 최종선택문헌	77
6. 기 신의료기술평가보고서 평가결과	81

표 차례

표 1.1 ELF Test 점수 계산법	2
표 1.2 검사결과의 해석	2
표 1.3 검사에 소요되는 체외진단시약 현황	2
표 1.4 건강보험심사평가원 고시항목 상세	4
표 1.5 동 기술 건강보험 요양급여·비급여 목록 등재현황	5
표 1.6 비교기술 건강보험 등재현황	7
표 1.7 M2BPGi 기 신의료기술평가보고서(2017년 4월)	8
표 1.8 [M2BPGi] 건강보험심사평가원 고시항목 상세	8
표 1.9 FibroScan 국내 식약처 허가사항 상세	9
표 1.10 2013년 신의료기술평가보고서 주요내용 (2013년 6월)	9
표 1.11 영국 NHR 의료기술평가보고서	10
표 1.12 캐나다 CADTH 의료기술평가보고서	11
표 1.13 영국 NHS 의료기술평가보고서	12
표 1.14 영국 NICE의 간섬유화 관련 가이드라인	13
표 2.1 PICO-TS 세부내용	15
표 2.2 국내 전자 데이터베이스	16
표 2.3 국외 전자 데이터베이스	16
표 2.4 문헌의 선택 및 배제기준	17
표 2.5 QUADAS-2 평가항목	17
표 2.6 권고체계	18
표 3.1 최종 선택문헌 기본특성	21
표 3.2 혈청 간섬유화 검사와 비교검사법의 진단정확도 결과 ($F \geq 2$)	35
표 3.3 혈청 간섬유화 검사와 비교검사법의 진단정확도 결과 ($F \geq 3$, $F=4$)	39
표 3.4 혈청 간섬유화 검사와 비교검사법의 진단정확도 결과 (F : NR & any fibrosis)	44
표 3.5 단일군 연구의 혈청 간섬유화검사 진단정확도	45
표 3.6 혈청 간섬유화 검사의 $F \geq 2$ 간섬유화 평가 진단정확도 메타분석	47
표 3.7 혈청 간섬유화 검사의 $F \geq 3$ 간섬유화 평가 진단정확도 메타분석	49
표 3.8 혈청 간섬유화 검사의 $F=4$ 진단정확도 메타분석	51
표 3.9 FibroScan 검사의 $F \geq 2$ 진단정확도 메타분석	53
표 3.10 FibroScan 검사의 $F \geq 3$ 진단정확도 메타분석	54
표 3.11 FibroScan 검사의 $F=4$ 진단정확도 메타분석	56
표 3.12 간 문제 및 사망 예측도	57
표 3.13 간 관련 문제 및 간의 보상작용 상실 예측도	58
표 3.14 간 세포암 및 간 관련 사망 예측도	58
표 3.15 간 관련 의료결과 예측도	59
표 3.16 만성 C형 간염 (HCV)의 비용	61
표 3.17 알코올성 간질환 (ALD)의 비용	61

그림 차례

그림 1.1 간섭유화 진행 3단계	3
그림 3.1 문헌선정 흐름도	19
그림 3.2 비뿔림위험과 적용에 대한 우려 그래프	27
그림 3.3 비뿔림위험과 적용성에 대한 우려의 요약	28
그림 3.4 혈청 간섭유화 검사의 $F \geq 2$ 진단정확도 Forest Plot	46
그림 3.5 혈청 간섭유화 검사의 $F \geq 2$ 간섭유화 평가 SROC 곡선	47
그림 3.6 혈청 간섭유화 검사의 $F \geq 3$ 진단정확도 Forest Plot	48
그림 3.7 혈청 간섭유화 검사의 $F \geq 3$ 간섭유화 평가 SROC 곡선	49
그림 3.8 혈청 간섭유화 검사의 $F=4$ 진단정확도 Forest Plot	50
그림 3.9 혈청 간섭유화 검사의 $F=4$ 간섭유화 평가 SROC 곡선	50
그림 3.10 FibroScan 검사의 $F \geq 2$ 진단정확도 Forest Plot	52
그림 3.11 FibroScan 검사의 $F \geq 2$ 간섭유화 평가 SROC 곡선	52
그림 3.12 FibroScan 검사의 $F \geq 3$ 진단정확도 Forest Plot	53
그림 3.13 FibroScan 검사의 $F \geq 3$ 간섭유화 평가 SROC 곡선	54
그림 3.14 FibroScan 검사의 $F=4$ 진단정확도 Forest Plot	55
그림 3.15 FibroScan 검사의 $F=4$ 간섭유화 평가 SROC 곡선	56

요약문 (국문)

평가 배경

혈청 간섬유화 검사(serum liver fibrosis test)는 만성 간질환의 징후나 증상을 보이는 환자에서 간섬유화 평가, 예후예측, 치료효과 평가 목적으로 시행되는 혈액검사로, 2013년 신의료기술평가 이후 비급여(보건복지부 고시 제2014-195호(2014.10.31.))로 고시된 기술이다.

혈청 간섬유화 검사는 2013년 신의료기술평가 당시 만성 간질환의 징후나 증상을 보이는 환자를 대상으로 간섬유화 평가, 예후예측, 치료효과 평가 목적으로 사용 시 침습적인 간 생검에 보조적으로 도움을 줄 수 있는 안전성 및 유효성이 있는 검사(권고등급 C)로 심의된 바 있다.

2013년 신의료기술평가 이후 동 기술관련 안전성 및 유효성에 대한 의료기술재평가의 필요성을 확인하여 내부모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴되었다. 따라서 동 기술은 2020년 제1차 의료기술재평가위원회(2020.01.10.)에서 재평가 주제 우선순위 심의를 통해 수행과제로 선정되었으며, 보건 의료 자원의 효율적 사용을 위한 근거를 제공하고자 재평가를 수행하였다.

총6인(소화기내과(간 전공) 2인, 진단검사의학과 2인, 영상의학과 1인, 근거기반의학 1인)으로 구성된 재평가 소위원회(이하 '소위원회'라 한다)는 2020년 8월부터 2021년 1월까지 약 5개월간 총 4회에 걸쳐 회의를 진행하였다. 이후 2021년 제3차 의료기술재평가위원회(2021.03.12.)에서 동 기술에 대한 평가결과 및 권고등급에 대한 최종 심의가 이루어졌다.

평가 방법

본 평가는 만성 간질환 의심 및 확진 환자에서 간섬유화 평가, 예후예측 평가를 위해 혈청 간섬유화 검사가 안전하고 유효한 기술인지 여부를 업데이트 체계적 문헌고찰을 통해 평가하였다.

문헌검색은 국외(3개) 및 국내(5개) 데이터베이스를 통해 검색하였다. 문헌선정은 문헌선택 및 배제 기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 진행하였고, 최종 선택문헌은 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다.

문헌의 비뮴립위험 평가는 QUADAS-2를 이용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견 합의를 이루었다. 자료분석은 양적분석(quantitative analysis)이 가능하여 메타분석을 수행하였다.

권고등급은 소위원회에서 논의된 평가결과를 토대로 의료기술재평가위원회에서 결정하였다.

평가 결과

업데이트 체계적 문헌고찰 수행결과 혈청 간섬유화 검사의 안전성과 유효성에 대해 보고한 문헌 총 44편 (2013년 기 신의료기술평가 선택문헌 16편 포함)이 최종 선정되었다.

안전성

혈청 간섬유화 검사의 안전성은 검사관련 합병증, 검사결과의 위음성으로 인한 치료지연, 위양성으로 인한 과잉진단으로 평가하였다.

혈청 간섬유화 검사는 혈액기반 검사로 검체 채취를 위한 채혈은 체외에서 이루어지는 행위로 검사관련 안전성에는 문제가 없고, 이와 관련하여 합병증을 보고한 문헌도 없어 안전한 기술로 평가하였다. 검사결과와 관련하여 치료지연 또는 과잉진단 결과를 보고한 문헌은 없었다.

유효성

혈청 간섬유화 검사의 유효성은 i) 진단정확도(간섬유화 평가 및 예후예측), ii) 의료결과에의 영향(간 조직검사 감소에 따른 관련 부작용 감소, 삶의 질 개선, 생존기간 연장)으로 평가하였다. 동 기술의 고시항목 상세 내용에 따르면 실시목적에 치료효과 평가가 명시되어 있지만 실제적으로 간 섬유화 평가 내에 항 바이러스제의 치료효과도 포함되기 때문에 별도의 구분 없이 간섬유화 평가에 대한 진단정확도에 포함하여 평가하기로 하였다.

혈청 간섬유화 검사의 간섬유화 평가에 대한 진단정확도는 총 25편에서 보고되었다. 혈청 간섬유화 검사의 AUC는 유의한 간 섬유화($F \geq 2$)의 경우 0.61, 진행된 간 섬유화($F \geq 3$)는 0.88, 간경화($F=4$)는 0.85로 유의한 간섬유화 대비 진행된 간섬유화 및 간경화에서 높게 나타났다.

혈청 간섬유화 검사와 비교하여 간섬유화 스캔(FibroScan) 검사의 진단정확도를 제시한 문헌은 총 17편이었다. FibroScan 검사의 AUC는 유의한 간 섬유화 ($F \geq 2$)의 경우 0.86, 진행된 간 섬유화($F \geq 3$)는 0.91, 간경화 ($F=4$)는 0.93으로 $F \geq 2$ 대비 $F \geq 3$, $F=4$ 에서 조금 높게 나타났다.

혈청 간섬유화 검사의 예후예측에 대해 보고한 문헌은 총 9편 이었고, 예후예측에 대한 추적관찰 기간은 2.7~11.2년 이었다. 예후예측에 대한 결과를 보고한 문헌 가운데 6편에서 혈청 간섬유화 검사 결과의 수치가 높은 군과 낮은 군 간에 유의한 차이를 나타냈으며, 혈청 간섬유화 검사 수치가 높은 진행된 섬유화가 있는 환자군($F4$)에서 간 관련 문제발생(간 세포암, 식도 정맥류, 복수 등) 및 사망 발생으로 불량한 예후가 관찰되었다고 보고하였다.

또한 추적관찰기간 10년과 20년 시점에서 각각 무사고 생존율(event-free survival rate)예측을 보고한 문헌이 1편 이었으며, 혈청 간섬유화 검사 점수가 높을수록 생존율은 낮았다.

혈청 간섬유화 검사의 의료결과에의 영향은 간 조직검사 감소에 따른 관련 부작용 감소, 삶의 질 개선, 생존기간 연장으로 평가하였다. 선택된 문헌 가운데 간 조직검사 감소에 따른 관련 부작용 감소를 보고한 문헌은 0편이었고, 5편에서 동 검사를 통해 간 조직검사를 48-86% 감소시킬 수 있을 것으로 계산하였다. 삶의 질 개선, 생존기간 연장 등을 보고한 문헌은 0편이었다.

재평가 소위원회에서는 만성 간질환 의심 및 확진환자를 대상으로 혈청 간섬유화 검사의 수행은 간 섬유화 평가에 대한 진단정확도 및 간 조직검사를 감소와 관련하여 의료결과에의 영향이 수용 가능한 수준으로 임상적으로 유용한 검사라는 의견이었다.

경제성

선택 문헌 중 경제적 영향력에 대한 관련결과를 보고한 문헌 1편(Soto et al. 2017)이었다. Soto et al.(2017)은 C형간염 환자에서 연간 순차적 혈청 간섬유화 검사 + 간 경직도 측정(liver stiffness measurement)을 위한 영상검사 vs 연간 순차적 혈청 간섬유화 단독검사로 인구 100명당 각각 12.9명, 13.3명의 간섬유화 관련 사망을 막을 수 있다고 보고하였다. 점진적 비용효과비(Incremental cost-effectiveness ratios, ICER)는 질보정수명(Quality-adjuster life year, QALY) 당 각각 €13,400 및 €11,500 였다고 보고하였다. 알코올성 간질환 환자에서는 간섬유화 관련 사망은 순차적 혈청 간섬유화 검사+간 경직도 측정 영상검사 대비 혈청 간섬유화 단독 검사에서 인구 100명당 각각 11.7명, 22.1명 감소하였고, 점진적 비용효과비(ICER)는 질보정수명(QALY) 당 각각 €280 및 €190 였다고 보고하였다.

결론 및 제언

혈청 간섬유화 검사 소위원회는 현재 문헌에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

혈청 간섬유화 검사는 침습적인 간 조직검사 대비 접근이 용이하고 간단한 검사로, 만성 간질환 의심 및 확진환자를 대상으로 간섬유화의 전체 진행단계(유의한 간섬유화($F \geq 2$) 진행된 간섬유화($F \geq 3$), 간경화($F=4$))에 있어 섬유화의 진행정도 및 예후예측 평가에 있어 도움을 줄 수 있는 안전하고 유효한 검사라는 의견이었다.

2021년 제3차 의료기술재평가위원회(2021.03.12.)에서는 소위원회 검토결과에 근거하여 혈청 간섬유화 검사는 혈액기반 검사로 혈청표본 추출을 위한 채혈은 체외에서 이루어지는 행위로 검사관련 안전성에는 문제가 없고, 위음성으로 인한 치료지연과 위양성으로 인한 과잉 진단 등을 보고한 문헌도 없어 안전한 기술로 평가하였다. 또한 동 검사는 침습적인 간 조직검사 대비 접근이 용이하고 간단한 검사로, 만성 간질환 의심 및 확진환자를 대상으로 모든 간섬유화 진행 단계(유의한 간섬유화, 진행된 간섬유화, 간경화)에 있어 섬유화 진행정도 및 예후예측 평가 등의 목적으로 사용 시 간섬유화 평가에 있어 도움을 줄 수 있는 안전하고 유효한 의료기술로 판단하여 권고함(권고등급 I-b)으로 심의하였다.

주요어

혈청 간섬유화 검사, 만성 간질환, 간 섬유화

Enhance Liver Fibrosis (ELF), Chronic liver diseases, Liver fibrosis

1. 평가배경

2017년 8월 보건복지부의 ‘건강보험 보장성 강화대책’ 발표에 따라 현재 등재 비급여 항목으로 사용되고 있는 의료기술 중 하나인 ‘혈청 간섬유화 검사’가 예비급여 항목으로 전환 될 경우 정책 의사결정 지원에 필요한 근거마련이 필요하다.

‘혈청 간섬유화 검사’는 2019년 내부 모니터링을 통해 재평가 대상 항목으로 발굴되었으며 2020년 제1차 의료기술재평가위원회(2020.01.10.)에서 재평가 주제 우선순위 심의를 통해 수행과제로 선정되었다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 혈청 간섬유화 검사

혈청 간섬유화 검사는 만성 간질환의 징후나 증상을 보이는 환자를 대상으로 간섬유화의 진단 및 중증도 평가에 보조적으로 도움을 주기 위하여 혈청 내 3가지 생물표지자[히알루론산(hyaluronic acid, HA), 제3형 프로콜라겐의 아미노산 말단 프로펩타이드 (aminoterminal propeptide of procollagen type III, PIII_{NP}), 금속단백분해효소 조직억제물질 1형(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, TIMP-1)]의 수준을 면역측정법의 원리를 이용하여 정량적으로 측정된 후, 이를 조합하는 알고리즘을 통해 산출된 점수로 결과를 해석하는 다변량 지표 측정(multivariate index assay) 검사이다(Stevenson et al., 2012).

혈청 간섬유화 검사의 주요 장점은 간 생검과 비교 시 더 많은 환자들을 훨씬 빈번한 간격으로 평가할 수 있다는 점이다. 동 검사는 환자에게 최소한의 통증을 초래하며, 간 섬유화가 간 전체에 균등하게 분포되어 있지 않기 때문에 15mm 생검 결과들이 잘못 분류될 수 있는 문제를 극복할 수 있도록 해준다(NHS, 2008).

1.1.2 혈청 간염유화 검사방법

혈청 간염유화 검사는 3가지 종류의 생물표지자[히알루론산(HA), 제3형 프로콜라 겐의 아미노산 말단 프로펩타이드(PⅢNP), 금속단백 분해효소 조직억제물질 1형(TIMP-1)]들을 사용한다. 각각의 생물표지자들의 농도가 높을수록 ELF(Enhanced liver fibrosis) 점수는 높아지고, 섬유화가 심할 확률이 높음을 나타낸다(Stevenson et al., 2012). 동 검사에는 최소 0.3ml의 혈청이 필요하며, 혈액 표본들은 진료소에서 수집되고 중앙실험실에서 분석된다(Stevenson et al., 2012).

검사장비 및 시약의 제조회사에서 제공하는 자료에 따르면

- ① 환자의 혈액을 채취하여, 혈청 검체(65μL)를 수집한다.
- ② 3가지 구성요소(HA, PⅢNP, TIMP-1) 모두에 대한 측정은 서로 8시간 이내에 이루어져야 한다.
- ③ ELF 점수를 계산한다.
- ④ 검사 결과는 환자의 병력, 임상 양상(presentation), 기타 소견들과 함께 해석되어야 한다.

표 1.1 ELF Test 점수 계산법

※ ADVIA Centaur 및 Centaur XP의 경우 $\text{ELF 점수} = 2.278 + 0.851 \ln(\text{HA농도}) + 0.751 \ln(\text{PⅢNP 농도}) + 0.394 \ln(\text{TIMP-1 농도})$
※ ADVIA Centaur 및 CP의 경우 $\text{ELF 점수} = 2.494 + 0.846 \ln(\text{HA농도}) + 0.751 \ln(\text{PⅢNP농도}) + 0.394 \ln(\text{TIMP-1농도})$
(출처: 이무열 등, 2013)

표 1.2 검사결과의 해석

ELF 점수	간염유화 정도
<7.7	none to mild fibrosis
≥7.7 to <9.8	moderate fibrosis
≥9.8	severe fibrosis

(출처: 이무열 등, 2013)

표 1.3 검사에 소요되는 체외진단시약 현황

제품명	용도
ADVIA Centaur Hyaluronic Acid(HA)	사람 혈청 중 히알루론산에 대한 정량 검사
ADVIA Centaur PⅢNP	사람 혈청에 있는 유형 Ⅲ 프로콜라겐의 아미노-말단 프로펩타이드 정량 검사
ADVIA Centaur TIMP-1	사람 혈청중 TIMP-1 정량 검사

(출처: 이무열 등, 2013)

동 기술은 2012년 ‘혈청 간섬유화 검사(Enhanced Liver Fibrosis(ELF) Test)라는 명칭으로 신의료기술평가를 위해 신청되었으며, 2013년 신의료기술평가 당시 소위원회 논의를 통해 국문명과 영문명의 통일을 위해 혈청 간섬유화의 영문명을 ‘Serum Liver Fibrosis Test’로 수정하는 것이 바람직하다는 의견에 따라 기술명의 영문명을 변경하였다(이무열 등, 2013).

1.1.3 간 섬유화

섬유화(fibrosis)는 만성 간 손상의 결과로 인하여 조직에 세포외기질의 과도한 침착(deposition) 및 조직학적 재분포(redistribution)가 발생하는 것이다. 섬유화는 진행성 간 부전(insufficiency) 및 문맥고혈압으로 이르게 되고, 궁극적으로 간경화와 일차 간세포 암종으로 이어지게 된다(이무열 등, 2013; Gressner et al., 2007).

만성 간질환의 징후나 증상을 보이는 환자는 주로 C형간염, B형간염, 지방간, 간경변 등이 있다. 만성 B형 간염은 6개월 이상 간염의 염증과 괴사가 진행이 되는 경우를 말하며 우리나라는 B형 간염의 유병률이 높고, 만성 B형 간염은 흔히 간경변증 혹은 간세포암종(간암)을 야기하여, 국민 건강에 미치는 영향이 매우 크므로 만성 B형 간염의 치료는 매우 중요한 문제이다(질병관리본부, 2013).

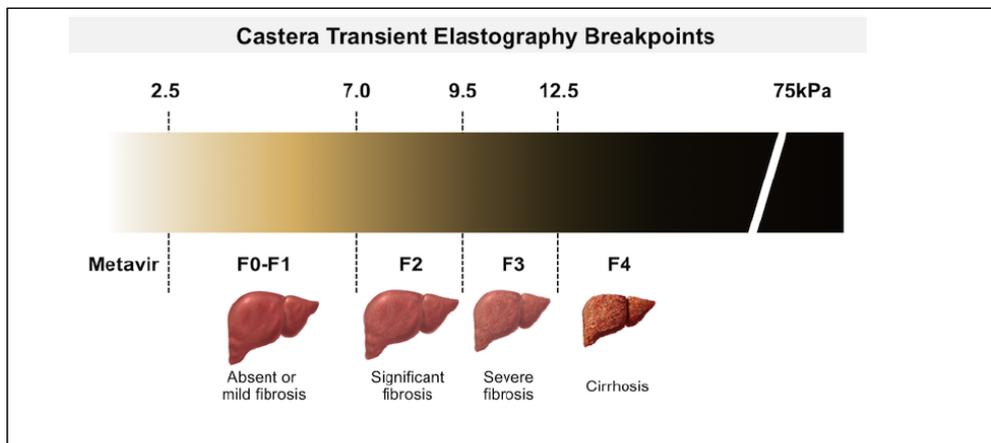


그림 1.1 간섬유화 진행단계
(출처: Castera et al., 2005)

1.1.4 간 섬유화 진단법

현재까지 간 섬유화의 평가에는 간 생검이 표준 기준이었다. 그러나 간 생검은 침습성, 비용 부담, 합병증의 위험, 낮은 환자 수용성, 숙련된 시술자의 부족, 관찰자내/관찰자간 변이 등의 한계점이 있다. 이러한 문제점들로 인하여 항바이러스 치료나 항 섬유화 치료에 대한 반응을 감시하기 위하여 반복적인 검사 요구되는 경우 등에 순차적인(sequential) 간 생검도 어렵다(이무열 등, 2013; 김범경 등, 2012).

간실질의 평가는 주로 간 초음파 검사를 통해 시행된다. 임상적으로 만성 간질환에서 간경변증으로의 진행과 그에 따른 간세포암종 발생을 막는 것이 치료의 주 목적이기에 간 섬유화를 평가하고 간경변증을 조기에 진단하는 것은 치료방침 및 예후 결정에 있어 중요한 역할을 하게 된다(김승업, 2018; Wright, 2006).

간 섬유화 진단을 위한 비침습적 검사방법으로는 혈액검사(FibroTest®, FibroMax®), 초음파 기반 검사(FibroScan®, Acoustic radiation force impulse imaging(ARFI))가 있으며 일반적인 참고표준검사(reference standard)는 간 조직검사(liver biopsy)이다(이무열 등, 2013).

1.2 국내외 보험등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

국내 건강보험심사평가원의 고시항목 조회결과, 혈액검사인 혈청 간섬유화 검사(Serum Liver Fibrosis Test)는 비급여(CZ248), 초음파 기반검사인 간섬유화 검사(Liver FibroScan)도 비급여(EZ829)로 등재되어 있음이 확인되었다(건강보험심사평가원, 2020).

국내 고시항목 정의에 따른 세부내용은 다음과 같다.

표 1.4 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	노-248	보험EDI코드	CZ248	급여여부	비급여
관련근거	보건복지부 고시 제2014-195호(2014.10.31.)			적용일자	2014-11-01
행위명(한글)	혈청 간섬유화 검사				
행위명(영문)	Serum Liver Fibrosis Test				
실시목적 및 적응증	실시목적: 간섬유화 평가, 예후예측, 치료효과 평가 적응증: 만성 간질환의 징후나 증상을 보이는 환자				
실시방법	<실시방법> ① 환자의 혈액을 채취하여, 혈청 검체(65 μ L)를 수집한다 ② 3가지 구성요소(HA, PIII NP, TIMP-1) 모두에 대한 측정은 서로 8시간 이내에 이루어져야 한다 ③ ELF 점수를 계산한다 ④ 검사 결과는 환자의 병력, 임상 양상(presentation), 기타 소견들과 함께 해석되어야 한다				

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털

표 1.5 동 기술 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2020년 3월판)

분류번호	코드	분류
		제1편 행위급여·비급여 목록 및 상대가치점수
		제3부 행위 비급여 목록
		[일반화학검사]
		혈청 간섬유화 검사 Serum Liver Fibrosis Test
노-248	CZ248	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 목적 : 간섬유화 평가, 예후예측, 치료효과 평가 ◦ 대상 : 만성 간질환의 징후나 증상을 보이는 환자 ◦ 방법 : 환자의 혈청 검체를 사용하여 3가지 표지자(히알루론산 (hyaluronic acid), 제3형 프로콜라겐의 아미노산 말단 프로펩 타이드(procollagen III amino terminal peptide), 금속단백분해효소 조직억제물질 1형(tissue inhibitor of metalloproteinase 1))의 수준을 면역측정법의 원리를 이용하여 정량적으로 측정한다. 후, 이를 조합하는 알고리즘을 통해 산출된 점수로 결과를 해석함

1.2.2 국외 보험등재 현황

Serum liver fibrosis test, Enhanced liver fibrosis 등으로 검색결과, 미국 CPT 코드 및 일본 급여등재 현황 모두에서 관련 내용은 확인되지 않았다.

1.3 평가대상 의료기술 국내 이용현황

동 기술은 등재 비급여 항목으로 보건의료빅데이터개방시스템을 통한 연도별 환자 수 추이 및 요양급여비용 총액은 조회가 불가능하였다. 따라서 제1차 재평가 소위원회(2020.8.19.)에서는 동 기술과 검사목적 및 대상이 유사한 간섬유화 검사(Liver Fibroscan) 대비 현 임상에서 동 기술의 사용빈도, 안전성, 유효성 등을 포함한 이용현황에 대해 논의 한 결과, 동 기술은 임상시험 시 아주 드물게 쓰고 있는 기술이지만 실제 임상현장에서는 거의 사용되고 있지 않다는 의견이었다(약 1% 이하). 아울러 현 임상에서는 거의 모든 환자에서 FibroScan 검사를 시행하고 있으므로 동 기술의 이용현황에 대해 관련 학회에 별도로 자문을 받을 필요는 없겠다는 의견이었다.

1.4 질병 및 현존하는 의료기술

1.4.1 주요 간질환

우리나라에서 주요 간질환에 따른 병원 내원이나 치료비용에 대해 2014년~2018년 건강보험심사평가원의 통계자료를 살펴보면 최근 5년간 간경변증은 1년에 대략 10만 명, B형 간염은 대략 35만 명, C형 간염은 대략 4.5만 명, 지방간은 대략 30만 명 정도로 모두 증가하는 추세를 보이고 있다 (보건의료빅데이터개방시스템(opendata.hira.or.kr)).

1.4.1.1 간경변증 (국민관심질병통계)

• 연도별 환자수 추이 단위: 명

	2014년	2015년	2016년	2017년	2018년
간경변증	96,932	99,362	103,350	103,205	110,710

• 연도별 요양급여 비용총액 단위: 천원

	2014년	2015년	2016년	2017년	2018년
요양급여비용총액	118,214,759	130,000,424	141,143,746	152,519,532	169,029,237
보험자부담금	84,261,741	93,882,825	102,877,798	111,487,758	122,757,935
본인부담금	33,953,018	36,117,599	38,265,948	41,031,774	46,271,302

1.4.1.2 B형 간염 (국민관심질병통계)

• 연도별 환자수 추이 단위: 명

	2014년	2015년	2016년	2017년	2018년
B형 간염	321,787	326,397	362,582	367,522	383,934

• 연도별 요양급여 비용총액 단위: 천원

	2014년	2015년	2016년	2017년	2018년
요양급여비용총액	103,173,519	105,147,300	117,793,612	121,633,072	140,605,658
보험자부담금	57,957,578	59,084,009	66,812,679	68,583,169	79,775,605
본인부담금	45,215,941	46,063,291	50,980,933	53,049,903	60,830,053

1.4.1.3 C형 간염 (국민관심질병통계)

• 연도별 환자수 추이 단위: 명

	2014년	2015년	2016년	2017년	2018년
C형 간염	43,089	43,490	49,569	49,209	46,286

• 연도별 요양급여 비용총액 단위: 천원

	2014년	2015년	2016년	2017년	2018년
요양급여비용총액	29,383,142	26,920,926	26,827,272	24,178,207	21,896,392
보험자부담금	15,728,156	14,215,888	14,479,121	13,370,715	11,753,823
본인부담금	13,654,986	12,705,038	12,348,151	10,807,492	10,142,569

1.4.1.4 지방간 (국민관심질병통계)

• 연도별 환자수 추이 단위: 명

	2014년	2015년	2016년	2017년	2018년
지방간	257,507	267,352	307,640	315,679	347,522

• 연도별 요양급여 비용총액

단위: 천원

	2014년	2015년	2016년	2017년	2018년
요양급여비용총액	20,179,386	21,320,342	25,652,750	27,719,366	39,032,671
보험자부담금	12,232,160	12,883,953	15,419,754	18,852,496	23,999,314
본인부담금	7,947,226	8,436,389	10,232,996	8,866,870	15,033,357

1.5 현존하는 의료기술

국내 건강보험심사평가원의 고시항목 조회결과, 초음파기반 검사인 간섬유화 검사(Liver Fibroscan)는 비급여(EZ829)(적용일자: 2007.5.1.) 기술로, 영상기반 검사인 자기공명 탄성도 검사(MRE, Magnetic Resonance Elastography)도 비급여(HZ163)(적용일자:2019.5.1.)로 등재되어 있음이 확인되었다(출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털).

표 1.6 비교기술 건강보험 등재 현황

분류번호	코드	분류
		제1편 행위급여·비급여 목록 및 상대가치점수 제3부 행위 비급여 목록 [소화기기능검사]
노-829	EZ829	간섬유화 검사 Liver Fibroscan <ul style="list-style-type: none"> ◦ 정의 및 적응증: 간 섬유화검사는 비침습적이며 신속하게 간의 탄력도를 측정함으로써 간 섬유화의 정도를 평가할 수 있는 진단방법으로 만성 간질환에서 간 섬유화검사로 측정된 간 탄력도를 간조직검사에 의한 간 섬유화의 정도와 유의한 상관관계를 보였으며 만성 간질환의 임상질환별로 간 탄력도의 유의한 차이를 보임에 따라 간 섬유화의 정도를 평가하는데 유용한 검사방법임 ◦ 실시방법 <ul style="list-style-type: none"> ① 환자를 양와위로 눕히고 우측팔은 최대한 신전시켜 머리위로 위치시킴 ② Fibroscan의 probe를 간의 우엽을 향하여 늑간의 피부에 수직으로 위치시킴 ③ 모니터를 보고 간내 혈관구조를 피하여 적절한(약 6cm 두께) 병소를 향하여 probe의 버튼을 누름 ④ 진동(vibration)이 초음파변환기(ultrasound transducer)를 통하여 조직에 전달되며 탄력파동의 속도가 숫자(kPa)로 표기됨 ⑤ 반복적으로 최소한 10회 이상 측정하고 자동적으로 계산된 중앙값과 오차를 기록함 ⑥ 평균값이 높을수록 간 섬유화 정도가 진행된 것으로 진단함
도-163	HZ163	자기공명 탄성도 검사(Magnetic Resonance Elastography) <ul style="list-style-type: none"> ◦ 목적: 간섬유화의 진단 및 평가 ◦ 대상: 만성 간질환(의심) 환자 ◦ 검사방법: 자기공명영상이 구동되는 상태에서 측정 대상에 기계적 진동을 주고, 이 진동이 전달되어서 생기는 조직의 미세 진동을 펄스 연쇄를 이용하여 측정하고 알고리즘을 통해 영상처리를 하는 동시에 정량적인 경직도 값을 도출함

(출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털 및 건강보험요양급여비용)

또한 간섭유화 진단법에 대한 유사기술은 다음과 같이 확인되었고, 고시항목 상세내용은 [표 1.8]과 같다.

표 1.7 M2BPGi 기 신의료기술평가보고서(2017. 4월)

구분	주요내용
[HTA-2017-14] M2BPGi 간섭유화 검사 [화학발광효소 면역측정법]	<ul style="list-style-type: none"> M2BPGi 간섭유화 검사[화학발광효소면역측정법]은 만성 간 질환자를 대상으로 간섭유화를 진단하는데 간 생검 이전에 선별검사로써 안전성 및 유효성이 있는 기술로 평가하였다(근거수준 C). 신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조 제6항에 의거 M2BPGi 간섭유화 검사[화학발광효소면역측정법]에 대해 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2017.7.24.) 신의료기술평가위원회 심의결과는 소위원회 검토결과와 함께 2017년 3월 10일 보건복지부장관에게 보고되었으며, 보건복지부고시 제2017-57호(2017.3.28.)로 개정·고시 되었다.

(출처: 김석현 등, 2017)

표 1.8 [M2BPGi] 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	누-198	보험EDI코드	D1980	급여여부	선별급여 (80%)
관련근거	<ul style="list-style-type: none"> 보건복지부고시 제2018-181호(2018.8.27.)183호(2018.8.27.) 신의료기술 안전성, 유효성 평가결과 고시 (보건복지부 고시 제2017-57호, 2017.3.28.) 			적용일자	2018-10-01
행위명(한글)	M2BPGi [정밀면역검사]				
행위명(영문)	Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer(M2BPGi) [High Quality Immunoassay]				
정의 및 적응증	목적: 간섭유화 선별진단 대상: 만성 간 질환자				
실시방법	<방법> 환자의 혈액을 채취한 후 화학발광효소면역측정법을 통해 M2BPGi를 정성적으로 측정함 ※ 구체적 검사법: CIA(Chemiluminescence immunoassay), 정성				

출처: 건강보험심사평가원 영양기관업무포털

표 1.9 FibroScan 국내 식약처 허가사항 상세

	품목명	제품명	제조사 (국가)	품목 허가일자 (허가번호)	사용목적	수입업체명
1	초음파펄스 진단장치	Fibroscan 630	Echosens (France)	'20.6.1. (수인20-4300호)	초음파를 이용하여 간 및 비장의 경직도, 간의 지방층을 정하는 기기	(주)엠알솔루션
2	초음파펄스 진단장치	Fibroscan	Echosens (France)	'17.11.10. (수인17-4689호)	초음파를 이용하여 간의경직도(Stiffness) 및 지방증(CAP)을 측정하는 기기	(주)엠알솔루션
3	초음파펄스 진단장치	Fibroscan 502 Touch	PHAREL (France)	'15.7.17. (수인15-1315호)	초음파를 이용하여 간의경직도(Stiffness) 및 지방증(CAP)을 측정하는 기기	(주)엠알솔루션
4	초음파펄스 진단장치	Fibroscan 402	Echosens (France)	'12.6.28. (수인12-971호)	초음파를 이용하여 간의 경직도를 진단하는 목적으로 사용	(주)엠알솔루션

출처: 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구

1.6 선행연구

1.6.1 의료기술평가보고서

1.6.1.1 신의료기술평가보고서

2012년 제11차 신의료기술평가위원회에서 혈청 간섬유화 검사는 현재 건강보험요양급여비용 목록에 등재되어 있는 침생검(나-850) 및 간섬유화검사(노-829)와 사용목적과 사용대상은 동일하나 검사방법이 다르므로 평가할 필요성이 있는 신의료기술로 판단하였다. 2013년 제4차 신의료기술평가위원회에서 동 내용을 토대로 혈청 간섬유화 검사의 안전성·유효성 평가 결과를 최종 심의하였다.

표 1.10 2013년 신의료기술평가보고서 주요내용 (2013.6월)

구분	주요내용
[HTA-2013-32] 혈청 간섬유화 검사 (Serum Liver Fibrosis Test)	<ul style="list-style-type: none"> 신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조제6항에 의거 “혈청 간섬유화 검사”에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였음 혈청 간섬유화 검사는 만성 간질환의 징후나 증상을 보이는 환자를 대상으로 간섬유화 평가, 예후예측, 치료효과 평가 목적으로 사용 시 침습적인 간생검에 보조적으로 도움을 줄 수 있는 안전성 및 유효성이 있는 검사로 평가하였음(권고등급 C). 신의료기술평가위원회의 심의결과는 소위원회의 검토결과와 함께 2013년 5월 10일 보건복지부장관에게 보고되었으며, 보건복지부 고시 제2013-101호(2013년 6월 27일)로 개정 고시되었음 안전성: 혈청 간섬유화 검사는 대상자의 혈청 검체를 채취한 후 체외에서 이루어지는 검사이고, 채혈 과정 외에는 인체에 직접적인 위해를 가하지 않고 검사가 수행되므로, 검사시행에 의한 안전성에는 문제가 없는 것으로 평가하였음(진단법 평가연구(16편 문헌대상: 국내(2편), 국외(14편)). 유효성 혈청 간섬유화 검사는 만성 간질환의 징후나 증상을 보이는 환자를 대상으로 사용시 간섬유화의 평가에 대한

구분	주요내용
	<p>진단정확성 및 간 관련 의료결과에 대한 예측 정확성이수용 가능한 수준이고, 치료효과 평가와 간생검 감소에 도움을 줄 수 있어 임상적으로 유용한 검사라는 의견이었음(진단법평가연구(16편) 문헌 대상).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 제언 <p>혈청 간섬유화 검사는 만성 간질환의 징후나 증상을 보이는 환자를 대상으로 간섬유화 평가, 예후예측, 치료효과 평가 목적으로 사용 시 침습적인 간생검에 보조적으로 도움을 줄 수 있는 안전성 및 유효성이 있는 검사로 평가하였음(권고등급 C).</p>

※ 참고: 보고서 세부내용은 부록참고

1.6.1.2 국외 의료기술평가보고서

혈청 간섬유화 검사에 대해 2012년 영국 NIHR (National Institute for Health Research) 이 수행한 체계적 문헌고찰 의료기술평가보고서 내용은 다음과 같으며, 혈청 간섬유화 검사에 대해 구체적으로 평가한 연구결과들은 확인되지 않았다고 제시하였다.

표 1.11 영국 NIHR 의료기술평가보고서 (Stevenson et al., 2012)

<p>NIHR (2012): Non-invasive diagnostic assessment tools for the detection of liver fibrosis in patients with suspected alcohol-related liver disease: a systematic review and economic evaluation</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구국가: 영국 ■ 연구기관: NIHR(National Institute for Health Research) Health Technology Assessment(HTA) programme ■ 연구목적: 알코올성 간질환인 것으로 의심되는 환자들을 대상으로 간섬유 화에 대한 4가지의 비침습적 검사들[Enhanced Liver Fibrosis (ELFTM) 검사 (미국, Siemens Healthcare Diagnostic Inc.), FibroTest®(프랑스, BioPredictive), FibroMax® (프랑스, BioPredictive), 순간탄성측정법 (FibroScan®; 프랑스 EchoSens에서 생산되고, 영국 Artemis Medical Ltd에 의해 유통됨)의 진단정확성, 비용효과성, 환자 의료결과에의 영향을 평가하기 위함 ■ PICO <ul style="list-style-type: none"> P: (알코올성 간질환이 의심되는 환자), I: (ELF 검사, FibroTest®, FibroMax®, FibroScan®) C: 간생검 O: 안전성(-), 유효성(진단정확성 및 예후 정확성)
<p>[연구결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 안전성: 내용 없음 ■ 유효성 <ul style="list-style-type: none"> - European Liver Fibrosis Test(특히, 알고리즘에 연령을 포함한 ELF 검사)의 진단 정확성을 평가한 연구는 확인되었으나, ELF 검사를 구체적으로 평가한 연구들은 확인되지 않았음 - 알코올 관련 간질환이라고 밝혀졌거나 의심되는 환자들에서 생검과 비교한 정확성을 평가한 연구가 확인되었음 - 각 검사별로 관련 연구의 수는 FibroTest®(3편), FibroMax®(0편), FibroScan®(6편) - 모든 연구들에서 알코올 관련 간질환이 의심되는 환자의 수는 적어서, 추정된 민감도 및 특이도는 탄탄(robust)하지 않음을 뜻함
<p>[한계점]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 문헌 선택 및 자료 분석은 1명의 검토자에 의해 수행되었음

혈청 간염유화 검사에 대해 2012년 캐나다 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 에서 수행한 체계적 문헌고찰 의료기술평가보고서는 만성 C형간염 환자를 대상으로 간생검 대비 세 가지 비침습적 검사의 진단정확성을 평가하였으며, 진단정확도는 간염유화 초기단계에 비해 간경화에서 높게 나타났다고 제시하였다.

표 1.12 캐나다 CADTH 의료기술평가보고서 (2012)

CADTH (2012): Diagnosis and monitoring of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: A review of the clinical evidence and cost effectiveness
<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구국가: 캐나다 ■ 연구기관: CADTH ■ 연구목적: 만성 C형 바이러스 간염 환자들에서 간염유화를 검출하고 등급화하는데 있어서 간생검과 비교시 비침습적인 방법들의 정확도, 타당도, 비용효과성을 평가하고자 함 <p>P: 만성 C형 바이러스 간염환자 I: 간생검을 검출하고 등급화하기 위한 비침습적인 기법들(순간탄성측정법, FibroTest®, AST-platelet ratio index) C: 간생검 O: 안전성(-) 유효성: 간염유화를 검출하고 등급화하기 위한 비침습적인 검사들의 정확성 및 타당도 (예사: AUC, 민감도, 특이도 등)</p> <p>[연구결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 안전성: 내용 없음 ■ 유효성 <ul style="list-style-type: none"> - 간생검과 비교시 모든 검사들의 진단정확성(민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도)은 여러 연구들에 걸쳐 서로 달랐음. 3가지 검사들(FibroTest®, 순간 탄성측정법, AST-platelet ratio index)에 대하여 입증하기 위한 근거가 가장 많았고, AUC 값은 보통에서부터 높음(범위 : 약 0.7-1.0)으로 보고되었음. 진단정확성은 대개 섬유화 초기 단계들과 비교 시 간 경화에서 높았음. 이러한 제한점에도 불구하고, 진단정확성 면에서 간생검이 표준검사로 남아있음 - 비침습적 방법들의 비용효과성에 대한 근거는 제한적이고 추후 연구가 더 요구됨

혈청 간염유화 검사에 대해 2008년 영국 NHS (National Health Service) 이 수행한 체계적 문헌고찰 의료기술평가보고서는 간염유화 평가를 위한 혈청 간염유화 검사의 안전성, 유효성에 대해 이용 가능한 문헌 검토결과, 섬유화가 없는 군 대비 간염유화 보통이상, 고도의 간염유화 군에서 혈청 간염유화 검사의 AUC 값이 높았다고 제시하였다.

표 1.13 영국 NHS 의료기술평가보고서 (2008)

NHS(2008): Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test for evaluating liver fibrosis						
<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구국가: 영국 ■ 연구기관: NHS(National Institute for Health Research)의 National Horizon Scanning Centre ■ 연구목적: 간 섬유화 평가를 위한 ELF 검사의 안전성, 효능, 유효성에 대한 이용 가능한 정보 및 문헌 검토 <ul style="list-style-type: none"> P: 바이러스성 간염(viral hepatitis), 알코올성 간질환(alcoholic liver disease), 비알코올성 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease)에 의한 간섬유화 환자 I: ELF 검사 C: -침습적 검사: 간생검 (표준기준) -비침습적 검사: 임상적 및 생화학적 parameter들의 조합, 순간탄성측정법(FibroScan®) O: 안전성(-) 유효성(진단적 성능) 						
[연구결과]						
질환	AUC	점수	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도
비알코올성 지방간질환	0.870	0.375	89%	96%	80%	98%
		0.462	78%	98%	87%	96%
알코올성 간질환	0.944	0.087	100%	16.7%	75%	100%
		0.431	93.3%	100%	100%	85.7%
HCV	0.773	0.067	90%	31%	27.5%	92.3%
		0.564	30%	99%	89.5%	83.3%
<ul style="list-style-type: none"> ■ 안전성: 언급 없음 ■ 유효성 <ul style="list-style-type: none"> -ELF 표지자들의 진단 성능 · 아래의 표는 각각 다른 환자 집단들에 대하여 간생검 및 조직검사와 비교한 ELF의 민감도 및 특이도를 제시하였음. · ELF 점수들은 별개의 점수들이 아닌, 이분형 변수로 분류되었음에 주목해야 함(0-2: 없음/경함, 3-4: 보통/심함) -최근에 비알코올성 지방간질환 환자들에 대한 추가 연구가 보고되었고, 해당 연구에서 ELF는 섬유화를 검출하였음 (각각 고도 섬유화, AUC = 0.90; 보통의 섬유화, AUC = 0.82; 섬유화 없음, AUC = 0.76) 						

1.7 가이드라인

혈청 간섬유화 검사와 관련하여 국외 가이드라인 검토결과, 영국 NICE (National Institute for Health and Care Excellence)의 가이드라인이 확인되었으며, 비 알코올성 지방간 환자의 진행된 간섬유화 검사를 위해 혈청 간섬유화 검사(ELF)를 고려할 수 있고, 16세 이상에서 간경화 진단을 위해 순간탄성측정법을 검사를 제안한다고 제시하였다.

표 1.14 영국 NICE의 간섬유화(Liver fibrosis) 관련 가이드라인

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management (2016) 권고내용¹⁾

- 비 알코올성 지방간 환자의 진행된 간섬유화 평가
 - 1) 비 알코올성 지방간 환자에게 진행된 간섬유화(advanced liver fibrosis)에 대한 검사를 제안함
 - 2) 비 알코올성 지방간 환자의 진행된 간섬유화에 대한 검사를 위해 혈청 간섬유화 검사(ELF)를 고려함
 - 3) 비 알코올성 지방간 환자의 진행된 간섬유화 평가를 위해 간 혈액 검사를 규칙적으로 시행하지는 않음
 - 4) 환자의 검사 ELF 점수가 10.51 또는 그 이상이거나, 비 알코올성 지방간의 경우 진행된 간섬유화로 진단함
 - 5) ELF 점수가 10.51 미만인 환자에게는 아래 사항을 설명함
 - 진행된 간섬유화 일것 같지 않음
 - 진행된 간섬유화에 대한 재검사는 성인의 경우 매 3년 마다, 어린이나 젊은 사람의 경우 매 2년 마다 정기 검진을 통한 정기 모니터링으로 충분함

Cirrhosis in over 16s: assessment and management (2016) 권고내용²⁾

- 1) 간경화증 진단을 위해 순간탄성측정법 검사(transient elastography)를 제안함
- 2) 비 알코올성 지방간 환자의 간경화 및 Enhanced liver fibrosis(ELF) 검사를 통해 검사수치가 10.51 또는 그 이상으로 진단된 진단을 위한 순간탄성측정법(transient elastography) 또는 음향 복사력 임펄스 영상(acoustic radiation force impulse imaging) 검사를 제안함
- 3) 순간탄성측정법 검사가 적합하지 않은 환자의 경우 간경화증 진단을 위해 간 생검 검사를 고려함
- 4) 비 알코올성 지방간 및 진행된 간 섬유증이 있지 않다면 BMI가 30 이상인 비만환자 또는 제2형 당뇨병 환자에게는 간경화 진단을 위해 순간탄성측정법 검사를 제안하지 않음

2. 평가목적

만성 간질환 의심 및 확진 환자에서 혈청 간섬유화 검사의 임상적 안전성 및 유효성 평가를 통해 보건 의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자한다 .

1) NICE(National Institute for Health and Care Excellence). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management. 2016
 2) NICE(National Institute for Health and Care Excellence). Cirrhosis in over 16s: assessment and management. 2016

1. 업데이트 체계적 문헌고찰

1.1 개요

동 기술은 건강보험심사평가원에서 명시하고 있는 고시항목(노-248)에 준하여 행위를 정의하고, 연구의 평가범위 및 평가방법은 재평가 소위원회(이하 '소위원회'라 한다)의 논의를 통해 확정하였다.

본 평가는 업데이트 체계적 문헌고찰을 통해 만성 간질환 의심 및 확진 환자에서 혈청 간섬유화 검사에 대한 의과학적 근거를 평가하였다.

모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 재평가 소위원회(이하 '소위원회'라 한다)의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

1.2.1 PICOTS-SD

핵심질문 및 평가범위(PICOTS-SD)는 다음과 같으며 소위원회 논의를 통해 최종 확정하였다.

참고표준검사는 간 조직검사(liver biopsy)로 보았다. 비교검사의 경우 영상 및 초음파기반 검사와 혈액기반 검사로 구분하여 비교분석 하였다. 특히 비교검사 항목이 다양하여 동일한 비교검사 항목에 대해 보고한 문헌이 4편 이상인 연구결과만 분석에 포함하기로 하였다.

1.2.2 핵심질문

만성 간질환 의심 및 확진 환자에서 간섬유화 및 예후예측 평가를 위한 혈청 간섬유화 검사의 임상적 안전성 및 유효성은 어떠한가?

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

2020년 업데이트 체계적 문헌고찰	
대상환자 (Patients)	만성 간질환 의심 및 확진환자
중재검사 (Index Test)	혈청 간섬유화 검사(ELF, Enhanced Liver Fibrosis)
참고표준검사 (reference standard)	간 조직검사(Liver biopsy)
비교검사 (Comparators)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 영상 및 초음파기반 검사 <ul style="list-style-type: none"> - TE, Transient Elastography (사용장비명: FibroScan) (비급여) - VCTE, Vibration-controlled Transient Elastography (사용장비명: FibroScan) - MRE, Magnetic Resonance Elastography (비급여) - FibroMeter - ARFI, Acoustic radiation force impulse imaging ■ 혈액기반 검사 <ul style="list-style-type: none"> - M2BPGI, Mac-2 binding protein glycosylation isomer [정밀면역검사] (급여) - APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index [일반화학+일반혈액검사] - FIB-4 index, fibrosis index based on four factors [일반화학+일반혈액검사] - FibroMax [일반화학+정밀면역검사] - FT, Fibro test [일반화학+정밀면역검사] - ASPRI, age-spleen-platelet ratio [일반혈액검사] - sAxl, Soluble Axl [정밀면역검사] - sST2, Soluble suppression of tumorigenicity 2 [정밀면역검사] - WFA-M2BP, Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein [정밀면역검사] - N-terminal type III collagen propeptide (Pro-C3) [정밀면역검사] - PLT count [일반혈액검사] - AST/ALT ratio [일반화학검사] - GGT-to-PLT ratio [일반화학+일반혈액검사]
결과변수 (Outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 안전성 결과 <ul style="list-style-type: none"> - 검사관련 합병증, 위음성으로 인한 치료지연, 위양성으로 인한 과잉진단 ■ 유효성 결과 <ul style="list-style-type: none"> ■ 진단정확도: 간섬유화 평가에 대한 진단정확도, 예후예측 진단정확도 <ul style="list-style-type: none"> : AUROC, AUC 민감도, 특이도, 임계값, 양성예측도, 음성예측도, 검사정확도, 진단 교차비 ■ 의료결과에의 영향: 간 조직검사 감소에 따른 관련 부작용 감소, 삶의 질 개선, 생존기간 연장 ■ 경제성 결과: 경제적 영향력에 대한 결과
추적관찰기간 (Time)	제한하지 않음
연구유형 (Study Design)	무작위배정 임상연구(RCT), 비무작위 연구(코호트 연구, 환자-대조군 연구, 횡단면적 연구, 진단법 평가연구)
검색기간	2012년 1월 이후~현재까지 (기 신의료보고서 검색시점(2013.2.3.~2.12.)을 고려하여 1년 중복하여 설정함)

1.3 문헌검색

1.3.1 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하여 수행하였다[표 2.2]

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

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

1.3.2 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다[표2.3]. 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록]에 제시하였다.

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

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

1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

기 평가된 신의료기술평가 검색시점(2013.2.3.~2.12.)을 고려하여 1년을 중복 설정하여 2012년 1월부터 현재까지로 검색기간을 제한하고, 출판언어는 제한하지 않았다.

1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 연구의 연구주제와 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"> 만성 간질환이 의심되는 환자를 대상으로 한 연구 혈청 간염유화 검사를 수행한 연구 다른 검사와 비교한 연구 사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고한 연구 사전에 정의한 연구 설계에 해당하는 연구 	<ul style="list-style-type: none"> 원저가 아닌 연구(종설, letter, comment 등) 동물실험 또는 전임상시험 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌 초록만 발표된 연구 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌 원문확보 불가 문헌

1.5 비뚤림위험 평가

문헌의 비뚤림 위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 진단정확성을 보고한 연구의 질평가 도구는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2(QUADAS-2)를 사용하여 평가하였다.

표 2.5 QUADAS-2 평가항목

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

출처 : <http://www.bris.ac.uk/quadas/>; 박동아 등 2014³⁾

3) 박동아, 황진섭, 이선희, 최원정, 설아람, 오성희 등. 진단 검사 체계적 문헌고찰. 한국보건의료연구원. 2014.

1.6 자료추출

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

자료추출양식은 연구자가 초안을 작성한 후, 소위원회회를 통하여 최종 확정되었다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 중재검사, 안전성 결과, 유효성 결과 등이 포함되었다.

1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능하여 메타분석을 수행하였다. 메타분석 시, 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 확인하고, Cochrane Q statistic($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 statistic을 사용하여 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량 50% 이상일 경우를 실제로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로(Higgins et al., 2008) 동 연구에서는 이를 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다. 통계적 분석은 STATA를 이용하였고, 군간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

1.8 권고결정

의료기술재평가위원회는 소위원회 검토 의견을 고려하여 최종심의를 진행 후 다음과 같이 최종 권고등급을 제시하였다.

표 2.6 권고체계

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

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

확정된 PICO를 기반으로 국외 DB 3개를 통해 검색 후 확인된 문헌은 총 638편, 국내 DB 5개를 통해 검색 후 확인된 문헌은 총 586편이었다. 국외 DB의 경우 중복제거 후 490편에 대해 제목과 초록을 검토 후 48편이 선택 되었고, 국내 DB의 경우 중복제거 후 437편에 대해 제목과 초록을 검토 후 선택된 문헌은 0편이었다. 제목과 초록 검토 후 선택된 48편에 대해 원문 확인결과 총 32편의 문헌이 선택되었다. 선택된 문헌 32편에는 2013년 기신의료기술평가 당시 평가에 포함되었던 2012년도 문헌 4편이 모두 포함되어 있음이 확인되었다. 2013년 신의료기술평가 시 포함된 문헌 중 2012년도 이전에 출판된 문헌 12편을 추가하여 2020년 업데이트 체계적 문헌고찰에 포함된 문헌은 총 44편이 되었다.

본 연구의 최종 선택문헌 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 [그림 3.1]에 자세히 기술하였고, 최종 선택문헌 목록은 제1저자 알파벳 순 및 출판연도 역순으로 [부록]에 자세히 기술하였다.

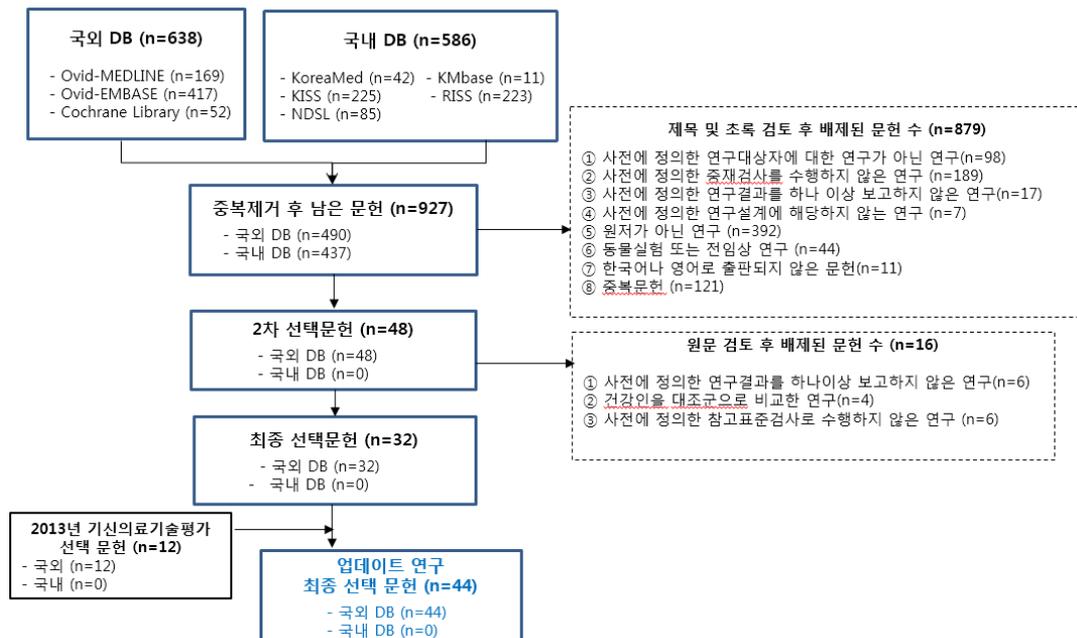


그림 3.1 문헌선정 흐름도

1.2 선택문헌 특성

만성 간질환 의심 및 확진 환자에서 '혈청 간염유화 검사(ELF)'의 업데이트 체계적 문헌고찰 분석에 선택된 문헌은 총 44편(2012년 이후 출판문헌 28편, 2013년 기신의료기술평가 선택문헌 16편)으로 국외문헌 41편, 국내문헌 4편이었다.

업데이트 체계적 문헌고찰 분석에 선택된 44편의 문헌을 간질환의 원인에 따라 7개의 군으로 구분해보면 ① 바이러스성 B형 간염 환자대상 (7편), ② 바이러스성 C형 간염 환자대상 (17편), ③ 알코올성 간질환 환자대상 (1편), ④ 비 알코올성 지방간질환 환자대상 (12편), ⑤ 간 이식을 받은 만성 간질환자 대상 (3편), ⑥ 원인미상 만성 간질환 대상 및 질환명 혼재 (2편), ⑦ 원발성 담즙성 간경화 대상 (1편) 이었으며, 경제성 결과만 보고한 문헌도 1편이 포함되어 있다. 대부분의 문헌은 비교검사와 함께 수행하였고, 비교검사를 수행하지 않은 연구는 11편으로 확인되었다.

연구설계 유형별로 살펴보면 경제성 평가 문헌 1편은 시뮬레이션 연구였고, 나머지는 모두 진단법 평가연구로 전향적연구 (14편), 후향적연구 (6편), 코호트연구 (15편), 횡단면 연구 (3편), 무작위배정 임상연구 (2편) 이었다.

출판연도별로는 2020년 (3편), 2019년 (4편), 2018년 (4편), 2017년 (8편), 2016년 (2편), 2015년 (3편), 2014년 (4편), 2012년 (4편), 2008년도부터 2011년까지 출판문헌은 총 12편이었다. 연구국가별 문헌 수를 살펴보면 유럽 28편, 아시아 8편(한국 4편), 미국 3편, 브라질 3편, 호주 2편이었다.

최종 선택된 문헌 44편의 기본특성은 다음과 같다.

표 3.1 최종 선택문헌 기본특성 (출판년도 역순) (44편)

연번 (추출#)	제1저자	출판 년도	연구 국가	연구설계 유형	대상자 (환자 수)	중재검사 (I)	비교검사 (C)	참고 표준검사	안전성	유효성	간섭유화 평가기준	비고
A. 바이러스성 B형 간염 환자대상 (HBV) 7편												
1(#11)	Tsuji	2020	일본	진단법평가 (후향적)	CHB (96)	ELF	-M2BPGi -PLT count -N-terminal type III collagen propeptide (Pro-C3), -APRI	LB	NR	간섭유화평가 진단정확도	METAVIR Scoring	
10(#188)	허자윤	2018	한국	진단법평가	CHB (222)	ELF	-TE	LB	NR	간섭유화평가 진단정확도 -의료결과에의 영향	Batts and Ludwig system	
25(#386)	Wong	2014	홍콩	진단법평가 (코호트연구)	CHB (238)	ELF	-TE (FibroScan)	LB	NR	간섭유화평가 진단정확도	METAVIR Scoring system	
26(#389)	Trembling	2014	이탈리아	진단법평가	CHB (182)	ELF	-TE (FibroScan)	LB	NR	간섭유화평가 진단정확도	METAVIR Scoring system	간섭유화 F≥3.4 진단정확성 결과는 F≥3에 포함하여 분석함
28(#406)	김범경	2014	한국	진단법평가 (후향적)	CHB (170)	ELF	-TE (FibroScan) -APRI -ASPRI	LB	NR	- predicting development of liver-related events (LREs)	Batts-Ludwig's scoring system	
30(#471)	김범경	2012	한국	진단법평가 (전향적 횡단면)	CHB (170)	ELF	-FibroScan -FT	LB	NR	간섭유화평가 진단정확도	Batts and Ludwig	기평가 선택문헌
37	이명희	2010	한국	진단법평가 (전향적)	-CHB (224) -CHC (56)	ELF	-TE (FibroScan) -APRI -FIB-4 -섬유화 지표	LB	NR	간섭유화평가 진단정확도	METAVIR Score	기평가 선택문헌
B. 바이러스성 C형 간염 환자대상 (HCV) 17편												
3(#51)	Abdel- Hameed	2020	미국	진단법평가 (후향적코호트)	HIV/HCV (147) HCV (98)	ELF	-FIB4 -APRI	LB	NR	간섭유화평가 진단정확도	ISHAK & Metavir scoring system	
11(#189)	Fujita	2018	일본	진단법평가 (코호트연구)	HCV (122)	ELF	-WFA-M2BP -FIB-4 -APRI	LB	NR	간섭유화평가 진단정확도	METAVIR Score	

연번 (추출#)	제1저자	출판 년도	연구 국가	연구설계 유형	대상자 (환자 수)	중재검사 (I)	비교검사 (C)	참고 표준검사	안전성	유효성	간염유화 평가기준	비고
12(#205)	Tanwar	2017	영국	PROFI-C Trial	HCV (70) :Receive pegylated Interferon with or without silymarin	ELF	없음	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	ISHAK Score	추적관찰: 24M
15(#217)	Ragazzo	2017	브라질	전향적	HCV (107)	ELF	-ARFI -FIB-4 -APRI	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	METAVIR Scoring system	
18(#247)	Fernandes	2017	브라질	진단법평가 (횡단면연구)	HCV (117)	ELF	-TE -ARFI	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	METAVIR Scoring system	
20(#282)	Puigvehi	2016	스페인	진단법평가 (후향적연구)	HCV (191) -냉동보존 혈청샘플 및 생검 자료 CLD (300)	ELF	-FIB-4 -APRI -Forns	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	METAVIR Scoring system	
21 (#298)	Irvine	2016	호주	후향적연구	: 만성 C형 간염 (180) 이전에 과음경험 (85) 섬유증 진단받은 환자 (75)	ELF	-FIB4, -APRI	LB	NR	간염유화평가 진단정확도 의료결과에의 영향	METAVIR Scoring system	
22(#367)	Fernandes	2015	브라질	코호트 (전향적)	CHC (120)	ELF	-TE (FibroScan)	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	METAVIR Scoring system	cut-off: ≥9.8
24(#377)	Schmid	2015	스위스	진단법평가 (코호트)	HIV/HCV (105)	ELF	-TE (FibroScan) -6 blood tests (FIB-4, APRI 등)	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	METAVIR Scoring system	Cut-off value median value (9.8) 75% value (11.3)
27(#392)	Petersen	2014	영국	진단법평가 (전향적)	CHC (191)	ELF	-APRI	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	Batts-Ludwig criteria	추적관찰: 41M
31(#475)	Guechot	2012	프랑스	전향적 코호트	CHC (512)	ELF	-Fibro Test -ELFG, Hepascore	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	METAVIR Scoring system	기평가 선택문헌
34	Martinez	2011	스페인	진단적 코호트	CHC (340)	ELF	-FIB-4 -APRI -Forn's 점수	LB	NR	-간염유화평가 진단정확도 -의료결과에의 영향(간생검 감소율) 제시 -치료효과평가 제시	METAVIR	기평가 선택문헌
35	Parkes	2011	미국/	진단법평가	CHC (347)	ELF	없음	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	METAVIR & ISHAK	-기평가 선택문헌

연번 (추출#)	제1저자	출판 년도	연구 국가	연구설계 유형	대상자 (환자 수)	중재검사 (I)	비교검사 (C)	참고 표준검사	안전성	유효성	간염유화 평가기준	비고
			영국									-F3-F4 간염유화 평가결과 F≥3에 포함하여 분석함 기평가 선택문헌
36	Trepo	2011	벨기에/ 독일	진단법평가 (후향적)	CHC (56)	ELF	-Cirrhosis risk score (부적절한 비교검사)	LB	NR	NR	METAVIR or ISHAK	-비교검사 없음으로 간주
39	Cobbold	2010	영국	진단법평가 (전향적)	CHC (67)	ELF	-TE (FibroScan) -APRI -HTT 분석	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	ISHAK	기평가 선택문헌
40	Friedrich -Rust	2010	독일	진단법평가	-CHC (36) -CHB (10) -원발성 담즙성 간경화 (28) CLD (457)	ELF	-TE (FibroScan) -Fibro Test	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	METAVIR, Ludwig	
41	Parkes	2010	영국	진단법평가	-HCV (198) -HBV (25) -AFLD (85) -NAFLD (44)	ELF	없음	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	ISHAK	
C. 알코올성 간질환 환자대상 (ALD) 1편												
8(#147)	Thiele	2018	덴마크	진단법평가 (전향적)	ALD (289)	ELF	-TE (FibroScan) -2-dimensional shear-wave elastography -6 indirect markers (FibroTest, APRI, FIB-4, Forns index, Age-PLT index, AST:ALT ratio, GGT-to-PLT ratio)	LB		간염유화평가 진단정확도	Kleiner & nonalcoholic fatty liver disease activity score(NAS-CRN)	간생검 관련 합병증발생 보고
D. 비 알코올성 지방간 질환 환자대상 (NAFLD, NASH) 12편												
2 (#38)	Inadomi	2020	일본	진단법평가 (코호트연구)	NAFLD (200)	ELF	- VCTE (FibroScan)	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	Kleiner, Brunt & nonalcoholic fatty liver disease activity	

연번 (추출#)	제1저자	출판 년도	연구 국가	연구설계 유형	대상자 (환자 수)	중재검사 (I)	비교검사 (C)	참고 표준검사	안전성	유효성	간섭유화 평가기준 score	비고
4 (#59)	Staufer	2019	오스 트리아	진단법평가 (코호트연구)	NAFLD (186) -w NASH -without NASH	ELF	-VCTE (FibroScan) -FibroMeter ^{V2G} , -FibroMeter ^{V3G} -NFS -FIB-4	LB	NR	간섭유화평가 진단정확도	Clinical Research Network (CRN) score	
5 (#72)	Polyzos	2019	그리스	진단법평가 (전향적 코호트, 횡단면 연구)	NAFLD (31) SS (15), NASH (16) Control (10)	ELF	-NFS, -FIB-4 -APRI	LB	NR	간섭유화평가 진단정확도	Brunt et al	
6(#114)	Guillaume	2019	프랑스	진단적코호트	NAFLD (417)	ELF	-FibroMeter ^{V2G} -NFS -FIB-4	LB	NR	간섭유화평가 진단정확도	NASH CRN scoring	
7(#130)	Anstee	2019	영국	STELLAR Trials (3상)	비알코올성지방간염 NASH (3,202)	ELF	-FIB-4, -NFS -VCTE	LB		간섭유화평가 진단정확도	NASH Clinical Research Network classification(CRN)	-간생검 관련 심각한 합병증 발생보고
13(#208)	Staufer	2017	오스트리아	진단법평가 (코호트연구)	CLD (392) 바이러스성 간염 (86), 비알코올성간질환 (171), 자가면역성간염, 담즙정체성 간질환, 중복(71), 원발성 담즙성 담관염&원발성 경화성 담관염(34), 자가면역간염,중복(34)	ELF	-FibroScan -Soluble Axl	LB	NR	간섭유화평가 진단정확도	NR	
16(#228)	Miele	2017	이탈리아	진단법평가 (코호트연구)	NAFLD (82)	ELF	없음	LB	NR	간섭유화평가 진단정확도	Brunt	Severe fibrosis: F3-F4 결과는 F≥3에 포함시켜 분석함
17(#234)	Lopez	2017	스페인	진단법평가 (전향적)	비 알코올성 지방간 질환 이 의심되는 비만수술 (bariatric Surgery)을 받은 환자 (57)	ELF	없음	LB	NR	간섭유화평가 진단정확도	NR	

연번 (추출#)	제1저자	출판 년도	연구 국가	연구설계 유형	대상자 (환자 수)	중재검사 (I)	비교검사 (C)	참고 표준검사	안전성	유효성	간염유화 평가기준	비고
19 (#269)	Agrawal	2017	영국	진단적 코호트	CLD (115) :가장 흔한 원인은 NAFLD	ELF	-TE(FibroScan) -MRI -pathologist estimation -PNFI	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	METAVIR Scoring system	간생검으로 인한 중대한 합병증은 없었음
33	Alkhoury	2011	이탈리아	진단법평가 (전향적)	NAFLD (111)	ELF	(부적절한 비교검사) -ELF+PNFI	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	NAFLD activity scoring system (NAS)	기평가 선택문헌 (소아대상) -비교검사 없음 간주 기평가 선택문헌
42	Nobili	2009	이탈리아	진단법평가	NAFLD (112)	ELF	없음	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	수정된 Brunt	(소아/청소년 대상) 간생검관련 부작용 보고
43	Guha	2008	영국	진단법평가	NAFLD (192)	ELF	없음	LB	NR	-간염유화평가 진단정확도 -의료결과에의 영향	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease 기 준 (4단계)	
E. 간이식을 받은 만성 간질환자 대상 (3편)												
9(#176)	Mauro	2018	스페인	진단적 코호트	간 이식 받은 SVR 성공 C형 간염 재발환자 (112)	ELF	-FibroScan (LSM) -HVPG	LB		간염유화평가 진단정확도	METAVIR classification/ Laennec staging system for 간경화)	- SVR - 사망률 보고
32(#484)	Crespo	2012	스페인	전향적 코호트	CLD (146) -LT recipients (87) -Non-transplant patients (59)	ELF	-TE (FibroScan) -ARFI	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	Scheuer classification	기평가 선택문헌
38	Carrion	2010	스페인	진단법평가 (전향적)	간 이식 후 HCV 재발환자 (133)	ELF	-APRI -AST/ALT -Belloch 점수	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	Scheuer classification	기평가 선택문헌 환자: 연속모집
F. 원인미상 만성 간질환자 대상 / 질환명 혼재 2편												
23 (#369)	Fagan	2015	호주	진단법평가 (코호트)	간 조직검사 받은 환자 (329) (1999~2013년)	ELF	없음	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	METAVIR Scoring system	간염유화평가 진단정확 성을 F≥3,4로 제시하 여 F≥3에 포함시켜 분 석함

연번 (추출#)	제1저자	출판 년도	연구 국가	연구설계 유형	대상자 (환자 수)	중재검사 (I)	비교검사 (C)	참고 표준검사	안전성	유효성	간염유화 평가기준	비고
29 (#458)	Wahl	2012	독일	진단법평가 (전향적)	CLD (102) :바이러스성간염, 자가면역 간염, Wilson병, 비알코올성 지방간질환, 원인불명	ELF	-FibroScan	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	ISHAK	기평가 선택문헌 -METAVIR 기준에 기반하여 F≥2 → F≥2 F≥5 → F≥3 로 변 환하여 분석포함
G. 원발성 담즙성 간경화 질환자 대상 1편												
44	Mayo	2008	미국	진단법평가 (전향적)	원발성 담즙성 간경화 (161)	ELF	없음	LB	NR	간염유화평가 진단정확도	ISHAK	
H. 경제성결과 문헌 (1편)												
14(#212)	Soto	2017	스페인	시뮬레이션연구	HCV/ALD	ELF	-ELF/FibroScan	LB	NR	-	METAVIR scoring system	-경제성평가 (QALY, ICER) -간염유화 관련 사망률 예측

ALD, Alcoholic liver disease; APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; ASPRI, age-spleen-platelet ratio (ASPRI); CHB, Chronic hepatitis B; CHC, Chronic hepatitis C; CLD, Chronic liver disease; Dx, disease; ELF, Enhanced liver fibrosis; FIB-4 index, fibrosis index based on four factors; FS, fibrosis score; FT, Fibro Test; HTT, hepatic transit time, LB, Liver biopsy; LT, Liver Transplant; M, Month; M2BPGi, Mac-2 binding protein glycosylation isomer; MRE, Magnetic resonance elastography; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NASH, Nonalcoholic steatohepatitis; NFS, nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score; SS, Simple steatohepatitis; sAxl, Soluble Axl; sST2, Soluble suppression of tumorigenicity 2; TE, Transient elastography; VCTE, Vibration-controlled transient elastography; WFA-M2BP, Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein;

※ 참고: ELF검사의 검체는 혈청(serum)이며 기본 특성표에는 별도로 기술하지 않음

1.3 비뚤림위험 평가 결과

평가에 최종 선택된 문헌 44편 중 1편(경제성 결과만 보고)을 제외한 43편에 대해 진단법 평가도구 QUADAS-2를 이용하여 비뚤림위험 평가를 수행하였다.

1.3.1 혈청 간섭유화 검사 수행문헌 전체 대상

환자선택(patient selection) 영역에서는 환자를 연속적으로 모집했다고 제시한 문헌이 9편, 대부분의 문헌이 배제기준을 제시하여 비뚤림위험은 낮음으로 평가하였다.

중재검사(index test) 영역에서는 중재검사법에 대한 임계치(cut-off)를 사전에 명시한 경우가 대부분이었으며 제시가 안 된 경우는 불확실로 평가하였다.

참고표준검사(reference standard) 영역에서는 간 조직검사를 수행한 연구만 선택에 포함하였다. 대부분의 문헌이 간섭유화 평가기준에 따라 진행단계를 F0-F4으로 구분하여 제시하여 비뚤림위험은 낮음으로 평가하였다.

연구진행과 시점영역(Flow and Timing) 영역에서는 중재검사 참고표준검사의 시간이 분명하게 제시된 문헌이 거의 없어 대부분 불확실로 평가하였지만, 모든 환자는 동일한 참고표준검사(간 조직검사)를 받았고, 분석에 포함된 경우가 대부분으로 비뚤림위험은 낮음으로 평가하였다.

단, Staufer et al. (2017) 문헌과 Thiele et al. (2018) 문헌의 경우 대상자 모두가 간 조직검사를 받지 않았고, 분석 포함여부도 불확실하여 비뚤림위험은 높음으로 평가되었다.

각 영역에 대한 비뚤림위험과 적용에 대한 우려의 그래프는 [그림 3.2]에 각 문헌별 평가결과 요약 그래프는 [그림 3.3]에 제시하였다.

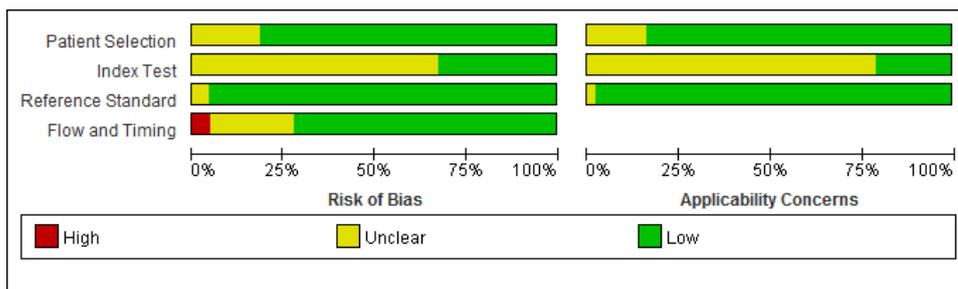


그림 3.2 비뚤림위험과 적용에 대한 우려 그래프

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Abdel-Hameed 2020	?	?	+	?	?	?	+
Agrawal 2017	+	+	+	+	+	?	+
Alkhoury 2011	+	?	+	+	+	?	+
Anstee 2019	+	?	+	?	+	?	+
Carrion 2010	+	?	+	+	+	?	+
Cobbold 2010	+	?	+	+	+	?	+
Crespo 2012	+	+	+	+	+	?	+
Fagan 2015	+	+	+	+	+	?	+
Fernandes 2015	+	+	+	+	+	+	+
Fernandes 2017	+	+	+	+	+	+	+
Friedrich-Rust 2010	+	+	+	?	+	+	+
Fujita 2018	+	?	+	+	+	?	+
Guechot 2012	+	+	+	+	+	?	+
Guha 2008	+	?	+	+	+	?	+
Guillaume 2019	?	?	+	+	?	?	+
Inadomi 2020	?	?	+	+	?	?	+
Irvine 2016	+	+	+	+	+	?	+
Lopez 2017	+	?	+	+	+	?	+
Martinez 2011	+	?	+	?	+	?	+
Mauro 2018	+	?	+	?	+	?	+
Mayo 2008	+	?	?	+	+	?	+
Miele 2017	+	+	+	+	+	+	+
Nobili 2009	+	?	+	+	+	?	+
Parkes 2010	+	?	+	?	+	?	+
Parkes 2011	+	?	+	?	+	?	+
Peterson 2014	+	?	+	+	+	?	+
Polyzos 2019	?	?	+	+	?	?	+
Puigvehi 2016	+	+	+	+	?	+	+
Ragazzo 2017	?	+	+	?	+	?	+
Schmid 2015	?	+	+	+	+	+	+
Stauer 2017	?	?	?	+	?	?	?
Stauer 2019	+	?	+	+	+	?	+
Tanwar 2017	+	?	+	+	+	?	+
Thiele 2018	+	?	+	+	+	?	+
Trembling 2014	+	?	+	+	+	?	+
Trepo 2011	+	?	+	?	+	?	+
Tsuji 2020	+	?	+	+	+	?	+
Wahl 2012	?	?	+	+	?	?	+
Wong 2014	+	+	+	+	+	+	+
김범경 2012	+	+	+	+	+	+	+
김범경 2014	+	?	+	+	+	+	+
이명희 2010	+	?	+	+	+	?	+
허자윤 2018	+	?	+	?	+	?	+

● High
 ? Unclear
 ● Low

그림 3.3 비둘림위험과 적용성에 대한 우려의 요약

2. 분석 결과

2.1 안전성

혈청 간섭유화 검사의 안전성은 검사관련 합병증, 검사결과의 위음성으로 인한 치료지연 및 위양성으로 인한 과잉 진단을 평가하였다.

검사관련 합병증을 보고한 문헌은 0편이었고, 혈청 간섭유화 검사는 혈액 기반 검사로 혈청 검체 채취를 위한 채혈은 체외에서 이루어지는 행위로 검사관련 안전성에는 문제가 없는 것으로 판단하였다. 검사결과의 위음성, 검사결과의 위양성과 관련된 결과를 보고한 문헌은 없었다.

2.2 유효성

혈청 간섭유화 검사의 유효성은 i) 간섭유화 평가에 대한 진단정확도 및 예후예측 진단정확도, ii) 의료결과에의 영향으로는 간 조직검사 감소에 따른 관련 부작용 감소, 삶의 질 개선, 생존기간 연장으로 평가하였다.

i) 간섭유화 평가에 대한 진단정확도는 간 섬유화의 진행단계에 따라 유의한 섬유화 ($F \geq 2$), 심각한 또는 진행된 섬유화 ($F \geq 3$), 간경화 ($F=4$) 세 그룹으로 구분하여 평가하였다. 동일 문헌에서 각기 다르게 제시한 cut-off 값에 따른 진단정확도 결과는 타당도(민감도+특이도)가 가장 높게 나온 값을 기준으로 선택하고 메타분석을 수행하기로 하였다.

2.2.1 간섭유화 평가 진단정확도 결과

2.2.1.1 혈청 간섭유화 검사 진단정확도

가. 비교연구의 혈청 간섭유화 검사 진단정확도

혈청 간섭유화 검사와 다른 검사를 비교한 문헌은 31편 이었으며, 이 중 간섭유화 평가에 대한 진단정확도를 제시한 문헌은 총 25편이었다.

25편 가운데 유의한 섬유화 ($F \geq 2$) 상태를 진단할 때 혈청 간섭유화 검사의 진단정확도를 보고한 문헌은 17편이었다. 각 문헌별 진단정확도의 범위를 살펴보면 AUROC 0.816~0.819, 민감도 0.40~0.90, 특이도 0.52~0.96, 양성예측도 0.53~0.93, 음성예측도 0.64~0.90, 양성우도비 1.9~23.7, 음성우도비 0.16~0.64, 검사정확도 0.72~0.85 범위에 걸쳐 보고하였다[표 3.2].

심각한 또는 진행된 섬유화 ($F \geq 3$) 진단 시 혈청 간섭유화 검사의 진단정확도를 보고한 문헌은 13편이었고, AUROC 0.764~0.858, 민감도 0.44~1.0, 특이도 0.63~0.96, 양성예측도 0.34~0.89, 음성예측도 0.46~0.96, 양성우도비 1.87~22.8, 음성우도비 0~0.65, 검사정확도 0.59~0.94 범위에 걸쳐 보고하였다[표 3.3].

간경화 (F=4) 진단 시 혈청 간섬유화 검사의 진단정확도를 보고한 문헌은 13편이었고, AUROC 0.85~0.908, 민감도 0.16~1.0, 특이도 0.57~0.99, 양성예측도 0.19~0.90, 음성예측도 0.25~1.0, 양성우도비 1.51~68, 음성우도비 0.09~0.93, 검사정확도 0.33~0.94에 걸쳐 보고하였다[표 3.3].

간 섬유화 정도에 대한 구분 없이 혈청 간섬유화 검사의 진단정확도를 제시한 문헌 5편(Polyzos et al., 2019; Guillaume et al., 2019; Thiele et al., 2018; Puigvehi et al., 2016; Peterson et al., 2014)의 결과도 [표 3.4]에 함께 제시하였으며, 각 병기별 간섬유화 메타분석에는 포함하지 않았다.

나. 단일군 연구의 혈청 간섬유화 검사 진단정확도

다른 검사와의 비교 없이 혈청 간섬유화 검사만의 진단정확도를 보고한 문헌은 11편이었다. 이중 유의한 섬유화 ($F \geq 2$)의 진단정확도를 보고한 문헌은 2편(Alkhoury et al., 2011; Nobili et al., 2009)이었다. Alkhoury et al. (2011)은 AUROC 0.968(95% CI, 0.937-0.998) 결과만 보고하였고, Nobili et al. (2009)은 민감도 0.94, 특이도 0.92, 양성예측도 0.69, 음성예측도 0.98, 양성우도비 12.77, 음성우도비 0.06, 검사정확도 0.92로 보고하였다[표 3.5].

심각한 또는 진행된 섬유화 ($F \geq 3$) 진단을 위한 ELF 검사의 진단정확도를 보고한 문헌은 7편(Miele et al., 2017; Fagan et al., 2015; Wong et al., 2014; Alkhoury et al., 2011; Parkes et al., 2011; Nobili et al., 2009; Guha et al., 2008)이었고, 민감도는 0.62~1.0, 특이도 0.65~0.98, 양성예측도 0.54~0.80, 음성예측도 0.72~1.0, 양성우도비 1.8~52, 음성우도비 0~0.57, 검사정확도 0.81~0.98 범위에 걸쳐 보고하였다[표 3.5].

간경화 (F=4) 진단을 위한 ELF 검사의 진단정확도를 보고한 문헌은 1편(Wong et al., 2014)이었고, 민감도 0.78, 특이도 0.47, 양성예측도 0.31, 음성예측도 0.87, 양성우도비 1.48, 음성우도비 0.45, 검사정확도 0.54로 보고하였다[표 3.5].

간 섬유화 진행정도에 대한 구분 없이 진단정확도를 제시한 문헌 2편(Lopez et al., 2017; Alkhoury et al., 2011)도 [표 3.5]에 제시하였으며, 메타분석에서는 제외하였다.

2.2.1.2 비교검사의 진단정확도

간 조직검사를 참고표준 검사로 하여 혈청 간섬유화(ELF) 검사와 M2BPGi 검사(선별급여)와 비교한 문헌은 1편(Tsuji et al., 2020), FibroScan 검사(비급여)와 비교한 문헌은 17편이었다. 혈청 간섬유화 검사와 비교한 검사 가운데 문헌수가 가장 많은 검사 항목 순으로 살펴보면 초음파 기반 검사인 FibroScan, 혈액기반 검사인 APRI, FIB-4, FibroTest 순이었다. 각 검사방법별 진단정확도 세부결과는 [표 3.2~3.4]에 제시하였다.

① M2BPGi

Tsuji et al., (2020) 문헌은 만성 B형간염 환자 96명을 대상으로 혈청 간섬유화 검사와 혈액기반 검사인 M2BPGi [정밀면역검사] [누-198]와 비교하였다. 유의한 간섬유화 ($F \geq 2$)에 대한 진단정확도는 민감도 0.92, 특이도 0.82, 양성예측도 0.67, 음성예측도 0.96, 양성우도비 5.26, 음성우도비 0.08, 검사정확도 0.85로 보고하였다[표 3.3]. 저자는 M2BPGi 검사를 통해 만성 B형 간염(CHB) 환자에서 항바이러스치료의 필요성을 시사하는 유의한 간섬유화 ($F \geq 2$) 상태를 정확하게 진단할 수 있다고 보고하였다.

② FibroScan

혈청 간섬유화 검사와 초음파기반 검사인 Transient Elastography (FibroScan) [누-829]를 비교한 연구는 17편 (Heo et al., 2018; Fernandes et al., 2017; Fernandes et al., 2015; Schmid et al., 2015; Wong et al., 2014; Trembling et al., 2014; 김범경 등, 2014; Thiele et al., 2018; Mauro et al., 2018; Agrawal et al., 2017; Staufer et al., 2017; Crespo et al., 2012; Wahl et al., 2012; 김범경 등, 2012; Cobbold et al., 2010; Friedrich-Rust et al., 2010; 이명희 등, 2010)으로 확인되었고 FibroScan 검사의 진단정확도 결과는 간 섬유화 진행단계에 따라 [표 3.2~3.4]에 나누어 제시하였다. 17편 가운데 유의한 간 섬유화($F \geq 2$)의 진단시 FibroScan의 진단정확도를 보고한 문헌은 11편(Inadomi et al., 2020; Staufer et al., 2019; Staufer et al., 2017; Ragazzo et al., 2017; Fernandes et al., 2017; Schmid et al., 2015; Wahl et al., 2012; 김범경 등, 2012; Cespo et al., 2012; Cobbold et al., 2010; Friedrich-Rust et al., 2010)이었다. 각 문헌별 진단정확도의 범위를 살펴보면 유의한 간 섬유화($F \geq 2$) 진단 시 FibroScan의 AUROC 0.814~0.861, 민감도 0.63~0.89, 특이도 0.58~0.95, 양성예측도 0.55~0.97, 음성예측도 0.51~0.90, 양성우도비 2.02~9.11, 음성우도비 0.18~0.48, 검사정확도 0.67~0.83으로 보고하였다.

심각한 또는 진행된 섬유화($F \geq 3$) 진단 시 FibroScan의 진단정확도를 보고한 문헌은 13편(Inadomi et al., 2020; Staufer et al., 2019; Mauro et al., 2018; 허자윤 등, 2018; Staufer et al., 2017; Ragazzo et al., 2017; Agrawal et al., 2017; Wong et al., 2014; Trembling et al., 2014; Wahl et al., 2012; 김범경 등, 2012; Cobbold et al., 2010; Friedrich-Rust et al., 2010)이었다. 각 문헌별 심각한 또는

진행된 간 섬유화($F \geq 3$) 진단 시 FibroScan의 진단정확도는 AUROC 0.839~0.902, 민감도 0.51~0.91, 특이도 0.72~0.96, 양성예측도 0.54~0.96, 음성예측도 0.70~0.98, 양성우도비 3.4~25.6, 음성우도비 0.09~0.56, 검사정확도 0.77~0.80으로 보고하였다.

간 경화($F \geq 4$)의 진단시 FibroScan 검사의 진단정확도를 보고한 문헌은 11편(허자윤 등, 2018; Staufer et al., 2017; Ragazzo et al., 2017; Fernandes et al., 2017; Agrawal et al., 2017; Schmid et al., 2015; Wong et al., 2014; Trembling et al., 2014; 김범경 등, 2012; Cespo et al., 2012; Friedrich-Rust et al., 2010)이었다. 각 문헌별로 보고된 FibroScan 검사의 진단정확도는 AUROC 0.97~0.99, 민감도 0.62~1.0, 특이도 0.74~0.97, 양성예측도 0.26~0.80, 음성예측도 0.72~1.0, 양성우도비 2.90~34.3, 음성우도비 0~0.40, 검사정확도 0.74~0.97로 보고하였다.

간 섬유화 정도에 대한 구분 없이 진단정확도를 제시한 문헌도 1편(Thiele et al., 2018) 있어 그 결과도 [표 3.4]에 함께 제시하였다.

③ APRI

혈청 간섬유화 검사와 혈액기반 검사인 APRI(Asparate aminotransferase-to-platelet ratio Index) 검사를 비교한 문헌은 14편(Tsuji et al., 2020; 이명희 등, 2010; Abdel-Hameed et al., 2020; Polyzos et al., 2019; Fujita et al., 2018; Thiele et al., 2018; Ragazzo et al., 2017; Puigvehi et al., 2016; Schmid et al., 2015; Peterson et al., 2014; 김범경 등, 2014; Martinez et al., 2011; Carrion et al., 2010; Cobbold et al., 2010)이었다. 그 중, 간 섬유화 평가에 대한 APRI 검사의 진단정확도 결과를 보고한 문헌은 9편이었다[표 3.2~표 3.4].

이 중 유의한 간 섬유화($F \geq 2$)의 진단시 APRI의 진단정확도를 보고한 문헌은 3편(Tsuji et al., 2020; Fernandes et al., 2017; Martinez et al., 2011)이었다. AUROC는 1편(Tsuji et al., 2020)에서만 0.812로 보고하였고, 각 문헌별로 보고된 진단정확도를 살펴보면 민감도 0.40~0.91, 특이도 0.51~0.92, 양성예측도 0.56~0.81, 음성예측도 0.64~0.91, 양성우도비 1.9~5.13, 음성우도비 0.2~0.64, 검사정확도 0.68~0.77로 보고하였다.

심각한 또는 진행성 간 섬유화($F \geq 3$) 진단시 APRI의 진단정확도를 보고한 문헌은 1편(Fujita et al., 2018)이었다. 해당 문헌에서 보고된 진단정확도는 민감도 0.62, 특이도 0.87, 양성예측도 0.60, 음성예측도 0.88, 양성우도비 4.81, 음성우도비 0.43, 검사정확도 0.81로 보고하였다.

간경화($F \geq 4$) 진단시 APRI의 진단정확도를 보고한 문헌은 2편(Fernandes et al., 2017; Martinez et al., 2011)에서 보고된 진단정확도는 민감도 0.50~0.82, 특이도 0.74~0.87, 양성예측도 0.22~0.64, 음성예측도 0.88~0.95, 양성우도비 3.15~3.89, 음성우도비 0.24~0.57이었으며, 검사정확도는 보고한 1편(Fernandes et al. 2017)에서는 0.84이었다.

간 섬유화 정도에 대한 구분 없이 APRI검사의 진단정확도를 제시한 문헌도 4편(Polyzos et al., 2019; Thiele et al., 2018; Puigvehi et al., 2016; Peterson et al., 2014)의 결과도 [표 3.4]에 함께 제시하였다.

④ FIB-4 index

혈청 간섬유화 검사와 혈액기반 검사인 FIB-4 (Fibrosis index based on four factors) Index를 비교한 문헌은 12편(Abdel-Hameed et al., 2020; Anstee et al., 2019; Guillaume et al., 2019; Polyzos et al., 2019; Staufer et al., 2019; Fujita et al., 2018; Thiele et al., 2018; Ragazzo et al., 2017; Puigvehi et al., 2016; Schmid et al., 2015; Martinez et al., 2011; 이명희 등, 2010) 이었다.

이 중 FIB-4의 진단정확도를 보고한 문헌은 5편(Tsuji et al., 2020; Staufer et al., 2019; Thiele et al., 2018; Fujita et al., 2018; Puigvehi et al., 2016)으로 이 중 유의한 간 섬유화($F \geq 2$) 진단시 FIB-4의 진단정확도를 보고한 문헌 2편(Tsuji et al., 2020; Staufer et al., 2019)으로 각 문헌별 진단정확도는 AUROC (Tsuji et al., 2020) 0.676, 민감도 0.38~0.77, 특이도 0.50~0.97, 양성예측도 0.38~0.90, 음성예측도 0.71~0.85, 양성우도비 1.57~14.5, 음성우도비 0.43~0.63, 검사정확도 0.58~0.74로 보고하였다.

심각한 또는 진행성 간 섬유화($F \geq 3$) 진단시 FIB-4의 진단정확도를 보고한 2편의 문헌(Staufer et al., 2019; Fujita et al., 2018)에서 보고된 진단정확도는 민감도 0.48~0.65, 특이도 0.89~0.96, 양성예측도 0.65~0.82, 음성예측도 0.84~0.89, 양성우도비 6.09~13.4, 음성우도비 0.38~0.5, 검사정확도 는 0.83이었다.

간경화($F \geq 4$)의 진단정확도를 보고한 문헌은 0편이었다. 간 섬유화 정도에 대한 구분 없이 진단정확도를 제시한 문헌도 2편(Thiele et al., 2018; Puigvehi et al., 2016) 결과도 [표 3.4]에 함께 제시하였다.

⑤ FibroTest

혈청 간섬유화 검사와 혈액기반 검사인 FibroTest 검사와 비교한 문헌은 4편(Thiele et al., 2018; Guechot et al., 2012; 김범경 등, 2012; Friedrich-Rust et al., 2010) 이었고[표 3.1], 그 중 FibroTest의 진단정확도를 보고한 문헌은 3편(Thiele et al., 2018; Schmid et al., 2015; Friedrich-Rust et al., 2010)이었다.

유의한 간 섬유화($F \geq 2$) 진단을 위한 FibroTest의 진단정확도를 보고한 2편의 문헌(Schmid et al., 2015; Friedrich-Rust et al., 2010)에서 진단정확도는 민감도 0.57~0.75, 특이도 0.60~0.64, 양성예측도 0.54~0.73, 음성예측도 0.41~0.82, 양성우도비 1.42~2.10, 음성우도비 0.37~0.71, 검사정확도 0.58~0.68이었다.

심각한 또는 진행성 간 섬유화($F \geq 3$)진단을 위한 FibroTest의 진단정확도를 보고한 문헌은 0편이었다.

간경화($F \geq 4$) 진단을 위한 FibroTest의 진단정확도를 보고한 2편의 문헌(Schmid et al., 2015; Friedrich-Rust et al., 2010)에서 진단정확도는 민감도 0.63~0.85, 특이도 0.75~0.90, 양성예측도 0.36~0.53, 음성예측도 0.96~0.97, 양성우도비 3.55~6.68, 음성우도비 0.18~0.40, 검사정확도 0.77~0.86이었다.

Thiele et al. (2018) 연구는 간 섬유화 정도에 대한 구분 없이 FibroTest의 진단정확도를 민감도 0.66, 특이도 0.86, 양성예측도 0.60, 음성예측도 0.89, 양성우도비 5.12, 음성우도비 0.38, 검사정확도 0.82로

보고하였다.

⑥ MRE

혈청 간섬유화 검사와 영상기반 검사인 Magnetic Resonance Elastography (MRE) [도-163]와 비교한 연구는 0편 이었다.

표 3.2 혈청 간염유화 검사와 비교검사법의 진단정확도 결과 (F ≥ 2)

1저자 (출판년도)	검사법	대상자			진단정확성							
		진단명 (명)	Stage	cut-off	AUROC (95% CI)	Sen	Spe	PPV	NPV	LR+	LR-	검사정확도
Stage F ≥ 2												
Tsuji (2020)	ELF	CHB (96)	F ≥ 2	9.25	0.816	0.77	0.73	0.53	0.89	2.98	0.30	0.75
Tsuji (2020)	M2BPGi	CHB (96)	F ≥ 2	0.890	0.902	0.92	0.82	0.67	0.96	5.26	0.08	0.85
Tsuji (2020)	APRI	CHB (96)	F ≥ 2	0.534	0.812	0.81	0.75	0.56	0.91	3.30	0.24	0.77
Tsuji (2020)	FIB-4	CHB (96)	F ≥ 2	1.264	0.676	0.77	0.50	0.38	0.85	1.57	0.43	0.58
Inadomi (2020)	ELF	NAFLD (200)	F ≥ 2	9.86	0.826* (0.773-0.878)	0.72	0.71	0.77	0.64	2.51	0.38	0.72
Inadomi (2020)	FibroScan	NAFLD (200)	F ≥ 2	NR	0.814* (0.758-0.869)	-	-	-	-	-	-	-
Inadomi (2020)	FIB-4	NAFLD (200)	F ≥ 2	NR	0.785* (0.726-0.844)	-	-	-	-	-	-	-
Abdel-hameed (2020)	ELF	HIV/HCV(147) HCV (98)	F ≥ 2	9.63	-	0.73	0.96	0.92	0.87	23.7	0.27	0.88
Staufer (2019)	ELF	NAFLD (186)	F ≥ 2	9.1	-	0.81	0.75	0.67	0.87	3.35	0.24	0.77
Staufer (2019)	FibroScan	NAFLD (186)	F ≥ 2	8.20 Kpa	-	0.84	0.58	0.55	0.85	2.02	0.26	0.68
Staufer (2019)	FIB-4	NAFLD (186)	F ≥ 2	2.67	-	0.38	0.97	0.90	0.71	14.5	0.63	0.74
Staufer (2017)	ELF	CLD (392)	F ≥ 2	9.2	0.819	-	-	-	-	-	-	-
Staufer (2017)	FibroScan	CLD (392)	F ≥ 2	9.4 Kpa	0.85	-	-	-	-	-	-	-
Raggzzo (2017)	ELF	HCV (107)	F ≥ 2	8.98	0.70	0.83	0.56	0.59	0.81	1.9	0.31	-
Raggzzo (2017)	FibroScan	HCV (107)	F ≥ 2	6.5 Kpa	0.83	0.71	0.92	0.91	0.75	9.11	0.31	-
Raggzzo (2017)	APRI	HCV (107)	F ≥ 2	0.67	0.69	0.48	0.86	0.79	0.60	3.44	0.6	-
Raggzzo (2017)	FIB-4	HCV (107)	F ≥ 2	1.29	0.76	0.68	0.76	0.76	0.68	2.83	0.42	-

1저자 (출판년도)	검사법	대상자			진단정확성							
		진단명 (명)	Stage	cut-off	AUROC (95% CI)	Sen	Spe	PPV	NPV	LR+	LR-	검사정확도
Stage F≥2												
Fernandes (2017)	ELF	HCV (117)	F≥2	≥9.37	-	0.77	0.73	0.71	0.79	2.88	0.30	0.75
Fernandes (2017)	FibroScan	HCV (117)	F≥2	NR	-	0.87	0.71	0.72	0.86	3.04	0.18	0.78
Fernandes (2017)	APRI	HCV (117)	F≥2	≥1.5	-	0.40	0.92	0.81	0.64	5.1	0.64	0.68
Fernandes (2015)	ELF	CHC (120)	F≥2	≥9.8	-	0.72	0.83	0.78	0.78	4.29	0.32	0.78
Schmid (2015)	ELF	HIV/HCV (105)	F≥2	≥9.0 (Sen+Spe=max)	-	0.77	0.68	0.56	0.85	2.46	0.33	0.71
Schmid (2015)	FibroScan	HIV/HCV (105)	F≥2	≥7.2 (Sen+Spe=max)	-	0.75	0.82	0.71	0.85	4.26	0.29	0.79
Schmid (2015)	APRI	HIV/HCV (105)	F≥2	≥1.1 (Sen+Spe=max)	-	0.55	0.87	0.72	0.77	4.55	0.50	0.75
Schmid (2015)	FIB-4	HIV/HCV (105)	F≥2	≥2.63 (Sen+Spe=max)	-	0.51	0.92	0.79	0.77	6.77	0.52	0.77
Schmid (2015)	Fibro-Test	HIV/HCV (105)	F≥2	≥2.63 (Sen+Spe=max)	-	0.75	0.64	0.54	0.82	2.10	0.37	0.68
Wahl (2012)	ELF	Chronic liver Dx (102)	F≥2	8.99	-	0.85	0.70	0.59	0.90	2.9	0.20	0.75
Wahl (2012)	FibroScan	Chronic liver Dx (102)	F≥2	8.5 Kpa	-	0.85	0.73	0.61	0.90	3.2	0.2	0.77
김범경 (2012)	ELF	CHB (170)	F≥2	8.5	0.901* (0.849-0.953)	0.85	0.85	0.93	0.71	6.0	0.16	0.85
김범경 (2012)	FibroScan	CHB (170)	F≥2	8 Kpa	0.937* (0.903-0.971)	0.77	0.95	0.97	0.63	19.0	0.23	0.82
김범경 (2012)	FibroTest*	CHB (170)	F≥2	0.31	0.896 (0.850-0.942)	0.75	0.97	0.98	0.61	-	-	-

1저자 (출판년도)	검사법	대상자			진단정확성							
		진단명 (명)	Stage	cut-off	AUROC (95% CI)	Sen	Spe	PPV	NPV	LR+	LR-	검사정확도
Stage F≥2												
Guechot (2012)	ELF	CHC (512)	F≥2	NR	-	0.85	0.61	0.67	0.82	2.25	0.22	0.73
Crespo (2012) TS	ELF	CLD (146)	F≥2	9.4	0.764*	0.75	0.68	0.70	0.73	2.32	0.37	-
Crespo (2012) TS	FibroScan	CLD (146)	F≥2	8.3 Kpa	0.861*	0.77	0.83	0.81	0.79	4.53	0.28	-
Crespo (2012) LT	ELF	CLD (146)	F≥2	NR	-	0.86	0.56	0.59	0.84	1.96	0.24	0.68
Crespo (2012) LT	FibroScan	CLD (146)	F≥2	NR	-	0.81	0.80	0.75	0.85	4.05	0.23	0.80
Crespo (2012) No LT	ELF	CLD (146)	F≥2	NR	-	0.78	0.76	0.81	0.74	3.4	0.27	0.77
Crespo (2012) No LT	FibroScan	CLD (146)	F≥2	NR	-	0.84	0.80	0.84	0.80	4.41	0.18	0.83
Martinz (2011)	ELF	CHC (340)	F≥2	≤-0.45	0.816* (0.76-0.86)	0.90	0.52	0.80	0.73	1.9	0.2	0.77
Martinz (2011)	APRI	CHC (340)	F≥2	≤1.5	0.83* (0.79-0.88)	0.47	0.93	0.93	0.46	6.7	0.6	-
Martinz (2011)	FIB-4	CHC (340)	F≥2	NR	0.85* (0.81-0.89)	-	-	-	-	-	-	-
Cobbold (2010)	ELF	CHC (67)	F≥2	NR	-	0.83	0.70	0.77	0.77	2.79	0.23	0.77
Cobbold (2010)	FibroScan	CHC (67)	F≥2	NR	-	0.89	0.66	0.76	0.83	2.67	0.16	0.79
Cobbold (2010)	APRI	CHC (67)	F≥2	NR	-	0.83	0.76	0.81	0.79	3.59	0.21	0.80
Friedrich-Rust (2010)	ELF	CHC (36), CHB (10) 원발성담즙성 간경화 (28)	F≥2	9,78	-	0.77	0.80	0.88	0.64	3.87	0.28	0.78

1저자 (출판년도)	검사법	대상자			진단정확성							
		진단명 (명)	Stage	cut-off	AUROC (95% CI)	Sen	Spe	PPV	NPV	LR+	LR-	검사정확도
Stage F≥2												
Friedrich-Rust (2010)	FibroScan	CHC (36), CHB (10) 원발성담즙성 간경화 (28)	F≥2	7.20 Kpa	-	0.63	0.76	0.83	0.51	2.63	0.48	0.67
Friedrich-Rust (2010)	FibroTest	CHC (36), CHB (10) 원발성담즙성 간경화 (28)	F≥2	0.32	-	0.57	0.60	0.73	0.41	1.42	0.71	0.58

CHB, Chronic hepatitis B; CHC, Chronic hepatitis C; CLD, Chronic liver disease; HCV, hepatitis C virus; HIV, Human immunodeficiency virus; Inf, infinity; LT, liver transplantation; LR, likelihood ratio; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NPV, negative predictive value; NR, not reported; PPV, positive predictive value; Sen, sensitivity; Spe, specificity
*문헌 제시결과,

평가결과

표 3.3 혈청 간염유화 검사와 비교검사법의 진단정확도 결과 (F≥3, F=4)

1저자 (출판년도)	검사법	대상자			진단정확성							
		진단명 (명)	Stage	cut-off	AUROC (95% CI)	Sen	Spe	PPV	NPV	LR+	LR-	검사정확도
Stage F≥3												
Inadomi (2020)	ELF	NAFLD (200)	F≥3	10.38	0.812* (0.752-0.872)	0.69	0.81	0.68	0.82	3.69	0.37	0.77
Inadomi (2020)	FibroScan	NAFLD (200)	F≥3	NR	0.839* (0.786-0.892)	-	-	-	-	-	-	-
Inadomi (2020)	FIB-4	NAFLD (200)	F≥3	NR	0.784* (0.723-0.845)	-	-	-	-	-	-	-
Abdel-hameed (2020)	ELF	HIV/HCV (147) HCV (98)	F≥3	9.63	-	0.89	0.96	0.89	0.96	22.8	0.11	0.94
Staufer (2019)	ELF	NAFLD (186)	F≥3	9.8	-	0.71	0.89	0.71	0.89	6.9	0.31	0.84
Staufer (2019)	FibroScan	NAFLD (186)	F≥3	11 Kpa	-	0.91	0.72	0.54	0.96	3.40	0.11	0.77
Staufer (2019)	FIB-4	NAFLD (186)	F≥3	2.67	-	0.48	0.96	0.82	0.84	13.4	0.5	0.83
Mauro (2018)*	ELF	간 이식받은 SVR 성공 C형 간염재발환자(112)	F≥3	10.25	0.764* (0.667-0.860)	0.73	0.69	0.59	0.81	2.40	0.37	-
Mauro (2018)*	FibroScan	간 이식받은 SVR 성공 C형 간염재발환자(112)	F≥3	10.6 Kpa	0.902* (0.842-0.963)	0.82	0.88	0.80	0.89	7.07	0.20	-
허자윤 (2018)	ELF	CHB (222)	F≥3	Sn+Sp max 9.8	-	0.53	0.71	0.76	0.46	1.87	0.65	0.59
허자윤 (2018)	FibroScan	CHB (222)	F≥3	Sn+Sp max 9	-	0.80	0.81	0.88	0.70	4.3	0.24	0.80
Fujita (2018)	ELF	HCV (122)	F≥3	9.97 (75%)	-	0.65	0.87	0.61	0.89	5.07	0.39	0.81
Fujita (2018)	APRI	HCV (122)	F≥3	1.13 (m) (75%)	-	0.62	0.87	0.60	0.88	4.8	0.4	0.81
Fujita (2018)	FIB-4	HCV (122)	F≥3	1.76 (m) (75%)	-	0.65	0.89	0.65	0.89	6.09	0.38	0.83
Stuafer (2017)	ELF	CLD(392): NALD (171)	F≥3	9.9	0.858	-	-	-	-	-	-	-
Stuafer (2017)	FibroScan	CLD(392): NALD (171)	F≥3	11.1 kpa	0.89	-	-	-	-	-	-	-

1저자 (출판년도)	검사법	대상자			진단정확성							
		진단명 (명)	Stage	cut-off	AUROC (95% CI)	Sen	Spe	PPV	NPV	LR+	LR-	검사정확도
Stage F≥3												
Raggzzo (2017)	ELF	HCV (107)	F≥3	9.47	0.82	0.83	0.70	0.37	0.95	2.75	0.25	-
Raggzzo (2017)	FibroScan	HCV (107)	F≥3	7.1 Kpa	0.85	0.80	0.79	0.54	0.93	3.86	0.25	-
Raggzzo (2017)	APRI	HCV (107)	F≥3	0.67	0.71	0.60	0.77	0.44	0.86	2.56	0.52	-
Raggzzo (2017)	FIB-4	HCV (107)	F≥3	1.22	0.77	0.84	0.60	0.40	0.92	2.13	0.26	-
Agrawal (2017)	ELF	CLD (115)	F≥3	9.29	-	0.58	0.69	0.44	0.80	1.90	0.59	0.66
Agrawal (2017)	FibroScan	CLD (115)	F≥3	7.95 Kpa	-	0.73	0.79	0.59	0.87	3.5	0.33	0.77
Fernandes (2015)	ELF	CHC (120)	F≥3	NR	-	0.73	0.90	0.58	0.94	7.44	0.29	0.87
Wong (2014)	ELF	CHB (238)	F≥3	max Sn+Sp	-	0.62	0.65	0.54	0.72	1.81	0.57	0.64
Wong (2014)	FibroScan	CHB (238)	F≥3	max Sn+Sp	-	0.64	0.83	0.72	0.77	3.99	0.42	0.76
Trembling (2014)	ELF	CHB (182)	F≥3	10.41	-	0.44	0.94	0.83	0.74	8.5	0.58	0.76
Trembling (2014)	FibroScan	CHB (182)	F≥3	9.35 Kpa	-	0.79	0.86	0.77	0.87	6.06	0.24	0.84
Wahl (2012)	ELF	CLD (102)	F≥3 [§]	9.39	-	1.0	0.76	0.34	1.0	4.3	0	0.79
Wahl (2012)	FibroScan	CLD (102)	F≥3 [§]	17.45 kpa	-	0.90	1	1	0.98	-	0.09	0.99
김범경 (2012)	ELF	CHB (170)	F≥3	9.4	0.860* (0.805-0.915)	0.83	0.77	0.78	0.82	3.7	0.21	0.80
김범경 (2012)	FibroScan	CHB (170)	F≥3	10.10 Kpa	0.956* (0.929-0.983)	0.90	0.96	0.96	0.91	25.6	0.09	0.93
김범경 (2012)	FibroTest*	CHB (170)	F≥3	0.51	0.921 (0.877-0.964)	0.85	0.97	0.97	0.87	-	-	-
Guechot (2012)	ELF	CHC (512)	F≥3	NR	0.82* (0.74-0.82)	0.90	0.63	0.51	0.93	2.44	0.15	0.71
Martinez (2011)	ELF	CHC (340)	F≥3	NR	0.83* (0.79-0.87)	-	-	-	-	-	-	-
Martinez (2011)	APRI	CHC (340)	F≥3	NR	0.86* (0.82-0.90)	-	-	-	-	-	-	-
Martinez (2011)	FIB-4	CHC (340)	F≥3	<1.45	0.87* (0.83-0.91)	0.92	0.64	0.74	0.90	2.6	0.12	-

평가결과

1저자 (출판년도)	검사법	대상자			진단정확성							
		진단명 (명)	Stage	cut-off	AUROC (95% CI)	Sen	Spe	PPV	NPV	LR+	LR-	검사정확도
Stage F≥3												
Cobbold (2010)	ELF	CHC (67)	F>3 [§]	9.4	-	0.92	0.79	0.54	0.97	4.47	0.09	0.82
Cobbold (2010)	FibroScan	CHC (67)	F>3 [§]	NR	-	0.78	0.86	0.61	0.93	5.94	0.24	-
Cobbold (2010)	APRI	CHC (67)	F>3 [§]	NR	-	0.85	0.77	0.50	0.95	3.78	0.18	-
Friedrich-Rust (2010)	ELF	CHC (36), CHB(10) 원발성담즙성 간경화 (28)	F≥3	10.22	-	0.74	0.69	0.63	0.78	2.45	0.36	0.71
Friedrich-Rust (2010)	FibroScan	CHC (36), CHB(10) 원발성담즙성 간경화 (28)	F≥3	12.50 kpa	-	0.51	0.86	0.72	0.71	3.69	0.56	0.71
Friedrich-Rust (2010)		CHC (36), CHB(10) 원발성담즙성 간경화 (28)	F≥3	0.59	-	0.38	0.88	0.70	0.66	3.32	0.69	0.67
Stage F=4												
Abdel-hameed (2020)	ELF	HIV/HCV (147) HCV (98)	F=4	10.45	-	0.63	0.99	0.90	0.95	68.0	0.37	0.94
허자윤 (2018)	ELF	CHB (222)	F=4	Sn+Sp max 9.5	-	0.66	0.57	0.63	0.60	1.56	0.58	0.62
허자윤 (2018)	FibroScan	CHB (222)	F=4	Sn+Sp max 10	-	0.75	0.74	0.76	0.72	2.90	0.33	0.74
Stuafer (2017)	ELF	CLD (392)	F=4	9.8	0.909*	-	-	-	-	-	-	-
Stuafer (2017)	FibroScan	CLD (392)	F=4	16.6 Kpa	0.97*	-	-	-	-	-	-	-
Ragazzo (2017)	ELF	HCV (107)	F=4	11	0.94	0.20	1.0	1.0	0.94	inf	0.8	-
Ragazzo (2017)	FibroScan	HCV (107)	F=4	27	0.99	1.0	0.99	0.67	1.0	105	0	-
Ragazzo (2017)	APRI	HCV (107)	F=4	4.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1-	0	-
Ragazzo (2017)	FIB-4	HCV (107)	F=4	6.51	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	inf	0	-
Fernandes (2017)	ELF	HCV (117)	F=4	≥10.31	-	0.87	0.73	0.19	0.98	3.28	0.17	0.74
Fernandes (2017)	FibroScan	HCV (117)	F=4	NR	-	1.0	0.79	0.26	1.0	4.9	0	0.81
Fernandes (2017)	APRI	HCV (117)	F=4	≥2.0	-	0.50	0.87	0.22	0.95	3.89	0.57	0.84

1저자 (출판년도)	검사법	대상자			진단정확성							
		진단명 (명)	Stage	cut-off	AUROC (95% CI)	Sen	Spe	PPV	NPV	LR+	LR-	검사정확도
Stage F=4												
Agrawal (2017)	ELF	만성간질환환자 (115)	F=4	10.12	-	1.0	0.84	0.42	1.0	6.43	0	0.86
Agrawal (2017)	FibroScan	만성간질환환자 (115)	F=4	18.3 Kpa	-	1.0	0.97	0.80	1.0	34.3	0	0.97
Fernandes (2015)	ELF	CHC (120)	F=4	NR	-	0.87	0.77	0.21	0.98	3.92	0.16	0.78
Schmid (2015)	ELF	HIV/HCV (105)	F=4	≥11.3	-	0.28	0.98	0.80	0.89	25.1	0.72	0.89
Schmid (2015)	FibroScan	HIV/HCV (105)	F=4	≥12.5	-	0.85	0.92	0.66	0.97	12.14	0.15	0.91
Schmid (2015)	APRI	HIV/HCV (105)	F=4	≥1.1 (sen+spe=max)	-	0.92	0.82	0.44	0.98	5.22	0.08	0.83
Schmid (2015)	FIB-4	HIV/HCV (105)	F=4	≥1.94 (sen+spe=max)	-	1.0	0.74	0.37	1.0	3.86	0	0.77
Schmid (2015)	FibroTest	HIV/HCV (105)	F=4	≥0.77 (sen+spe=max)	-	0.85	0.75	0.36	0.97	3.55	0.18	0.77
Wong (2014)	ELF	CHB (238)	F=4	max Sn+Sp	-	0.78	0.47	0.31	0.87	1.48	0.45	0.54
Wong (2014)	FibroScan	CHB (238)	F=4	NR	-	0.62	0.92	0.72	0.88	8.75	0.40	0.85
Trembling (2014)	ELF	CHB (182)	F=4	10.68	-	0.44	0.95	0.69	0.87	9.26	0.58	0.85
Trembling (2014)	FibroScan	CHB (182)	F=4	11.85 Kpa	-	0.83	0.89	0.66	0.95	8.1	0.18	0.88
김범경 (2012)	ELF	CHB (170)	F=4	10.1	0.862* (0.809-0.915)	0.70	0.78	0.55	0.87	3.32	0.37	0.76
김범경 (2012)	FibroScan	CHB (170)	F=4	14.0 Kpa	0.963* (0.937-0.989)	0.87	0.88	0.74	0.94	7.85	0.14	0.88
김범경 (2012)	FibroTest*	CHB (170)	F=4	0.67	0.881 (0.828-0.935)	0.78	0.78	0.68	0.91	-	-	-
Guechot (2012)	ELF	CHC (512)	F=4	NR	0.85* (0.81-0.90)	0.16	0.89	0.82	0.25	1.51	0.93	0.33

평가결과

1저자 (출판년도)	검사법	대상자			진단정확성							
		진단명 (명)	Stage	cut-off	AUROC (95% CI)	Sen	Spe	PPV	NPV	LR+	LR-	검사정확도
Stage F=4												
Crespo (2012)-LT	ELF	CLD(146)- LT (87)	F=4	NR	-	0.77	0.71	0.24	0.96	2.75	0.30	0.72
Crespo (2012)-LT	FibroScan	CLD(146)- LT (87)	F=4	NR	-	0.88	0.88	0.47	0.98	7.7	0.12	0.88
Crespo (2012)-no LT	ELF	CLD(146)-no LT (59)	F=4	NR	-	0.86	0.88	0.72	0.95	7.6	0.15	0.88
Crespo (2012)-no LT	FibroScan	CLD(146)- no LT (59)	F=4	NR	-	0.93	0.79	0.60	0.97	4.56	0.08	0.83
Martinz (2011)	ELF	CHC (340)	F=4	≤1.73	0.82* (0.78-0.87)	0.52	0.90	0.75	0.76	5.3	0.52	0.76
Martinz (2011)	APRI	CHC (340)	F=4	≤1	0.86* (0.82-0.90)	0.82	0.74	0.64	0.88	3.2	0.2	-
Martinz (2011)	FIB-4	CHC (340)	F=4	NR	0.89* (0.85-0.92)	-	-	-	-	-	-	-
Friedrich-Rust (2010)	ELF	CHC (36), CHB (10) 원발성 담즙성 간경화(28)	F=4	10.31	-	0.90	0.61	0.29	0.97	2.38	0.14	0.66
Friedrich-Rust (2010)	FibroScan	CHC (36), CHB (10) 원발성 담즙성 간경화(28)	F=4	17.6 Kpa	-	0.81	0.90	0.60	0.96	8.5	0.20	0.89
Friedrich-Rust (2010)	FibroTest	CHC (36), CHB (10) 원발성 담즙성 간경화(28)	F=4	0.73	-	0.63	0.90	0.53	0.93	6.68	0.40	0.86

CHB, Chronic hepatitis B; CHC, Chronic hepatitis C; CLD, Chronic liver disease; HCV, hepatitis C virus; HIV, Human immunodeficiency virus; Inf, infinity; LT, liver transplantation; LR, likelihood ratio; NADL, nonalcoholic liver disease; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NPV, negative predictive value; NR, not reported; PPV, positive predictive value; Sen, sensitivity; Spe, specificity; TS, training set

* 문헌 제시결과

§ ISHAK 기준 평가결과 → METAVIR 기준 변환반영

표 3.4 혈청 간섬유화 검사와 비교검사법의 진단정확도 결과 (F: NR & any fibrosis)

1저자 (출판년도)	검사법	대상자			진단정확성							
		진단명 (명)	Stage	cut-off	AUROC (95% CI)	Sen	Spe	PPV	NPV	LR+	LR-	검사정확도
Stage NR, Any Fibrosis												
Polyzos (2019)	ELF	NAFLD (31), SS(15), NASH(16), Control(10)	NR	9	-	0.87	0.80	0.93	0.66	4.35	0.16	0.85
Polyzos (2019)	APRI	NAFLD (31), SS(15), NASH(16), Control(10)	NR	0.5	-	0.87	0.70	0.90	0.63	2.90	0.18	0.82
Gullaume (2019)	ELF	NAFLD (417)	NR	≥ 10.0	-	0.47	0.89	0.75	0.71	4.54	0.5	0.72
Thiele (2018)*	ELF	ALD (289)	NR	≥ 10.5	-	0.78	0.90	0.71	0.93	8.3	0.23	0.87
Thiele (2018)*	FibroScan (ITD)	ALD (289)	NR	≥ 15	-	0.85	0.93	0.79	0.95	13.3	0.15	0.91
Thiele (2018)*	APRI	ALD (289)	NR	≥ 1.0	-	0.37	0.89	0.52	0.82	3.67	0.69	0.77
Thiele (2018)*	Fibro-Test	ALD (289)	NR	≥ 0.58	-	0.66	0.86	0.60	0.89	5.12	0.38	0.82
Thiele (2018)*	FIB-4	ALD (289)	NR	≥ 3.25	-	0.57	0.90	0.64	0.87	6.08	0.46	0.82
Puigvehi (2016)	ELF	HCV (191)	NR	≥9.8	0.868*	0.68	0.80	0.84	0.62	3.48	0.39	0.73
Puigvehi (2016)	APRI	HCV (191)	NR	≥0.5	0.845*	0.88	0.52	0.73	0.75	1.87	0.21	0.74
Puigvehi (2016)	FIB-4	HCV (191)	NR	≥1.45	0.858*	0.75	0.82	0.87	0.69	4.42	0.29	0.78
Peterson (2014)	ELF	CHC (191)	NR	≥9.88	0.880* (0.797-0.937)	0.52	0.97	0.96	0.64	23.2	0.48	0.73
Peterson (2014)	APRI	CHC (191)	NR	≥1.20	0.856* (0.769-0.919)	0.52	0.93	0.89	0.63	7.8	0.51	0.71

CHB, Chronic hepatitis B; CHC, Chronic hepatitis C; CLD, Chronic liver disease; HCV, hepatitis C virus; HIV, Human immunodeficiency virus; Inf, infinity; LT, liver transplantation; LR, likelihood ratio; NADL, nonalcoholic liver disease; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NPV, negative predictive value; NR, not reported; PPV, positive predictive value; Sen, sensitivity; Spe, specificity

* 문헌 제시결과

표 3.5 단일군 연구의 혈청 간염유화 검사 진단정확도 (F≥2, F≥3 F=4, Stage NR & any fibrosis)

1저자 (출판년도)	검사법	대상자			진단정확도							
		진단명 (명)	Stage	Cut-off	AUROC (95% CI)	Sen	Spe	PPV	NPV	LR+	LR-	검사정확도
Stage F≥2												
Alkhoury (2011)	ELF	NAFLD (111)	F≥2	NR	0.968 (0.937-0.998)	-	-	-	-	-	-	-
Nobli (2009)	ELF	NAFLD (112)	F≥2	10.18	-	0.94	0.92	0.69	0.98	12.77	0.06	0.92
Stage F≥3												
Miele (2017)	ELF	NAFLD (82)	F≥3	NR	0.948* (0.88-1)	0.86	0.92	0.72	0.96	11.61	0.14	0.91
Fagan (2015)	ELF	간 조직검사 받은 환자 (329)	F≥3	≥9.8	-	0.74	0.92	0.75	0.92	9.8	0.27	0.88
Alkhoury (2011)	ELF	NAFLD (111)	F≥3	NR	0.962 (0.925-0.998)	-	-	-	-	-	-	-
Parkes (2011)	ELF	CHB (347)	F≥3	10.22	0.85* (0.81-0.89)	0.70	0.85	0.61	0.89	4.6	0.35	0.81
Nobli (2009)	ELF	NAFLD (112)	F≥3	10.51	-	1.0	0.98	0.80	1.0	52	0	0.98
Guha (2008)	ELF	NAFLD (192)	F≥3	0.356(t)	-	0.79	0.89	0.70	0.93	7.8	0.22	0.87
Stage NR & any fibrosis												
Lopez (2017)	ELF	NAFLD (57)	NR	8.72	0.742* (0.607-0.847)	0.71	0.74	0.73	0.72	2.75	0.38	-
Alkhoury (2011)	ELF	NAFLD (111)	Any F	8.49	0.924* (0.869-0.978)	-	-	-	-	-	-	-

CHB, chronic hepatitis B; CHC, chronic hepatitis C; CLD, chronic liver disease; F, fibrosis; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LT, liver transplantation; LR, likelihood ratio; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NPV, negative predictive value; NR, not reported; PPV, positive predictive value; Sen, sensitivity; Spe, specificity
*문헌에서 제시한 결과

2.2.2 혈청 간섭유화 검사의 진단정확도 메타분석

혈청 간섭유화 검사의 진단정확도 메타분석은 간섭유화의 진행 정도에 따라 세 단계($F \geq 2$, $F \geq 3$, $F=4$)로 구분하여 수행하였다.

2.2.2.1 혈청 간섭유화 검사의 $F \geq 2$ 진단정확도

간섭유화 평가에서 유의한 간섭유화($F \geq 2$) 진단에 대한 혈청 간섭유화 검사에 대한 진단정확도 메타분석은 최종 선택문헌 43편 중 비교검사 수행 유무에 상관없이 실제 값(2x2 table) 추출이 가능한 15편(Tsuji et al., 2020; Inadomi et al., 2020; Abdel-hameed et al., 2020; Staufer et al., 2019; Fernandes et al., 2017; Fernandes et al., 2015; Schmid et al., 2015; Wahl et al., 2012; 김범경 등, 2012; Guechot et al., 2012; Crespo et al., 2012; Martinez et al., 2011; Cobbold et al., 2010; Friedrich-Rust et al., 2010; Nobli et al., 2009)을 대상으로 하였다. Crespo et al. (2012) 연구는 간 이식 수행군(LT)과 미수행군(no LT)으로 각각 구분하여 메타분석에 포함하였다.

유의한 간섭유화($F \geq 2$) 환자를 대상으로 혈청 간섭유화 검사를 수행한 문헌 15편에 대해 이변량 랜덤모형을 이용하여 메타분석을 시행 후 ELF 검사의 통합민감도, 통합특이도를 산출하였다(그림 3.4). 유의한 간섭유화 ($F \geq 2$) 진단에 대한 혈청 간섭유화 검사의 통합민감도 0.80(95% CI: 0.75-0.84), 통합특이도 0.79(95% CI: 0.71-0.85, 통합양성우도비 3.7(95% CI: 2.8-5.1), 통합음성우도비 0.25(95% CI: 0.21-0.31), 통합진단교차비 15(95% CI: 10-21)였다.

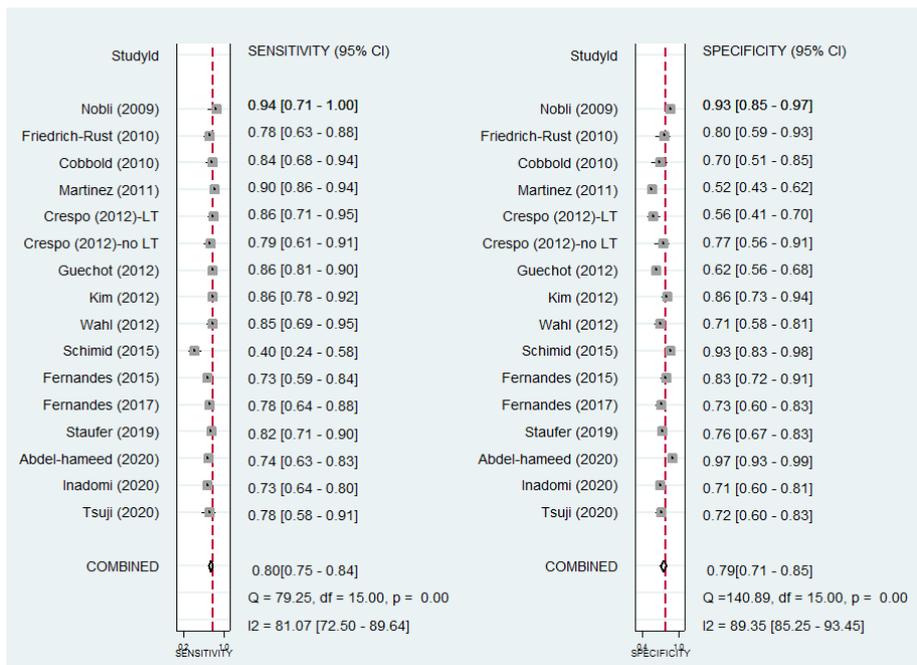


그림 3.4 혈청 간섭유화 검사의 $F \geq 2$ 진단정확도 Forest Plot

2.2.2.2 혈청 간섭유화 검사의 $F \geq 2$ 간섭유화 평가 SROC(Summary Receiver Operator Characteristic)

‘유의한 간섭유화($F \geq 2$)’ 진단 시 혈청 간섭유화 검사의 민감도와 특이도를 바탕으로 한 SROC 곡선에서 AUC는 0.86 (95% CI: 0.83-0.89)으로 나타났다[그림 3.5].

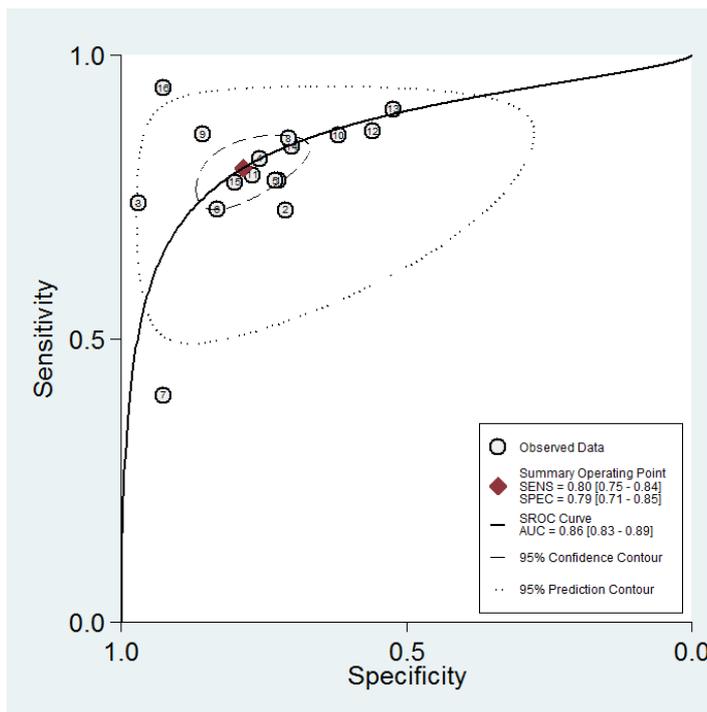


그림 3.5 혈청 간섭유화 검사의 $F \geq 2$ 간섭유화 평가 SROC 곡선

표 3.6 혈청 간섭유화 검사의 $F \geq 2$ 간섭유화 평가 진단정확도 메타분석

구분	추정 값	95% CI
통합 민감도	0.80	0.75-0.84
통합 특이도	0.79	0.71-0.85
통합 양성우도비	3.7	2.8-5.1
통합 음성우도비	0.25	0.21-0.31
통합 진단교차비	15	10-21

2.2.2.3 혈청 간섭유화 검사의 F≥3 진단정확도

‘심각한 또는 진행된 섬유화’를 의미하는 F≥3 이상의 간섭유화 진단에 대한 ELF 검사의 진단정확도 메타분석은 최종 선택문헌 43편 중, 비교검사 수행 유무에 상관없이 실제 값 추출(2x2 table)이 가능한 12편(Inadomi et al., 2020; Abdel-Hameed et al., 2020; Staufer et al., 2019; 허자윤 등, 2018; Fujita et al., 2018; Agrwal et al., 2017; Fernandes et al., 2015; Trembling et al., 2014; Wahl et al., 2012; 김범경 등., 2012; Guechot et al., 2012)을 대상으로 하였다.

심각한 또는 진행된 섬유화(F≥3) 진단에 대한 혈청 간섭유화 검사의 진단정확도를 보고한 문헌에 대해 이변량 랜덤모형을 이용하여 메타분석을 시행 후 혈청 간섭유화 검사의 통합민감도, 통합특이도를 산출하였다(그림 3.6). 심각한 또는 진행된 섬유화(F≥3) 진단에 대한 혈청 간섭유화 검사의 통합민감도 0.75(95% CI: 0.67-0.81), 통합특이도 0.86(95% CI: 0.81-0.90), 통합양성우도비 5.3(95% CI: 3.8-7.5), 통합음성우도비 0.29(95% CI: 0.22-0.39), 통합진단교차비 18(95% CI: 10-31)이었다.

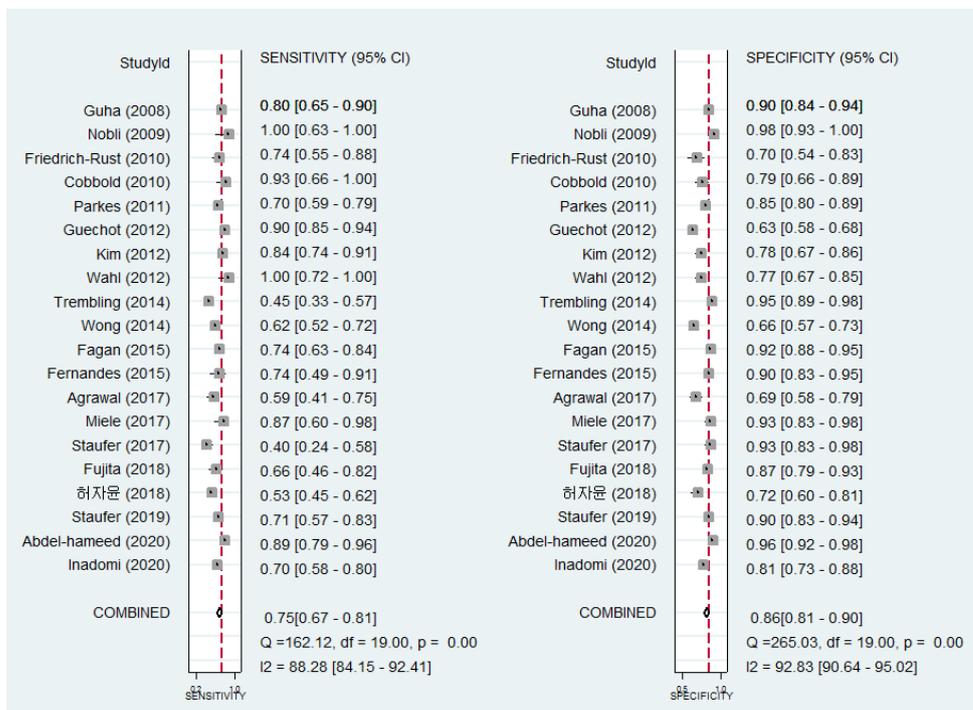


그림 3.6 혈청 간섭유화 검사의 F≥3 진단정확도 Forest Plot

2.2.2.4 혈청 간섭유화 검사의 F≥3 간섭유화 평가 SROC

‘심각한 또는 진행된 섬유화’ (F≥3) 평가 시 혈청 간섭유화 검사의 민감도와 특이도를 바탕으로 한 SROC 곡선에서 AUC는 0.88(95% CI: 0.84 - 0.90)로 나타났다(그림 3.7).

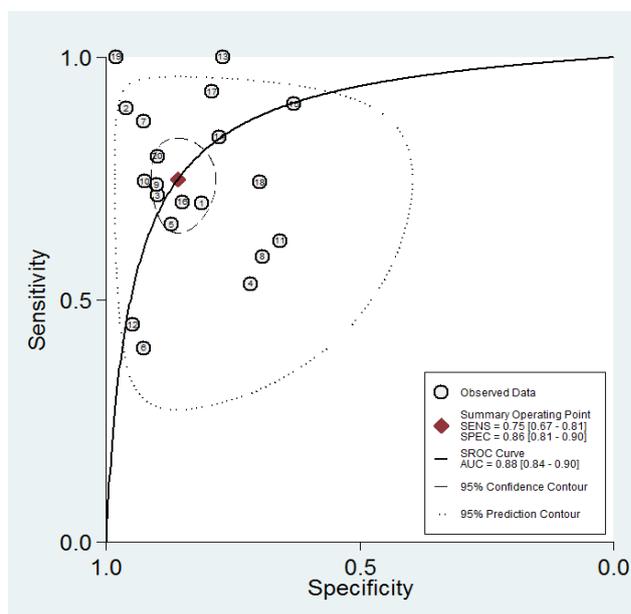


그림 3.7 혈청 간섭유화 검사의 F≥3 간섭유화 평가 SROC 곡선

표 3.7 혈청 간섭유화 검사의 F≥3 간섭유화 평가 진단정확도 메타분석

구분	추정 값	95% CI
통합 민감도	0.75	0.67-0.81
통합 특이도	0.86	0.81-0.90
통합 양성우도비	5.3	3.8-7.5
통합 음성우도비	0.29	0.22-0.39
통합 진단교차비	18	10-31

2.2.2.5 혈청 간섭유화 검사의 F=4 진단정확도

‘간경화’를 의미하는 F=4에 대한 혈청 간섭유화 검사의 간섭유화 평가에 대한 진단정확도 메타분석은 최종 선택문헌 43편 중, 비교검사 수행 유무에 상관없이 실제 값(2x2 table) 추출이 가능한 13편(Abdel-hameed et al., 2020; 허자운 등, 2018; Fernandes et al., 2017; Agrawal et al., 2017; Fernandes et al., 2015; Schmid et al., 2015; Wong et al., 2014; Trembling et al., 2014; 김범경 등, 2012, Guechot et al., 2012; Crespo et al., 2012; Martinez et al., 2011; 2010; Friedrich-Rust et al., 2010)을 대상으로 하였다.

간경화(F=4) 진단에 대한 혈청 간섭유화 검사를 수행한 문헌을 대상으로 이변량 랜덤모형을 이용한 메타분석 수행 결과 통합민감도 0.69(95% CI: 0.52-0.82), 통합특이도 0.85(95% CI: 0.74-0.92), 통합양성우도비 4.6(95% CI: 2.8-7.8), 통합음성우도비 0.37(95% CI: 0.24-0.57), 통합 진단교차비 13(95% CI: 6-26)이었다.

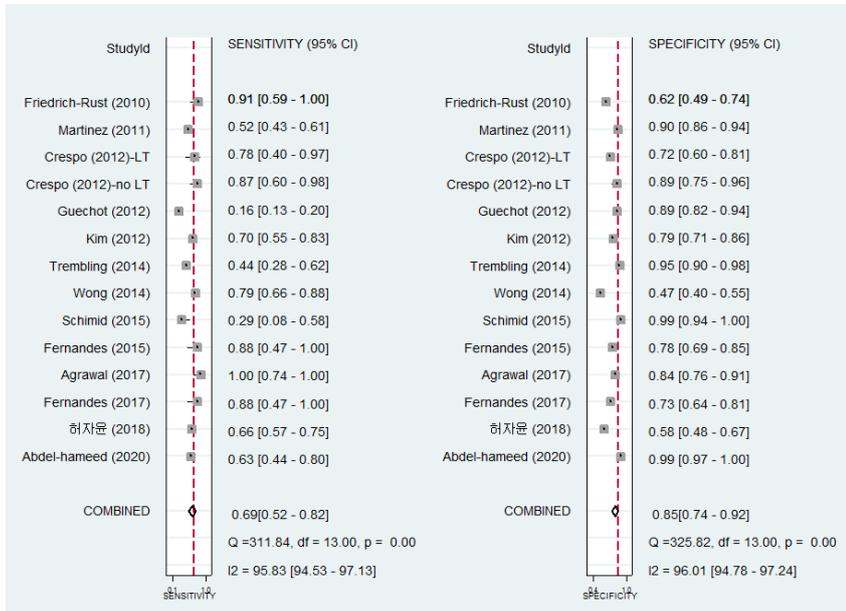


그림 3.8 혈청 간염유화 검사의 F=4 진단정확도 Forest Plot

2.2.2.6 혈청 간염유화 검사의 F=4 간염유화 평가 SROC

간경화(F=4) 진단 시 혈청 간염유화 검사의 민감도와 특이도를 바탕으로 한 SROC 곡선에서 AUC는 0.85(95% CI: 0.81-0.88)로 나타났다[그림 3.9].

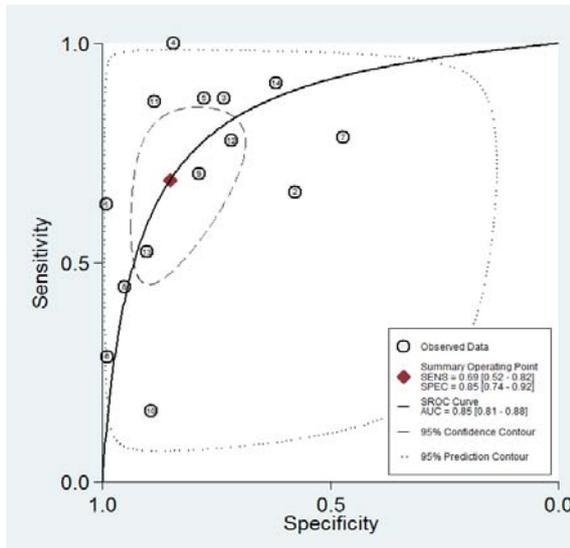


그림 3.9 혈청 간염유화 검사의 F=4 간염유화 평가 SROC 곡선

표 3.8 혈청 간섬유화 검사의 F=4 진단정확도 메타분석

구분	추정 값	95% CI
통합 민감도	0.69	0.52-0.82
통합 특이도	0.85	0.74-0.92
통합 양성우도비	4.6	2.8-7.8
통합 음성우도비	0.37	0.24-0.57
통합 진단교차비	13	6-26

2.2.3 FibroScan 검사의 진단정확도 메타분석

FibroScan 검사의 진단정확도 메타분석은 간 섬유화의 진행 정도에 따라 세 단계($F \geq 2$, $F \geq 3$, $F=4$)로 구분하여 수행하였다.

2.2.3.1 FibroScan 검사의 $F \geq 2$ 진단정확도

‘유의한 간섬유화’를 의미하는 $F \geq 2$ 에 대한 FibroScan 검사의 간섬유화 평가에 대한 진단정확도 메타분석은 17편 가운데 실제 값(2x2 table) 추출이 가능한 8편(Inadomi et al., 2020; Staufer et al., 2019; Staufer et al., 2017; Ragazzo et al., 2017; Fernandes et al., 2017; Schmid et al., 2015; Wahl et al., 2012; 김범경 등, 2012; Cespo et al., 2012; Cobbold et al., 2010; Friedrich-Rust et al., 2010)을 대상으로 하였다. 유의한 간섬유화 ($F \geq 2$) 진단 시 FibroScan 검사를 수행한 문헌을 대상으로 이변량 랜덤모델을 이용한 메타분석 수행결과 통합민감도, 통합 특이도를 산출하였다(그림 3.10). 유의한 간 섬유화 ($F \geq 2$) 진단에 대한 FibroScan 검사의 통합민감도 0.81(95% CI: 0.76-0.85), 통합특이도 0.77(95% CI: 0.69-0.84), 통합양성우도비 3.6(95% CI: 2.6-4.9), 통합음성우도비 0.24(95% CI: 0.19-0.31), 통합진단교차비는 15(95% CI: 10-22)였다.

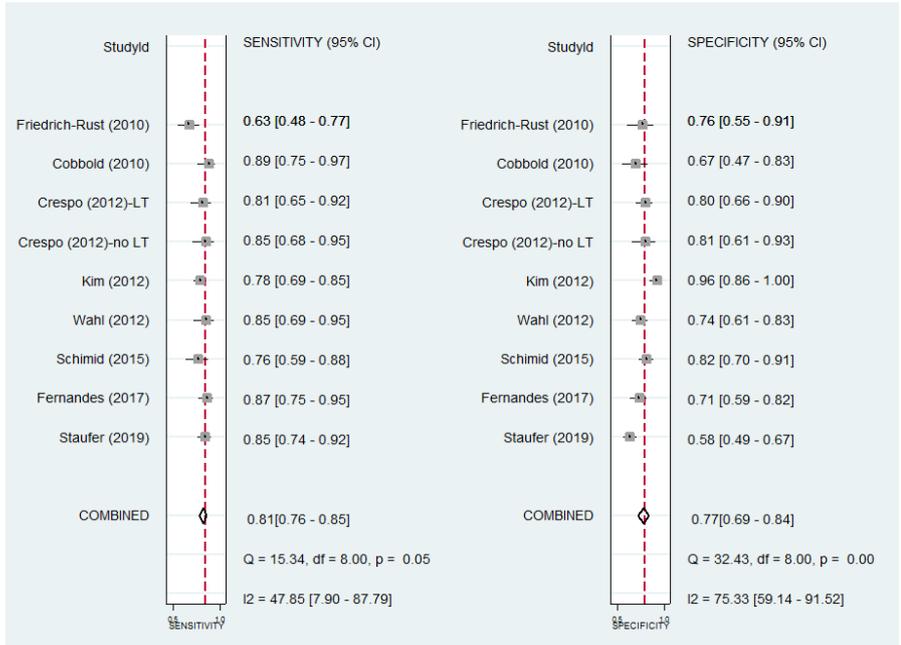


그림 3.10 FibroScan 검사의 F≥2 진단정확도 Forest Plot

2.2.3.2 FibroScan 검사의 F≥2 간섬유화 평가 SROC

F≥2 환자를 대상으로 수행한 FibroScan 검사의 간섬유화 평가 민감도와 특이도를 바탕으로 한 SROC 곡선에서 AUC는 0.86(95% CI: 0.83-0.89)으로 나타났다(그림 3.11).

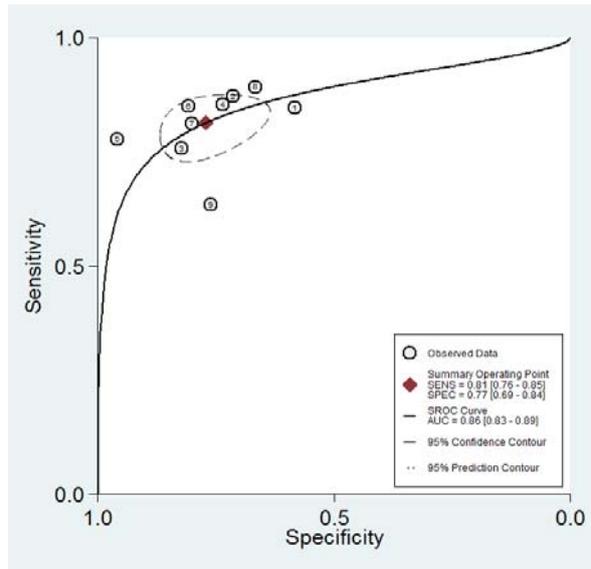


그림 3.11 FibroScan 검사의 F≥2 간섬유화 평가 SROC 곡선

표 3.9 FibroScan 검사의 F≥2 진단정확도 메타분석

구분	추정 값	95% CI
통합 민감도	0.81	0.76-0.85
통합 특이도	0.77	0.69-0.84
통합 양성우도비	3.6	2.6-4.9
통합 음성우도비	0.24	0.19-0.31
통합 진단교차비	15	10-22

2.2.3.3 FibroScan 검사의 F≥3 진단정확도

‘진행된 간섬유화’를 의미하는 F≥3에 대한 FibroScan 검사의 간섬유화 평가에 대한 진단정확도 메타분석은 13편 가운데 실제 값(2x2 table) 추출이 가능한 9편(Staufer et al., 2019; 허자윤 등, 2018; Agrawal et al., 2017; Wong et al., 2014; Trembling et al., 2014; Wahl et al., 2012; 김범경 등, 2012; Cobbold et al., 2010; Friedrich-Rust et al., 2010)을 대상으로 하였다. 진행된 간섬유화(F≥3) 진단에 대한 FibroScan 검사를 수행한 문헌을 대상으로 이변량 랜덤모델을 이용한 메타분석 수행결과 통합민감도, 통합특이도를 산출하였다(그림 3.12). 진행된 간섬유화(F≥3) 진단에 대한 FibroScan 검사의 통합민감도 0.80(95% CI: 0.70-0.87), 통합특이도 0.88(95% CI: 0.80-0.94), 통합양성우도비 6.9(95% CI: 3.7-13.0), 통합음성우도비 0.23(95% CI: 0.14-0.36), 통합진단교차비 31(95% CI: 11-82)이었다.

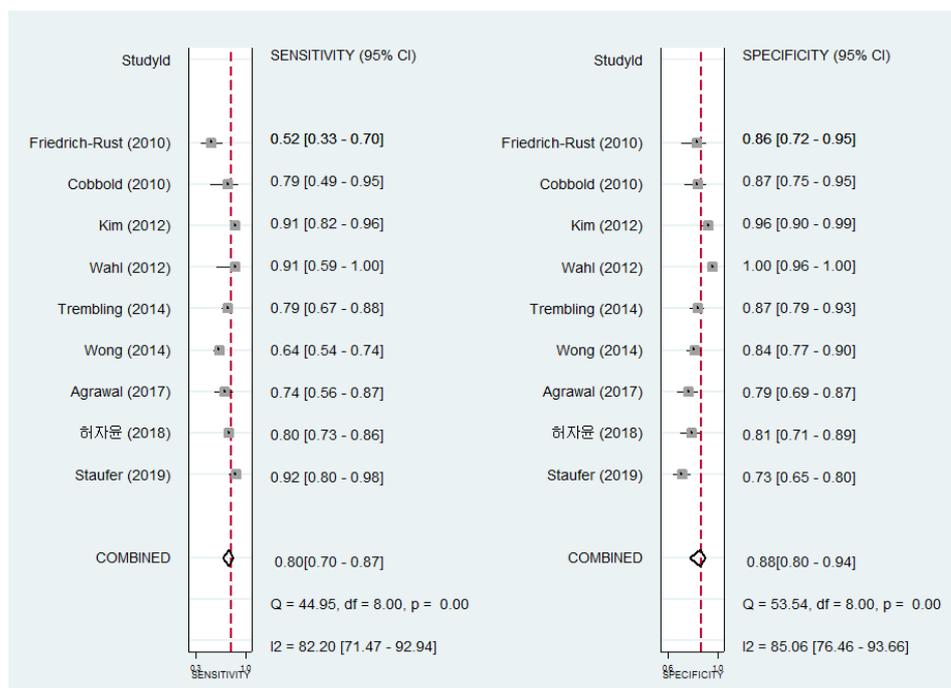


그림 3.12 FibroScan 검사의 F≥3 진단정확도 Forest Plot

2.2.3.4 FibroScan 검사의 F≥3 간섬유화 평가 SROC

진행된 섬유화(F≥3) 환자를 대상으로 수행한 FibroScan 검사의 간섬유화 평가 민감도와 특이도를 바탕으로 한 SROC 곡선에서 AUC는 0.91(95% CI:0.88-0.93)로 나타났다(그림 3.13).

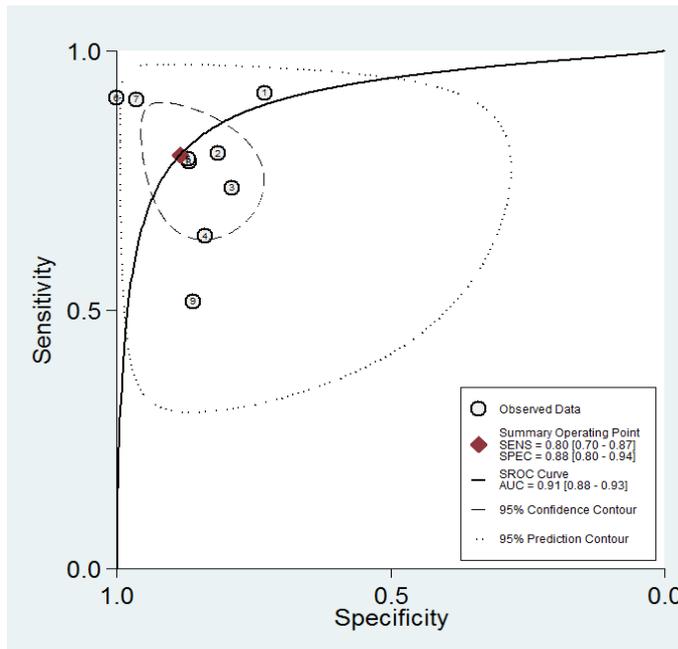


그림 3.13 FibroScan 검사의 F≥3 간섬유화 평가 SROC 곡선

표 3.10 FibroScan 검사의 F≥3 진단정확도 메타분석

구분	추정 값	95% CI
통합 민감도	0.80	0.70-0.87
통합 특이도	0.88	0.80-0.94
통합 양성우도비	6.9	3.7-13.0
통합 음성우도비	0.23	0.14-0.36
통합 진단교차비	31	11-82

2.2.3.5 FibroScan 검사의 F=4 진단정확도

‘간경화’를 의미하는 F=4에 대한 FibroScan 검사의 간섬유화 평가에 대한 진단정확도 메타분석은 11편 중, 실제 값(2x2 table) 추출이 가능한 9편(허자운 등, 2018; Fernandes et al., 2017; Agrawal et al., 2017; Schmid et al., 2015; Wong et al., 2014; Trembling et al., 2014; 김범경 등, 2012; Cespo et al., 2012; Friedrich-Rust et al., 2010)을 대상으로 하였다.

간경화(F=4) 진단에 대한 FibroScan 검사를 수행한 문헌을 대상으로 이변량 랜덤모델을 이용한 메타분석 수행 결과 통합민감도 및 통합 특이도를 산출하였다(그림 3.14). 간경화(F=4) 진단에 대한 FibroScan 검사의 통합민감도 0.84(95% CI: 0.75-0.91), 통합특이도 0.89(95% CI: 0.84-0.92), 통합양성우도비 7.5(95% CI: 5.2-11.0), 통합음성우도비 0.18(95% CI: 0.11-0.30), 통합진단교차비 43(95% CI: 20-90)이었다.

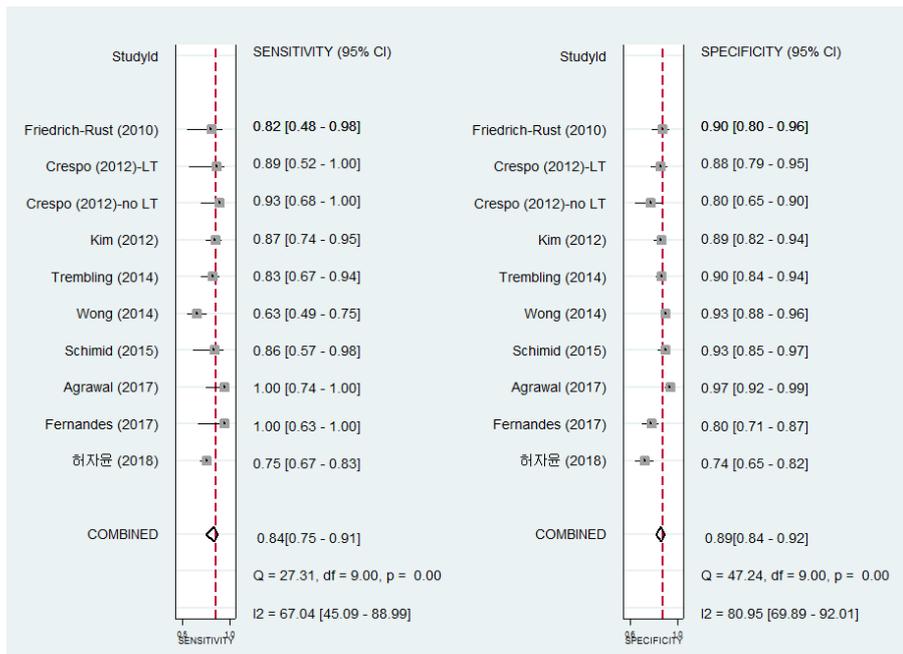


그림 3.14 FibroScan 검사의 F=4 진단정확도 Forest Plot

2.2.3.6 FibroScan 검사의 F=4 간섬유화 평가 SROC

F=4 환자를 대상으로 수행한 FibroScan 검사의 간섬유화 평가 민감도와 특이도를 바탕으로 한 SROC 곡선에서 AUC는 0.93(95% CI:0.91-0.95)으로 나타났다(그림 3.15).

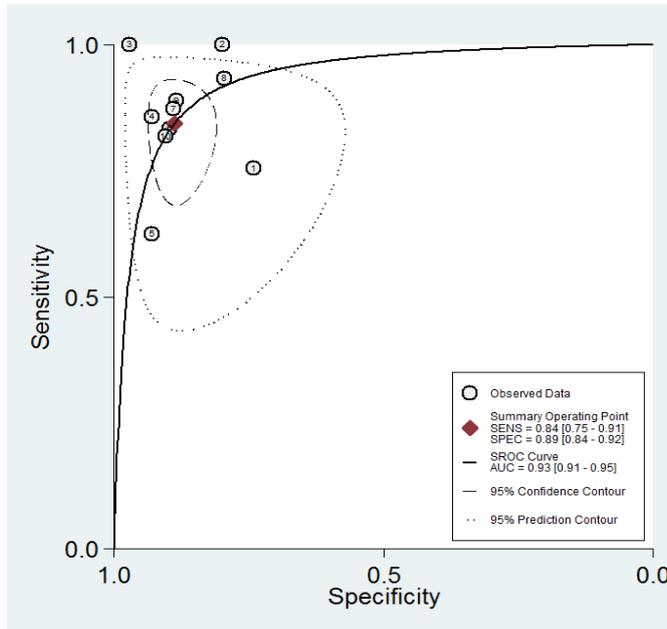


그림 3.15 FibroScan 검사의 F=4 간섬유화 평가 SROC 곡선

표 3.11 FibroScan 검사의 F=4 진단정확도 메타분석

구분	추정 값	95% CI
통합 민감도	0.84	0.75-0.91
통합 특이도	0.89	0.84-0.92
통합 양성우도비	7.5	5.2-11.0
통합 음성우도비	0.18	0.11-0.30
통합 진단교차비	43	20-90

2.2.4 예후예측 진단정확도

간섬유화의 예후예측에 대해 보고한 문헌은 9편(허자윤 등 2018; Irvine et al., 2016; Puigvehi et al., 2016; Wong et al., 2014; 김범경 등., 2014; Trepo et al., 2011; Carrion et al., 2010; Parkes et al., 2010; Mayo et al., 2008)이었다.

허자윤 등 (2018) 연구는 만성 B형 간염 환자 222명을 대상으로 하였다. 진행된 간섬유화(F≥3) 예측을 위해 내부 임계치(internal cut-off)를 이용하여 결합된 LS-ELF(liver stiffness-enhanced liver fibrosis) 알고리즘에 따라 연구 대상자를 두 그룹으로 나누었을 때, 진행된 섬유화 확진환자(n=107) 그룹에서 그렇지 않은 그룹(n=83)에 비해 간세포암 발생률이 유의하게 더 높게 관찰되었다(p<0.001). 또한 F4 예측을 위한 내부 임계치와 F≥3, F4 예측을 위한 외부(external) 임계치를 사용했을 때도 유사한 결과가 관찰되었다(데이터 결과는 제시되지 않음).

Irvine et al. (2016) 연구는 만성 간 질환자 300명을 대상으로 혈청 간섬유화 검사 점수에서 임계치 9.8 이상을 진행된 간 섬유화(F4, advanced fibrosis, cirrhosis)로 정의하여 평가하였다. 혈청 간섬유화 검사 점수의 한 단위(unit) 증가는 간 관련 문제발생 위험 2.53배 증가와 관련이 있었다(연령 및 섬유화 단계에 따라 조정됨). 환자 모집당시, 간 조직검사 결과에서 진행된 섬유화가 없었던 혈청 간섬유화 검사 점수 9.8 이상인 환자 55%(10명/18명)에서는 진행된 섬유화로 발전한 명확한 근거를 보인 반면(평균 6년 후), 혈청 간섬유화 검사 점수가 9.8 미만인 환자의 경우는 진행된 섬유화(평균 14년)로 발전한 환자는 3.5%(8명/207명)에 불과했다. 이 피험자들에서 혈청 간섬유화 검사 점수의 한 단위(unit) 증가는 간 섬유화로 발전위험 4.34배 증가와 관련이 있었다.

Irvine et al. (2016) 연구는 환자 모집 시 혈청 간섬유화 검사 점수가 9.8 이상인 환자는 총 73명(24.3%)이었고, 간 관련 문제를 경험한 16명의 환자 중 14명은 혈청 간섬유화 검사 점수가 9.8 이상이었다. 간 관련 문제를 경험하고 혈청 간섬유화 검사 점수가 9.8 미만인 환자 2명 중 1명은 비 간경변성 간 세포암이 발생하였다. 평균적으로 혈청 간섬유화 검사 점수가 9.8 이상인 환자에서 간 관련 문제 발생까지의 시간은 10.2년이었고, 혈청 간섬유화 검사 점수가 9.8 미만인 2명의 환자는 환자모집 후 각각 2.7년과 11.2년에 간 관련 문제를 경험하였다.

Irvine et al. (2016) 연구는 환자 모집 시 간 조직검사를 통해 진행된 섬유화(advanced fibrosis)가 없는 것으로 진단받은 혈청 간섬유화 검사 점수 9.8 미만인 환자 179명(86.5%)에서 추적관찰기간(중앙값 6.1년) 동안 진행된 섬유화로 진행된 근거는 없었다. 대조적으로 혈청 간섬유화 검사 점수가 9.8 이상인 환자 18명 중, 7명(38.9%)은 추적관찰기간 동안 진행된 섬유화로 발전한 근거가 없었다. 평균적으로 혈청 간섬유화 검사 점수가 9.8 미만인 군에서는 진행된 섬유화(advanced fibrosis)로의 발전에 대한 명확한 근거가 확인될 때까지 14.2년이 걸렸고, 반면에 혈청 간섬유화 검사 점수가 9.8 이상인 환자군에서는 환자모집 6년 후 진행된 섬유화로 발전하였다. Cox-비례위험 모형은 혈청 간섬유화 검사 점수의 단위 증가에 대해 연령을 보정하면 진행된 섬유화로 발전위험이 4.34배 증가하였다($P < 0.01$).

Wong et al. (2014) 연구는 만성 B형 간염 환자 238명을 대상으로 하였다. 추적관찰기간 동안 14명(4.3%)에서 간 관련 문제가 발생하였다. 발생한 간 관련 문제와 환자 수는 간 세포암 11명(3.4%), 식도정맥류 3명(0.9%), 복수 1명(0.3%)이었다. 사망환자는 7명(2.2%) 이었고, 이 가운데 5명은 간 세포암, 1명은 간 부전, 1명은 식도정맥류 출혈로 사망했다. 혈청 간 섬유화 검사, FibroScan 검사, METAVIR 섬유화 단계에 대한 각각의 간 관련문제 예측도와 사망 예측도의 AUROC는 아래 표와 같다.

표 3.12 간 문제 및 사망 예측도 (Wong et al., 2014)

구분	간 문제 예측도 AUROC (95% CI)	사망 예측도 AUROC (95% CI)
혈청 간섬유화 검사(ELF)	0.60 (0.45-0.75)	0.58 (0.35-0.81)
FibroScan 검사	0.71 (0.59-0.84)	0.61 (0.44-0.78)
METAVIR 섬유화 단계(stage)	0.74 (0.65-0.82)	0.59 (0.49-0.69)

김범경 등 (2014) 연구는 만성 B형 간염환자 170명을 대상으로 하였다. 전체 간 관련 문제발생 예측 및 간의 보상작용 상실(hepatic decompensation) 예측의 AUROC 값은 혈청 간 섬유화 검사에서 가장 높았다. 또한 간 세포암 예측 및 간 관련 사망 예측의 AUROC 값도 혈청 간섬유화 검사에서 가장 높았다[표 3.13].

표 3.13 간 관련 문제 및 간의 보상작용 상실 예측도 (김범경 등, 2014)

구분	전체 간 관련 문제발생 예측도		간의 보상작용 상실 예측도	
	AUROC (95% CI)	P (vs ELF)	AUROC (95% CI)	P (vs ELF)
혈청 간섬유화 검사(ELF)	0.808 (0.731-0.886)	-	0.857 (0.790-0.925)	-
FibroScan 검사	0.732 (0.645-0.820)	P=0.092	0.760 (0.660-0.860)	P=0.073
조직학적 섬유화 단계	0.713 (0.623-0.803)	P=0.033	0.760 (0.675-0.844)	P=0.081

표 3.14 간 세포암 및 간 관련 사망 예측도 (김범경 등, 2014)

구분	간 세포암 예측도		간 관련 사망 예측도	
	AUROC (95% CI)	P (vs ELF)	AUROC (95% CI)	P (vs ELF)
혈청 간섬유화 검사(ELF)	0.746 (0.655-0.837)	-	0.813 (0.721-0.904)	-
FibroScan 검사	0.708 (0.608-0.808)	P=0.457	0.640 (0.500-0.791)	P=0.008
조직학적 섬유화 단계(stage)	0.686 (0.583-0.790)	P=0.239	0.669 (0.526-0.812)	P=0.027

김범경 등 (2014) 연구는 보다 쉬운 위험 계층화를 위해 혈청 간섬유화 검사 점수의 임계치 8.10과 임계치 10.40을 사용하여 연구대상자를 3개 계층으로 구분하고, 혈청 간섬유화 검사 점수 <8.10은 low군(n=38)으로, 8.10-10.39는 Intermediate 군(n=86)으로, ≥10.40은 high군 (n=46)으로 구분하였다. High군에 비해 low군(P=0.002; adjusted HR: 0.045; 95% CI:0.006-0.330)과 intermediate군(P<0.001; adjusted HR: 0.239; 95% CI: 0.122-0.469) 환자에서 간 관련 문제가 더 적게 발생하였다. 조직학적 섬유화 단계(histological fibrosis stage)를 사용한 경우에도 이와 유사한 결과가 유지되었다. F 4군과 비교하여 F0-F3(P= 0.011; adjusted HR: 0.438; 95% CI: 0.232-0.828)군에서 간 관련 문제발생 가능성이 더 낮았다. 혈청 간섬유화 검사 점수에 따라 구분한 3개 그룹을 시간에 따라 추적관찰 한 결과, 혈청 간섬유화 검사 점수가 낮을수록 간의 보상작용상실, 간세포암, 간 관련 사망 발생 예측률이 낮은 것으로 분석되었다.

Trepo et al. (2011) 연구는 만성 C형 간염 환자 56명을 대상으로 하였다. 평균 44개월의 추적관찰기간 동안 섬유화 진행은 섬유화가 2단계 이상 증가한 경우로 정의하였다. 섬유화가 진행된 환자(28명)의 혈청 간섬유화 검사 점수는 중앙값 9.06점(95% CI 8.05-9.74) 이었고, 섬유화가 진행되지 않은 환자(28명)의 혈청 간섬유화 검사 점수는 중앙값 7.88점(95% CI 7.34-8.49)으로 섬유화가 진행된 군에서 유의하게

높았다($P=.003$). 그러나 섬유화 진행 예측에 대한 다변량 로지스틱 회귀분석결과 혈청 간섬유화 검사 점수는 성별, 알코올 소비량, 섬유화 진행이 연관된 변수는 아니었고($OR=1.62$ (95% CI 0.88-2.96) $P=.12$), 간경화의 위험이 있는 환자들을 확인하기 위하여 개발된 7가지 유전자 변이에 기반한 CRS (Cirrhosis Risk Score)만이 섬유화 진행과 관련된 유일한 요인으로 나타났다($OR=2.23$ (95% CI 1.21-4.11), $P=.01$).

Carrion et al. (2010) 연구는 간이식 후 C형 간염 재발 환자 133명을 대상으로 하였다. 간이식을 받고 1년 후 임상적 보상기전 상실은 혈청 간섬유화 검사 점수 2점 이상인 환자(사건 20건)에서 2점 미만인 환자(사건 14건)보다 발병 가능성이 유의하게($P<.0001$) 높았고, 누적 생존은 혈청 간섬유화 검사 점수가 2점 미만인 환자(사건 11건)에서 2점 이상인 환자(사건 6건)보다 유의하게($P<.001$) 높았다. 12개월 시점에서 혈청 간섬유화 검사 점수 2점 이상은 대부분 보상 기전상실 또는 사망 위험이 있는 환자임이 확인되었다.

Parkes et al. (2010) 연구는 만성 간 질환 환자 457명(C형 간염 198명, 알코올성 간질환 85명, 비알코올성 지방 간질환 44명, 자가면역간염 26명, B형간염 25명, 기타질환 79명)을 대상으로 하였다. 주요 의료결과는 추적관찰기간(중앙값 6.86년) 동안 간 관련 이환율 또는 사망이었고, 6년 후 간 관련 의료결과 예측에 대한 진단정확도는 [표 3.15]과 같다. 8년 후 간 관련 의료결과 예측에 대한 위험도(HR)는 혈청 간섬유화 검사 점수 8.34점($HR=1$)을 기준으로 했을 경우, (i) 혈청 간섬유화 검사 점수 8.34-10.425점에서 $HR=5$ (95% CI 1.4-16.9), (ii) 혈청 간섬유화 검사 점수 10.426-12.51점에서 $HR=20$ (95% CI 5.5-71.0), (iii) 혈청 간섬유화 검사 점수 12.52-16.67점에서 $HR=75$ (95% CI 17.6-325.4)로, 혈청 간섬유화 검사 점수에서 한 단위 변화는 간 관련 의료결과의 위험을 2배로 높이는 것과 연관되어 있었다. 따라서 혈청 간섬유화 검사는 만성 간질환 환자에서 임상 의료결과를 예측할 수 있고, 이는 임상 진료에서 유용한 예측 도구가 될 것이라고 제시하였다.

표 3.15 간 관련 의료결과 예측도 (Parkes et al., 2010)

혈청 간 섬유화 검사	6년 후 간 관련 의료결과 예측 진단정확도
민감도	0.84
특이도	0.81
양성예측도	0.44
음성예측도	0.97
진단교차비	22.1

Mayo et al. (2008) 연구는 원발성 담즙성 간경변 환자(161명)를 대상으로 하였다. 임상적 진행(clinical progression)은 새로운 정맥류, 정맥류 출혈, 복수, 뇌병증, 간이식, 간 관련 사망 중 한 가지 이상 발병한 경우로 정의하였다. 모든 예측검사의 기저값과 향후 6년 동안 임상적 합병증이 발생할 확률 사이에는 유의한 상관관계가 있었고, 혈청 간섬유화 검사 점수의 기저값이 낮은 피험자 중 8%만이 추적관찰 기간 중 합병증이 나타난 반면, 중간 군 피험자의 24%, 높은 군 피험자의 46%에서 임상적 합병증이 나타났다. 연령과 치료군을 보정한 cox's 비례위험모형에서는 혈청 간섬유화 검사 점수가 1점 상승할 때마다 합병증 발생위험이 3배 증가하였다($RR 2.;$ 95% CI 2.0 -4.3). 원발성 담즙성 간경변 단계에서 모든 진행단계 증가는 합병증 비율을

2배 증가시켰다(RR 2.4, 95% CI 1.6 -3.6). 혈청 간섬유화 검사 점수에 따른 3개의 하위군을 비교한 log rank test 결과, 혈청 간섬유화 검사 점수의 기저값에 따라 무사고 생존율(event free survival)에서 유의한 차이($p < 0.0001$)을 나타냈다.

Puigvehi et al. (2016) 연구는 만성 C형 간염 환자 191명을 대상으로 하였다. 혈청 간섬유화 검사 점수가 9.7점 미만인 환자의 무사고 생존율은 추적관찰기간 10년 시점에서 100%, 20년 시점에서 95%였다. 혈청 간섬유화 검사 점수가 9.8-11.2점 환자의 무사고 생존율은 추적관찰기간 10년 시점에서 95%, 20년 시점에서 30%였다. 혈청 간섬유화 검사 점수 11.3점 이상인 환자의 무사고 생존율은 추적관찰기간 10년 시점에서 30%, 20년 시점에서 20%였다.

2.2.5 의료결과에의 영향

의료결과에의 영향으로는 간 조직검사 감소에 따른 관련 부작용 감소, 삶의 질 개선, 생존기간 연장으로 평가하였다. 간 조직검사 감소에 따른 관련 부작용 감소, 삶의 질 개선 및 생존기간 연장에 대해 보고한 문헌은 0편이었다. 하지만 간 조직검사 감소율에 대한 결과를 제시한 문헌이 5편(허자윤 등., 2018; Wong et al., 2014; Martinez et al., 2011; Parkes et al., 2011; Guha et al., 2008)이었다.

허자윤 등(2018) 연구에서는 sequential LS-ELF 알고리즘은 만성 B형 간염 환자에서 진행성 섬유화와 간경화를 진단하기 위한 간 조직검사를 피할 수 있는 확률을 더 높인다고 제시하였다.

Wong et al. (2014) 연구결과에 따르면 혈청 간섬유화 검사는 혈청 간섬유화 검사 또는 LSM(liver stiffness measurement) 단독 검사의 섬유화 예측 정확도를 향상시킬 수 있으며, 약 60% 환자에서 간 조직검사를 회피할 수 있다고 제시하였다.

Martínez et al. (2011)은 혈청 간섬유화 검사로 인한 간 조직검사 감소율은 유의한 섬유화($F \geq 2$)의 경우 59.1%(민감도 및 특이도 각각 0.90인 경우), 간경화($F=4$)의 경우 62.9%(민감도 및 특이도 각각 0.90인 경우)였다.

Parkes et al. (2011)은 혈청 간섬유화 검사로 인한 간 조직검사 감소율은 고도 섬유화 또는 간경화의 경우 81%(민감도 및 특이도 각각 0.85인 경우)였다.

Guha et al. (2008)은 혈청 간섬유화 검사로 인한 간 조직검사 감소율은 섬유화 병기 전체(1기-4기)에서 48%(민감도 및 특이도 각각 0.9인 경우) 또는 79%(민감도 및 특이도 각각 0.8인 경우), 보통의(2-4기) 간섬유화에서 62%, 심각한(3-4기) 간섬유화에서 86%였다.

2.2.6 경제성 결과

혈청 간섬유화 검사의 경제적 영향력에 대한 결과를 보고한 문헌은 1편(Soto et al., 2017)이었다.

Soto et al. (2017)은 마콕모형을 통해 C형 간염 바이러스 및 알코올성 간질환이 있는 40대 남성들의 간섬유화 평가를 위해 혈청 간섬유화 검사로 인한 건강결과 및 비용을 추정하였다. 해당 연구에서 간

조직검사와 혈청 간섬유화 검사 단독 검사의 경우 $F \geq 2$ 의 진양성률(47.7%)이 가장 높았고, 연속적인 혈청 간섬유화 검사와 간 강직도 측정(liver stiffness measurement, LSM) 영상검사를 함께한 군에서 가장 높은 진음성률(44.5%)을 보였다고 보고하였다.

간경화가 있는 C형간염 환자에서는 간 조직검사와 혈청 간섬유화 검사 군에서 진양성률(18.1%)이 가장 높게 나타났으며, 간 조직검사 군에서 진음성률(71.9%)이 가장 높았다고 보고하였다.

특히 순차적 혈청 간섬유화 검사와 간 강직도 측정(LSM) 영상검사 군 대비 혈청 간섬유화 단독 검사의 경우 새로운 간경화 사례를 각각 0.9%와 0.2%씩 줄였다고 보고하였다. 이와 유사하게, 간 섬유화 관련 사망은 검사 미수행의 경우 47.9%, 간 조직검사 수행의 경우 13.5%, 순차적 혈청 간섬유화 검사와 간 강직도 측정(LSM) 영상검사 수행의 경우 0.6%, 혈청 간섬유화 단독 검사의 경우 0.2% 이었다고 보고하였다.

HCV 환자에서는 순차적 혈청 간섬유화 검사와 간 강직도 측정(LSM) 영상검사 시행, 순차적 혈청 간섬유화 단독 검사에서 인구 100명당 각각 12.9명, 13.3명의 간섬유화 관련 사망을 막을 수 있다고 보고하였다. 점진적 비용효과비 (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)는 질보정수명(Quality-adjuster life year, QALY)당 각각 €13,400 및 €11,500 이었다고 보고하였다.

표 3.16 만성 C형 간염(HCV)의 비용

구분	No test	간 조직검사	ELF	ELF/LSM
QALYs	12.36	15.27	16.75	16.33
환자당 Cost	24 353	43 447	60 443	57 691
ICER relative to no test	-	6 561	8 221	8 397
ICER relative to 간 조직검사	-	-	11 484	13 438

ELF, enhanced liver fibrosis; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; LSM, liver stiffness measurement; QALYs, quality-adjusted life year

표 3.17 알코올성 간질환(ALD)의 비용

구분	No test	간 조직검사	ELF	ELF/LSM
QALYs	9.2	9.55	11.94	10.88
환자당 Cost	13 985	14 209	14 661	14 581
ICER relative to no test	-	640	247	355
ICER relative to 간 조직검사	-	-	189	280

ELF, enhanced liver fibrosis; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; LSM, liver stiffness measurement; QALYs, quality-adjusted life year

알코올성 간질환 환자에서는 간섬유화 관련 사망은 순차적 혈청 간섬유화 검사와 간 강직도 측정(LSM) 영상검사, 혈청 간섬유화 단독 검사에서 인구 100명당 각각 11.7명, 22.1명 감소하였고, ICER는 QALY당 각각 €280 및 €190 이었다고 보고하였다.

IV

결과 요약 및 결론

1. 평가결과 요약

업데이트 체계적 문헌고찰 수행결과 혈청 간염유화 검사의 안전성과 유효성에 대해 보고한 44편(2013년 기 신의료기술평가 선택문헌 16편포함)의 문헌이 최종 선정되었다.

동 기술의 안전성은 검사관련 합병증, 검사결과의 위음성으로 인한 치료지연, 위양성으로 인한 과잉진단으로 평가하였다. 유효성은 i) 진단정확도(간염유화 평가 및 예후예측), ii) 의료결과에의 영향(간 조직검사 감소에 따른 관련 부작용 감소, 삶의 질 개선, 생존기간 연장)으로 평가하였다.

1.1 안전성

혈청 간염유화 검사의 안전성은 검사관련 합병증, 검사결과의 위음성으로 인한 치료지연, 위양성으로 인한 과잉진단으로 평가하였다.

혈청 간염유화 검사는 혈액기반 검사로 검체 채취를 위한 채혈은 체외에서 이루어지는 행위로 검사관련 안전성에는 문제가 없고, 이와 관련하여 합병증을 보고한 문헌도 없어 안전한 기술로 평가하였다. 검사결과와 관련하여 치료지연 또는 과잉진단 결과를 보고한 문헌은 없었다.

1.2 유효성

혈청 간염유화 검사의 유효성은 i) 진단정확도(간염유화 평가 및 예후예측), ii) 의료결과에의 영향(간 조직검사 감소에 따른 관련 부작용 감소, 삶의 질 개선, 생존기간 연장)으로 평가하였다. 동 기술의 고시항목 상세 내용에 따르면 실시목적에 치료효과 평가가 명시되어 있지만 실제적으로 간염유화 평가 내에 항 바이러스제의 치료효과도 포함되기 때문에 별도의 구분 없이 간염유화 평가에 대한 진단정확도에 포함하여 평가하기로 하였다.

혈청 간염유화 검사의 간염유화 평가에 대한 진단정확도는 총 25편에서 보고되었다. 혈청 간염유화 검사의 AUC는 유의한 간염유화($F \geq 2$)의 경우 0.61, 진행된 간염유화($F \geq 3$)는 0.88, 간경화($F=4$)는 0.85로 유의한 간염유화 대비 진행된 간염유화 및 간경화에서 높게 나타났다.

혈청 간섬유화 검사와 비교하여 간섬유화 스캔(FibroScan) 검사의 진단정확도를 제시한 문헌은 총 17편이었다. FibroScan 검사의 AUC는 유의한 간섬유화 ($F \geq 2$)의 경우 0.86, 진행된 간섬유화($F \geq 3$)는 0.91, 간경화 ($F=4$)는 0.93으로 $F \geq 2$ 대비 $F \geq 3$, $F=4$ 에서 조금 높게 나타났다.

혈청 간섬유화 검사의 예후예측에 대해 보고한 문헌은 총 9편 이었고, 예후예측에 대한 추적관찰 기간은 2.7~11.2년 이었다. 예후예측에 대한 결과를 보고한 문헌 가운데 6편에서 혈청 간섬유화 검사 결과의 수치가 높은 군과 낮은 군 간에 유의한 차이를 나타냈으며, 혈청 간섬유화 검사 수치가 높은 진행된 섬유화가 있는 환자군($F4$)에서 간 관련 문제발생(간 세포암, 식도 정맥류, 복수 등) 및 사망 발생으로 불량한 예후가 관찰되었다고 보고하였다. 또한 추적관찰기간 10년과 20년 시점에서 각각 무사고 생존율(event-free survival rate)예측을 보고한 문헌이 1편 이었으며, 혈청 간섬유화 검사 점수가 높을수록 생존율은 낮았다.

혈청 간섬유화 검사의 의료결과에의 영향은 간 조직검사 감소에 따른 관련 부작용 감소, 삶의 질 개선, 생존기간 연장으로 평가하였다. 선택된 문헌 가운데 간 조직검사 감소에 따른 관련 부작용 감소를 보고한 문헌은 0편이었고, 5편에서 동 검사를 통해 간 조직검사를 48-86% 감소시킬 수 있을 것으로 계산하였다. 삶의 질 개선, 생존기간 연장 등을 보고한 문헌은 0편이었다.

재평가 소위원회에서는 만성 간질환 의심 및 확진환자를 대상으로 혈청 간섬유화 검사의 수행은 간 섬유화 평가에 대한 진단정확도 및 간 조직검사를 감소와 관련하여 의료결과에의 영향이 수용 가능한 수준으로 임상적으로 유용한 검사라는 의견이었다.

1.3 경제성

선택 문헌 중 경제적 영향력에 대한 관련결과를 보고한 문헌 1편(Soto et al. 2017)이었다. Soto et al. (2017)은 C형간염 환자에서 연간 순차적 혈청 간섬유화 검사 + 간 경직도 측정(liver stiffness measurement)을 위한 영상검사, 연간 순차적 혈청 간섬유화 단독검사로 인구 100명당 각각 12.9명, 13.3명의 간섬유화 관련 사망을 막을 수 있다고 보고하였다. 점진적 비용효과비(Incremental cost-effectiveness ratios, ICER)는 질보정수명(Quality-adjuster life year, QALY) 당 각각 €13,400 및 €11,500 였다고 보고하였다. 알코올성 간질환 환자에서는 간섬유화 관련 사망은 순차적 혈청 간섬유화 검사+간 경직도 측정 영상검사 대비 혈청 간섬유화 단독 검사에서 인구 100명당 각각 11.7명, 22.1명 감소하였고, 점진적 비용효과비(ICER)는 질보정수명(QALY) 당 각각 €280 및 €190 이었다고 보고하였다.

2. 결론 및 제언

혈청 간섭유화 검사 소위원회는 현재 문헌에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

혈청 간섭유화 검사는 침습적인 간 조직검사 대비 접근이 용이하고 간단한 검사로, 만성 간질환 의심 및 확진환자를 대상으로 간섭유화의 전체 진행단계(유의한 간섭유화($F \geq 2$) 진행된 간섭유화($F \geq 3$), 간경화($F=4$))에 있어 섬유화의 진행정도 및 예후예측 평가에 있어 도움을 줄 수 있는 안전하고 유효한 검사라는 의견이었다.

2021년 제3차 의료기술재평가위원회(2021.03.12.)에서는 소위원회 검토결과에 근거하여 혈청 간섭유화 검사는 혈액기반 검사로 혈청표본 추출을 위한 채혈은 체외에서 이루어지는 행위로 검사관련 안전성에는 문제가 없고, 위음성으로 인한 치료지연과 위양성으로 인한 과잉 진단 등을 보고한 문헌도 없어 안전한 기술로 평가하였다. 또한 동 검사는 침습적인 간 조직검사 대비 접근이 용이하고 간단한 검사로, 만성 간질환 의심 및 확진환자를 대상으로 모든 간섭유화 진행 단계(유의한 간섭유화, 진행된 간섭유화, 간경화)에 있어 섬유화 진행정도 및 예후예측 평가 등의 목적으로 사용 시 간섭유화 평가에 있어 도움을 줄 수 있는 안전하고 유효한 의료기술로 판단하여 권고함(권고등급 I-b)으로 심의하였다.



1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용. 2020.
2. 김범경, 김현숙, 박준용, 김도영, 안상훈, 전채운, 등. Prospective Validation of ELF Test in Comparison with Fibroscan and FibroTest to Predict Liver Fibrosis in Asian Subjects with Chronic Hepatitis B. *PLoS One* 2012; 7(2):1-7.
3. 김범경, 김현숙, 유은진, 오은지, 박준용, 김도영, 등. Risk assessment of clinical outcomes in Asian patients with chronic hepatitis B using enhanced liver fibrosis test. *Hepatology*. 2014; 60(6):1911-9.
4. 김석현, 임지애, 김소영, 이경민, 최원정. M2BPGi 간 섬유화 검사[화학발광효소면역측정법]. 한국보건의료연구원 신의료기술평가보고서. 2017. 1-87.
5. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
6. 김승엽. 간실질의 평가 How to characterize the liver parenchyma?. *대한간학회*. 2018. 139-41.
7. 이명희(Lee Myoung Hee), 정재윤(Cheong Jae Youn), 엄순호(Um Soon Ho), 서연석(Seo Yeon Seok), 김동준(Kim Dong Joon), 황승규(Hwang Seong Gyu), 양진모(Yang Jin Mo), 한광협(Han Kwang-Hyub), 조성원(Cho Sung Won). Comparison of Surrogate Serum Markers and Transient Elastography (Fibroscan) for Assessing Cirrhosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis. *Digestive Diseases & Sciences* 2010; 55: 3552-60.
8. 이무열, 설아람, 유근주, 이민. 혈청 간섬유화 검사. 한국보건의료연구원 신의료기술평가보고서. 2013. 1-104.
9. 질병관리본부. 건강정보 간염. 2013.
10. 허자윤, 김범경, 박준용, 김도영, 안상훈, 김현숙 등. Combination of transient elastography and an enhanced liver fibrosis test to assess the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Gut Liver*. 2018;12(2):190-200.
11. Abdel-Hameed EA, Rouster SD, Kottlilil S, Sherman KE. The enhanced liver fibrosis (ELF)-Index predicts hepatic fibrosis superior to FIB4 and APRI in HIV/HCV infected patients. *Clin Infect Dis*. 2020;27:1-10.
12. Agrawal S, Hoad CL, Francis ST, Guha IN, Kaye P, Aithal GP, et al. Visual morphometry and three non-invasive markers in the evaluation of liver fibrosis in chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(1): 107-15.
13. Alkhouri N, Carter-Kent C, Lopez R, Rosenberg WM, Pinzani M, Bedogni G, Feldstein AE, Nobili V. A Combination of the Pediatric NAFLD Fibrosis Index and Enhanced Liver Fibrosis Test Identifies Children With Fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011; 9: 150-5.
14. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhouri N, Wong VW-S, Romero-Gomez M, Okanoue T, et al. Noninvasive Tests Accurately Identify Advanced Fibrosis due to NASH: Baseline Data From the STELLAR Trials. *Hepatology*. 2019;70(5):1521-30.
15. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Diagnosis and Monitoring of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence and Cost Effectiveness. CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. 2012.
16. Carrión JA, Fernández-Varo G, Bruguera M, García-Pagán J-C, García-Valdecasas J-C,

- Pérez-Del-Pulgar S, Forns X, Jiménez W, Navasa M. Serum Fibrosis Markers Identify Patients With Mild and Progressive Hepatitis C Recurrence After Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2010; 138: 147-58.
17. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Bail BL, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50.
 18. Cobbold JFL, Crossey MME, Colman P, Goldin RD, Murphy PS, Patel N, Fitzpatrick J, Vennart W, Thomas HC, Cox IJ, Taylor-Robinson SD. Optimal combinations of ultrasound-based and serum markers of disease severity in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 2010; 17: 537-45.
 19. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, Casals G, Miquel R, Martínez SM, Gilibert R, Forns X, Jiménez W, Navasa M. ARFI, FibroScan®, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 281-7.
 20. Fagan KJ, Pretorius CJ, Horsfall LU, Irvine KM, Wilgen U, Choi K, et al. ELF score ≥ 9.8 indicates advanced hepatic fibrosis and is influenced by age, steatosis and histological activity. *Liver Int.* 2015;35(6):1673-81.
 21. Fernandes FF, Ferraz ML, Andrade LE, Dellavance A, Terra C, Pereira G, et al. Enhanced liver fibrosis panel as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(3): 235-41.
 22. Fernandes FF, Perazzo H, Andrade LE, Dellavance A, Terra C, Pereira G, et al. Latent Class Analysis of Noninvasive Methods and Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C: An Approach without a Gold Standard. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1-8.
 23. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Parkes J, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2010;10(103):1-8.
 24. Fujita K, Kuroda N, Morishita A, Oura K, Tadokoro T, Nomura T, et al. Fibrosis staging using direct serum biomarkers is influenced by hepatitis activity grading in hepatitis C virus infection. *J Clin Med.* 2018;7(9): 1-13.
 25. Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clinica Chimica Acta* 2007; 381: 107-113.
 26. Guéchet J, Trocmé C, Renversez J-C, Sturm N, Zarski J-P, ANRS HC EP 23 Fibrostar Study Group. Independent validation of the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score in the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort of patients with chronic hepatitis C. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2012; 50: 693-9.
 27. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, Kaye P, Burt AD, Ryder SD, Aithal GP, Day CP, Rosenberg WM. Noninvasive Markers of Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and Exploring Simple Markers. *Hepatology* 2008; 47: 455-60.
 28. Guillaume M, Moal V, Delabaudiere C, Zuberbuhler F, Robic M-A, Lannes A, et al. Direct comparison of the specialised blood fibrosis tests FibroMeter^{V2G} and Enhanced Liver Fibrosis score in patients with non-alcoholic fatty liver disease from tertiary care centres. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:1214-22.
 29. Inadomi C, Takahashi H, Ogawa Y, Oeda S, Imajo K, Kubotsu Y, et al. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis test, and combination of the Enhanced Liver Fibrosis and non-invasive tests for the diagnosis of advanced liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2020;50(6):682-92.
 30. Irvine KM, Wockner LF, Shanker M, Fagan KJ, Horsfall LU, Fletcher LM, et al. The Enhanced liver

- fibrosis score is associated with clinical outcomes and disease progression in patients with chronic liver disease. *Liver Int.* 2016;36(3):3707-7.
31. López IC, Aroca FG, Bernal MDF, Mompeán JAL, Bernal AB, Martínez AMH, et al. Utility of the ELF Test for Detecting Steatohepatitis in Morbid Obese Patients with Suspicion of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Surg.* 2017;27(9): 2347-53.
 32. Martínez SM, Fernández-Varo G, González P, Sampson E, Bruguera M, Navasa M, Jiménez W, Sánchez-Tapias JM, Forns X. Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 138-48.
 33. Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño M-C, Hernández-Gea V, Ruiz P, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology.* 2018;67(5):1683-94.
 34. Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, Combes B, Mills AS, Markin RS, Rubin R, Wheeler D, Contos M, West AB, Saldana S, Getachew Y, Butsch R, Luketic V, Peters M, Di Bisceglie A, Bass N, Lake J, Boyer T, Martinez E, Boyer J, Garcia-Tsao G, Barnes D, Rosenberg WM. Prediction of Clinical Outcomes in Primary Biliary Cirrhosis by Serum Enhanced Liver Fibrosis Assay. *Hepatology* 2008; 48: 1549-57.
 35. Miele L, Michele TD, Marrone G, Isgrò MA, Basile U, Cefalo C, et al. Enhanced liver fibrosis test as a reliable tool for assessing fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in a clinical setting. *Int J Biol Markers.* 2017;32(4):e397-402.
 36. NHS (National Institute for Health Research). Enhanced Liver Fibrosis Test (ELF) for evaluating liver fibrosis. National Horizon Scanning Centre-News on emerging technologies in healthcare. 2008.
 37. NICE(National Institute for Health and Care Excellence). Cirrhosis in over 16s: assessment and management. 2016.
 38. NICE(National Institute for Health and Care Excellence). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management. 2016.
 39. Nobili V, Parkes J, Bottazzo G, Marcellini M, Cross R, Newman D, Vizzutti F, Pinzani M, Rosenberg WM. Performance of ELF Serum Markers in Predicting Fibrosis Stage in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 160-7.
 40. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Harris S, Cross R, Manos MM, Irving W, Zaitoun A, Wheatley M, Ryder S, Rosenberg W. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 2011; 18: 23-31.
 41. Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J, Lombard M, Alexander G, Ramage J, Dusheiko G, Wheatley M, Gough C, Burt A, Rosenberg W. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010; 59: 1245-51.
 42. Petersen JR, Stevenson HL, Kasturi KS, Naniwadekar A, Parkes J, Cross R, et al. Evaluation of the aspartate aminotransferase/platelet ratio index and enhanced liver fibrosis tests to detect significant fibrosis due to chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(4):370-6.
 43. Polyzos SA, Slavakis A, Koumerkeridis G, Katsinelos P, Kountouras J. Noninvasive Liver Fibrosis Tests in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An External Validation Cohort. *Horm Metab Res.* 2019;51(2):134-40.
 44. Puigvehí M, Hernández J, Broquetas T, Coll S, Garcia-Retortillo M, Cañete N, et al. Diagnostic Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis (ELF®) Score Using HCV-Infected Serum Samples Cryopreserved for up to 25 Years. *PLoS One.* 2016;11(12):1-11.
 45. Ragazzo TG, Paranagua-Vezozzo D, Lima FR, Mazo DF, Pessoa MG, Oliveira CP, et al. Accuracy of transient elastography-FibroScan®, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the

- enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinics*. 2017;72(9):516-25.
46. Schmid P, Bregenzler A, Huber M, Rauch A, Jochum W, Müllhaupt B, et al. Progression of Liver Fibrosis in HIV/HCV Co-Infection: A Comparison between Non-Invasive Assessment Methods and Liver Biopsy. *PLoS One*. 2015;10(9): 1-18.
 47. Stauffer K, Dengler M, Huber H, Marculescu R, Stauber R, Lackner C, et al. The non-invasive serum biomarker soluble Axl accurately detects advanced liver fibrosis and cirrhosis. *Cell Death Dis*. 2017;8(10): 1-10.
 48. Stauffer K, Halilbasic E, Spindelboeck W, Eilenberg M, Prager G, Stadlbauer V et al. Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(8):1113-23.
 49. Stevenson M, Lloyd-Jones M, Morgan MY, Wong R. Non-invasive diagnostic assessment tools for the detection of liver fibrosis in patients with suspected alcohol-related liver disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2012;16: 1-174.
 50. Soto M, Sampietro-Colom L, Lasalvia L, Mira A, Jiménez W, Navas M. Cost-effectiveness of enhanced liver fibrosis test to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C virus and alcoholic liver disease patients. *World J Gastroenterol*. 2017;23(17):3163-73.
 51. Tanwar S, Trembling PM, Hogan BJ, Srivastava A, Parkes J, Harris S, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis: on-treatment changes of serum markers predict the outcome of antifibrotic therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(3): 289-96.
 52. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, Detlefsen S, Antonsen S, Krag A. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5): 1369-79.
 53. Trembling PM, Lampertico P, Parkes J, Tanwar S, Viganò M, Facchetti F, et al. Performance of Enhanced Liver Fibrosis test and comparison with transient elastography in the identification of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat*. 2014;21(6):430-8.
 54. Trépo E, Potthoff A, Pradat P, Bakshi R, Young B, Lagier R, Moreno C, Verset L, Cross R, Degré D, Lemmers A, Gustot T, Berthillon P, Rosenberg W, Trépo C, Sninsky J, Adler M, Wedemeyer H. Role of a cirrhosis risk score for the early prediction of fibrosis progression in hepatitis C patients with minimal liver disease. *Journal of Hepatology* 2011; 55: 38-44.
 55. Tsuji Y, Namisaki T, Kaji K, Takaya H, Nakanishi K, Sato S, et al. Comparison of serum fibrosis biomarkers for diagnosing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Exp Ther Med*. 2020;20(2): 985-95.
 56. Wahl K, Rosenberg W, Vaske B, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bahr MJ, Bantel H. Biopsy-Controlled Liver Fibrosis Staging Using the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Score Compared to Transient Elastography. *PLoS One* 2012; 7(2):1-7.
 57. Wong GL, Chan HL, Choi PC, Chan AW, Yu Z, Lai JW, et al. Non-invasive algorithm of enhanced liver fibrosis and liver stiffness measurement with transient elastography for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39(2):197-208.
 58. Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 2006;101(Suppl. 1):S1-6.

1. 의료기술재평가위원회

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

1.1 2020년 제6차 의료기술재평가위원회

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

2020년 제6차 의료기술재평가위원회('20.6.12.~6.19. 서면심의)의 평가계획서 심의를 통해 '혈청 간섭유화 검사'의 소위원회 구성은 소화기내과(간전공)(2인), 진단검사의학과(2인), 영상의학과(1인), 근거기반의학(1인)으로 총 6인으로 구성하도록 심의하였다.

1.2 2021년 제3차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2021년 3월 2일~2021년 3월 8일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 3월 12일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

혈청 간섭유화 검사의 소위원회 구성 인원은 총 6인으로, 소화기내과(간 전공)(2인), 진단검사의학과(2인), 영상의학과(1인), 근거기반의학(1인)으로 구성하였다. 2013년 신의료기술평가 당시 참여했던 위원을 우선으로 위촉하였고, 그 외는 연구기획자문단 분야별 전문평가위원회 명단에서 무작위로 선정, 또는 관련 전문가의 추천을 통해 위촉하여 구성하였다.

본 평가 수행을 위해 소위원회 위원은 평가방법에 대한 프로토콜 수립부터 문헌선정, 자료 분석 및 결과 도출까지 평가의 모든 부분에 참여하였으며, 소위원회는 총 4회에 걸쳐 대면 및 화상회의로 운영하였다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2020년 8월 19일
- 회의내용: 평가계획서 확정

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2020년 10월 8일
- 회의내용: 문헌선택결과 보고 및 확정, 자료추출 서식 및 분석방향 논의 등

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2020년 12월 29일
- 회의내용: 자료추출 및 결과 합성내용 확인, 비뚤림 위험 평가결과 확인 등

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2021년 1월 19일
- 회의내용: 자료추출 및 추가결과 합성내용 확인, 결론 논의 및 제언 등

3. 문헌검색 현황

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 September 02, 2020

(검색일: 2020. 09. 02.)

구분	No.	검색어	검색 문헌 수
Intervention	1	Enhanced liver fibrosis test.mp.	37
	2	Enhanced liver fibro\$.mp.	187
	3	1 OR 2	187
연도제한	4	limit 3 to yr="2012-Current"	169

3.1.2 Ovid-Embase(1974 to 2020 September 02)

(검색일: 2020. 09. 02.)

구분	No.	검색어	검색 문헌 수
Interventions	1	enhanced liver fibrosis test.mp.	105
	2	enhanced liver fibro\$.mp.	464
	3	1 OR 2	464
연도제한	4	limit 3 to yr="2012-Current"	417

3.1.3 Cochrane Library (Advanced Search)

(검색일: 2020. 09. 02.)

구분	No.	검색어	검색 문헌 수
Interventions	1	(enhanced liver fibrosis test):ti,ab,kw	60
	2	(enhanced liver fibro\$):ti,ab,kw	9
	3	#1 OR #2	64
연도제한 (No 3)	4	with Publication Year from 2012 to 2020, with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Sep 2020, in Trials	52

3.2 국내 데이터베이스

3.2.1 KoreaMed (Advanced search)

(검색일: 2020. 09. 04.)

	No	검색어(영어로만 검색가능) (출판년도: 2012~2020)	검색문헌 수
I	1	Enhanced liver fibrosis	21
	2	Liver fibrosis test	22
	3	1 OR 2	42
KoreMed	4	합계	42

3.2.2 NDSL

(검색일: 2020. 09. 04.)

	No	검색어(상세검색이용-국내논문검색 선택) (출판년도: 2012~2020)	검색문헌 수
I	1	enhanced liver fibrosis	29
	2	liver fibrosis test	46
	3	1 OR 2	76
	4	혈청 간염유화 검사	4
	5	간염유화 검사	8
	6	4 OR 5	10
NDSL		합계	86

3.2.3 RISS

(검색일: 2020. 09. 04.)

	No	검색어(상세검색이용-국내학술논문) (출판년도: 2012~2020)	검색문헌 수
I	1	enhanced liver fibrosis OR liver fibrosis test	197
	2	혈청 간염유화 검사 OR 간염유화 검사	26
RISS		합계	223

3.2.4 KISS

(검색일: 2020. 09. 04.)

	No	검색어(상세검색이용-학술지검색) (출판년도: 2012~2020)	검색문헌 수
I	1	enhanced liver fibrosis OR liver fibrosis test	172
	2	혈청 간염유화 검사 OR 간염유화 검사	53
KISS		합계	225

3.2.5 KMBASE (Advanced search)

(검색일: 2020. 09. 04.)

	No	검색어(고급(키워드/전체) 검색-국내발표논문) (출판년도: 2012~2020)	검색문헌 수
I	1	enhanced liver fibrosis OR liver fibrosis test	7
	2	혈청 간섬유화 검사 OR 간섬유화 검사	4
KMBASE		합계	11

4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 서식

4.1 비돌림위험 평가도구

비돌림 위험 평가: QUADAS-2		연번 (#추출), 제1저자 (출판연도)
#	평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택		
비돌림 위험		
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 비돌림이 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		
비돌림 위험		
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 비돌림이 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		
비돌림 위험		
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 비돌림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
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	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

4.2 자료추출 서식

구분	주요내용																						
제목																							
연번 (추출#)																							
제1저자 (출판연도)																							
연구목적																							
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구유형: ■ 연구수행국가*: ■ 연구기간: 																						
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상자: ■ 제외기준: ■ 대상특성 1 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>결과</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>환자 수 (명)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>남 vs 여 (명)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>연령(mean±SD)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ■ 대상특성 2 (간섬유화 진행 단계별 환자분포) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>간 섬유화 진행단계</th> <th>환자 수 (명)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>F0</td><td></td></tr> <tr><td>F1</td><td></td></tr> <tr><td>F2</td><td></td></tr> <tr><td>F3</td><td></td></tr> <tr><td>F4</td><td></td></tr> <tr><td>합계</td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>※ 간 섬유화 진행단계 평가기준: (예시) METAVIR Scoring system</p>	구분	결과	환자 수 (명)		남 vs 여 (명)		연령(mean±SD)		간 섬유화 진행단계	환자 수 (명)	F0		F1		F2		F3		F4		합계	
구분	결과																						
환자 수 (명)																							
남 vs 여 (명)																							
연령(mean±SD)																							
간 섬유화 진행단계	환자 수 (명)																						
F0																							
F1																							
F2																							
F3																							
F4																							
합계																							
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> ■ 검사방법 																						

	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>세부사항</td> </tr> <tr> <td>중재검사</td> <td>ELF Test (cut-off:)</td> </tr> <tr> <td>참고표준검사</td> <td>Liver biopsy</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">비교검사</td> <td>혈액기반 검사:</td> </tr> <tr> <td>영상 또는 초음파기반 검사:</td> </tr> </table>		세부사항	중재검사	ELF Test (cut-off:)	참고표준검사	Liver biopsy	비교검사	혈액기반 검사:	영상 또는 초음파기반 검사:																																										
	세부사항																																																			
중재검사	ELF Test (cut-off:)																																																			
참고표준검사	Liver biopsy																																																			
비교검사	혈액기반 검사:																																																			
	영상 또는 초음파기반 검사:																																																			
연구결과	<p>■ 안전성 결과</p> <p>- 검사관련 합병증 등</p> <p>■ 유효성 결과</p> <p>■ 진단정확도: 간염유화 평가</p>																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>간염유화 진행단계</th> <th>검사방법</th> <th>AUC (95% CI)</th> <th>Cut-off</th> <th>Sen (%)</th> <th>Spec (%)</th> <th>PPV (%)</th> <th>NPV (%)</th> <th>검사 정확도</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">F≥2</td> <td>ELF</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>비교검사</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>비교검사</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	간염유화 진행단계	검사방법	AUC (95% CI)	Cut-off	Sen (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)	검사 정확도	F≥2	ELF								비교검사								1								비교검사									2							
	간염유화 진행단계	검사방법	AUC (95% CI)	Cut-off	Sen (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)	검사 정확도																																											
F≥2	ELF																																																			
	비교검사																																																			
	1																																																			
	비교검사																																																			
	2																																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">참고표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">참고표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> <th></th> <th>D+</th> <th>D-</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">ELF</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="3">비교검사</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>총</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>총</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>■ 의료결과에의 영향관련: 삶의 질 개선, 생존기간 연장 등</p> <p>■ 경제성 결과</p>		참고표준검사			총		참고표준검사			총	D+	D-		D+	D-		ELF	T+				비교검사	T+				T-				T-				총				총													
		참고표준검사					총		참고표준검사			총																																								
	D+	D-		D+	D-																																															
ELF	T+				비교검사	T+																																														
	T-					T-																																														
	총					총																																														
결론																																																				
비고																																																				

* 제 1저자 기준

5. 최종선택문헌

연번	제1저자	제목	서지정보
1	Abdel-Hameed EA	The enhanced liver fibrosis (ELF)-Index predicts hepatic fibrosis superior to FIB4 and APRI in HIV/HCV infected patients	Clin Infect Dis. 2020;27:1-10.
2	Inadomi C	Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis test, and combination of the Enhanced Liver Fibrosis and non-invasive tests for the diagnosis of advanced liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease	Hepatol Res. 2020;50(6):682-92.
3	Tsuji Y	Comparison of serum fibrosis biomarkers for diagnosing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B	Exp Ther Med. 2020;20(2):985-95.
4	Anstee QM	Noninvasive Tests Accurately Identify Advanced Fibrosis due to NASH: Baseline Data From the STELLAR Trials	Hepatology. 2019;70(5):1521-30.
5	Guillaume M	Direct comparison of the specialised blood fibrosis tests FibroMeter ^{sup} V2G ^{sup} and Enhanced Liver Fibrosis score in patients with non-alcoholic fatty liver disease from tertiary care centres	Aliment Pharmacol Ther. 2019;50:1214-22.
6	Polyzos SA	Noninvasive Liver Fibrosis Tests in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An External Validation Cohort	Horm Metab Res. 2019;51(2):134-40.
7	Staufer K	Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease	United European Gastroenterol J. 2019;7(8):1113-23.
8	허자윤 (Heo)	Combination of transient elastography and an enhanced liver fibrosis test to assess the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B	Gut Liver. 2018;12(2):190-200.
9	Fujita K	Fibrosis staging using direct serum biomarkers is influenced by hepatitis activity grading in hepatitis C virus infection	J Clin Med. 2018;7(9): 1-13.
10	Mauro E	Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C	Hepatology. 2018;67(5):1683-94.
11	Thiele M	Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease	Gastroenterology. 2018;154(5):1369-79.
12	Agrawal S	Visual morphometry and three non-invasive markers in the evaluation of liver fibrosis in chronic liver disease	Scand J Gastroenterol. 2017;52(1):107-15.
13	Fernandes FF	Latent Class Analysis of Noninvasive Methods and Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C: An Approach without a Gold Standard	Biomed Res Int. 2017;2017:1-8.

연번	제1저자	제목	서지정보
14	Lopez IC	Utility of the ELF Test for Detecting Steatohepatitis in Morbid Obese Patients with Suspicion of Nonalcoholic Fatty Liver Disease	Obes Surg. 2017;27(9):2347-53.
15	Miele L	Enhanced liver fibrosis test as a reliable tool for assessing fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in a clinical setting	Int J Biol Markers. 2017;32(4):e397-402.
16	Ragazzo TG	Accuracy of transient elastography-FibroScan, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C	Clinics. 2017;72(9):516-25.
17	Soto M	Cost-effectiveness of enhanced liver fibrosis test to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C virus and alcoholic liver disease patients	World J Gastroenterol. 2017;23(17):3163-73.
18	Staufer K	The non-invasive serum biomarker soluble Axl accurately detects advanced liver fibrosis and cirrhosis	Cell Death Dis. 2017;8(10):1-10.
19	Tanwar S	Noninvasive markers of liver fibrosis: on-treatment changes of serum markers predict the outcome of antifibrotic therapy	Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(3):289-96.
20	Irvine KM	The Enhanced liver fibrosis score is associated with clinical outcomes and disease progression in patients with chronic liver disease	Liver Int. 2016;36(3):3707-7.
21	Puigvehi M	Diagnostic accuracy of the enhanced liver fibrosis (ELF) score using HCV-Infected serum samples cryopreserved for up to 25 years	PLoS One. 2016;11(12):1-11.
22	Fagan KJ	ELF score \geq 9.8 indicates advanced hepatic fibrosis and is influenced by age, steatosis and histological activity	Liver Int. 2015;35(6):1673-81.
23	Fernandes FF	Enhanced liver fibrosis panel as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients	J Clin Gastroenterol. 2015;49(3):235-41.
24	Schmid P	Progression of liver fibrosis in HIV/HCV co-infection: A comparison between non-invasive assessment methods and liver biopsy	PLoS One. 2015;10(9):1-18.
25	김범경 (Kim)	Risk assessment of clinical outcomes in Asian patients with chronic hepatitis B using enhanced liver fibrosis test	Hepatology. 2014;60(6):1911-9.
26	Petersen JR	Evaluation of the aspartate aminotransferase/platelet ratio index and enhanced liver fibrosis tests to detect significant fibrosis due to chronic hepatitis C	J Clin Gastroenterol. 2014;48(4):370-6.
27	Trembling PM	Performance of Enhanced Liver Fibrosis test and comparison with transient elastography in the identification of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection	J Viral Hepat. 2014;21(6):430-8.
28	Wong GL	Non-invasive algorithm of enhanced liver fibrosis and liver	Aliment Pharmacol

연번	제1저자	제목	서지정보
		stiffness measurement with transient elastography for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B	Ther. 2014; 39(2):197-208.
2013년 신의료기술평가 시 선택문헌 (16편)			
29	김범경 (Kim)	Prospective Validation of ELF Test in Comparison with Fibroscan and FibroTest to Predict Liver Fibrosis in Asian Subjects with Chronic Hepatitis B	PLoS One 2012; 7(7):1-7.
30	Crespo G	ARFI, FibroScan ® , ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study	Journal of Hepatology 2012; 57: 281-7.
31	Guéchet J	ANRS HC EP 23 Fibrostar Study Group. Independent validation of the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score in the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort of patients with chronic hepatitis C	Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2012; 50: 693-9.
32	Wahl K	Biopsy-Controlled Liver Fibrosis Staging Using the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Score Compared to Transient Elastography	PLoS One. 2012; 7(12):1-7.
33	Alkhoury N	A Combination of the Pediatric NAFLD Fibrosis Index and Enhanced Liver Fibrosis Test Identifies Children With Fibrosis	Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2011;9:150-5.
34	Martínez SM	Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C.	Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33:138-48.
35	Parkes J	Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C	Journal of Viral Hepatitis. 2011;18: 23-31.
36	Trépo E	Role of a cirrhosis risk score for the early prediction of fibrosis progression in hepatitis C patients with minimal liver disease	Journal of Hepatology. 2011; 55:38-44.
37	이명희 (Lee)	Comparison of Surrogate Serum Markers and Transient Elastography (Fibroscan) for Assessing Cirrhosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis.	Digestive Diseases & Sciences. 2010; 55:3552-60.
38	Carrión JA	Serum Fibrosis Markers Identify Patients With Mild and Progressive Hepatitis C Recurrence After Liver Transplantation	Gastroenterology. 2010;138:147-58.
39	Cobbold JFL	Optimal combinations of ultrasound-based and serum markers of disease severity in patients with chronic hepatitis C	Journal of Viral Hepatitis. 2010;17: 537-45.
40	Friedrich-Rust M	Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis	BMC Gastroenterol. 2010;10(103):1-8.
41	Parkes J	Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease	Gut 2010; 59: 1245-51.

연번	제1저자	제목	서지정보
42	Nobili V	Performance of ELF Serum Markers in Predicting Fibrosis Stage in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.	Gastroenterology. 2009;136:160-7.
43	Guha IN	Noninvasive Markers of Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and Exploring Simple Markers	Hepatology. 2008; 47:455-60.
44	Mayo MJ	Prediction of Clinical Outcomes in Primary Biliary Cirrhosis by Serum Enhanced Liver Fibrosis Assay	Hepatology. 2008; 48:1549-57.

6. 기 신의료기술평가보고서 평가결과 (2013.6월)

신청기술: 혈청 간섬유화 검사

혈청 간섬유화 검사는 만성 간질환의 징후나 증상을 보이는 환자를 대상으로 간섬유화의 진단 및 중증도 평가에 보조적으로 도움을 주기 위하여 혈청 내 3가지 생물표지자[히알루론산(hyaluronic acid, HA), 제3형 프로콜라겐의 아미노산 말단 프로펩타이드(aminoterminal propeptide of procollagen type III, PIII-NP), 금속단백분해효소 조직억제물질 1형(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, TIMP-1)]의 수준을 면역측정법의 원리를 이용하여 정량적으로 측정된 후, 이를 조합하는 알고리즘을 통해 산출된 점수로 결과를 해석하는 다변량 지표 측정(multivariate index assay) 검사이다. 이는 의료법 제53조 및 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조의 규정에 따라 “혈청 간섬유화 검사(Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test)”라는 명칭으로 2012년 9월 17일 신청되었다. 제3차 소위원회(2013.3.26)에서는 국문명과 영문명을 통일하기 위하여 “혈청 간섬유화 검사(Serum Liver Fibrosis Test)”로 기술명을 수정함이 바람직하다는 의견이었고, 그에 따라 기술명을 모두 변경하였다.

신의료기술평가위원회 및 소위원회 운영

2012년 제11차 신의료기술평가위원회(2012.11.23)에서 혈청 간섬유화 검사는 현재 건강보험요양 급여비용 목록에 등재되어 있는 침생검(나-850) 및 간섬유화검사(노-829)와 사용목적과 사용대상은 동일하나 검사방법이 다르므로 평가할 필요성이 있는 신의료기술로 판단하였다. 또한, 평가 방법은 체계적 문헌고찰 방법을 이용하여 소화기내과, 진단검사의학과, 핵의학과 전문의 총 5인으로 구성된 소위원회에서 평가하도록 심의하였다.

총 5인으로 구성된 소위원회는 2013년 1월 17일부터 2013년 4월 4일까지 약 4개월에 걸쳐 총 4회의 소위원회 운영을 통해 문헌적 근거에 따라 동 검사를 평가하고 검토결과를 제출하였으며, 2013년 제4차 신의료기술평가위원회(2013.4.26)에서 동 내용을 토대로 혈청 간섬유화 검사의 안전성·유효성 평가 결과를 최종 심의하였다.

혈청 간섬유화 검사의 평가

평가목적

혈청 간섬유화 검사가 안전한 검사이고, 간섬유화의 진단 및 중증도 평가에 유효한지의 여부 등을 평가하였다.

평가방법

혈청 간섬유화 검사 평가를 위한 문헌 검색 전략은 만성 간질환 환자를 대상으로 혈청 간섬유화 검사를 시행한 후 간섬유화 예측에 대한 진단정확성을 주요 의료결과로 선정하였다. 혈청 간섬유화 검사의 평가에는 KoreaMed를 포함한 8개 국내 데이터베이스와 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library의 국외 데이터베이스를 이용하였다. ‘enhanced liver fibrosis’ 또는 ‘ELF’ 등의 검색어를 이용한 검색 전략을 통해 총 357편의 문헌이 검색되었고, 수기 검색으로 5편이 추가되었다. 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 한국어 또는 영어 문헌으로, 동물 실험 또는 전임상시험 연구 및 원저가 아닌 연구와 회색문헌은 배제하였다. 중복 검색된 문헌(95편)을 포함하여 총 346편이 제외되었고, 총 16편의 진단법 평가연구가 최종 평가에 포함되었다. 문헌 검색부터 선택기준 적용, 질 평가 및 자료추출까지 각 단계는 모두 소위원회와 아울러 2명의 평가자가 각 과정을 독립적으로 수행하였다. 문헌의 질 평가는 SIGN(Scottish Intercollegiate Guidelines Network)의 도구를 이용하였으며, 이에 따라 근거의 수준과 권고의 등급을 선정하였다.

안전성

안전성 측면은 검사 관련 합병증으로 평가하였고, 이에 대해 보고된 문헌은 1편(Nobili et al., 2009)이었다. 동 연구에서는 혈청 간섬유화 검사를 위한 혈액 표본추출과 연관된 합병증 발생은 없었으나, 간생검의 경우 복부 또는 오른쪽 어깨의 통증 33.9%(38/112)와 정주 진통제 1회 투여 8.9%(10/112) 등의 부합병증이 보고되었다. 또한, 평가 배경에 정리한 체계적 문헌고찰 문헌(Stevenson et al., 2012)에서는 혈청 간섬유화 검사와 연관된 유해사건들은 주로 일반적인 진단적 정맥천자와 연관된 통증 및 타박상 등이므로, 동 검사는 안전한 것으로 판단된다고 기술하였다.

소위원회에서는 혈청 간섬유화 검사는 대상자의 혈청 검체를 채취한 후 체외에서 이루어지는 검사이고, 채혈 과정 외에는 인체에 직접적인 위험을 가하지 않고 검사가 수행되므로, 검사 시행에 의한 안전성에는 문제가 없는 것으로 평가하였다.

유효성

유효성 측면은 총 16편에서 간섬유화 예측에 대한 진단정확성, 예후예측 정확성, 치료효과평가, 의료결과에의 영향(간생검 감소율)으로 분석하였다.

혈청 간섬유화 검사의 간섬유화 예측에 대한 진단정확성은 총 13편에서 보고되었으며, AUC는 0.69-0.99로 제시되었다(섬유화 전체 : 0.76-0.92, 유의한 섬유화 : 0.76-0.98, 고도 섬유화 : 0.69-0.99, 간경화 : 0.70-0.91). 간섬유화 스캔(FibroScan®)과 비교된 6편에서 만성 간 질환 환자의 간섬유화 예측에 있어서의 진단정확성은 두 검사 간에 유의한 차이가 없었다.

혈청 간섬유화 검사의 예후예측 정확성은 4편에서 보고되었다. 예후는 높은 ELF 점수군과 낮은 ELF 점수군 간에 유의한 차이를 나타내어, 높은 ELF 점수는 간 관련 이환율 또는 사망 등의 불량한 예후와 연관되었다.

혈청 간섬유화 검사가 치료효과 평가에 사용된 연구는 1편이었다. 만성 C형 간염 환자에게서 항바이러스 요법 후에 무반응자에서는 점수가 유지된 반면 지속적 바이러스 반응을 보이는 환자에서는 점수가 유의하게 감소하여, ELF 점수는 간섬유화의 진행억제를 반영하였다.

혈청 간섬유화 검사의 의료결과에의 영향은 3편에서 보고되었다. 임상적 유용성 모형화로 산출시, 동 검사는 생검의 48-86%를 감소시킬 수 있을 것으로 계산되었다.

소위원회에서는 혈청 간섬유화 검사는 만성 간질환의 징후나 증상을 보이는 환자를 대상으로 사용시 간섬유화의 평가에 대한 진단정확성 및 간 관련 의료결과에 대한 예측 정확성이 수용 가능한 수준이고, 치료효과 평가와 간생검 감소에 도움을 줄 수 있어 임상적으로 유용한 검사라는 의견이었다.

제언

혈청 간섬유화 검사 소위원회는 현재 문헌에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

혈청 간섬유화 검사는 만성 간질환의 징후나 증상을 보이는 환자를 대상으로 간섬유화 평가, 예후예측, 치료효과 평가 목적으로 사용시 침습적인 간생검에 보조적으로 도움을 줄 수 있는 안전성 및 유효성이 있는 검사로 평가하였다(권고등급 C).

소수 의견으로, 소위원회 총 5인 중 1인(진단검사의학과)은 혈청 간섬유화 검사는 간생검 대상자를 선별하는 triage 목적으로서의 근거는 문헌상 인정되나 간섬유화 진단 목적으로 기존에 사용되고 있는 검사(FibroScan®)를 대체(replacement)하기에는 근거가 부족한 수준이며, 또한 독립적으로 수행될 수 있는 3개 검사 중 한 개만이 현재 요양급여행위로서 인정되고 있는 상황에서 별도로 근거를 인정받지 못한 2개 검사의 결과치까지 이용하는 알고리즘을 신의료기술로 인정하는 것은 유례가 없는 일로서, 향후 평가과정에 상당한 혼선을 초래할 여지가 있으므로 현 시점에서는 2개 개별분석 물질의 임상적 유용성이 밝혀질 때까지 아직 연구가 더 필요한 단계의 기술로 판단된다는 의견을 제시하였다.

신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조제6항에 의거 “혈청 간섬유화검사”에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2013.4.26.)

혈청 간섬유화 검사는 만성 간질환의 징후나 증상을 보이는 환자를 대상으로 간섬유화 평가, 예후예측, 치료효과 평가 목적으로 사용시 침습적인 간생검에 보조적으로 도움을 줄 수 있는 안전성 및 유효성이 있는 검사로 평가하였다(권고등급 C).

신의료기술평가위원회의 심의결과는 소위원회의 검토결과와 함께 2013년 5월 10일 보건복지부장관에게 보고되었으며, 보건복지부 고시 제2013-101호(2013년 6월 27일)로 개정 고시되었다.

발행일 2021. 7. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-787-0