

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-44 (2021. 3.)



의료기술재평가보고서2021  
**족부수분검사**

## 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 개발 팀 주임 연구원

### 부담당 연구원

고려진 한국보건 의료연구원 재평가 사업 팀 부 연구 위원

## 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
<b>I. 서론 .....</b>	<b>1</b>
1. 평가배경 .....	1
2. 평가목적 .....	18
<b>II. 평가 방법 .....</b>	<b>19</b>
1. 체계적 문헌고찰 .....	19
1.1 개요 .....	19
1.2 핵심질문 .....	19
1.3 문헌검색 .....	20
1.4 문헌선정 .....	21
1.5 비뚤림위험 평가 .....	22
1.6 자료추출 .....	23
1.7 자료분석 .....	23
1.8 권고등급 제시 .....	23
<b>III. 평가결과 .....</b>	<b>24</b>
1. 문헌선정 결과 .....	24
1.1 문헌선정 개요 .....	24
1.2 선택문헌 특성 .....	25
1.3 비뚤림위험 평가 결과 .....	28
2. 분석 결과 .....	30
2.1 안전성 .....	30
2.2 유효성 .....	30
<b>IV. 요약 및 결론 .....</b>	<b>42</b>
1. 평가결과 요약 .....	42
1.1 안정성 .....	42
1.2 유효성 .....	42
2. 결론 .....	43
<b>V. 참고문헌 .....</b>	<b>44</b>
<b>VI. 부록 .....</b>	<b>47</b>
1. 의료기술재평가위원회 .....	47
2. 재평가 소위원회 .....	48
3. 문헌검색현황 .....	49

4. 비뚤림위험 평가도구 및 자료추출 서식 .....	53
5. 최종선택문헌 .....	56
6. 기 신의료기술평가보고서 평가결과 .....	58

## 표 차례

표 1.1 식약처허가 소요장비 품목정보 .....	3
표 1.2 유사기술 식약처허가 소요장비 품목정보 .....	3
표 1.3 건강보험 요양급여·비급여 비용 목록 등재현황 .....	4
표 1.4 건강보험심사평가원 고시항목 상세 .....	5
표 1.5 국외 보험 및 행위등재 현황 .....	5
표 1.6 족부수분검사 관련 전문가 자문의견 .....	6
표 1.7 당뇨병성 말초신경병증 진단을 위한 진료지침 .....	9
표 1.8 당뇨병성 말초신경병증 설문조사 번역판(MNSI) .....	11
표 1.9 신경병증 총 증상점수 .....	14
표 1.10 2012년 신의료기술평가 보고서 주요내용 .....	15
표 1.11 2012년 신의료기술평가 시 권고등급 부여기준 .....	16
표 1.12 NICE 가이드라인 관련내용 .....	16
표 1.13 당뇨병성 족부병변 예방과 관리를 위한 지침서 및 권고사항 .....	17
표 1.14 체계적 문헌고찰 검토내용 .....	18
표 2.1 PICOTS-SD .....	20
표 2.2 문헌의 선택 및 배제 기준 .....	22
표 2.3 비뚤림위험 평가 도구(QUADAS-2) .....	22
표 2.4 권고등급 .....	23
표 3.1 최종 선택문헌 기본특성 .....	26
표 3.2 족부수분검사의 말초신경병증(소섬유신경병증) 진단정확도 .....	32
표 3.3 족부수분검사의 말초신경병증 진단정확도 .....	33
표 3.4 족부수분검사와 비교검사의 말초신경병증 진단정확도 비교 .....	37
표 3.5 말초신경병증 (소섬유신경병증) 진단정확도 메타분석 .....	38
표 3.6 말초신경병증 진단정확도 메타분석 .....	40

## 그림 차례

그림 1.1 검사방법 및 결과 판독방법 .....	2
그림 1.2 말초신경병증 및 자율신경병증의 영향을 받는 인체부위 .....	10
그림 3.1 문헌선정 흐름도 .....	25
그림 3.2 비뚤림위험과 적용성에 대한 우려 .....	28
그림 3.3 비뚤림위험과 적용성에 대한 우려 요약 .....	29
그림 3.4 말초신경병증(소섬유신경병증) 진단정확도 Forest Plot .....	38
그림 3.5 말초신경병증(소섬유신경병증) 진단평가 (SROC곡선) .....	39
그림 3.6 말초신경병증 진단정확도 Forest Plot .....	40
그림 3.7 말초신경병증 진단평가 (SROC곡선) .....	41

# 요약문 (국문)

## 평가 배경

족부수분검사(sudomotor function indicator)는 말초신경병증이 발생하면 먼저 발바닥의 땀 분비샘을 파괴하는 원리에 착안하여 색상변화에 따라 말초신경계와 자율신경계의 이상을 선별 진단하는 패치로, 2012년 신의료기술평가 이후 비급여(보건복지부 고시 제2018-50호(2018.03.26.))로 고시된 행위기술이다.

‘족부수분검사’는 2012년 신의료기술평가 당시 당뇨병성 말초신경병증 진단을 위해서는 안전하고 유효한 검사로(권고등급 C), 심혈관계 자율신경병증이 의심되는 환자에서는 연구결과 부족으로 연구단계의 기술(권고등급 D)로 심의된바 있다.

2012년 신의료기술평가 이후 동 기술관련 안전성 및 유효성에 대한 의료기술재평가의 필요성을 확인하여 내부모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴되었다. 따라서 동 기술은 2020년 제8차 의료기술재평가위원회에 의료기술재평가 안건으로 선정되었으며 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 근거를 제공하고자 재평가를 수행하였다.

총5인(내분비대사내과 2인, 신경과 2인, 근거기반의학 1인)으로 구성된 재평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)는 2020년 9월부터 2021년 2월까지 약 5개월간 총 3회에 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 제1형 및 제2형 당뇨병 환자에서 말초신경병증 선별을 위해 족부수분검사가 임상적으로 안전하고 유효한 기술인지 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

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 비뚤림위험 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

체계적 문헌고찰 수행결과 족부수분검사의 안전성과 유효성에 대해 보고한 문헌은 총 20편(2012년 기 신의료기술평가 선택문헌 11편포함)이 최종 선정되었다.

## 안전성

족부수분검사의 안전성은 검사관련 합병증 및 부작용으로 평가하였다. 족부수분검사는 발바닥에 검사용 패치를 붙이고 반응패드 색의 변화를 확인하는 검사로 패치 부착부위와 관련하여 발생 가능한 피부발진 등의 부작용 사례를 검토하였고, 선택된 문헌 20편 모두에서 부작용 사례는 보고되지 않았으며 검사의 안전성에는 문제가 없었다.

## 유효성

족부수분검사의 유효성은 i) 진단정확도, ii) 비교검사와의 상관성, iii) 의료결과에의 영향(조기진단으로 인한 치료율 및 치료방법 변화)으로 평가하였다.

선택문헌 20편 모두에서 당뇨병성 신경병증에 대한 진단정확도를 제시하였지만, 문헌별로 제시한 신경병증의 세부 진단명이 일부 상이하였다. 따라서 진단정확도 결과는 국내 식약처 허가 소요장비 사용목적에 준하여 ① 말초신경병증(당뇨병성 소섬유신경병증: Small fiber neuropathy (SFN), small fiber dysfunction (SFD)) 그룹만 별도로 구분하여 분석하고, 나머지 진단명은 ② 말초신경병증 그룹에 포함하여 분석하였다.

최종 선택된 20편의 문헌 중 말초신경병증(소섬유신경병증: SFN, SFD)에 대한 진단정확도를 제시한 문헌은 총 4편이었고, 비교검사에 대한 진단정확도를 제시한 문헌은 0편이었다. 메타분석결과 말초신경병증(소섬유신경병증: SFN, SFD)의 진단정확도는 통합민감도 0.81(95% CI: 0.52-0.95), 통합특이도 0.69(95% CI: 0.41-0.88), 통합양성우도비 2.7(95% CI: 1.2-6.1), 통합음성우도비 0.27(95% CI: 0.09-0.85), 통합진단교차비 10(95% CI: 2-54)이었다.

말초신경병증(소섬유신경병증)을 제외한 말초신경병증에 대한 진단정확도를 제시한 문헌은 총 20편이었고, 비교검사(Vibration perception threshold (VPT), 10g-monofilament, VibraTip)에 대한 진단정확도를 제시한 문헌은 4편(Gomez-Banoy et al., 2017; Aubert et al., 2013; Tentolouris et al., 2010; Papanas et al., 2008)이었다. 메타분석결과 말초신경병증의 진단정확도는 통합민감도 0.87(95% CI: 0.82-0.92), 통합특이도 0.67(95% CI: 0.53-0.78), 통합양성우도비 2.7(95% CI: 1.8-3.9), 통합음성우도비 0.19(95% CI: 0.12-0.29), 통합진단교차비 14(95% CI: 7-29)였다.

족부수분검사와 비교한 VPT 검사의 진단정확도는 2편(Tentolouris et al., 2010; Papanas et al., 2008)에서 각각 족부궤양과 신경병증에 대한 진단정확도를 제시하였다. VPT검사의 민감도는 78.9~85.4%, 특이도는 67.6~85.9%, 위양성률은 14~32.2%, 위음성률은 14.3~21.1%, 검사정확도는 79.9~81.8%였다. 민감도는 족부수분검사(97.1~97.8%)보다 낮았고, 검사정확도도 족부수분검사(81.5~85.5%)보다 낮았다. 반면 특이도는 족부수분검사(49.3~67.1%)보다 높았다.

족부수분검사와 비교한 10g-Monofilament 검사의 진단정확도는 2편(Aubert et al., 2013; Tentolouris et al., 2010)에서 각각 말초신경병증과 족부궤양에 대한 진단정확도를 제시하였다. 민감도는 57.4~67.7%, 특이도는 86.3~94%, 위양성률은 5.9~14%, 위음성률은 32.3~43%, 검사정확도는 66.2~90%였다. 민감도는 족부수분검사(93.5~97.1%)보다 낮았다. 반면 특이도는 족부수분검사(23~49.3%)보다 높았고, 검사정확도도 족부수분검사(34~81.5%)보다 높았다.

족부수분검사와 비교하여 VibraTip 검사의 진단정확도는 1편(Gomez-Banoy et al., 2017)에서 원위부 대칭형 다발성신경병증(DSPN, distal symmetrical polyneuropathy)에 대한 진단정확도를 제시하였다. 민감도는 54.1%, 특이도는 91%, 위양성률은 8.69%, 위음성률 45.8%, 검사정확도는 81.7%였다. 민감도는 족부수분검사(66.6%)보다 낮았다. 반면 특이도는 족부수분검사(63%)보다 높았고, 검사정확도도 족부수분검사(64.5%)보다 높았다.

유효성 결과 중 비교검사와의 상관성을 보고한 문헌은 0편이었다. 의료결과에의 영향은 조기진단으로 인한 치료율 및 치료방법 변화로 평가하기로 하였으나 이를 보고한 문헌은 0편이었다.

## 결론 및 제언

족부수분검사 소위원회는 현재 문헌에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

당뇨병성 말초신경병증의 선별진단은 다양한 임상진단검사 결과를 종합적으로 고려하여 판단되고 있는 현 상황을 고려할 때, 족부수분검사는 제1형 및 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 말초신경병증 선별진단 목적으로 사용가능한 진단법 중 하나로 안전하고 유효한 검사라는 의견이었다.

2021년 제3차 의료기술재평가위원회(2021.03.12.)에서는 소위원회 검토결과에 근거하여 족부수분검사의 안전성은 패치 부착부위와 관련하여 발생 가능한 피부발진 등의 부작용 사례를 검토하였고 부작용 사례는 보고되지 않아 안전성에는 문제가 없는 기술로 평가하였고, 제1형 및 제2형 당뇨병 환자에게 있어 당뇨병성 말초신경병증 진단을 위한 선별검사로서 유용한 의료기술로 판단하였다. 따라서 의료기술재평가위원회는 제1형 및 제2형 당뇨병 환자에게 있어 '족부수분검사'는 당뇨병성 말초신경병증 진단을 위한 선별검사로서 안전하고 유효한 의료기술로 판단하여 권고함(권고등급 I-b)으로 심의하였다.



## 주요어

당뇨병, 족부수분검사, 당뇨병성 말초신경병증

Diabetic mellitus, Sudomotor function indicator, Diabetic peripheral neuropathy

## 1. 평가배경

족부수분검사는 말초신경병증이 발생하면 먼저 발바닥의 땀 분비샘을 파괴하는 원리에 착안하여 색상변화에 따라 자율신경계와 말초신경계의 이상을 진단하는 패치로, 2012년 신의료기술평가 이후 비급여(보건복지부 고시 제2018-50호(2018.03.26.))로 고시된 행위기술이다.

2012년 신의료기술평가 당시 당뇨병성 말초신경병증 진단을 위해서는 안전하고 유효한 검사로(권고등급 C), 심혈관계 자율신경병증이 의심되는 환자에서는 연구결과 부족으로 연구단계의 기술(권고등급 D)로 심의된바 있다. 2012년 신의료기술평가 이후 동 기술관련 안전성 및 유효성에 대한 의료기술재평가의 필요성을 확인하여 내부모니터링을 통한 주제로 발굴되었다.

족부수분검사에 대해 2020년 7월 대한내분비학회를 통한 사전 임상자문 결과, 동 검사는 ‘당뇨병성 자율신경병증검사’이며 당뇨병성 말초 신경병증 선별검사로 이용하는 검사방법으로 사용량은 증가하고 있지 않으며, 임상연구 결과는 있지만 충분하게 많은 연구가 이루어져 있지 않은 상태로 임상적 유용성도 제한적이라 최근에 제출된 새로운 임상연구에 대한 재평가의 필요성이 있다는 의견이었다.

따라서 동 기술은 2020년 제8차 의료기술재평가위원회에 의료기술재평가 안건으로 선정되었으며, 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 근거를 제공하고자 재평가를 수행하였다.

재평가 소위원회 구성은 2020년 제8차 의료기술재평가 위원회의 심의를 통해 총 5인으로 구성하도록 심의되었고, 내분비내과 2인, 신경과 2인, 근거기반의학 1인으로 구성하였다.

### 1.1 의료기술 개요 및 관련현황

#### 1.1.1 족부수분검사

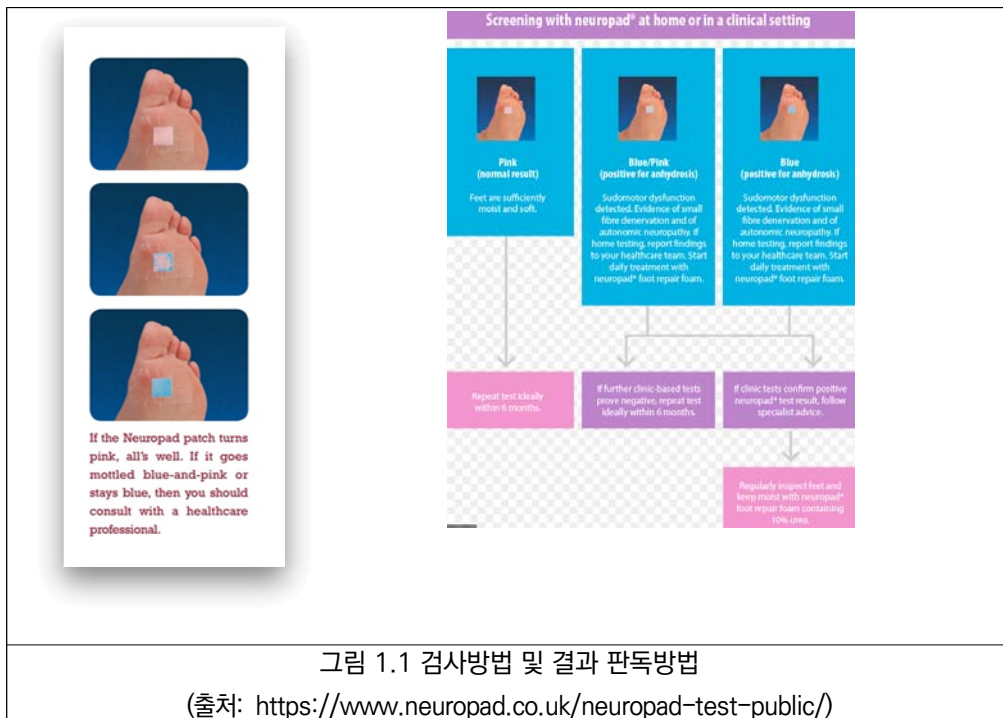
족부수분검사는 당뇨병 환자에서 발한 기능부전을 측정하여 당뇨병성 말초신경병증을 선별 진단하기 위한 검사이다. 족부수분검사에 사용되는 ‘Neuropad’는 말초신경병증 발생 시 먼저 발바닥의 땀 분비샘을 파괴하는 원리에 착안하여 색상변화에 따라 자율신경계와 말초신경계의 이상을 진단하는 패치이다(이선희 등, 2012).

### 1.1.2 족부수분검사 방법 및 판독방법

물기 없이 마른 엄지 발바닥 아래 볼록한 부분에 염화코발트 II 화합물의 패치(파란색)를 붙여 색상의 변화를 관찰하는 것으로, 수분이 존재할 때 이 염제는 물 분자를 흡수하여 색깔이 파란색에서 분홍색으로 변한다. 따라서 패치색이 분홍색으로 변하지 않고 그대로 있을 경우 비정상적으로 판독하게 되며 검사 소요시간은 약 10분 정도이다.<sup>1)</sup>

색이 변화되기까지의 시간은 초단위로 측정되고 양쪽 발에서 완전한 색깔 변화가 600초 이내이면 정상으로 판정한다. 발한기능 부전은 적어도 한 발에서 600초를 초과하여 완전히 색깔이 변하는 시간으로 정의하며 족부수분검사의 진단 절차는 다음과 같다(이선희 등, 2012; Papanas et al., 2005).

- ① 반드시 양쪽 발을 다 검사하며 양말을 벗고 발을 5분 이상 건조시킨다.
- ② 패치를 발바닥에 부착하기 바로 직전에 제품을 호일 포장에서 꺼내어 반응 패치가 균일한 파란색을 띄고 있는지 확인한다.
- ③ 양 발의 엄지 발바닥 아래 볼록한 부분에 부착하며, 만일 해당 부분에 굳은살이 있다면 작은 발가락 아래 볼록한 부분에 부착하고 10-15분을 기다린다.
- ④ 테스트 하는 동안 발을 위로 향하게 하여 주위는 수분과 접촉되지 않도록 한다.
- ⑤ 반응패치의 색 변화를 확인한다.




1) <https://www.neuropad.co.uk/neuropad-test-public>

## 1.2. 국내 식품의약품안전처 허가사항

국내 식품의약품안전처(식약처) 의료기기 전자민원창구를 통해 ‘뉴로체크’, ‘뉴로패드’ 로 조회결과 확인된 사항은 표 1.1과 같으며, 유사기술에 대한 국내 식약처 허가사항은 표 1.2와 같다.

표 1.1 식약처허가 소요장비 품목정보

구분	내용
품목코드(등급)	J20020.02(2)
품목명	기타 임상화학검사시약 II
품목허가번호(허가일)	체외 수허15-1804호(2015.12.31.)
모델명	C50LR000
제품명	Neuropad, 뉴로체크
제조사	Micro GmbH (Germany)
사용목적	당뇨환자의 족부의 수분을 염화코발트 육수화물의 색변화로 정성 검사하여 말초신경병증(당뇨성 소섬유신경병증)을 진단하는데 도움을 주는 체외진단용 의료기기
제품모양 (외형)	파란색 패드가 부착된 플라스타  <p>It takes just 10 minutes to see if there's a colour change in the pad, and because it's a simple colour change, it can't be misinterpreted. It goes way beyond the tuning fork or a filament test." - John Simpson, MD Neuropad</p>
비고	일회용 의료기기

그림출처: <https://www.neuropad.co.uk/neuropad-test-public/>

표 1.2 유사기술 식약처허가 소요장비 품목정보

구분	내용
품목코드(등급)	A30050.01(2)
품목명	갈바닉피부응답측정기(SUDOSCAN)
품목허가번호(허가일)	수허13-1787호(2013.9.17.)
사용목적	갈바닉피부응답을 측정하는 기기
성능	측정시간: 약 2분 피부 전도도 측정범위: 0~100 $\mu$ S 피부 전도도 정확도: $\pm$ 1% 피부전도도 범위: 10~100,000 nS/cm <sup>2</sup>
작용원리	동 기술은 역이온 삼투압법과 대시간전류법을 이용하여 피부의 전도도를 측정함 -역이온 삼투압법: 피부 표면에서 전극을 이용하여 저전류를 피부에 흘려줌. 이때 피부는 음전하를 갖게 되므로 체액안의 나트륨 이온이 주 이온 운반자가 되어 전체적으로 양극에서 음극으로 흐름을 가지게 되는데 이러한 이온 흐름을 이용하는 방법임 -대시간 전류법: 평형을 이루고 있는 전극에 전기화학 반응을 유도할 수 있는 충분히 큰 값의 전위를 스텝으로 인가하게 되면 전류의 흐름이 관찰됨. 이와 같이 인가한 전위 스텝에 대하여 시간에 따른 전류 신호를 관찰하는 방법임

(출처: 식품의약품안전처 제품 정보방, 신체민 등, 2020)

### 1.3. 국내외 보험 및 행위등재 현황

#### 1.3.1 국내보험 현황

신경계 기능검사에 대한 국내 건강보험 급여·비급여 등재현황은 표 1.3과 같으며, 족부수분검사는 2012년 신의료기술평가를 통해 안전하고 유효한 신의료기술로 심의되어 2018년 비급여로 고시화 되었다(보건복지부고시 제2018-50호(2018.03.26.); 적용일자: 2018.04.01.).

표 1.3 건강보험요양급여·비급여 비용목록 등재현황 (2020년 3월판)

분류번호	코드	분류
		제1편 행위급여·비급여 목록 및 상대가치점수
		제3부 행위 비급여 목록
		제3절 기능 검사료
		[신경계기능검사]
노-681	FZ681	교감신경피부반응검사
노-697	FZ697	단섬유근전도
너-684		신경학적 척도검사 Neurological Rating Scale
	FY831	가. 말초신경척도 Neuropahty Rating Scale
	FY832	주: 운동신경병척도검사를 실시한 경우에도 산정한다
너-688		정량적감각기능검사 Quantitative Sensory Test
	FY881	가. 진동역치 Vibration Threshold
	FY882	나. 온도역치 Temperature Threshold
	FY883	다. 전류인지역치 Current Perception Threshold
	FY884	주: 통증역치검사를 실시한 경우에도 산정한다.
너-689		자율신경계이상검사 Autonomic Nervous System Function Test
	FY891	가. 기립성혈압검사 Orthostatic Blood Pressure Test
	FY892	나. 발살바법 Valsalva Manuver
	FY893	다. 지속적 근긴장에 따른 혈압검사
	FY894	라. 심박변이도검사 Heart Rate Variability Test
	FY895	마. 피부전도반응검사 Skin Conduction Test
너-709	FZ709	정량적 발한 축삭 반사검사 Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test
노-715	FZ715	족부수분검사[소요재료 포함] Sudomotor Function Indicator

건강보험심사평가원의 2018년 제1차 의료행위전문평가위원회 평가결과에 따르면 족부수분검사는 관련학회 및 전문가는 임상적으로 유용성을 판단할 근거자료가 부족하고, 교과서와 임상진료지침에 표준검사로 기술되어 있지 않아 급여는 어렵다는 의견이었다. 아울러 동 검사는 당뇨병성 족부병증의 예방 목적으로 실시 가능한 점, 소요재료(뉴로체크)가 일회용으로 고가이며 진단정확성 측면에서 위양성률이 높아 비용효과성이 불분명한 점을 감안하여 ‘국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙[별표 2]에 의거하여 비급여로 결정되었다(출처: 건강보험심사평가원 홈페이지).

건강보험심사평가원 고시항목 정의에 따른 족부수분검사의 세부사항은 다음과 같다.

표 1.4 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	노715	보험EDI코드	FZ715	급여여부	비급여
관련근거	보건복지부 고시 제2018-50호(2018.03.26.)			적용일자	2018-04-01
행위명(한글)	족부수분검사(소요재료포함)				
행위명(영문)	Sudomotor Function Indicator				
정의 및 적응증	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 대상 : 당뇨병환자</li> <li>▪ 목적 : 당뇨병 환자에게 말초신경병증을 선별</li> </ul>				
실시방법	건조된 양 발바닥의 엄지 발가락 아래 볼록한 부분에 반응패드(뉴로체크TM)를 부착하고 10분 후 반응패드의 색 변화를 관찰함				
세부사항	신의료기술의 안전성, 유효성 평가결과(보건복지부 고시 제2012-1호, 2012.1.2.)고시				

출처: 건강보험심사평가원 영양기관업무포털 홈페이지

### 1.3.2 국외 보험 및 행위등재 현황

미국 CPT 코드에서 족부수분검사의 영문 명칭인 ‘Sudomotor function indicator’ 로 검색 시 관련내용 검색되지 않았으나 ‘Sudomotor’로 검색 시 아래와 같이 확인되었으며, 일본 후생성 사이트에서 관련내용은 확인되지 않았다.

표 1.5 국외 보험 및 행위등재 현황

국가	분류	내용
미국	Medicine / Neurology and Neuromuscular Procedures	95923 Sudomotor, including 1 or more of the following quantitative sudomotor axon reflex test (QSART), silastic sweat imprint, thermoregulatory sweat test, and changes in sympathetic skin potential
	일본	검사

### 1.4. 평가대상 의료기술 국내 이용현황

족부수분검사는 등재 비급여 항목으로 정확한 국내 사용현황은 파악하기 어려웠다.

제8차 의료기술재평가위원회에서 동 기술은 선별검사 목적으로 시행되는 검사로 치료 반응을 보는 검사가 아니므로 내분비대사내과 전문가 외에 치료 경과를 보게 되는 재활의학과, 정형외과 분야 전문가의 의견이 필요할 수 있을 것으로 생각된다는 심의의견이 있었다.

이에 제1차 재평가 소위원회회를 통해 동 기술에 대해 ① 당뇨병성 신경병증 연구회, ② 대한신경과학회, ③ 대한통증·자율신경학회(대한신경과학회의 자학회임), ④ 대한신경과의사회에 국내 이용현황을

문의하는 것으로 논의하였다.

따라서 위 네 곳에 ‘족부수분검사’의 연간 수행 건수, 실시기관 수 등에 대하여 공문을 통해 자문을 의뢰하였고, ② 대한신경과학회는 관련의견이 없는 것으로 회신하였다. ③ 대한통증·자율신경학회에서는 현재 1~3차 의료기관에 종사중인 학회위원 약 20인에게 확인하였을 때 동 검사를 시행하는 병원이 확인되지 않아 사용현황 확인이 불가하다는 내용으로 회신을 받았다.

당뇨병성 신경병증 연구회가 소속되어 있는 ① 대한당뇨병학회와 ④ 대한신경과의사회를 통해 각각 관련 전문가 1인을 추천받아 자문을 의뢰하였고 자문의견 내용은 [표 1.6]과 같다.

표 1.6 족부수분검사 관련 전문가 자문의견

족부수분검사의 실제 사용현황 자문의견 (연간 수행건수, 수행기관 수 등)	
연간 수행건수 및 기관수*	<ul style="list-style-type: none"> <li>서울 경기 지역에서는 월 4-5천 건 정도의 검사가 이루어지고 있음</li> <li>서울 경기지역의 모든 대학병원을 포함한 전국의 대학병원, 전문병원 위주로 보급되어 있고, 일부 관심을 갖고 있는 개인의원에서 적극적으로 검사 시행 중임</li> </ul>
기타의견	<ul style="list-style-type: none"> <li>신의료기술로 등재되기 전 **제약에서 판매를 하다가 중단되었고, 현재는 의료기회사 등을 통해 보급중인 제품으로 향후 사용량이 점차 증가될 것으로 사료된다는 의견이었음</li> <li>뉴로체크라는 상품명으로 판매되는 독일 제품으로, 전국적인 검사 건수를 정확하게 산정하려면 각 의학단체의 전문가들에게 문의하는 것보다는 상기 제품의 통관내역을 확인하거나 수입상을 통해 주문량과 판매량을 확인하는 것이 보다 정확할 것으로 사료된다는 의견이었음</li> </ul>
(*확인출처: 서울 경기지역 총판사인 *****사의 [족부수분검사] 제품 담당자와의 면담 및 내부자료 조사결과)	

### 1.5. 질병 및 현존하는 의료기술

보건의료빅데이터개방시스템을 통해 당뇨병, 신경병증으로 조회한 결과 확인된 세부내용은 아래 표와 같으며, 2015년~2019년을 기준으로 조회한 결과 제2형 당뇨병 환자 수 및 요양급여비용총액은 꾸준히 증가하는 반면, 제1형 당뇨병 환자 수 및 요양급여비용총액은 현저하게 감소하고 있음이 확인되었다(출처: 보건의료빅데이터개방시스템(opendata.hira.or.kr)).

제2형 당뇨병(질병코드: E11)

연도별 환자수 추이					단위: 명
	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년
제2형 당뇨병	2,165,149	2,362,679	2,517,443	2,718,293	2,890,776

연도별 요양급여비용 총액					단위: 천원
	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년
요양급여비용 총액	485,278,061	545,548,386	609,464,666	688,344,158	758,716,032
보험자부담금	338,258,212	375,920,770	418,718,419	474,248,106	522,988,10

제1형 당뇨병(질병코드: E10)

• 연도별 환자수 추이 단위: 명

	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년
제1형 당뇨병	98,532	91,314	77,794	55,704	48,240

• 연도별 요양급여비용 총액 단위: 천원

	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년
요양급여비용 총액	50,179,819	42,921,474	36,513,298	28,435,839	24,428,886
보험자부담금	35,314,787	29,921,446	25,149,814	19,671,311	16,704,687

### 1.5.1 당뇨병 및 합병증

당뇨병이란 췌장에서 인슐린을 생산하지 못하거나 인체가 인슐린을 효과적으로 사용할 수 없는 경우에 발생하는 만성질환으로 혈당관리가 제대로 되지 않고 유병기간이 길어짐에 따라 신경 및 혈관에 심각한 손상을 초래하게 된다.<sup>2)</sup>

신경병증(neuropathy)은 흔히 발생하는 당뇨병의 합병증 중 하나로 말초 신경섬유 손상의 지속적 진행이 특징적이다(심정인&정진화, 2013; Boulton, 1998). 증상은 없지만 신경학적 검사상 이상소견을 보이는 환자와 신경학적 증상이 있는 환자까지 포함하면 그 비율은 약 48%에 이른다(심정인&정진화, 2013). 특히 정형외과 환자 중 당뇨병성 신경병증에 기원하여 족부 궤양 발생 후 감염성 괴사에 이르러 결국 족부나 하퇴부 절단을 하게 되는 경우도 적지 않다(심정인&정진화, 2013).

#### 1.5.1.1. 당뇨병성 신경병증

당뇨병의 증가와 더불어 당뇨병성 신경병증의 유병률도 증가하고 있으며, 당뇨병성 신경병증은 감각, 운동 및 자율신경계 이상을 통해 다양한 증상을 유발하여 기능의 심각한 저하 및 삶의 질 저하를 초래하게 된다(황지혜, 2010).

당뇨병성 신경병증은 근위부 및 원위부의 감각신경과 운동신경뿐만 아니라 자율 신경계 등이 광범위하게 손상되는 질환으로 감각, 운동신경섬유신경병증과 함께 피부의 미세혈관 파열과 발한 기능부전은 피부의 열창과 균열을 발생시켜 당뇨병성 발 증후군의 발생을 가져오게 된다(이선희 등, 2012; Vinik et al., 2003).

당뇨병성 신경병증의 원인은 다양하며, 고혈당에 어느 정도의 긴 노출이 신경병증을 유발 하는지에 대하여 정확히 알기 위해 신경에 대한 혈당의 효과를 연구 중에 있다. 신경손상은 여러 요인들의 결합 때문일 수 있다(이선희 등, 2012).

2) World Health Organization. Diabetes. [updated 2018 Oct 30; cited 2020 JULY 29]. Available from: : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>



## 원인

- 고혈당, 긴 기간의 당뇨병, 낮은 수준의 인슐린, 비정상 혈청지질과 같은 대사 요인들
- 신경에 산소와 영양을 공급하는 혈관들에 손상을 이끄는 신경혈관요인들
- 신경에 염증을 일으키는 자율신경요인들
- 손목터널증후군과 같은 신경의 기계적 손상
- 신경질환의 감수성이 증가한 유전학적 특성
- 흡연과 알코올 이용과 같은 생활습관

## 증상

증상은 손상 받은 신경과 신경병증의 유형에 따라 달라진다. 첫 번째 징후로는 발의 무감각, 저린감, 통증이 있다. 이 증상들은 종종 처음에는 경미하고 대부분의 신경손상은 여러 해에 걸쳐 발생하기 때문에 오랜 기간 동안 알지 못한 채 지낼 수 있다. 증상은 자율신경계 뿐만 아니라 감각 또는 운동신경계를 포함시킬 수 있다. 주로 국소적 신경병증을 가진 사람 중 일부에서는 통증의 시작이 갑작스럽고 심각할 수 있다. 증상은 발, 다리, 손, 팔, 손가락에서 무감각, 저린감 또는 통증, 발 또는 손 근육의 소모, 소화불량, 오심, 구토, 설사 또는 변비, 체위성 혈압 하강으로 인한 어지러움이나 실신, 배뇨 문제, 발기부전이나 질 건조, 쇠약을 포함하며, 체중감소와 우울증과 같은 증상들이 신경병증 때문은 아니지만 종종 함께 동반된다(이선희 등, 2012).

## 진단

당뇨병 환자들은 1년에 한번 씩 핀 찌르기 검사(pin-prick test), 온도 및 진동감각검사, 10g 모노필라멘트 검사 등으로 원위부 대칭형 다발성신경병증에 대한 선별검사를 받는다. 이 중 2개 이상의 검사를 하게 되면 원위부 대칭형 다발성신경병증에 대한 진단정확도를 높일 수 있다(당뇨병학회, 2007).

## 유형

당뇨병성 신경병증은 말초, 자율, 근위, 국소로 분류될 수 있다. 각각은 다른 방식으로 신체의 다른 부분에 영향을 미친다(<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/#peripheral-neuropathy>(이선희 등, 2012)).

- 말초신경병증 : 발가락, 발, 다리, 팔, 손에서 감각 손실이나 통증을 유발함
- 자율신경병증 : 발한, 성적반응, 소화, 방광과 장 기능에 변화를 유발함. 또한 심장과 혈압조절에 기여하는 신경에 영향을 줌. 자율신경병증은 또한 저혈당 혼수를 유발시킬 수 있음
- 근위 신경병증 : 다리에서 쇠약을 유도하고 엉덩이, 허벅지에서 통증을 유발함

- 국소 신경병증 : 하나의 신경에 갑작스런 쇠약이나 근육 쇠약이나 통증을 유발하며 신체에 어떤 신경이든 영향 받을 수 있음

### 1.5.1.2. 당뇨병성 말초신경병증

당뇨병성 말초신경병증은 당뇨병환자의 30%가 이환되는 것으로 추정되며, 적절한 관리는 말기에 발 궤양과 하지 절단과 같은 합병증을 예방하기 위하여 필수적이다(이선희 등, 2012; Boulton, 1998).

당뇨병성 말초신경병증의 진단은 병력청취를 통해 나타난 임상양상과 신경학적 검사를 통한 신경계 결손을 바탕으로 이루어지며 가장 흔한 증상은 사지 통증으로 특히 밤에 악화되는 특징을 보인다(문성수, 2018).

이 유형은 팔과 다리의 신경이 손상 받는다. 발과 다리는 손과 팔보다 먼저 영향을 받는 경향이 있다. 말초신경병증의 증상은 온도나 통증에 무감각 또는 둔감, 저리고, 화끈거리는 또는 찌르는 감각, 예리한 통증 또는 근육경련, 촉각에의 극심한 민감, 균형과 협응 손실을 포함할 수 있으며 밤에 종종 심해진다. 압력이나 손상이 인지되지 않기 때문에 발의 무감각한 부위에 수포와 욕창이 발생할 수 있으며, 발 손상이 신속하게 치료되지 않는다면, 감염은 뼈까지 진행되어 절단해야만 할 수도 있다([http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/#peripheral neuropathy](http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/#peripheral%20neuropathy))(이선희 등, 2012).

표 1.7 당뇨병성 말초신경병증 진단을 위한 진료지침 (문성수, 2018)

내 용
■ 제1형 당뇨병 환자는 진단 후 5년부터, 제2형 당뇨병 환자는 진단과 동시에 말초신경병증 선별검사를 시행해야 함
■ 당뇨병성 말초신경병증 선별검사로 MNSI 설문조사, 10g 모노필라멘트검사, 진동감각검사, 발목반사검사, 또는 핀 찌르기 검사, 온도감각검사 등을 고려할 수 있음
■ 진단을 위해 비슷한 증상을 일으키는 다른 원인들을 배제하여야 하고[A] 필요 시 추가 검사를 진행할 수 있음
■ 임상양상이 비전형적이고 진단이 확실하지 않아 다른 원인을 배제하여야 할 경우 전기 생리적 검사를 시행하거나 전 문가에게 의뢰할 수 있음
■ 족부궤양 및 절단의 위험을 평가하기 위해 10g 모노필라멘트검사를 매년 실시함

건강보험자료를 분석한 연구에 따르면 2003년 당뇨병 환자 중 469,397명(1.2%)에서 족부질환이 발생하였고, 1인당 연간 평균 총 진료비는 당뇨병환자에서 족부절단 1,162만원, 족부궤양 780만원, 족부손상 354만원이었고, 평균입원일수는 족부절단 76일, 족부궤양 61일, 족부손상 33일이었다(정춘희 등, 2006; 이선희 등, 2012).

### 1.5.1.3. 소섬유신경병증

소섬유신경병증(small fiber neuropathy, SFN)은 직경이 작은 신경섬유들이 선택적으로 손상되는 말초신경병증의 아형으로 신경병성통증과 자율신경기능 이상이 특징적이다(이효은&신하영, 2013). 소섬유신경병증은 간단한 신경학적 검사나 신경전도검사에서 이상소견이 나타나지 않는 경우가 많고, 말초신경병증 진단의 최적표준검사로 알려진 신경전도검사(Nerve Conduction Study, NCS)로는

기능을 평가할 수 없어 SFN을 정확히 진단하는데 어려움이 있다(김수영&손은희, 2013; 이효은&신하영, 2013). 소섬유신경병증 환자들이 가장 흔하게 호소하는 증상은 양발 또는 발끝의 통증이다(이효은&신하영, 2013). 소섬유신경병증의 원인은 다양하며 다발성말초신경병증 형태의 소섬유신경병은 대사이상이 가장 주요 원인이다(김수영&손은희, 2013). 따라서 당뇨병과 내당능장애가 있는 환자에서 35%로 가장 흔하게 나타나며, 쇼그렌증후군 환자에서 7%, 갑상선저하증 환자에서도 5% 정도 나타나기도 한다(이효은&신하영, 2013).

**1.5.1.4. 원위대칭 다발신경병증**

원위대칭 다발신경병증(distal symmetrical polyneuropathy, DSPN)은 당뇨병성 신경병증의 가장 흔한 형태로 체신경 전체로 침범할 수 있지만 대개는 족부 족관절의 신경을 침범한다(심정인&정진화, 2013). 감각신경이 주로 침범을 받으며 병이 진행됨에 따라 저림감 또는 쑤시는 듯한 감각이상이 발에서 시작하여 점차 하퇴로 퍼져나간다(심정인&정진화, 2013).

**1.5.1.5. 자율신경병증**

자율신경병증은 혈당수준, 혈압, 심장을 조절하는 신경에 영향을 미친다. 또한 시력, 성적 반응, 배뇨, 호흡기능, 소화와 관련된 문제를 유발하는 내부 기관들에 영향을 미칠 수 있다. 추가로, 땀과 발한과 같은 저혈당 경고 징후의 소실로 저혈당 사건 이후에 정상으로 혈당수준을 회복시키는 인체 땀을 통제하는 신경에 영향을 미칠 수 있다(이선희 등, 2012).

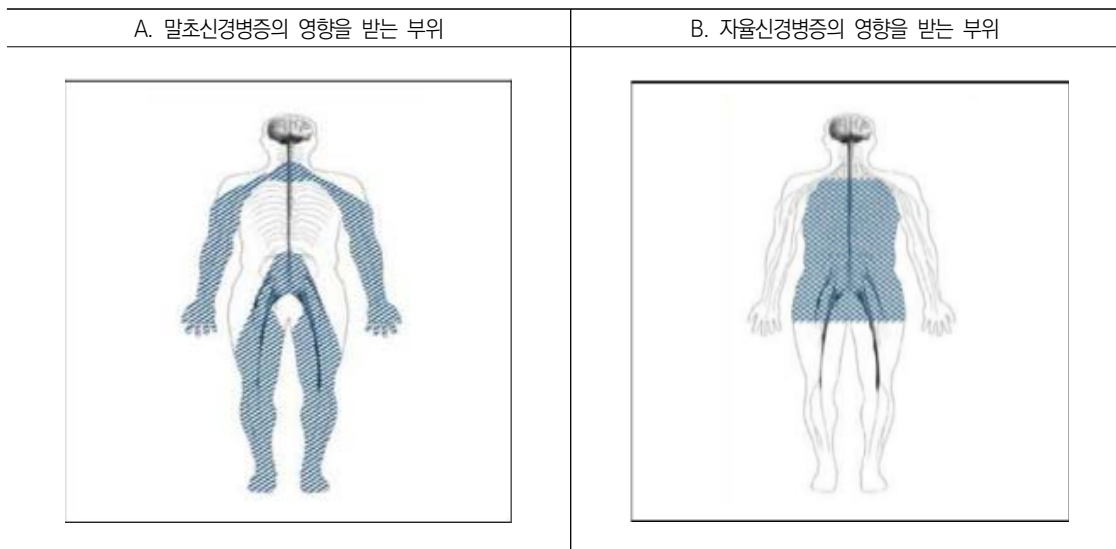


그림 1.2 말초신경병증 및 자율신경병증의 영향을 받는 인체부위

(출처: [http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/#peripheral\\_neuropathy](http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/#peripheral_neuropathy); 이선희 등, 2012)

**1.5.2 현존하는 의료기술**

### 1.5.2.1. 말초신경병증 선별검사

말초신경병증의 최적 표준검사(gold standard)는 조직검사이지만 이는 침습적 검사로 번거로워 임상보다는 연구에서 적용되고 있다(문성수, 2018; Devigili et al., 2008).

#### ① 미시간 신경병증 선별도구 (MNSI)

미시간 신경병증 선별도구(MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument)는 말초신경병증 증상에 해당하는 15개 문항에 대해 설문지를 통해 당뇨병성 말초신경병증을 선별하기 위해 고안되었으며, 환자용 설문지와 임상 의사의 평가로 구성되어 있다. 결과판독은 0점에서 13점까지의 점수가 나오는데 점수가 높을수록 신경병증 증상이 심한 것을 의미하며, 3점 이상이면 신경병증을 의심할 수 있고, 7점 이상이면 신경병증이 있음을 시사한다(대한당뇨병학회, 2011).

표 1.8 당뇨병성 말초신경병증 설문조사 번역판 (MNSI) (출처: 대한당뇨병학회, 2011)

다음은 귀하의 다리와 발에 나타나는 느낌을 조사하는 표입니다. 잘 생각하여 평소 느낌이 어떤지 예, 아니오 예 표시해 주시기 바랍니다.		
1. 발 또는 다리에 저린감이 있습니까?	1. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>
2. 발 또는 다리에 화끈거리는 통증을 느낀 적이 있습니까?	1. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>
3. 발에 무엇이 닿을 때 과민하게 느낍니까?	1. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>
4. 발 또는 다리에 갑자기 쥐가 납니까?	0. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>
5. 발 또는 다리에 찌르는 듯한 느낌을 받은 적이 있습니까?	1. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>
6. 이불이 피부에 닿을 때 아픴을 느낍니까?	1. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>
7. 목욕할 때, 뜨거운 물과 차가운 물을 구분할 수 있습니까?	0. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>
8. 발에 까진 상처가 생긴 적이 있습니까?	1. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>
9. 의사로부터 '당뇨병성 신경병증' 이라고 진단받은 적이 있습니까?	1. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>
10. 다리나 발에 마비가 있습니까?	0. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>
11. 다리나 발의 증상이 밤에 더 심해집니까?	1. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>
12. 걸을 때 다리가 아픴니까?	1. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>
13. 걸을 때 발에 감각을 느낄 수 있습니까?	0. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>
14. 발의 피부가 너무 건조해서 자주 갈라집니까?	1. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>
15. 발이나 발가락을 자르는 수술을 받은 적이 있습니까?	1. 예 <input type="checkbox"/>	0. 아니오 <input type="checkbox"/>

환자용 설문지는 환자가 직접 15가지 항목에 대해 '예' 또는 '아니오' 에 체크를 하여 다음과 같은 기준으로 총점을 구한다(출처: [www.med.umich.edu/mdrtc/profs/documents/svi/MNSI\\_howto.pdf](http://www.med.umich.edu/mdrtc/profs/documents/svi/MNSI_howto.pdf); 이선희 등, 2012; 최현영 등, 2007).

- 1-3, 5-6, 8-9, 11-12, 14-15번 문항에 대해 '예'로 응답한 경우 : 1점 부여한다.
- 7, 13번 항목에 '아니오'로 응답한 경우 : 1점 부여한다.
- 4(순환기 악화), 10번(일반적 무기력)항목 : 점수화 하지 않는다.

② MNSI 신경학적 신체검사

동 검사는 MNSI 설문조사와 같이 개발된 검사법으로 발의 유형, 굳은살 등 발의 외형변화와 족부궤양 유무를 관찰하고, 진동감각, 발목 반사검사를 실시하여 당뇨병성 말초신경병증을 선별하는 검사법이다. 평가결과는 총 8점 중 3점 이상이면 말초신경병증이 있음을 예측할 수 있다(대한당뇨병학회, 2011).

MNSI 신경학적 신체검사			총점 / 8점	
발의 유형		정상	비정상*	
	우측	0	1	
	좌측	0	1	
*판단기준: 변형, 피부건조, 굳은살, 감염, 피부균열				
발의 궤양		없음	있음	
	우측	0	1	
	좌측	0	1	
발목 반사		있음	약함	없음
	우측	0	0.5	1
	좌측	0	0.5	1
엄지발가락의 진동감각		있음	감소함	없음
	우측	0	0.5	1
	좌측	0	0.5	1

(출처: 대한당뇨병학회, 2011)

③ 신경전도검사 (NCS)

신경전도검사(nerve conduction studies, NCS)는 말초신경 장애의 존재, 특성, 분포, 정도를 기록함으로써 주관적 증상이 말초신경 이상에 의한 것인지, 탈수초화가 있는지, 병변이 단일성 또는 다발성인지 확인하여 주고 치료에 대한 반응이 어떠한지 예측할 수 있도록 해 준다(이선희 등, 2012; 조정구, 1996).

④ 신경병증 기능부전 점수 (NDS)

신경병증 기능부전 점수(neuropathy disability score, NDS)는 무릎반사(0=정상, 1=강화 있음, 2=감각 없음), 128Hz 말굽 진동지각검사, 핀으로 찔러보는 검사, 엄지발가락 온도감각검사(0=감각 있음, 1=감소된 감각/감각 없음)를 종합적으로 수행하여 각 검사의 점수를 종합 하여 6점 이상이면 당뇨병성 신경병증이 있다고 본다(이선희 등, 2012; Papanas et al 2007a). 동 검사는 임상징후를 평가하므로 신경병증 진단의 선별검사로 이용하고 있고, 특별한 경험 없이도 검사를 수행할 수 있다. 평가결과는 총 10점 중 6점 이상이면 당뇨병성 족부 궤양의 발생위험이 높다는 것을 의미한다(대한당뇨병학회, 2011).

NDS (Neuropathy Disability Score)			총점 / 10점	
진동감각검사		정상*	비정상	
	우측	0	1	
	좌측	0	1	
	검사방법: 128Hz 진동자; 엄지발가락 끝부분 *정상=진동/진동이 없음을 구분 가능			
온도인지		정상	비정상	
	우측	0	1	
	좌측	0	1	
	검사방법: 발바닥: 냉온수가 들어있는 비이커가 부착된 진동자 이용			
통각검사		정상	비정상	
	우측	0	1	
	좌측	0	1	
	검사방법: 인접피부 엄지발가락 발톱을 자극하여 예리함/무덤을 구별 정상=자극을 느낌			
발목반사		있음	약함	없음
	우측	0	1	2
	좌측	0	1	2

(출처: 대한당뇨병학회, 2011)

### ⑤ 감각신경검사

감각신경검사는 다양한 자극양식으로 검사한다. 정량적감각신경검사(quantitative sensory tests)는 특정신경섬유에 따른 감각신경의 기능을 평가하는 검사이다. 자극양식은 진동, 온냉자극, 통각, 촉각-압력 등으로 다양하며 이를 정량화한 검사방법이다(이선희 등, 2012; 김현정, 2000).

진동감각역치검사는 Biothesiometer를 이용하며 진동 감각으로 진동 진폭은 10~15 volt이고 엄지 발가락의 진동각 역치가 25 volt 이상이면 신경 손상이 있다고 본다(이선희 등, 2012; 김현정, 2000).

온도역치검사는 2개의 금속 롤러(roller), 즉 20도의 실온 롤러와 40도의 롤러를 각각 사지의 근위부에서 원위부로 천천히 이동시켜 온도의 저하 또는 소실을 검사한다(이선희 등, 2012; 김현정, 2000).

임상의 평가항목은 모든 항목을 30°C이상의 실내에서 환자의 발을 평가한다.

- 발검사(foot inspection): 발은 과다한 건조함, 굳은살 형성, 고랑, 부전궤양(frunk ulceration) 이나 변형 여부를 검사한다.
- 진동감각(vibration sensation)
  - 128 Hz 소리굽쇠를 사용하여 환자가 진동을 느꼈다가 못 느낄 때까지의 시간을 측정
  - 감각 있음(present) : 10초 이하

- 감소된 감각(reduced) : 10초 이상
- 감각 없음(absent) : 진동 감각이 느껴지지 않는 경우
- 근신전반사(muscle stretch reflexes)
  - 적절한 반사망치를 사용하여 검사함. 검사기준은 Jendrassic maneuver에 따름
  - 5+ : 지속되는 간헐적 경련(sustained clonus)
  - 4+ : 매우 활기참, 과다반사, 간헐적 경련(very brisk, hyperreflexive, with clonus)
  - 3+ : 활기참 또는 정상보다 반사적임(brisker or more reflexive than normally)
  - 2+ : 정상(normal)
  - 1+ : 부족한 정상, 감소되는 반사(low normal, diminished)
  - 0.5+ : 오직 강화로 끌어낸 반사(a reflex that is only elicited with reinforcement)
  - 0 : 반응 없음(no response)
- 모노필라멘트검사(monofilament testing)
  - 정상 : 10군데 중 8군데 이상 맞춘 경우
  - 감소된 감각 : 1-7군데 맞춘 경우
  - 비정상 : 감각이 없는 경우

⑥ 신경병증 총 증상 점수

신경병증 총 증상 점수(neuropathic total symptom score-6)는 표 9와 같이 통증, 이질통증, 작열감, 칼로베는 통증, 무감각증, 가시감각 6가지 항목을 빈도와 증상의 강도를 점수화하여 평가한다(이선희 등, 2012; Bastyr et al. 2005)

표 1.9 신경병증 총 증상점수

문항	질문
1. 통증	발 또는 다리에 깊고, 찌르는 듯한, 긴장감, 타는 듯한, 잡아당기는 듯한, 압착되는 듯한 통증을 느낀 적이 있습니까?
2. 이질통증	발에 이불이나 옷 등이 닿을 때나 걸을 때 과민하게 느껴거나 압통이 있습니까?
3. 작열감	발 또는 다리에 화끈거리는 통증을 느낀 적이 있습니까?
4. 칼로 베는 통증	발 또는 다리에 날카로움, 찌름, 전격 통증, 전기자극과 같은 통증이 2분 이상 지속된 적이 있습니까?
5. 무감각증	발 또는 다리에 저린감, 감각을 잃거나, 마취상태처럼 죽은 기분, 무감각을 느낀 적이 있습니까?
6. 가시감각	발 또는 다리에 수면감각여부, 가시감각, 저린 감각을 느낀 적이 있습니까?



## 1.6. 기존의료기술평가

### 1.6.1 신의료기술평가 보고서 (2012년 1월)

2011년 제6차 신의료기술평가위원회(2011.6.17.)에서 족부수분검사는 2008년 제9차 신의료기술평가위원회에서 평가한 이후 문헌이 축적되어 신의료기술평가가 가능한 항목으로 내분비대사내과, 가정의학과, 예방의학과, 의학통계학과 전문의 총 5인으로 구성된 소위원회를 통해 체계적 문헌고찰 방법으로 평가하도록 심의하였다.

2012년 한국보건의료연구원에서 수행한 신의료기술평가 보고서 주요내용은 다음과 같다.

표 1.10 2012년 신의료기술평가 보고서 주요내용 (2012.1월)

구분	주요내용
[HTA-2012-2] 족부수분검사 (Sudomotor Function Indicator)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2011년 제11차 신의료기술평가위원회(2011.11.25)에서 동 내용을 토대로 족부수분검사의 안전성과 유효성 평가결과를 최종 심의하였음</li> <li>▪ 동 검사를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증, 당뇨병성 자율신경병증을 선별할 수 있는지를 평가하기 위해 진단정확성과 선별결과로 인한 치료율 및 치료방법의 변화를 주요 의결결과로 선정하였으며 총 13개의 연구가 최종 평가에 포함되었음</li> <li>▪ 안전성: 평가된 13편(진단법평가연구: 국외(11), 국내(2))의 연구에서 환자에게 피부발진 등의 부작용 사례가 보고된 바 없어 동 검사의 안전성에는 문제는 없었음</li> <li>▪ 유효성               <ul style="list-style-type: none"> <li>i) 당뇨병성 말초신경병증 의심환자를 대상으로 한 12편의 연구에서 동 검사의 민감도는 높으나, 특이도가 비교검사보다 낮아 이에 대한 보완이 필요하므로 단일검사로 사용하기에는 어렵다는 의견이었음</li> <li>ii) 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증을 대상으로 한 2편의 연구의 메타분석 결과, 동 검사가 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증과 당뇨병성 자율신경병증의 선별능력을 평가하기에는 연구 결과가 부족하다는 의견이었음</li> </ul> </li> <li>▪ 제언                족부수분검사에 대해 관련문헌을 통해 분석한 결과, 당뇨병성 말초신경병증이 의심되는 환자에서 안전성에는 문제가 없으나, 기존에 말초신경병증 선별검사로 사용되던 진동감각역치검사와 비교 시 민감도는 높고, 특이도는 낮아 위양성의 가능성이 있었음. 그러나 당뇨병성 말초신경병증의 특성상 일차의료에서 주로 이루어지는 점을 감안했을 때 신경전도 검사를 수행하기 어려운 점을 고려하면 선별검사로서 의미가 있어 안전하고 유효한 검사로 심의하였음(권고등급 C). 그러나 심혈관계 자율신경병증이 의심되는 환자에서 동 검사의 선별능력을 평가할 연구결과가 부족하기 때문에 연구단계의 기술로 심의하였음(권고등급 D, 연구단계의 기술: II -a).</li> </ul>

※ 세부내용은 부록 참고



표 1.11 2012년 신의료기술평가 시 권고등급 부여기준

분류		의료기술
I 등급		임상도입시 잠재적 이익이 크지 않은 경우
II 등급	II-a 등급	대체기술은 존재하나, 임상도입시 잠재적 이익이 큰 의료기술로 임상지원이 필요하다고 판단되는 경우
	II-b 등급	대체기술이 없는 의료기술, 또는 희귀질환 치료(검사)방법으로 남용의 소지가 없는 의료기술로 임상지원이나 시급한 임상도입이 필요하다고 판단되는 경우

## 1.7. 가이드라인

### 1.7.1 국외 가이드라인


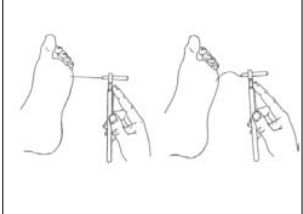
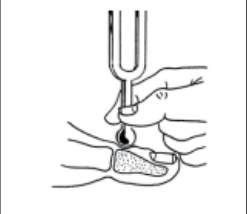

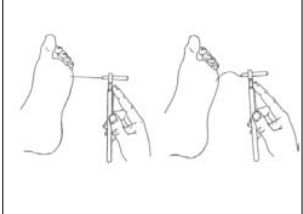
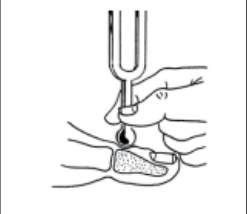

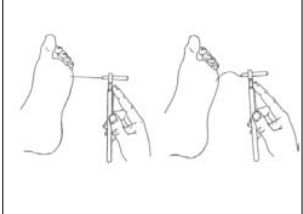
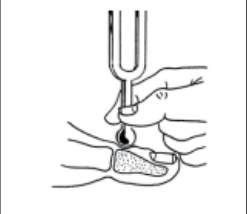
영국 NICE 가이드라인을 통해 ‘sudomotor function’ ‘electrochemical skin conductance’ ‘neurocheck’ 로 검색한 결과 관련 내용은 확인되지 않았으나, ‘neuropad’ 로 검색한 결과 “Neuropad for detecting preclinical diabetic peripheral neuropathy”(2018)가 확인되었다. 권고내용을 살펴보면 Neuropad는 당뇨병 환자에서 정상 이하의(subnormal) 발한을 감지하지만, 현 NHS(National Healthcare Service) care pathway에서 이에 대한 임상적 중요성은 명확히 정의되어 있지 않으며 임상적 효과성에 대한 근거도 제한적이라고 제시하였다.

표 1.12 NICE 가이드라인 관련내용

구분	내용
제목	Neuropad for detecting preclinical diabetic peripheral neuropathy <sup>3)</sup>
기관(날짜)	NICE (2018.9.10.)
관련내용	<p><b>권고사항</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>증상발현 전의 당뇨병성 말초 신경병증 감지를 위해 Neuropad를 채택하는 사례는 그 근거 뒷받침이 되지 않고 있음. Neuropad는 당뇨병환자에서 정상 이하의(subnormal) 발한을 감지하지만, 현 NHS care pathway에서 이에 대한 임상적 중요성은 명확히 정의되지 않았음. 당뇨병성 말초 신경병증에 대한 10g 모노필라멘트(monofilament) 검사가 불가능한 환자에서 Neuropad의 사용을 뒷받침할 만한 근거는 불충분함</li> <li>임상적 효과성에 대한 제한적 근거로 인해 비용 모델링은 불확실함. 10g의 모노필라멘트 검사대신 Neuropad의 사용은 Neuropad가 당뇨병성 말초신경병증 감지에 대한 특이성이 낮기 때문에 비용 증대를 초래할 수 있을 것임. 증상발현 전의 당뇨병성 말초 신경병증 감지에 대한 이점과 그에 따른 결과에 대해 추후 연구가 필요함</li> </ul>

3) NICE Guideline, Neuropad for detecting preclinical diabetic peripheral neuropathy (2018). published: 10 Sept.2018.(<https://www.nice.org.uk/guidance/mtg38/resources/neuropad-for-detecting-preclinical-diabetic-peripheral-neuropathy-pdf-6437200203027>)

표 1.13 당뇨병성 족부병변 예방과 관리를 위한 지침서 및 권고사항

구분	내용																					
제목	당뇨병성 족부병변의 예방 및 관리에 관한 2015년 국제당뇨병발학회 지침서: 근거 중심의 세계적 합의 개발																					
기관 (연도)	IWGDF (2015)																					
관련내용	<p>◎ 당뇨병성 족부병변 예방의 기초가 되는 5가지 주요사항</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 족부병변 위험이 있는 환자를 식별</li> <li>▪ 족부병변 위험이 있는 환자의 발에 대한 정기검진 실시</li> <li>▪ 환자, 환자의 가족, 의료인에 대한 교육을 실시</li> <li>▪ 적합한 신발을 착용</li> <li>▪ 족부궤양 이전의 단계에서 치료</li> </ul> <p>◎ IWGDF 위험분류 시스템 및 예방 목적의 검진주기</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>범주</th> <th>특징</th> <th>주기</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>말초신경병증이 없음</td> <td>1년에 한 번</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>말초신경병증이 있음</td> <td>6개월에 한 번</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>말초신경병증 및 말초동맥질환 또는 족부 변형이 있음</td> <td>3~6개월에 한 번</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>말초신경병증 및 족부궤양 또는 하지절단 병력이 있음</td> <td>1~3개월에 한 번</td> </tr> </tbody> </table> <p>◎ 다음의 기법을 이용한 신경병증 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 증상: 특히 밤에 느껴지는 하지의 저림 또는 통증과 같은 증상</li> <li>▪ 압력감각: 나일론 모노필라멘트(Semmes-Weinstein monofilaments)</li> <li>▪ 진동감각: 128 Hz의 소리굽쇠</li> <li>▪ 구별: 피부를 뚫지 않고 발등을 침으로 찌르기</li> <li>▪ 촉각: 손으로 환자의 발등을 건드리거나, 검지의 끝으로 발끝을 1~2초간 가볍게 건드리기</li> <li>▪ 반사: 아킬레스건 반사</li> </ul> <p>※ 참고</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>모노필라멘트 검사지점</th> <th>모노필라멘트 사용법</th> <th>소리굽쇠 사용법</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	범주	특징	주기	0	말초신경병증이 없음	1년에 한 번	1	말초신경병증이 있음	6개월에 한 번	2	말초신경병증 및 말초동맥질환 또는 족부 변형이 있음	3~6개월에 한 번	3	말초신경병증 및 족부궤양 또는 하지절단 병력이 있음	1~3개월에 한 번	모노필라멘트 검사지점	모노필라멘트 사용법	소리굽쇠 사용법			
	범주	특징	주기																			
	0	말초신경병증이 없음	1년에 한 번																			
	1	말초신경병증이 있음	6개월에 한 번																			
	2	말초신경병증 및 말초동맥질환 또는 족부 변형이 있음	3~6개월에 한 번																			
3	말초신경병증 및 족부궤양 또는 하지절단 병력이 있음	1~3개월에 한 번																				
모노필라멘트 검사지점	모노필라멘트 사용법	소리굽쇠 사용법																				
																						
	IWGDF, International Working Group on the Diabetic Foot (출처: 국제당뇨병발학회, 2015)																					

### 1.8. 체계적 문헌고찰 연구현황

Ovid-MEDLINE을 통해 간략검색 결과 2010년부터 현재까지 관련 RCT 문헌은 4편, Systematic Review or Meta Analysis 문헌 5편이 확인되었다. 체계적 문헌고찰 5편 가운데 동 기술과 관련된 문헌은 총 3편(Novak 2019; Rajan et al., 2019; Tsapas et al., 2014)이었다.

Novak(2019) 연구는 24편의 연구(전임상연구(2편), 임상연구(22편))를 대상으로 체계적 문헌고찰을

수행하였으나, 대상 환자가 당뇨병뿐만 아니라 낭포성 섬유증, 대사증후군, 당뇨병이 아닌 환자를 포함하여 수행하였기에 동 기술에 대한 체계적 문헌고찰 적용하기에는 한계가 있었다.

Rajan(2019) 연구는 37편의 문헌을 대상으로 체계적 문헌고찰을 수행했으나, 대상 환자가 제1형, 제2형 당뇨병뿐만 아니라 당뇨병 전증 또는 대사증후군, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 낭포성 섬유증, 만성 신장질환 등에 대한 연구를 포함하여 수행하였기에 동 기술에 대한 체계적 문헌고찰로 적용하기에는 한계가 있었다.

Tsapas et al (2014) 연구는 제1형 및 2형 당뇨병 성인 환자를 대상으로 연구를 수행하였으며, 족부수분검사는 타당한 민감도를 갖고 있어 당뇨병의 위험성을 가 진단하고 당뇨병성 말초신경병증 분류에 사용될 수 있다고 제시하였다.

표 1.14 체계적 문헌고찰 문헌검토 내용

구분	내용
제목	A simple plaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnosis test accuracy systematic review and meta-analysis
제1저자(연도)	Tsapas et al (2014) <sup>4)</sup>
국가	그리스
연구내용	(목적) 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병 성인 외래진료 환자에서 임상적으로 당뇨병 감각운동과 관련된 다발신경병증의 선별을 위한 분류검사로써 간단한 반창고의 진단 정확성을 검토하고자 함 (방법) 검색엔진: Medline, Embase, Cochrane Library, Biosis Previews, Web of Science, Scopus and gray literature without date or language restrictions (결과) 18편의 연구(3,470명): 12편(출판논문), 6편(conference abstracts) - 평균 민감도는 86%(95% CI 79-91), 특이도는 65%(95% CI 51-76) 이었음 - 양성우도비(LR+)는 2.44, 음성우도비(LR-)는 0.22 이었음 - 대부분의 연구에서 환자 선택, 중재검사 또는 참고표준검사 사용에 있어 비틀림이 있거나, 환자 선택에 따른 적용 가능성에 대한 우려가 있었음 (결론) -접착성 지표검사(adhesive indicator test)는 타당한 민감도를 갖고 있어 당뇨병의 위험성 가진단 및 당뇨병성 말초신경병증 분류에 사용될 수 있음 - 검사결과 양성으로 나온 환자는 확진을 위해 당뇨 발 전문가의 진료를 받아야함 - 환자에게 중요한 의료결과 및 임상에서 사용되는 표준검사와 비교했을 때 진단경로에 있어 비용 효과성에 대한 유효성의 근거는 불충분함

## 2. 평가목적

당뇨병환자의 말초 신경병증 조기 진단에 있어 족부수분검사의 임상적 안전성 및 유효성 등에 대한 의과학적 근거를 제공하고 동 기술의 사용 적정성 등을 평가하여 정책적 의사결정을 지원하고자 한다.

4) Tsapas A, Liakos A, Paschos P, Karagiannis T, Bekiari E. et al., A simple plaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnosis test accuracy systematic review and meta-analysis. Metabolism clinical and experimental. 2014;584-92.

## 1. 체계적 문헌고찰

### 1.1 개요

본 평가는 건강보험심사평가원에서 명시하고 있는 고시항목(노-715)에 준하여 행위를 정의하고, 이를 바탕으로 체계적 문헌고찰을 통해 제1형 및 제2형 당뇨병 환자에게 있어 말초신경병증 선별을 위해 족부수분검사의 안전성 및 유효성에 대한 의과학적 근거를 평가하였다.

모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 '제1형 및 제2형 당뇨병 환자에서 말초신경병증 선별을 위한 족부수분검사의 안전성 및 유효성 평가'에 대해 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 재평가 소위원회 논의를 통해 최종 확정하였다. 참고표준검사의 경우, 한 가지로 특정할 수 없기에 신경전도검사, 신경병증 총 증상점수, 신경병증 기능부전 점수, mTCNS, Michigan neuropathy class system, 피부조직검사를 모두 포함하기로 하였다.

#### 1.2.2 핵심질문

제1형 및 제2형 당뇨병 환자에서 말초신경병증 선별을 위한 족부수분검사의 임상적 안전성 및 유효성은 어떠한가?

표 2.1 PICOTS-SD

2020년 체계적 문헌고찰					
대상환자(Patients)	<ul style="list-style-type: none"> <li>제1형 및 제2형 당뇨병 환자</li> </ul>				
중재검사 (Index Test)	족부수분검사(상품명: Neuropad™, Neurocheck™)				
참고표준검사 (Reference Standard)	<ul style="list-style-type: none"> <li>신경전도검사 (NCS)</li> <li>신경병증 총 증상점수 (NSS)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>미시간 신경병증 선별도구 (MNSI(Q), Michigan Neuropathy Screening Instrument (Questionnaire))</li> </ul> </li> <li>신경병증 총 증상 점수 (NTSS, Neuropathic Total Symptom Score)</li> <li>신경병증 기능부전 점수 (NDS)</li> <li>mTCNS (modified Toronto Clinical Neuropathy Score)</li> <li>Michigan neuropathy class system</li> <li>피부조직검사 (Intraepidermal Nerve Fiber Density)</li> </ul>				
비교검사 (Comparators)	<ul style="list-style-type: none"> <li>감각신경검사                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Quantitative sensory tests</li> <li>VPT (Vibration perception threshold)</li> <li>CPT (Current perception threshold)</li> </ul> </li> <li>정량적 발한신경검사 (QSART, Quantitative SudomotorAxon Test)</li> <li>모노필라멘트검사 (10g-Monofilament)</li> <li>Vibra Tip</li> <li>Sudometrics</li> <li>Colour duplex ultrasonography</li> </ul>				
결과변수 (Outcomes)	<table border="0"> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>안전성                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>검사관련 합병증 및 부작용</li> </ul> </li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>유효성                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확도   <ul style="list-style-type: none"> <li>민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 양성우도비, 음성우도비, 위양성률, 위음성률, 검사정확도, 진단교차비(diagnostic odds ratio), AUC</li> </ul> </li> <li>비교검사와의 상관성</li> <li>의료결과에의 영향: 조기진단으로 인한 치료율 및 치료방법 변화</li> </ul> </li> </ul> </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> <li>경제성 및 사회적 가치: 해당 없음</li> </ul> </td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> <li>안전성                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>검사관련 합병증 및 부작용</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>유효성                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확도   <ul style="list-style-type: none"> <li>민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 양성우도비, 음성우도비, 위양성률, 위음성률, 검사정확도, 진단교차비(diagnostic odds ratio), AUC</li> </ul> </li> <li>비교검사와의 상관성</li> <li>의료결과에의 영향: 조기진단으로 인한 치료율 및 치료방법 변화</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>경제성 및 사회적 가치: 해당 없음</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>안전성                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>검사관련 합병증 및 부작용</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>유효성                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확도   <ul style="list-style-type: none"> <li>민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 양성우도비, 음성우도비, 위양성률, 위음성률, 검사정확도, 진단교차비(diagnostic odds ratio), AUC</li> </ul> </li> <li>비교검사와의 상관성</li> <li>의료결과에의 영향: 조기진단으로 인한 치료율 및 치료방법 변화</li> </ul> </li> </ul>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>경제성 및 사회적 가치: 해당 없음</li> </ul>					
추적관찰기간(Time)	제한하지 않음				
임상세팅 (Setting)	1차 의료, 외래 포함				
연구유형 (Study Design)	무작위배정 임상연구(RCT), 비무작위 연구(코호트 연구, 환자-대조군 연구, 횡단면적 연구, 진단법 평가연구)				
검색기간	제한하지 않음				

### 1.3 문헌검색

문헌검색은 국내외 주요 데이터베이스를 통하여 포괄적으로 수행할 예정이며, 제1차 소위원회에서 논의 이후 최종 확정하였다. 문헌검색 전략은 [부록]에 제시하였다.

### 1.3.1 국외 검색원

국외 문헌검색은 Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 3개의 전자 데이터베이스를 사용하여 수행되었다. 검색어는 diabetic neuropathy, diabetic peripheral neuropathy, electrochemical skin conductance, sudomotor, sudoscan 등을 기본으로 포괄적으로 검색하였다. 검색전략은 각 DB별 특성에 맞게 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 기능을 적절히 활용하여 구축하였으며 검색기간 및 언어에 제한을 두지 않았다.

Ovid-MEDLINE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Ovid-Embase	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL)	<a href="https://www.cochranelibrary.com/">https://www.cochranelibrary.com/</a>

### 1.3.2 국내 검색원

국내 문헌검색은 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMBASE), 학술연구정보서비스(RISS), 한국학술정보(KISS), 국가과학기술정보센터(NDSL) 5개의 전자 데이터베이스를 사용하여 각 데이터베이스별 특성을 고려하여 수행하였다.

KoreaMed	<a href="https://koreamed.org/">https://koreamed.org/</a>
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	<a href="http://kmbase.medic.or.kr/">http://kmbase.medic.or.kr/</a>
학술연구정보서비스(RISS)	<a href="http://www.riss.kr/">http://www.riss.kr/</a>
한국학술정보(KISS)	<a href="http://kiss.kstudy.com/">http://kiss.kstudy.com/</a>
국가과학기술정보센터(NDSL)	<a href="http://www.ndsl.kr/">http://www.ndsl.kr/</a>

### 1.3.3 검색기간 및 출판언어

제1차 소위원회에서 문헌의 검색기간은 2012년 기 신의료기술평가 시 검색완료 시점(2011년 8월)을 고려하여 1년 중복 설정하여 2010년 1월 이후부터 현재까지로 설정하기로 논의하였으나, 2012년 기 신의료기술평가 당시 활용했던 검색어 대비 동 평가의 검색어에 일부 변동이 있어 문헌검색에 연도제한을 두지 않기로 변경하였다. 출판언어는 한국어와 영어로 제한하였다.

## 1.4 문헌선정

문헌선정은 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1, 2차 문헌선정 단계에서는 제목 및 초록을 바탕으로 본 연구의 평가대상과 관련성이 없는 것으로 판단되는 문헌을 배제하고, 3차 단계에서는 문헌의 전문(full-text)을 검토하여 본 연구의 선택기준에 맞는 문헌을 최종적으로 선정하였다. 의견 불일치가 있을 경우, 재평가 소위원회 위원과 논의를 통하여 결정하였다.

표 2.2 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>제1형 또는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구</li> <li>족부수분검사를 수행한 연구</li> <li>다른 검사와 비교한 연구</li> <li>사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고한 연구</li> <li>사전에 정의한 연구설계에 해당하는 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>원자가 아닌 연구(중설, letter, comment 등)</li> <li>동물실험 또는 전 임상시험</li> <li>동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌</li> <li>초록만 발표된 연구</li> <li>한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌</li> <li>원문확보 불가 문헌</li> <li>중복 출판된 문헌</li> </ul>

※ PICOTS-SD 참고

### 1.5 비뚤림위험 평가

문헌의 비뚤림위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 진단정확성을 보고한 연구의 비뚤림위험 평가도구는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2(QUADAS-2)를 사용하였다.

표 2.3 비뚤림위험 평가도구(QUADAS-2)

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?	
	임계치 사용시, 사전 명시하고 있는가?	낮음/
참고표준검사	참고표준검사는 대상 질병상태를 정확히 구분하고 있는가?	불확실/
	참고표준검사결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	높음
연구진행과 시점	중재검사와 참고표준검사 사이 적절한 시간 간격이 있었는가?	
	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	
	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	
	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	

출처 : <http://www.bris.ac.uk/quadas/>; 박동아 등 2014<sup>5)</sup>

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

## 1.6 자료추출

자료추출은 최종 선택된 문헌을 대상으로 사전에 확정된 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 각각 독립적으로 수행하고, 만일 두 명의 검토자 간에 의견 불일치가 있을 경우, 재평가 소위원회 위원과 논의하여 합의하였다. 주요 자료추출 내용은 아래의 내용을 포함하여 작성하였다.

- 주요 일반사항(연구 설계 등), 대상자 특성, 중재검사 특성, 주요 결과, 결론 등

## 1.7 자료분석

최종 선정된 문헌은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능하여 메타분석을 수행하였다. 메타분석 시 이질성 판단은 우선 시각적으로 forest plot을 확인하고  $I^2$  통계량을 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였으며,  $I^2$  통계량이 50% 이상일 경우 문헌 간 이질성이 있는 것으로 판단하였다.

## 1.8 권고등급 제시

의료기술재평가위원회는 ‘당뇨병환자에서 말초신경병증 선별을 위한족부수분검사의 안전성 및 유효성 평가’ 재평가 소위원회 검토 의견을 고려하여 최종심의를 진행 후 다음과 같이 최종 권고등급을 제시하였다.

표 2.4 권고등급

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

제1차 소위원회 논의를 통해 확정된 PICO를 기반으로 국외 DB(3개)를 통해 검색된 문헌은 총 1,489편, 국내 DB(5개)를 통해 검색된 문헌은 총 304편이었고, 중복 검색된 438편을 제외한 총 1,355편의 문헌이 선택/배제 과정에 사용되었다.

중복 제거 후 국외 DB 1,145편, 국내 DB 210편에 대해 제목과 초록을 검토하여 선택/배제를 진행한 후 총 70편의 문헌이 선택되었다.

1차 선택/배제 후 선택된 70편의 문헌(국외 66편, 국내4편)에 대한 원문 검토를 통해 최종 선택문헌은 총 20편(국외 19편, 국내 1편)으로 확인되었다.

이번 검색을 통해 선택된 최종 선택문헌에는 2012년 기 신의료기술평가 당시 선택된 문헌 13편(국외 11편, 국내 2편) 중 2편을 제외한 11편이 모두 포함되어 있다. 제외된 2편 중 1편(Freitas et al.,2009)은 영어가 아닌 포르투갈어로 출판된 문헌으로 배제하였고, 나머지 1편(김현정 등, 2006)은 제시한 의료결과가 말초신경병증 결과가 아닌 심혈관계 자율신경병증 결과만 제시하여 배제하였다.

본 평가의 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 [그림 3.1]에 자세히 기술하였고, 2020년 최종 선택문헌의 기본특성은 제1저자의 알파벳 순 및 출판연도 역순으로 [표 3.1]에 기술하였다.

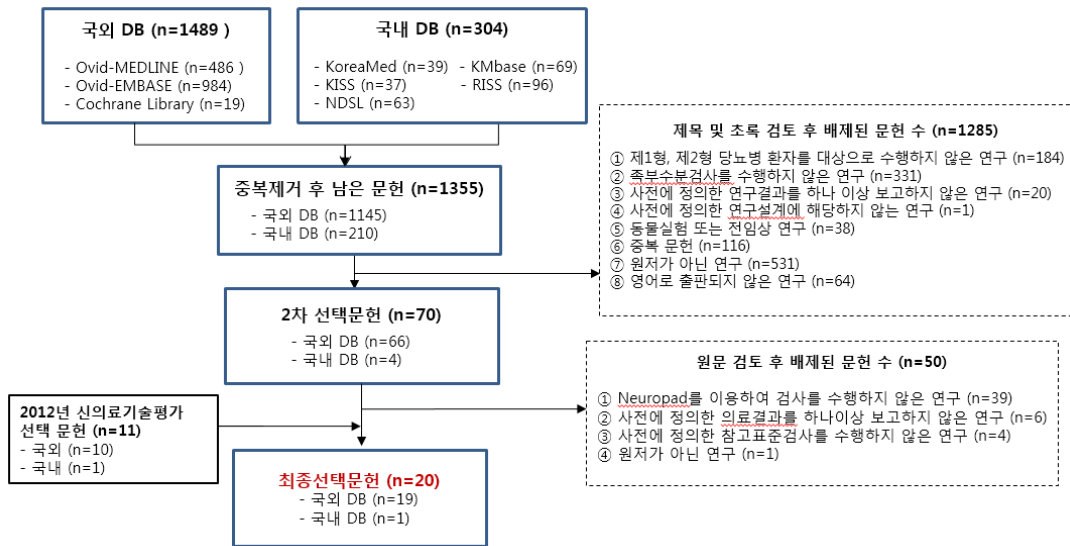


그림 3.1 문헌선정 흐름도

## 1.2 선택문헌 특성

‘제1형 또는 제2형 당뇨병 환자에서 족부수분검사의 안전성 및 유효성 평가’ 체계적 문헌고찰의 최종 선택문헌은 총 20편이었다.

선택된 20편의 출판연도를 2012년 신의료기술평가 시점을 기준으로 나누어 살펴보면, 2012년부터 2020년까지 업데이트된 문헌은 총 6편, 2005년부터 2011년까지 출판된 문헌은 총 14편이었다.

표 3.1 최종 선택문헌 기본특성 (20편)

연번	제1저자	출판연도 역순	연구국가	연구설계	대상자(명)	중재검사 (I)	비교검사 (C)	참고표준검사 (R)	안전성	유효성	비고
1	Zografou	2020	그리스	진단법평가연구	DM (174)	Neuropad	없음	MNSI-Q, MNSIE	NR	진단정확도 (당뇨병성말초신경병증:D PN)	DPN진단기준: MNSIE $\geq 2$ , MNSIQ $\geq 7$
2	Gomez-Banoy	2017	콜롬비아	진단법평가연구 (횡단면연구)	T2DM (93)	Neuropad	VibraTip	MNSI	NR	진단정확도 (DSPN)	MNSI $\geq 3$
3	Manes	2014	그리스	진단법평가연구	T2DM (1,010)	Neuropad	없음	NDS	NR	진단정확도 (DSPN, SFD)	Neuropad score $\geq 1$ , =2 이용
4	Ponirakis	2014	그리스	진단법평가연구	DM (127)	Neuropad	없음	NDS, DNS	NR	진단정확도 (말초신경병증)	NDS $\geq 3$ , DNS $\geq 2$
5	Aubert	2013	프랑스	진단법평가연구	DM (200) -T2DM (196) 환자군:DM (201)	Neuropad	-10g 모노필라멘트 검사	NDS	NR	진단정확도 (말초신경병증)	
6	Ziegler	2012	그리스	진단법평가연구 (횡단면연구)	대 조 군 : Pre - DM (231)	Neuropad	없음	MNSI >3	NR	진단정확도 (PolyNP)	MNSI cut-off >3, >2 진단정확도 제시
7	Papanas	2011a	그리스	진단법평가연구 (횡단면 코호트 연구)	T2DM(212)	Neuropad	없음	NDS	NR	진단정확도	Neuropad 검사시간 1.005초 & NDS $\geq 6$ 결과만 분석에 포함
8	Papanas	2011b	그리스	진단법평가연구	T2DM(109)	Neuropad	없음	NDS	NR	진단정확도 (원위부 다발성신경병증)	Neuropad cut-off (10,15,18분) 기평가시 선택문헌
9	Ziegler	2011	그리스	진단법평가연구 (횡단면연구)	T1DM (52) T2DM (99)	Neuropad	없음	Nerve Conduction Velocity (신경전도 속도검사) + NDS	NR	진단정확도 (DSPN, SFD)	Neuropad cut-off (10,15,20분)
10	Kamenov	2010	그리스	진단법평가연구	T1DM &T2DM(264)	Neuropad	없음	NDS	NR	진단정확도 (신경병증, 족부궤양위험)	기평가시 선택문헌
11	Tentolouris	2010	그리스	진단법평가연구	T1DM &T2DM (379)	Neuropad	-VPT -10g 모노필라멘트	NDS, NSS	NR	진단정확도 (PNP)	기평가시 선택문헌
12	Spallone	2009	이탈리아	진단법평가연구	DM (51)	Neuropad	없음	MNSI-Q, MDNS	NR	진단정확도 (말초신경병증)	기평가시 선택문헌 환자 연속모집
13	Papanas	2008	그리스	진단법평가연구 (횡단면연구)	T2DM (154)	Neuropad	VPT	NDS	NR	진단정확도 (신경병증)	기평가시 선택문헌

연번	제1저자	출판연도 역순	연구국가	연구설계	대상자(명)	중재검사 (I)	비교검사 (C)	참고표준검사 (R)	안전성	유효성	비고
14	Quattrini	2008	영국	진단법평가연구 (횡단면연구)	DM(57)	Neuropad	없음	피부조직검사 (INFD) NDS ≥6	NR	진단정확도 (신경병증)	기평가시 선택문헌 피부 생검을 통한 표피 내 신경섬유밀도검사(IENFD) : 소신경섬유 평가
15	Tentolouris	2008	그리스	진단법평가연구	T1DM & T2DM(156)	Neuropad	없음	NDS, NSS	NR	진단정확도	기평가시 선택문헌 환자 연속모집
16	Liatis	2007	그리스	진단법평가연구	DM (117)	Neuropad	없음	NDS, NSS, VPT	NR	진단정확도 (말초신경병증 & 자율신경병증)	기평가시 선택문헌 심혈관계 자율신경병증 결 과는 분석에서 제외
17	Papanas	2007a	그리스	진단법평가연구 (횡단면연구)	T2DM (123)	Neuropad	없음	NDS	NR	진단정확도	기평가시 선택문헌
18	Papanas	2007b	그리스	진단법평가연구 (횡단면연구)	T2DM (120)	Neuropad	없음	NCS, MNC	NR	진단정확도 (신경병증)	Neuropad 검사시간 1.000초 & Michigan 신경병증 분류 class 2 결과만 분석에 포함
19	Papanas	2007c	그리스	진단법평가연구 (횡단면연구)	T2DM (120)	Neuropad	없음	NDS & NCS	NR	진단정확성도 (신경병증)	기평가시 선택문헌 확진기준: NDS & NCS 모두 비정상일 경우 NCS 단독 진단정확도도 제시
20	손태서	2005	한국	진단법평가연구	DM (124) -T1DM (3) -T2DM (121)	Neuropad	없음	TSS & 근전도검사	NR	진단정확도	기평가시 선택문헌

**CAN**, Cardiac autonomic neuropathy; **DM**, diabetes mellitus; **DNI**, diabetic neuropathy index; **DPN**, diabetic polyneuropathy; **DSPN**, distal symmetrical polyneuropathy; **INFD**, intradermal nerve fiber density; **MDNS**, Michigan Diabetic neuropathy score; **MNC**, Michigan neuropathy class; **MNSI**, Michigan neuropathy screening instrument; **MNSI-Q**, Michigan neuropathy screening instrument questionnaire; **mTCNS** (modified Toronto Clinical Neuropathy Score); **NCS**, Nerve conduction study; **NDS**, neuropathy disability score; **NIT**, new indicator test; **NSS**, neuropathy symptoms score; **PNP**, peripheral neuropathy; **Poly NP**, polyneuropathy; **SFD**, small fiber dysfunction; **SFN**, small fiber neuropathy; **T1DM**, type 1 diabetes mellitus; **T2DM**, type 2 diabetes mellitus; **VPT**, vibration perception threshold; **WISW**, water immersion skin wrinkling

### 1.3 비뚤림위험 평가 결과

평가에 최종 선택된 문헌 20편에 대해 진단법 평가도구 QUADAS-2를 이용하여 비뚤림 위험평가를 수행하였다. 진단정확도를 보고하지 않은 문헌은 없었다.

환자선택(patient selection) 영역에서는 환자를 연속적으로 모집했다고 제시한 문헌이 10편이었고, 대부분의 문헌에서 배제기준을 제시하여 비뚤림 위험은 낮음으로 평가하였다.

중재검사(index test) 영역에서는 중재검사법에 대한 임계치를 사전에 명시하지 않았거나, 불확실한 문헌이 대부분으로 불확실로 평가하였다.

참고표준검사(reference standard) 영역에서는 참고표준검사를 한 개가 아닌 여러 가지(예시, 신경병증 기능부전 점수(NDS), 미시간 신경병증 선별도구(MNSI), 신경전도검사(NCS))로 다양하게 포함하기로 하였으며 문헌마다 다르게 설정이 되어있었다. 선택된 문헌 중 족부 피부조직검사를 참고표준검사로 수행한 문헌은 1편(Quattrini et al. 2008)으로 확인되었고, 대부분의 문헌이 진단기준을 명확히 제시하여 비뚤림 위험은 낮음으로 평가하였다.

연구진행과 시점(Flow and Timing) 영역에서는 중재검사와 참고표준검사의 검사시간이 분명하게 제시된 문헌이 거의 없어 불확실로 평가하였지만, 각 연구마다 모든 환자는 동일한 참고표준검사를 받았고 분석에 포함된 경우가 대부분으로 비뚤림 위험은 낮음으로 평가하였다.

각 영역에 대한 비뚤림 위험과 적용성에 대한 우려 그래프는 [그림 3.2]에 비뚤림위험과 적용성에 대한 우려 요약 그래프는 [그림 3.3]에 제시하였다.

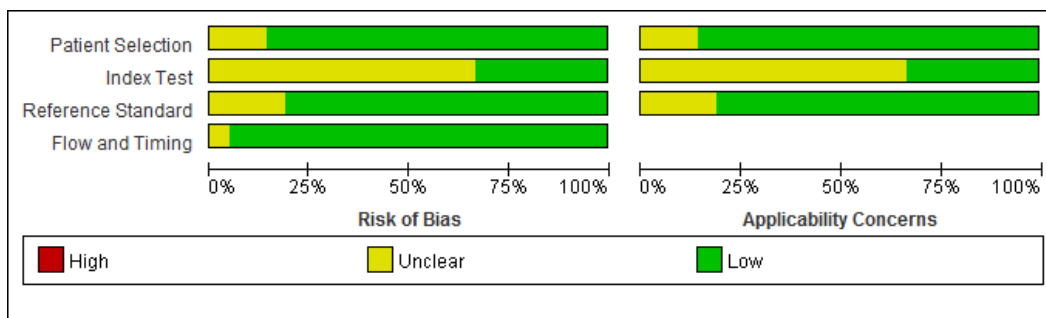


그림 3.2 비뚤림위험과 적용성에 대한 우려

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Aubert 2013	+	?	+	+	+	?	+
Gomez-Banoy 2017	+	?	+	+	+	?	+
Kamenov 2010	+	?	?	+	+	?	?
Liatis 2007	+	?	+	+	+	?	+
Manes 2014	+	+	+	+	+	+	+
Papanas 2007A	+	?	+	+	+	?	+
Papanas 2007B	+	+	+	+	+	+	+
Papanas 2007C	+	+	+	+	+	+	+
Papanas 2008	+	?	+	+	+	?	+
Papanas 2011A	+	?	+	+	+	?	+
Papanas 2011B	+	+	+	+	+	+	+
Ponirakis 2014	+	?	+	+	+	?	+
Ponirakis 2015	+	?	+	+	+	?	+
Quattrini 2008	?	?	+	+	?	?	+
Spallone 2009	+	?	?	+	+	?	?
Tentolouris 2008	+	?	+	+	+	?	+
Tentolouris 2010	+	?	?	+	+	?	?
Ziegler 2011	+	+	+	?	+	+	+
Ziegler 2012	?	+	+	+	?	+	+
Zografou 2020	?	+	+	+	?	+	+
손태서 2005	+	?	?	+	+	?	?

● High     
 ? Unclear     
 + Low

그림 3.3 비뚤림위험과 적용성에 대한 우려 요약

## 2. 분석결과

### 2.1 안전성

족부수분검사의 안전성은 재평가 소위원회 논의를 바탕으로 검사관련 합병증 및 부작용으로 평가하기로 하였다.

족부수분검사는 발바닥에 검사용 패치를 붙이고 반응패드 색의 변화를 확인하는 검사로 패치 부착부위와 관련하여 발생 가능한 피부발진 등의 부작용 사례를 검토하였고, 선택된 문헌 20편 모두에서 부작용 사례는 보고되지 않았고, 1편(Tentolouris et al., 2010)의 문헌에서만 Neuropad 사용으로 인한 부작용은 관찰되지 않았다고 보고하였다.

### 2.2 유효성

전체 당뇨병 환자 가운데 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy, DPN)의 유병률은 보통 50% 정도(전성완 & 고경수, 2012)이다. 동 평가에 선택된 20편의 문헌에서 제시한 전체 대상자 대비 당뇨병성 신경병증 환자분율은 15.8~65%였으며 이 결과를 정확한 유병률로 보는 것은 적절하지 않다고 판단하였다.

족부수분검사의 유효성은 재평가 소위원회 논의를 바탕으로 진단정확도, 비교검사와의 상관성, 의료결과에의 영향(조기진단으로 인한 치료율 및 치료방법 변화)으로 평가하였다.

#### 2.2.1. 진단정확도

선택된 문헌 모두에서 당뇨병성 신경병증에 대한 진단정확도를 제시하였으나 문헌별로 제시한 신경병증의 세부 진단명이 일부 상이하였다. 따라서 진단정확도 결과는 국내 식약처 허가 소요장비 사용목적에 준하여 ① 말초신경병증(당뇨병성 소섬유신경병증: Small fiber neuropathy (SFN), small fiber dysfunction (SFD)) 그룹만 별도로 구분하여 제시하고, 나머지는 ② 말초신경병증 그룹에 포함하여 분석하기로 하였다.

선택된 문헌의 진단정확도 결과에서 족부수분검사(Neuropad)의 검사시간에 대해 판독시간을 10분, 15분, 18분 등으로 달리하여 결과를 제시한 연구는 Ziegler et al. (2011) 문헌을 포함하여 4편에서 확인되었다[표 3.1 참고]. 국내 족부수분검사의 고시항목(노-715)상세내용을 기준으로 검사시간 10분을 기준으로 진단정확도를 제시한 결과만 메타분석을 수행하였고, 검사시간 15분, 18분, 20분의 진단정확도 결과도 분석결과에 포함하여 제시하였다.

본 평가의 경우 참고표준검사는 NDS, NCS, MNSIQ 등 다양하게 포함하기로 하였다. 선택된 문헌 중 족부 피부 조직검사를 참고표준검사로 수행한 문헌은 1편(Quattrini et al., 2008)으로 확인되었다. Papanas et al. (2007c) 연구와 같이 2가지 검사 이상을 참고표준검사로 수행한 연구는 11편으로

확인되었다(표3.1 참고). 선택된 문헌의 참고표준검사를 살펴보면 신경병증에 대한 진단정확도 기준을 NCS+NDS 점수 모두 비정상일 경우로 확진한 진단정확도 결과와 NCS 점수 단독을 기준으로 진단정확도를 제시하였다. 검사 종류에 따른 우선순위 및 진단기준은 ① NDS ( $\geq 6$ ), ② MNSI ( $\geq 3$ )을 기준으로 한 진단정확도 결과를 선택하기로 하였다.



표 3.2 족부수분검사(Neuropad)의 말초신경병증(소섬유신경병증: SFN, SFD) 진단정확도(%)

연번	제1저자	출판 연도	대상자 당뇨병 (명)	참고표준검사 검사명/ 진단기준	검사명 (검사시간)	진단정확도										
						진단명	Sen	Spe	PPV	NPV	FP	FN	LR+	LR-	검사 정확도	AUC
1	Ponirakis	2014	DM (127) T1(68), T2(59)	NDS+DNS	Neuropad (10분)	말초신경병증 (SNF)	68.4	49.4	36.6	78.6	50.6	31.6	1.35	0.63	55.1	60
2	Manes	2014	T2DM (1,010)	NDS >6	Neuropad (10분)	SFD	51.9	95.9	90.8	72.0	4.04	48.07	12.8	0.5	76.7	-
3	Manes	2014	T2DM (1,010)	NDS >6	Neuropad (10분)	SFD	52	96	82	85	-	-	13	0.5	-	-
4	Ziegler	2011	T1DM (52)	NDS ≥2, NSS ≥1	Neuropad (10분)	SFN	80	44.6	13.3	95.5	55.3	20	1.44	0.44	48.1	-
5	Ziegler	2011	T2DM (99)	NDS ≥2, NSS ≥1	Neuropad (10분)	SFN	67.7	47.0	36.8	76.2	52.9	32.2	1.28	0.68	53.3	-
6	Ziegler	2011	T1DM (52)	NDS ≥2, NSS ≥1	Neuropad (15분)	SFN	80	72.3	23.5	97.1	27.6	20	2.89	0.27	73.0	-
7	Ziegler	2011	T2DM (99)	NDS ≥2, NSS ≥1	Neuropad (15분)	SFN	45.1	70.5	41.1	73.8	29.4	54.8	1.53	0.77	62.6	-
8	Ziegler	2011	T1DM (52)	NDS ≥2, NSS ≥1	Neuropad (20분)	SFN	20	85.1	12.5	90.9	14.8	80	1.34	0.94	78.8	-
9	Ziegler	2011	T2DM (99)	NDS ≥2, NSS ≥1	Neuropad (20분)	SFN	32.2	83.8	47.6	73.0	16.1	67.7	1.99	0.80	67.6	-
10	Papanas	2007a	T2DM (123)	NDS ≥6	Neuropad (10분)	SFN	99	78.2	95.2	94.7	21.7	1	4.55	0.01	95.12	-

CAN, Cardiac autonomic neuropathy; DM, diabetes mellitus; DNI, diabetic neuropathy index; DPN, diabetic polyneuropathy; DSPN, distal symmetrical polyneuropathy; MNC, Michigan neuropathy class; MNSI, Michigan neuropathy screening instrument; MNSIQ, Michigan neuropathy screening instrument questionnaire; mTCNS (modified Toronto Clinical Neuropathy Score); NCS, Nerve conduction study; NDS, neuropathy disability score; NIT, new indicator test; NSS, neuropathy symptoms score; PNP, peripheral neuropathy; Poly NP, polyneuropathy; SFD, small fiber dysfunction; SFN, small fiber neuropathy; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus; VPT, vibration perception threshold; WISW, water immersion skin wrinkling;

표 3.3 족부수분검사(Neuropad)의 말초신경병증 진단정확도(%)

연번	제1저자	출판 연도	대상자 당뇨병 (명)	참고표준검 사 검사명/ 진단기준	검사명 (검사시간)	진단정확도										
						진단명	Sen	Spe	PPV	NPV	FP	FN	LR+	LR-	검사 정확도	AUC
1	Zografou	2020	DM (174)	MNSIE, MNSIQ	Neuropad (10분)	DSPN	73	69	94.5	60.9	9.09	26.8	2.35	0.39	78	-
2	Gomez -Banoy	2017	T2DM (93)	MNSI $\geq 3$	Neuropad (10분)	DSPN	66.6	63	39	84.6	36.2	33.3	1.8	0.53	64.5	-
3	Ponirakis	2014	DM (127) T1(68), T2(59)	NDS+DNS	Neuropad (10분)	말초신경병 증 (LNF)	71	50.6	38	80.4	49.4	28.9	1.43	0.57	56.7	66
4	Manes	2014	T2DM (1,010)	NDS $>6$	Neuropad (10분)	DSPN	64	96	82	91	4.02	35.8	15.9	0.37	89.2	-
5	Aubert	2013	DM (200) T1(196)	NDS $\geq 6$	Neuropad (10분)	말초 신경병증	93.5	23.0	18.2	95.1	76.9	6.45	1.21	0.27	34	-
6	Aubert	2013	DM (200) T1(196)	NDS $\geq 6$	Neuropad (20분)	말초 신경병증	68	57	23	90	43.1	32.2	1.56	0.56	58.5	-
7	Ziegler	2012	DM (201)	MNSI $>3$	Neuropad (10분)	다발성 신경병증	76.6	35.4	33.5	78.1	64.5	23.3	1.18	0.65	47.7	-
8	Ziegler	2011	T1DM (52)	NDS $\geq 2$ , NSS $\geq 1$	Neuropad (10분)	DSPN	87.5	47.7	23.3	95.4	52.2	12.5	1.67	0.26	53.8	-
9	Ziegler	2011	T2DM (99)	NDS $\geq 2$ , NSS $\geq 1$	Neuropad (10분)	DSPN	65.1	48.2	49.1	64.2	51.8	34.9	1.25	0.72	55.5	-
10	Ziegler	2011	T1DM (52)	NDS $\geq 2$ , NSS $\geq 1$	Neuropad (15분)	DSPN	50	70.4	23.5	88.5	29.5	50	1.69	0.70	67.3	-
11	Ziegler	2011	T2DM (99)	NDS $\geq 2$ , NSS $\geq 1$	Neuropad (15분)	DSPN	48	76.7	61.7	66.1	23.2	51.1	2.10	0.66	64.6	-
12	Ziegler	2011	T1DM (52)	NDS $\geq 2$ , NSS $\geq 1$	Neuropad (20분)	DSPN	12.5	84	12.5	84	15.9	87.5	0.78	1.04	73.0	-
13	Ziegler	2011	T2DM (99)	NDS $\geq 2$ , NSS $\geq 1$	Neuropad (20분)	DSPN	34.8	89.2	71.4	64.1	10.7	65.1	3.25	0.72	65.6	-

연번	제1저자	출판 연도	대상자 당뇨병 (명)	참고표준검사 검사명/ 진단기준	검사명 (검사시간)	진단정확도										
						진단명	Sen	Spe	PPV	NPV	FP	FN	LR+	LR-	검사 정확도	AUC
14	Papanas	2011a	T2DM (212)	NDS ≥6	Neuropad (1,005초)	DSPN	91	96.4	95.7	92.3	3.57	9	25.4	0.09	93.8	96
15	Papanas	2011b	T2DM (109)	NDS ≥6	Neuropad (10분)	신경병증	83.3	70.1	25.6	97.1	29.8	16.6	2.78	0.23	71.5	-
16	Tentolouris	2010	DM(379) T1(23), T2(356)	NDS+NSS ≥6	Neuropad (10분)	족부궤양	97.1	49.3	80.1	88.1	51.2	3.1	1.95	0.05	81.5	-
17	Kamenov	2010	DM(264) T1(61), T2(203)	NDS ≥3	Neuropad (10분)	신경병증	76.3	56.1	86.3	39.5	43.9	23.7	1.74	0.42	72	-
18	Kamenov	2010	DM(264) T1(61), T2(203)	NDS ≥3	Neuropad (10분)	족부궤양위험	79.3	42.9	62.8	62.9	57.1	20.7	1.39	0.48	62.9	-
19	Spallone	2009	DM (51) T1(24)	MNSIQ+ modified NDS 2개 이상 비정상	Neuropad (10분)	말초신경병증	85	32.2	44.7	76.9	67.8	15	1.25	0.46	53	-
20	Spallone	2009	DM (51) T1(24)	MNSIQ+ modified NDS 2개 이상 비정상	Neuropad (15분)	말초신경병증	80	61.2	57.1	82.6	38.7	20	2.06	0.32	68.6	-
21	Spallone	2009	DM (51) T1(24)	MNSIQ+ modified NDS 2개 이상 비정상	Neuropad (18분)	말초신경병증	60	74	67	76	26	-	2.30	0.54	-	-
22	Tentolouris	2008	DM (156) T1(7), T2(149)	NDS, NSS 로만 제시	Neuropad (10분)	말초신경병증	87	66	94	79	20.6	6.5	2.55	0.19	87.8	88
23	Quanttrini	2008	DM (57)	NDS ≥6, 피부조직검사	Neuropad (10분)	신경병증	85.1	40	56	75	60	14.8	1.41	0.37	61.4	-
24	Papanas	2008	T2DM (154)	NDS ≥6	Neuropad (10분)	신경병증	97.8	67.1	80.7	95.6	32.8	2.2	2.97	0.03	85.0	-
25	Papanas	2007a	T2DM (123)	NDS ≥6	Neuropad (10분)	신경병증	95	62.8	82.6	87.0	37.2	5	2.55	0.07	83.7	-

연번	제1저자	출판 연도	대상자 당뇨병 (명)	참고표준검사 검사명/ 진단기준	검사명 (검사시간)	진단정확도										
						진단명	Sen	Spe	PPV	NPV	FP	FN	LR+	LR-	검사 정확도	AUC
26	Papanas	2007c	T2DM (120)	NCS+NDS ≥6	Neuropad (10분)	신경병증	100	69.0	85.7	100	30.9	0	3.23	0	89.1	-
27	Papanas	2007c	T2DM (120)	NCS ≥3	Neuropad (10분)	신경병증	97.8	96.4	98.9	93.1	3.57	2.17	27.3	0.02	97.5	-
28	Liatis	2007	T2DM (117)	NDS+NSS+VPT 중 2가지 이상 비정상	Neuropad	말초신경병증	86	67.2	66.2	86.5	32.8	14	2.61	0.20	75.2	-
29	Papanas	2007b	T2DM (120)	Michigan 신경병증 분류 class 2	Neuropad (1,000초)	신경병증	92.8	100	100	97.8	0	7.14	-	0.07	98.3	-
30	손태서	2005	DM (124) T1(3), T2(121)	TSS+신경전도검사 로만 제시	Neuropad (10분)	신경병증	86.2	60	94	37.5	40	13.76	2.15	0.22	83.0	-

**CAN**, Cardiac autonomic neuropathy; **DM**, diabetes mellitus; **DNI**, diabetic neuropathy index; **DPN**, diabetic polyneuropathy; **DSPN**, distal symmetrical polyneuropathy; **MNC**, Michigan neuropathy class; **MNSI**, Michigan neuropathy screening instrument; **MNSIQ**, Michigan neuropathy screening instrument questionnaire; **mTCNS** (modified Toronto Clinical Neuropathy Score); **NCS**, Nerve conduction study; **NDS**, neuropathy disability score; **NIT**, new indicator test; **NSS**, neuropathy symptoms score; **PNP**, peripheral neuropathy; **Poly NP**, polyneuropathy; **SFD**, small fiber dysfunction; **SFN**, small fiber neuropathy; **T1DM**, type 1 diabetes mellitus; **T2DM**, type 2 diabetes mellitus; **VPT**, vibration perception threshold; **WISW**, water immersion skin wrinkling;

말초신경병증(소섬유신경병증:SFN, SFD)에 대한 족부수분검사의 진단정확도를 살펴보면 민감도는 51.9~99%, 특이도는 44.6~95.9%, 양성예측도는 13.3~95.2%, 음성예측도 72~95.5%, 위양성률 4.04~55.3%, 위음성률 1~48.7%, 양성우도비 1.35~4.55 음성우도비 0.01~0.68, 검사정확도 48.1~95.12%로 보고하였다.

말초신경병증 가운데 소섬유신경병증(SFN, SFD 등)을 제외한 말초신경병증 전체에 대한 족부수분검사의 진단정확도를 살펴보면 민감도 60~100%, 특이도는 23~100%, 양성예측도는 18.2~100%, 음성예측도 37.5~100%, 위양성률 0~52.2%, 위음성률 0~35.8%, 양성우도비 1.21~25.4 음성우도비 0~0.72, 검사정확도 34~97.5%로 보고하였다.

### 2.2.2. 비교검사의 진단정확도

말초신경병증(소섬유신경병증: SFN, SFD)에 대한 진단정확도를 제시한 4편의 문헌 중 비교검사의 진단정확도를 제시한 문헌은 0편이었다.

말초신경병증(소섬유신경병증)을 제외한 말초신경병증에 대한 진단정확도를 제시한 문헌은 총 20편이었고, 비교검사(Vibration perception threshold (VPT), 10g-monofilament, VibraTip)에 대한 진단정확도를 제시한 문헌은 4편(Gomez-Banoy et al., 2017; Aubert et al., 2013; Tentolouris et al., 2010; Papanas et al., 2008)이었다[표3.4]. 메타분석결과 말초신경병증의 진단정확도는 통합민감도 0.87(95% CI: 0.82-0.92), 통합특이도 0.67(95% CI: 0.53-0.78), 통합양성우도비 2.7(95% CI: 1.8-3.9), 통합음성우도비 0.19(95% CI: 0.12-0.29), 통합진단교차비 14(95% CI: 7-29)였다.

족부수분검사와 비교한 VPT 검사의 진단정확도는 2편(Tentolouris et al., 2010; Papanas et al., 2008)에서 각각 족부궤양과 신경병증에 대한 진단정확도를 제시하였다. VPT검사의 민감도는 78.9~85.4%, 특이도는 67.6~85.9%, 위양성률은 14~32.2%, 위음성률은 14.3~21.1%, 검사정확도는 79.9~81.8%였다. 민감도는 족부수분검사(97.1~97.8%)보다 낮았고, 검사정확도도 족부수분검사(81.5~85.5%)보다 낮았다. 반면 특이도는 족부수분검사(49.3~67.1%)보다 높았다.

족부수분검사와 비교한 10g-Monofilament 검사의 진단정확도는 2편(Aubert et al., 2013; Tentolouris et al., 2010)에서 각각 말초신경병증과 족부궤양에 대한 진단정확도를 제시하였다. 민감도는 57.4~67.7%, 특이도는 86.3~94%, 위양성률은 5.9~14%, 위음성률은 32.3~43%, 검사정확도는 66.2~90%였다. 민감도는 족부수분검사(93.5~97.1%)보다 낮았다. 반면 특이도는 족부수분검사(23~49.3%)보다 높았고, 검사정확도도 족부수분검사(34~81.5%)보다 높았다.

족부수분검사와 비교하여 VibraTip 검사의 진단정확도는 1편(Gomez-Banoy et al., 2017)에서 원위부 대칭형 다발성신경병증(DSPN, distal symmetrical polyneuropathy)에 대한 진단정확도를 제시하였다. 민감도는 54.1%, 특이도는 91%, 위양성률은 8.69%, 위음성률 45.8%, 검사정확도는 81.7%였다. 민감도는 족부수분검사(66.6%)보다 낮았다. 반면 특이도는 족부수분검사(63%)보다 높았고, 검사정확도도 족부수분검사(64.5%)보다 높았다.

표 3.4 족부수분검사와 비교검사의 말초신경병증 진단정확도 비교(%)

연번	1저자 (출판년도)	출판 연도	대상자 당뇨병 (명)	참고표준검사 검사명/ 진단기준	검사명 (검사시간)	진단정확도										
						진단명	Sen	Spe	PPV	NPV	FP	FN	LR+	LR-	검사 정확도	AUC
1	Gomez -Banoy	2017	T2DM (93)	MNSI $\geq 3$	Neuropad (10분)	DSPN	66.6	63	39	84.6	36.2	33.3	1.8	0.53	64.5	-
2	Gomez -Banoy	2017	T2DM (93)	MNSI $\geq 3$	VibraTip	DSPN	54.1	91.0	68.4	85	8.69	45.8	6.2	0.50	81.7	-
3	Aubert	2013	DM (200) T1DM (196)	NDS $\geq 6$	Neuropad (10분)	말초신경병증	93.5	23.0	18.2	95.1	76.9	6.45	1.21	0.27	34	-
4	Aubert	2013	DM (200) T1DM(196)	NDS $\geq 6$	10g Monofilament	말초신경병증	67.7	94.0	67.7	94	5.9	32.3	11.4	0.34	90	-
5	Tentolouris	2010	DM(379) T1(23), T2(356)	NDS+NSS $\geq 6$	Neuropad (10분)	족부궤양	97.1	49.3	80.1	88.1	51.2	3.1	1.95	0.05	81.5	-
6	Tentolouris	2010	DM(379) T1(23), T2(356)	NDS+NSS $\geq 6$	VPT ( $>25$ volts)	족부궤양	85.4	67.6	85	68.9	32.2	14.3	2.63	0.21	79.9	-
7	Tentolouris	2010	DM(379) T1(23), T2(356)	NDS+NSS $\geq 6$	10g Monofilament (3번 검사)	족부궤양	57.4	86.3	89.6	48.4	14.0	43.0	4.2	0.49	66.2	-
8	Papanas	2008	T2DM (154)	NDS $\geq 6$	Neuropad (10분)	신경병증	97.8	67.1	80.7	95.6	32.8	2.2	2.97	0.03	85.0	-
9	Papanas	2008	T2DM (154)	NDS $\geq 6$	VPT ( $>25$ volts)	신경병증	78.9	85.9	88.8	74.3	14.0	21.1	5.6	0.24	81.8	-

CAN, Cardiac autonomic neuropathy; DM, diabetes mellitus; DNI, diabetic neuropathy index; DPN, diabetic polyneuropathy; DSPN, distal symmetrical polyneuropathy; MNC, Michigan neuropathy class; MNSI, Michigan neuropathy screening instrument; MNSIQ, Michigan neuropathy screening instrument questionnaire; mTCNS (modified Toronto Clinical Neuropathy Score); NCS, Nerve conduction study; NDS, neuropathy disability score; NIT, new indicator test; NSS, neuropathy symptoms score; PNP, peripheral neuropathy; Poly NP, polyneuropathy; SFD, small fiber dysfunction; SFN, small fiber neuropathy; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus; VPT, vibration perception threshold; WISW, water immersion skin wrinkling;

### 2.2.3. 진단정확도 메타분석

#### 2.2.3.1. 말초신경병증(소섬유신경병증: SFN, SFD)의 진단정확도

말초신경병증(소섬유신경병증: SFN, SFD)의 진단정확도를 제시한 문헌 4편(Ponirakis et al., 2014; Manes et al., 2014; Ziegler et al., 2011; Papanas et al., 2007a) 모두 2x2 table 추출이 가능하여 메타분석을 수행하였다. 4편에 대한 이변량 랜덤모형을 이용하여 메타분석을 수행 후 통합민감도, 통합특이도를 산출하였다(그림 3.4). 말초신경병증(소섬유신경병증: SFN, SFD)의 통합민감도 0.81(95% CI: 0.52-0.95), 통합특이도 0.69(95% CI: 0.41-0.88), 통합양성우도비 2.7(95% CI: 1.2-6.1), 통합음성우도비 0.27(95% CI: 0.09-0.85), 통합진단교차비 10(95% CI: 2-54)이었다[표 3.5].

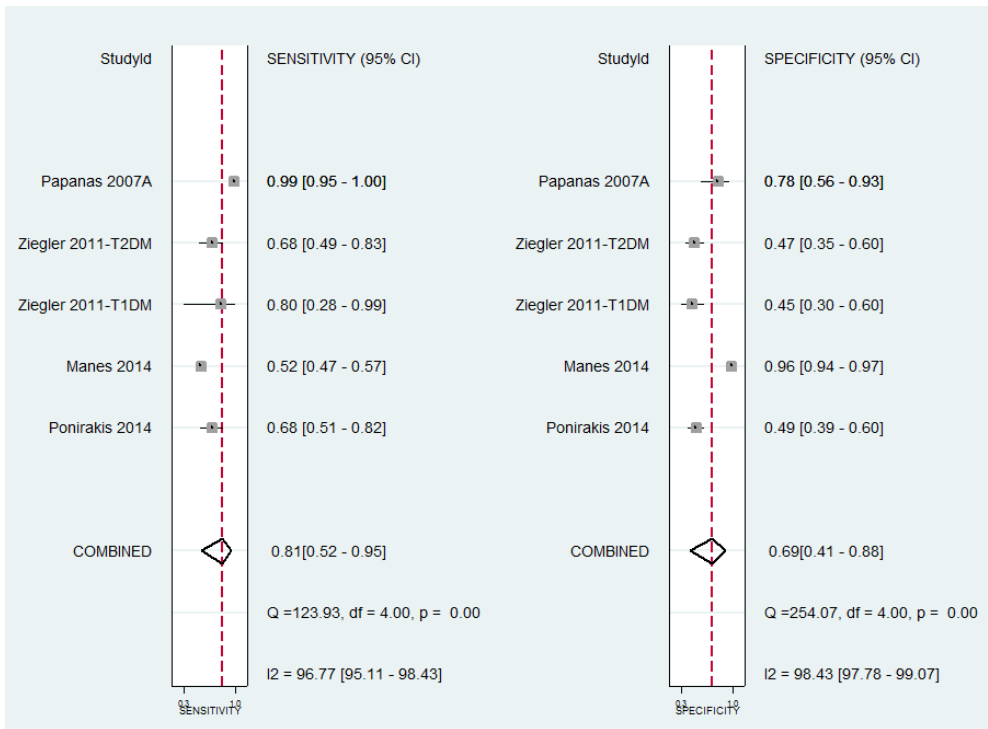


그림 3.4 말초신경병증(소섬유신경병증) 진단정확도 Forest Plot

표 3.5 말초신경병증 (소섬유신경병증) 진단정확도 메타분석

구분	추정 값	95% CI
통합 민감도	0.81	0.52-0.95
통합 특이도	0.69	0.41-0.88
통합 양성우도비	2.7	1.2-6.1
통합 음성우도비	0.27	0.09-0.85
통합 진단교차비	10	2-54

### 2.2.3.2. 말초신경병증(소섬유신경병증) SROC (Summary Receiver Operator Characteristic)

말초신경병증(소섬유신경병증)의 진단정확도는 민감도와 특이도를 바탕으로 한 SROC 곡선에서 AUC의 경우 0.82(95% CI: 0.79-0.85)로 나타났다(그림 3.5).

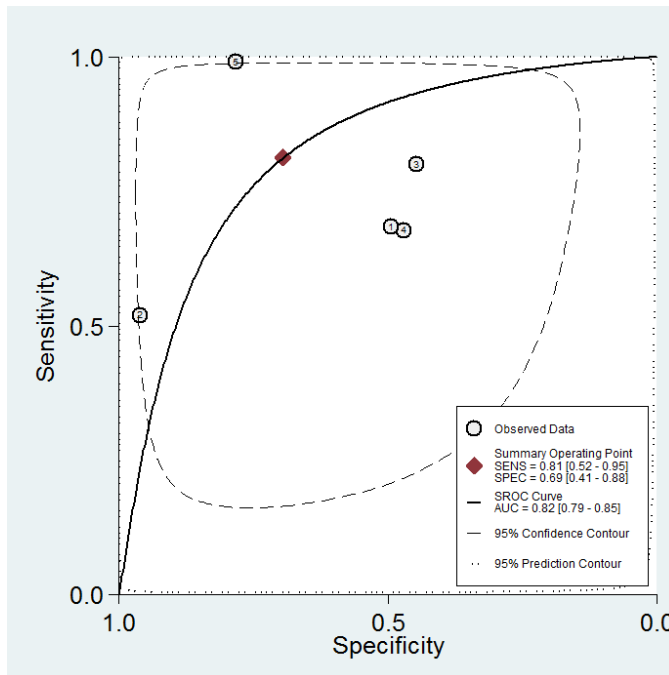


그림 3.5 말초신경병증(소섬유신경병증)의 진단평가 (SROC 곡선)

### 2.2.3.3. 말초신경병증의 진단정확도

20편 중 2x2 table 추출이 가능한 20편 모두를 대상으로 이변량 랜덤모형을 이용하여 메타분석을 수행 후 말초신경병증 진단의 통합민감도, 통합특이도를 산출하였다(그림 3.6). 말초신경병증 진단의 통합민감도 0.87(95% CI: 0.82-0.92), 통합특이도 0.67(95% CI: 0.53-0.78), 통합양성우도비 2.7(95% CI: 1.8-3.9), 통합음성우도비 0.19(95% CI: 0.12-0.29), 통합진단교차비 14(95% CI: 7-29)였다[표 3.6].



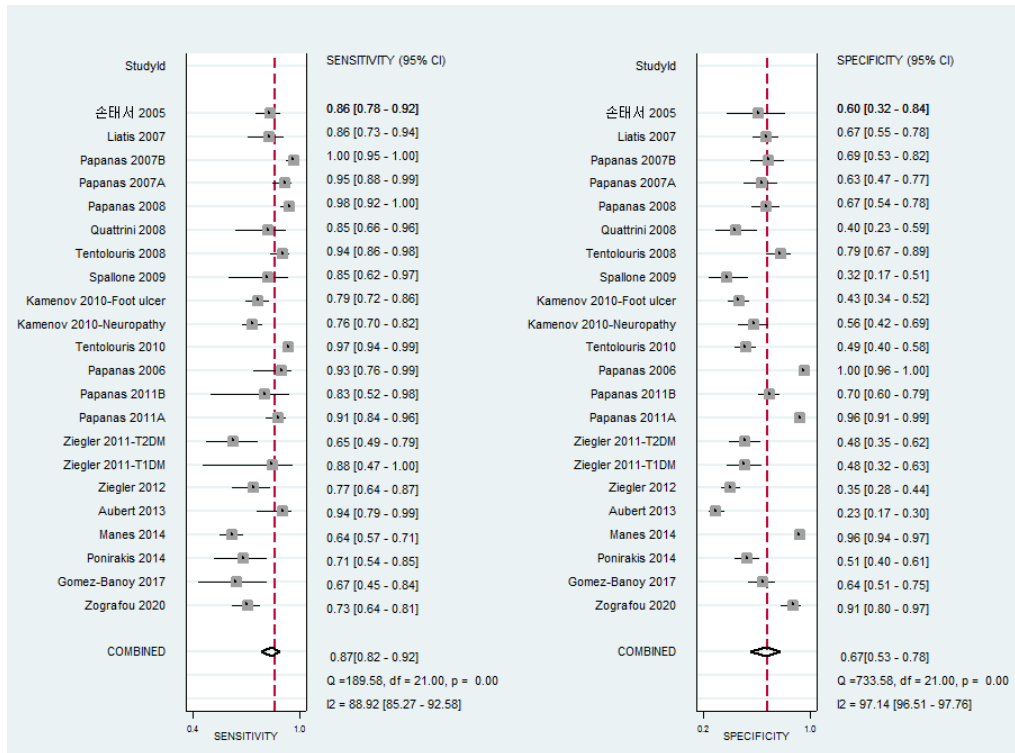


그림 3.6 말초신경병증 진단정확도 Forest Plot

표 3.6 말초신경병증 진단정확도 메타분석

구분	추정 값	95% CI
통합 민감도	0.87	0.82-0.92
통합 특이도	0.67	0.53-0.78
통합 양성우도비	2.7	1.8-3.9
통합 음성우도비	0.19	0.12-0.29
통합 진단교차비	14	7-29

### 2.2.3.4. 말초신경병증 SROC (Summary Receiver Operator Characteristic)

족부수분검사의 말초신경병증에 대한 진단정확도는 민감도와 특이도를 바탕으로 한 SROC 곡선에서 AUC의 경우 0.87(95% CI: 0.84-0.90)로 나타났다[그림 3.7].

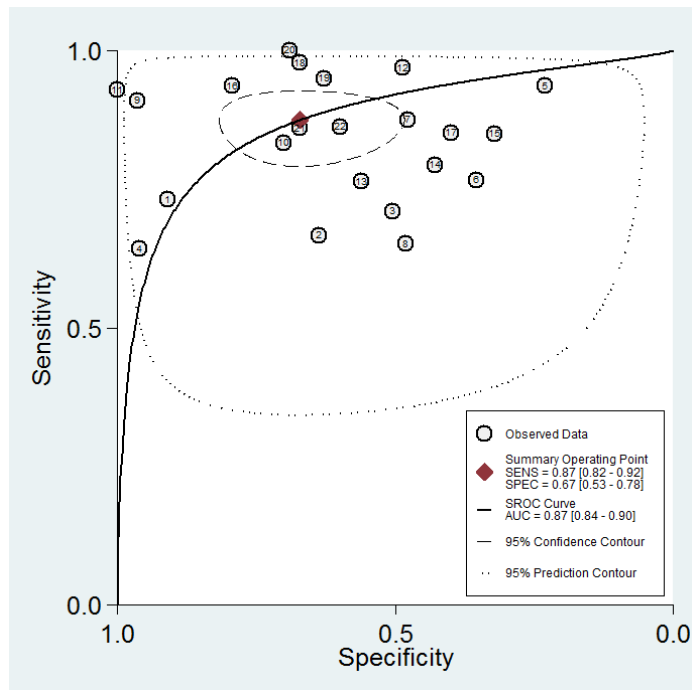


그림 3.7 말초신경병증 진단평가 (SROC 곡선)

#### 2.2.4. 비교검사와의 상관성 및 의료결과에의 영향

유효성 결과 중 비교검사와의 상관성을 보고한 문헌은 0편이었다. 의료결과에의 영향은 조기진단으로 인한 치료율 및 치료방법 변화로 평가하기로 하였으나 이를 보고한 문헌은 0편이었다.

## 1. 평가결과 요약

체계적 문헌고찰 수행결과 족부수분검사의 안전성과 유효성에 대해 보고한 20편(2012년 기 신의료기술평가 선택문헌 11편포함)의 문헌이 최종 선정되었다.

동 기술의 안전성은 검사관련 합병증 및 부작용으로 평가하기로 하였다. 유효성은 i) 진단정확도, ii) 비교검사와의 상관성, iii) 의료결과에의 영향(조기진단으로 인한 치료율 및 치료방법 변화)으로 평가하였다.

### 1.1 안전성

족부수분검사의 안전성은 검사관련 합병증 및 부작용으로 평가하기로 하였다. 족부수분검사는 발바닥에 검사용 패치를 붙이고 반응패드 색의 변화를 확인하는 검사로 패치 부착부위와 관련하여 발생 가능한 피부발진 등의 부작용 사례를 검토하였고, 선택된 문헌 20편 모두에서 부작용 사례는 보고되지 않아 동 검사의 안전성에는 문제가 없었다.

### 1.2 유효성

족부수분검사의 유효성은 i) 진단정확도, ii) 비교검사와의 상관성, iii) 의료결과에의 영향(조기진단으로 인한 치료율 및 치료방법 변화)으로 평가하였다.

선택문헌 20편 모두에서 당뇨병성 신경병증에 대한 진단정확도를 제시하였지만, 문헌별로 제시한 신경병증의 세부 진단명이 일부 상이하였다. 따라서 진단정확도 결과는 국내 식약처 허가 소요장비 사용목적에 준하여 ① 말초신경병증(당뇨병성 소섬유신경병증: Small fiber neuropathy (SFN), small fiber dysfunction (SFD)) 그룹만 별도로 구분하여 분석하고, 나머지 진단명은 ② 말초신경병증 그룹에 포함하여 분석하였다.

최종 선택된 20편의 문헌 중 말초신경병증(소섬유신경병증: SFN, SFD)에 대한 진단정확도를 제시한 문헌은 총 4편이었고, 비교검사에 대한 진단정확도를 제시한 문헌은 0편이었다. 메타분석결과 말초신경병증(소섬유신경병증: SFN, SFD)의 진단정확도는 통합민감도 0.81(95% CI: 0.52-0.95), 통합특이도 0.69(95% CI: 0.41-0.88), 통합양성우도비 2.7(95% CI: 1.2-6.1), 통합음성우도비 0.27(95% CI: 0.09-0.85), 통합진단교차비 10(95% CI: 2-54)이었다.

말초신경병증(소섬유신경병증)을 제외한 말초신경병증에 대한 진단정확도를 제시한 문헌은 총 20편이었고, 비교검사(Vibration perception threshold (VPT), 10g-monofilament, VibraTip)에 대한 진단정확도를 제시한 문헌은 4편(Gomez-Banoy et al., 2017; Aubert et al., 2013; Tentolouris et al., 2010; Papanas et al., 2008)이었다[표 3.4]. 메타분석결과 말초신경병증의 진단정확도는 통합민감도 0.87(95% CI: 0.82-0.92), 통합특이도 0.67(95% CI: 0.53-0.78), 통합양성우도비 2.7(95% CI: 1.8-3.9), 통합음성우도비 0.19(95% CI: 0.12-0.29), 통합진단교차비 14(95% CI: 7-29)였다.

족부수분검사와 비교한 VPT 검사의 진단정확도는 2편(Tentolouris et al., 2010; Papanas et al., 2008)에서 각각 족부궤양과 신경병증에 대한 진단정확도를 제시하였다. VPT검사의 민감도는 78.9~85.4%, 특이도는 67.6~85.9%, 위양성률은 14~32.2%, 위음성률은 14.3~21.1%, 검사정확도는 79.9~81.8%였다. 민감도는 족부수분검사(97.1~97.8%)보다 낮았고, 검사정확도도 족부수분검사(81.5~85.5%)보다 낮았다. 반면 특이도는 족부수분검사(49.3~67.1%)보다 높았다.

족부수분검사와 비교한 10g-Monofilament 검사의 진단정확도는 2편(Aubert et al., 2013; Tentolouris et al., 2010)에서 각각 말초신경병증과 족부궤양에 대한 진단정확도를 제시하였다. 민감도는 57.4~67.7%, 특이도는 86.3~94%, 위양성률은 5.9~14%, 위음성률은 32.3~43%, 검사정확도는 66.2~90%였다. 민감도는 족부수분검사(93.5~97.1%)보다 낮았다. 반면 특이도는 족부수분검사(23~49.3%)보다 높았고, 검사정확도도 족부수분검사(34~81.5%)보다 높았다.

유효성 결과 중 비교검사와의 상관성, 조기진단으로 인한 치료율 및 치료방법 변화를 보고한 문헌은 0편이었다.

## 2. 결론

족부수분검사 재평가 소위원회는 현재 문헌에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

당뇨병성 말초신경병증의 선별진단은 다양한 임상진단검사 결과를 종합적으로 고려하여 판단되고 있는 현 상황을 고려할 때, 족부수분검사는 제1형 및 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 말초신경병증 선별진단 목적으로 사용가능한 대안 중 하나로 안전하고 유효한 검사라는 의견이었다.

의료기술재평가위원회는 족부수분검사의 안전성은 패치 부착부위와 관련하여 발생 가능한 피부발진 등의 부작용 사례를 검토하였고 부작용 사례는 보고되지 않아 안전성에는 문제가 없으므로 평가하였고, 제1형 및 제2형 당뇨병 환자에게 있어 당뇨병성 말초신경병증 진단을 위한 선별검사로서 유용한 의료기술로 판단하였다. 따라서 의료기술재평가위원회는 제1형 및 제2형 당뇨병 환자에게 있어 ‘족부수분검사’는 당뇨병성 말초신경병증 진단을 위한 선별검사로서 안전하고 유효한 의료기술로 판단하여 권고함(권고등급 I-b)으로 심의하였다(2021.03.12.).



1. 국제당뇨병발학회(International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF). 당뇨병성 족부병변의 예방 및 관리에 관한 지침서. 2015.
2. 김수영 & 손은희. 소섬유신경병증의 진단: 피부생검의 유용성. J Korean Assoc Electrodiagn Med. 2018;20(2): 77-83.
3. 대한당뇨병학회. 당뇨병 진료지침. 2007.
4. 대한당뇨병학회. 제3판 당뇨병성 신경병증 진료지침. 2011.
5. 문성수. 당뇨병성 말초신경병증의 진단 및 치료. J Korean Diabetes. 2018;19(3): 153-9.
6. 박동아, 황진섭, 이선희, 최원정, 설아람, 오성희 등. 진단 검사 체계적 문헌고찰. 한국보건의료연구원. 2014.
7. 손태서, 손현식, 유재명, 차봉수, 민경완, 백세현. 제2형 당뇨병환자의 말초신경병증 진단검사법으로 뉴로체크의 유용성. 당뇨병 2005; 29: 247-53.
8. 신채민, 정서강, 백진경, 이월숙. 손발 피부전도도 검사. 한국보건의료연구원. 2020
9. 심정인 & 정진화. 당뇨 신경병증. 대한족부관절학회지. 2013;17(4): 251-6.
10. 이선희, 최원정, 정지영. 족부수분검사. 한국보건의료연구원. 2012.
11. 이효은 & 신하영. 소섬유신경병증. J Pain Auton Disord. 2013;2:89-94.
12. 전성완 & 고경수. 당뇨병성 신경병증 진료지침 개정판 요약. The Journal of Korean Diabetes. 2012; 13(3):115-23.
13. 최현영, 도현진, 오승원, 임열리, 최재경, 조희경 등. 당뇨병성 신경병증에 대한 선별검사로서 Michigan Neuropathy Screening Instrument의 유효성과 당뇨병성 신경병증의 위험인자. 가정의학회지 2007; 28: 610-615.
14. 황지혜. 당뇨병성 신경병증, 대한임상통증학회지. 2010;9(1): 12-5.
15. Aubert CE, Doeuff JLe, Lajou J, Barthelemy O, Hartemann A, Bourron O, Influence of peripheral arterial occlusive disease on the Neuropad<sup>®</sup> test performance in patients with diabetes. Diabet Med.2013;30(5):e178-84.
16. Boulton AJ. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. Diabetes & Metabolism 1998; 24:55-65.
17. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. Brain 2008;131:1912-25.
18. Gomez-Banoy N, Cuevas V, Soler F, Pineda MF, Mockus I. Screening tests for distal symmetrical polyneuropathy in Latin American patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Endocrinol Metab. 2017;61(5):470-5.
19. Kamenov ZA, Petrova JJ, Christov VG. Diagnosis of diabetic neuropathy using simple somatic and a new autonomic (neuropad) tests in the clinical practice. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2010; 118(4): 226-33.

20. Liatis S, Marinou K, Tentolouris N, Pagoni S, Katsilambros N. Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2007; 24(12): 1375-80.
21. Manes C, Papanas N, Exiara T, Katisiki N, Papantoniou S, Kirlaki E, et al. The indicator test Neuropad in the assessment of small and overall nerve fibre dysfunction in patients with type 2 diabetes: a large multicentre study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122(3):195-9.
22. Novak P. Electrochemical skin conductance: s systematic review. *Clin Autom Res.* 2019;29: 17-29.
23. Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotes C, Christakidis D, et al. Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with clinical examination and nerve conduction study. *J Diabetes Complications.* 2007c; 21(6): 353-8.
24. Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotes C, Christakidis D, et al. Use of the New Indicator Test (Neuropad®) for the Assessment of the Staged Severity of Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007b;115(1):58-61.
25. Papanas N, Papatheodorou K, Christakidis D, Papazoglou D, Giassakis G, Piperidou H, Monastiriotes C, Maltezos E. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2005; 113: 195-8.
26. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Christakidis D, Monastiriotes C, Maltezos E. The new indicator test (Neuropad): a valuable diagnostic tool for small-fiber impairment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2007a; 33(2): 257-8.
27. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Maltezos E. A prospective study on the use of the indicator test Neuropad for the early diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011b; 119(2): 122-5.
28. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotes C, Christakidis D, Maltezos E. A comparison of the new indicator test for sudomotor function (Neuropad) with the vibration perception threshold and the clinical examination in the diagnosis of peripheral neuropathy in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008; 116(2): 135-8.
29. Papanas N, Paschos P, Papazoglou D, Papatheodorou K, Paletas K, Maltezos E, et al. Accuracy of the Neuropad test for the diagnosis of distal symmetric polyneuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011a;34(6):1378-82.
30. Ponirakis G, Petropolous I N, Fadavi H, Alma U, Asghar O, Marshall A, et al. The diagnostic accuracy of Neuropad® for assessing large and small fibre diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 2014;31(12):1673-80.
31. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulyom AJM, Malik RA. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2008;51(6):1046-50.
32. Rajan S, Campagnolo M, Callaghan B, Gibbons CH. Sudomotor function testing by electrochemical skin conductance: does it really measure sudomotor function? *Clinical Autinomic Research.* 2019;29:31-9.
33. Spallone V, Morganti R, Siampli M, Fedele T, D'Amato C, Cacciotti L, et al. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabet Med.* 2009; 26(7):686-92.
34. Tentolouris N, Achtsidis V, Marinou K, Katsilambros N. Evaluation of the self-administered indicator plaster neuropad for the diagnosis of neuropathy in diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31(2): 236-7.
35. Tentolouris N, Voulgari C, Liatis S, Kokkinos A, Eleftheriadou I, Makrilakis K, et al. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test neuropad correlates with foot ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 1112-4.

36. Tsapas A, Liakos A, Paschos P, Karagiannis T, Bekiari E. et al., A simple plaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnosis test accuracy systematic review and meta-analysis. *Metabolism clinical and experimental*. 2014;584-92.
37. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-79.
38. Ziegler D, Papanas N, Rathmann W, Heier M, Scheer M, Meisinger C, et al. Evaluation of the Neuropad sudomotor function test as a screening tool for polyneuropathy in the elderly population with diabetes and pre-diabetes: the KORA F4 survey. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(8):692-7.
39. Ziegler D, Papanas N, Roden M. Neuropad: evaluation of three cut-off points of sudomotor dysfunction for early detection of polyneuropathy in recently diagnosed diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(11):1412-5.
40. Zografou I, Iliadis F, Sambanis C, Didangelos T. Validation of neuropad in the assessment of peripheral diabetic neuropathy in patients with diabetes mellitus versus the Michigan Neuropathy Screening Instrument, 10g monofilament application and biothesiometer measurement. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(5):517-22.

## 1. 의료기술재평가위원회

### 1.1 2020년 제8차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 8월 14일
- 회의내용: 평가계획서 검토 및 소위원회 구성(안) 심의

2020년 제 8차 의료기술재평가위원회(2020.8.14.)의 평가계획서 심의를 통해 ‘족부수분검사’의 소위원회 구성은 내분비대사내과(2인), 신경과(2인), 근거기반의학(1인)으로 총 5인으로 구성하도록 심의하였다.

제8차 의료기술재평가위원회에서 동 기술은 스크리닝 목적으로 시행되는 검사로 치료 반응을 보는 검사가 아니므로 내분비대사내과 전문가 외에 치료 경과를 보게 되는 재활의학과, 정형외과 분야 전문가의 의견이 필요할 수 있을 것으로 생각된다는 심의의견이 있었다.

### 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. 재평가 소위원회

‘족부수분검사’의 소위원회 구성인원은 총 5인으로, 내분비대사내과(2인), 신경과(2인), 근거기반의학(1인)으로 구성하였다. 구성방법은 연구기획자문단 분야별 전문평가위원회 명단에서 무작위 선정을 통해 위촉하여 구성하였다.

본 연구 수행을 위해 재평가 소위원회 위원은 평가방법에 대한 프로토콜 수립부터 문헌선정, 자료 분석 및 결과 도출까지 평가의 모든 부분에 참여하였고, 소위원회는 총 3회에 걸쳐 대면회의와 화상회의를 병행하여 운영하였다.

### 2.1 제1차 재평가 소위원회

- 회의일시: 2020년 9월 24일 (대면&화상 병행)
- 회의내용: 평가계획서 확정

### 2.2 제2차 재평가 소위원회

- 회의일시: 2020년 11월 19일 (대면&화상 병행)
- 회의내용: 문헌 선택결과 보고 및 확정, 자료추출 서식 검토, 분석방향 논의 등

### 2.3 제3차 재평가 소위원회

- 회의일시: 2021년 2월 17일 (대면&화상 병행)
- 회의내용: 자료추출 내용 및 합성결과 확인, 비풀림위험 평가결과 확인, 결론 논의, 제언 등

### 3. 문헌검색현황

#### 3.1 국외 데이터베이스

##### 3.1.1 Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to October 14, 2020

(검색일: 2020. 10. 15.)

구분	No	검색어	검색 문헌 수
Patients	1	exp Diabetic Neuropathies/ or diabetic neuropath\$.mp. or exp Diabetic Foot/	26,008
	2	exp Foot Diseases/ or diabetic peripheral neuropath*.mp.	24,157
	3	diabetic polyneuropath\$.mp. or exp Diabetic Neuropathies/	23,170
	4	exp Nerve Fibers/ or exp Small Fiber Neuropathy/ or small fiber neuropath*.mp.	123,156
	5	exp Diabetic Foot/ or diabet\$ neuropathy.mp. or exp Diabetic Neuropathies/	25,734
	6	exp Diabetic Neuropathies/ or diabet\$ peripheral neuropathy.mp.	23,762
	7	autonomic neuropathy\$.mp.	4,753
	8	OR/1-7	172,209
Intervention	9	electrochemical skin conductance*.mp.	108
	10	sudomotor\$.mp.	1,294
	11	neuropad\$.mp.	108
	12	neurocheck*.mp	5
	13	EZSCAN*.mp.	27
	14	Sudoscan\$.mp.	103
	15	OR/9-14	1,453
P&I	16	8 AND 15	<b>486</b>

### 3.1.2 Ovid-Embase (1974 to 2020 October 14)

(검색일: 2020. 10. 15.)

구분	No.	검색어	검색 문헌 수
Patients	1	exp diabetic neuropathy/ or diabetic neuropath\$.mp.	27,090
	2	exp diabetic peripheral neuropathy/ or exp peripheral neuropathy/ or diabetic peripheral neuropath*.mp.	71,376
	3	exp diabetic neuropathy/ or diabetic polyneuropath\$.mp.	24,606
	4	exp small fiber neuropathy/ or small fiber neuropath*.mp.	1,813
	5	exp diabetic neuropathy/ or exp diabetic foot/ or diabet\$ neuropathy.mp.	40,395
	6	autonomic neuropathy\$.mp. or exp autonomic neuropathy/	29,339
	7	OR/1-6	113,752
Interventions	8	exp skin conductance/ or electrochemical skin conductance*.mp.	5,776
	9	sudomotor\$.mp. or exp sudomotor function measurement device/	2,145
	10	neuropad\$.mp.	188
	11	neurocheck*.mp	16
	12	EZSCAN*.mp.	57
	13	Sudoscan\$.mp.	241
	14	OR/8-13	7,890
	P & I	15	7 AND 14

### 3.1.3 Cochrane Library(Advanced Search)

(검색일: 2020. 10. 15.)

구분	No.	검색어	검색문헌 수
Patients	1	("diabetic neuropathy"):ti,ab,kw	2,429
	2	(diabetic peripheral neuropathy):ti,ab,kw	2,074
	3	(small fiber neuropathy):ti,ab,kw	175
	4	("autonomic neuropathies"):ti,ab,kw	468
	5	(autonomic neuropathy):ti,ab,kw	657
	6	OR/#4-#5	657
	7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	3,875
Interventions	8	(electrochemical skin conductance):ti,ab,kw	7
	9	(sudomotor):ti,ab,kw	104
	10	(neuropad):ti,ab,kw	2
	11	(neurocheck):ti,ab,kw	0
	12	(EZSCAN):ti,ab,kw	0
	13	(Sudoscan):ti,ab,kw	11
	14	OR/#8-#13	113
P & I	15	#7 AND #14	<b>19</b>

## 3.2 국내데이터 베이스

### 3.2.1 KoreaMed (Advanced Search)

(검색일: 2020. 10. 16.)

	No	검색어(영어로만 검색가능)	검색문헌 수
I	1	Neurocheck[All]	3
	2	Neuropad[All]	0
	3	Sudomotor[All]	31
	4	Sudoscan[All]	1
	5	EZSCAN[All]	0
	6	electrochemical skin conductance[All]	4
KoreaMed		합계	<b>39</b>

### 3.2.2 NDSL

(검색일: 2020. 10. 16.)

	No	검색어(상세검색이용-국내논문검색 선택)	검색문헌 수
I	1	뉴로체크	1
	2	뉴로패드	0
	3	족부수분검사	0
	4	Neurocheck	3
	5	Neuropad	0
	6	Sudomotor	44
	7	Sudoscan	4
	8	EZSCAN	4
	9	electrochemical skin conductance	7
NDSL		합계	<b>63</b>

### 3.2.3 RISS

(검색일: 2020. 10. 16.)

	No	검색어(상세검색이용-국내학술논문)	검색문헌 수
I	1	뉴로체크	3
	2	뉴로패드	0
	3	족부수분검사	0
	4	Neurocheck	3
	5	Neuropad	1
	6	Sudomotor	77
	7	Sudoscan	5
	8	EZSCAN	0
	9	electrochemical skin conductance	7
RISS		합계	<b>96</b>

### 3.2.4 KISS

(검색일: 2020. 10. 16.)

	No	검색어(상세검색이용-학술지검색)	검색문헌 수
I	1	뉴로체크	2
	2	뉴로패드	0
	3	족부수분검사	0
	4	Neurocheck	3
	5	Neuropad	1
	6	Sudomotor	23
	7	Sudoscan	5
	8	EZSCAN	0
	9	electrochemical skin conductance	3
NDSL		합계	<b>37</b>

### 3.2.5 KMBASE(Advanced search)

(검색일: 2020. 10. 16.)

	No	검색어(고급(키워드/전체) 검색-국내발표논문)	검색문헌 수
I	1	뉴로체크	0
	2	뉴로패드	0
	3	족부수분검사	1
	4	Neurocheck	4
	5	Neuropad	2
	6	Sudomotor	53
	7	Sudoscan	2
	8	EZSCAN	0
	9	electrochemical skin conductance	7
KMBASE		합계	<b>69</b>

## 4. 비뚤림위험 평가도구 및 자료추출 서식

### 4.1 비뚤림위험 평가도구 (QUADAS-2)

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2		연번 (추출#), 제1저자명(출판연도)
#	평가기준	평가결과
<b>영역 1: 환자선택</b>		
<b>비뚤림 위험</b>		
환자 선택 방법을 기술하십시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 증재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 2: 증재검사</b>		
<b>비뚤림 위험</b>		
증재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:		
1	증재검사 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
증재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>		
증재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>		
<b>비뚤림 위험</b>		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	참고표준 검사 결과는 증재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실

참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비둘림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>		
<b>비둘림 위험</b>		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	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 비둘림이 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"> <li>■ 연구설계:</li> <li>■ 연구수행국가*:</li> <li>■ 연구기간:</li> </ul>																																																																														
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 연구대상자(명):</li> <li>■ 선정기준:</li> <li>■ 제외기준:</li> <li>■ 대상특성</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">구분</th> <th colspan="3">내용</th> </tr> <tr> <th>Total</th> <th>T1DM</th> <th>T2DM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>환자(명)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>연령(세)(mean±SD)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>남/여(명)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>유병기간(years)(mean±SD)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HbA1C (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 탈락명수(%) (사유):</li> </ul>	구분	내용			Total	T1DM	T2DM	환자(명)				연령(세)(mean±SD)				남/여(명)				유병기간(years)(mean±SD)				HbA1C (%)																																																						
구분	내용																																																																														
	Total	T1DM	T2DM																																																																												
환자(명)																																																																															
연령(세)(mean±SD)																																																																															
남/여(명)																																																																															
유병기간(years)(mean±SD)																																																																															
HbA1C (%)																																																																															
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 검사방법</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>세부사항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>중재검사</td> <td>족부수분검사(Neuropad)</td> <td>(검사시간: 분)</td> </tr> <tr> <td>비교검사</td> <td>검사명:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>참고표준검사</td> <td>검사명:</td> <td>(진단기준: )</td> </tr> </tbody> </table>			세부사항	중재검사	족부수분검사(Neuropad)	(검사시간: 분)	비교검사	검사명:		참고표준검사	검사명:	(진단기준: )																																																																		
		세부사항																																																																													
중재검사	족부수분검사(Neuropad)	(검사시간: 분)																																																																													
비교검사	검사명:																																																																														
참고표준검사	검사명:	(진단기준: )																																																																													
연구결과	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 안전성 결과                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사관련 합병증 및 부작용</li> </ul> </li> <li>■ 유효성 결과                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 진단정확도: 말초신경병증(소섬유신경병증) or 말초신경병증</li> </ul> </li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">참고표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">비교검사명</th> <th rowspan="2">총</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> <th>총</th> <th>T+</th> <th>T-</th> <th>총</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Neuropad</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="3">비교검사명</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> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>민감도</th> <th>특이도</th> <th>양성 예측도</th> <th>음성 예측도</th> <th>양성 우도비</th> <th>음성 우도비</th> <th>검사 정확도</th> <th>진단 교차비</th> <th>AUC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neuropad</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>비교검사명</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>결과</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>위양성률 (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>위음성률 (%)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 비교검사와의 상관성</li> <li>▪ 의료결과에의 영향 :</li> </ul>		참고표준검사			총		비교검사명			총	D+	D-	총	T+	T-	총	Neuropad	T+				비교검사명	T+				T-				T-				총				총					민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC	Neuropad										비교검사명											결과	위양성률 (%)		위음성률 (%)	
	참고표준검사			총				비교검사명				총																																																																			
	D+	D-	총			T+	T-	총																																																																							
Neuropad	T+				비교검사명	T+																																																																									
	T-					T-																																																																									
	총					총																																																																									
	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC																																																																						
Neuropad																																																																															
비교검사명																																																																															
	결과																																																																														
위양성률 (%)																																																																															
위음성률 (%)																																																																															
결론																																																																															
비고																																																																															

\* 제1저자 기준



## 5. 최종선택문헌

연 번	제1저자	제목	서지정보
1	Zografou I	Validation of Neuropad in the Assessment of Peripheral Diabetic Neuropathy in Patients with Diabetes Mellitus Versus the Michigan Neuropathy Screening Instrument, 10g Monofilament Application and Biothesiometer Measurement	Curr Vasc Pharmacol. 2020;18(5):517-22.
2	Gomez-Banoy N	Screening tests for distal symmetrical polyneuropathy in Latin American patients with type 2 diabetes mellitus	Arch Endocrinol Metab. 2017;61(5):470-5.
3	Manes C	The Indicator Test Neuropad in the Assessment of Small and Overall Nerve Fibre Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes: a Large Multicentre Study	Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014;122(3):195-9.
4	Ponirakis G	The diagnostic accuracy of Neuropad ® for assessing large and small fibre diabetic neuropathy	Diabet Med.2014;31(12):1673-80.
5	Aubert CE	Influence of peripheral arterial occlusive disease on the Neuropad â test performance in patients with diabetes	Diabet Med. 2013;30(5):e178-84.
6	Ziegler D	Evaluation of the Neuropad sudomotor function test as a screening tool for polyneuropathy in the elderly population with diabetes and pre-diabetes: the KORA F4 survey	Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(8):692-7.
7	Papanas N	Accuracy of the Neuropad Test for the Diagnosis of Distal Symmetric Polyneuropathy in Type 2 Diabetes	Diabetes Care. 2011a;34(6):1378-82.
8	Papanas N	A prospective study on the use of the indicator test Neuropad for the early diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes	Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2011b; 119(2): 122-5.
9	Ziegler D	Neuropad: evaluation of three cut-off points of sudomotor dysfunction for early detection of polyneuropathy in recently diagnosed diabetes	Diabet Med. 2011;28(11):1412-5.
10	Kamenov ZA	Diagnosis of diabetic neuropathy using simple somatic and a new autonomic (neuropad) tests in the clinical practice	Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2010; 118(4): 226-33.
11	Tentolouris N	Moisture Status of the Skin of the Feet Assessed by the Visual Test Neuropad Correlates With Foot Ulceration in Diabetes	Diabetes Care 2010; 33(5): 1112-4.
12	Spallone V	Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy	Diabet Med. 2009; 26(7):686-92.
13	Papanas N	A Comparison of the New Indicator Test for Sudomotor Function (Neuropad ® ) with the Vibration Perception Threshold and the Clinical Examination in the Diagnosis of Peripheral Neuropathy in Subjects with Type 2 Diabetes	Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008; 116(2): 135-8.
14	Quattrini C	The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy	Diabetologia. 2008;51(6):1046-50.
15	Tentolouris N	Evaluation of the self-administered indicator plaster neuropad for the diagnosis of neuropathy in diabetes	Diabetes Care. 2008; 31(2): 236-7.
16	Liatis S	Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus	Diabet Med. 2007; 24(12): 1375-80.

연 번	제1저자	제목	서지정보
17	Papanas N	The New Indicator Test (Neuropad®) A Valuable Diagnostic Tool for SmallFiber Impairment in Patients With Type 2 Diabetes	Diabetes Educ.2007a; 33(2): 257-8.
18	Papanas N	Use of the New Indicator Test (Neuropad ®) for the Assessment of the Staged Severity of Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients	Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007b;115(1):58-61.
19	Papanas N	Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with clinical examination and nerve conduction study	J Diabetes Complications. 2007c; 21(6): 353-8.
20	손태서	제2형 당뇨병환자의 말초신경병증 진단검사법으로 뉴로체크의 유용성	당뇨병 2005; 29: 247-53.

## 6. 기 신의료기술평가보고서 평가결과 (2012.1월)

### 신청기술: 족부수분검사(Sudomotor Function Indicator)

족부수분검사는 말초신경병증이 발병하면, 먼저 발바닥의 땀 분비샘을 파괴하는 원리에 착안하여 색상변화에 따라 자율신경계와 말초신경계의 이상을 진단하는 패치이다. 족부수분 검사는 당뇨병 환자에서 족부 궤양을 예방하기 위한 선별검사 목적으로 2011년 4월 12일 “당뇨족부병증 선별검사”로 재신청되었다. 제4차 소위원회(2011.11.3)에서는 동 검사의 목적을 고려하여 의료기술명을 “족부수분검사”로 변경하였다.

### 신의료기술평가위원회 및 소위원회 운영

2011년 제6차 신의료기술평가위원회(2011.6.17)에서 족부수분검사는 2008년 제9차 신의료기술평가위원회에서 평가한 이후 문헌이 축적되어 신의료기술평가가 가능한 항목으로 내분비 대사내과, 가정의학과, 예방의학과, 의학통계학과 전문의 총 5인으로 구성된 소위원회를 통해 체계적 문헌고찰 방법으로 평가하도록 심의하였다.

총 5인으로 구성된 소위원회는 2011년 8월 3일부터 2011년 11월 3일까지 약 4개월간 총 3 회의 소위원회 운영을 통해 문헌적 근거에 따라 동 검사를 평가하고 검토결과를 제출하였으며, 2011년 제11차 신의료기술평가위원회(2011.11.25)에서 동 내용을 토대로 족부수분검사의 안전성과 유효성 평가결과를 최종 심의하였다.

### 족부수분검사평가

#### 평가목적

족부수분검사는 당뇨병 환자에서 발한 기능부전을 측정하여 당뇨병성 말초신경병증을 진단 해내기 위한 선별검사이다.

현재 당뇨병 환자에서 유병기간이 10년 이상이면 신경병증이 동반되어 족부 궤양, 사지절단 등의 합병증을 일으키기 때문에 동 검사가 선별검사로서 안전하고 유효한지에 대한 평가가 필요하다고 판단되어 이를 평가하였다.

#### 평가방법

족부수분검사의 문헌검색전략은 당뇨병 환자를 대상으로 동 검사를 수행하여 당뇨병성 말초신경병증, 당뇨병성 자율신경병증을 선별할 수 있는지를 평가하기 위해 진단정확성과 선별결과로 인한 치료율 및

치료방법의 변화를 주요 의료결과로 선정하였다.

족부수분검사는 KoreaMed를 포함한 8개 국내 데이터베이스와 Ovid-MEDLINE, OvidEMBASE 및 Cochrane Library 등의 국외 데이터베이스를 이용하였다. {(exp Diabetic Neuropathies/) AND (neuropad)} 통합한 검색전략을 통해 총 72건을 검색하였고, 동물실험이나 전 임상연구, 원저가 아닌 연구, 한국어와 영어로 출판되지 않은 연구, 적절한 표준기준, 비교검사와 비교되지 않은 연구, 당뇨병성 신경병증 환자를 대상으로 동 검사를 수행하지 않은 연구, 적절한 의료결과가 하나 이상 보고되지 않은 연구의 경우는 배제하였다. 중복검색된 문헌(34)개를 포함하여 총 59개가 제외되어 총 13개의 연구가 최종 평가에 포함되었다.

문헌검색부터 선택기준 적용 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

족부수분검사의 안전성은 동 검사의 부작용 사례로 평가하였다.

족부수분검사는 양 발의 엄지 발바닥 아래 볼록한 부분에 반응패드를 붙이는 외용제이고, 평가된 13편의 연구에서 환자에게 피부발진 등의 부작용 사례가 보고된 바 없어 동 검사의 안전성에 대한 문제는 없었다.

## 유효성

족부수분검사의 유효성은 진단정확성을 통해 유용한 선별검사인지를 신경병증 유형별로 평가하였다.

i) 당뇨병성 말초신경병증 의심환자를 대상으로 한 12편의 연구에서 진단정확성은 12편의 연구에서 민감도 0.79-1.00, 특이도 0.32-0.79, 양성예측도 0.26-0.97, 음성예측도 0.38-1.00, 위양성률 21-68%이었다. 그 중, 근거수준이 2+'이상인 5편의 연구의 메타분석 결과, 통합민감도 0.90(95% CI 0.87-0.93), 통합특이도 0.71(95% CI 0.65-0.76)이었다. 비교검사(진동감각역치검사, 진동감각역치검사+모노필라멘트)와 진단정확성을 비교한 2편의 연구(Tentolouris et al 2010; Papanas et al 2008)에서는 동 검사의 민감도(0.97-0.98)는 비교검사보다 높았다(0.79-0.85).

그러나 동 검사의 특이도는(0.49-0.67) 비교검사보다 낮고(0.68-0.86), 동 검사의 위양성률(33-51%)은 비교검사(14-32%)보다 높았다. 소위원회에서는 동 검사의 민감도는 높으나, 특이도가 비교검사보다 낮아 이에 대한 보완이 필요하므로 단일검사로 사용하기에는 어렵다는 의견이었다.

ii) 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증을 대상으로 한 2편의 연구의 메타분석 결과, 통합민감도 0.68(95% CI 0.55-0.79), 통합특이도 0.49(95% CI 0.38-0.60)이었다. 소위원회에서는 동 검사가 당뇨병성 심혈관계 자율신경병증과 당뇨병성 자율신경병증의 선별능력을 평가하기에는 연구 결과가 부족하다는 의견이었다.

## 제언

족부수분검사 소위원회는 현재 문헌에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

소위원회에서는 동 검사가 당뇨병성 말초신경병증이 의심되는 환자에서 선별목적으로 안전하고 유효한 검사라는 의견이었으며, 당뇨병성 말초신경병증을 진단하기 위해서는 임상양상이나 다른 선별검사 등을 포함하여 종합적으로 해석할 필요가 있다는 의견이었다(권고등급 C).

그러나 심혈관계 자율신경병증이 의심되는 환자에서는 동 검사의 선별능력을 평가할 연구 결과가 부족하기 때문에 연구단계의 기술로 판단하였다(권고등급 D, 연구단계의 기술 : IIa).

신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조제6항에 의거 “족부수분검사”에 대한 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2011.11.25).

족부수분검사에 대해 관련문헌을 통해 분석한 결과, 당뇨병성 말초신경병증이 의심되는 환자에서 안전성에는 문제가 없으나, 기존에 말초신경병증 선별검사로 사용되던 진동감각역 치검사와 비교시, 민감도는 높고 특이도는 낮아 위양성의 가능성이 있었다. 그러나, 당뇨병성 말초신경병증의 특성상 일차의료에서 주로 이루어지는 점을 감안했을 때 신경전도검사를 수행하기 어려운 점을 고려하면 선별검사로써 의미가 있어 안전하고 유효한 검사로 심의하였다(권고등급 C).

그러나, 심혈관계 자율신경병증이 의심되는 환자에서는 동 검사의 선별능력을 평가할 연구 결과가 부족하기 때문에 연구단계의 기술로 심의하였다(권고등급 D, 연구단계의 기술 : IIa).

신의료기술평가위원회의 심의결과는 소위원회의 검토결과와 함께 2011년 12월 6일 보건복지부장관에게 보고되었다.

**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 : 978-89-6834-789-4