

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-39 (2021. 7.)



의료기술재평가보고서2021

인산화타우단백 [정밀면역검사]

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건 의료연구원 보건 의료 연구 본부 본부장
신상진 한국보건 의료연구원 보건 의료 연구 본부 재평가 사업 단 단장

연구진

담당 연구원

박지정 한국보건 의료연구원 재평가 사업 단 부 연구 위원

부담당 연구원

김희원 한국보건 의료연구원 재평가 사업 단 주 임 연구 원

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.

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 국내외 임상진료지침	11
1.3 체계적 문헌고찰 연구 현황	14
1.4 기존 의료기술평가	17
1.5 국내외 보험 등재 현황	19
2. 평가목적	20
II. 평가 방법	21
1. 체계적 문헌고찰	21
1.1 개요	21
1.2 PICOTS-SD	21
1.3 문헌검색	22
1.4 문헌선정	23
1.5 비뚤림 위험 평가	24
1.6 자료추출	24
1.7 자료합성	24
1.8 사회적 가치 평가	24
1.9 권고등급 제시	25
1.10 위원회 운영	25
III. 평가결과	26
1. 문헌선정 결과	26
1.1. 문헌선정 개요	26
1.2. 선택문헌 특성	27
1.3. 비뚤림 위험 평가 결과	33
2. 분석결과	35
2.1 안전성	35
2.2 유효성	36
3. 국민참여단 온라인 설문조사 결과	60

IV. 결과요약 및 결론	61
1. 평가결과 요약	61
1.1 안전성	61
1.2 유효성	62
2. 결론	62
V. 참고문헌	64
VI. 부록	68
1. 의료기술재평가위원회	68
2. 소위원회	69
3. 국민참여단	70
4. 문헌검색현황	71
5. 비돌림 위험 평가 및 자료추출 양식	73
6. 최종선택문헌	77

표 차례

표 1.1	치매의 원인 질환	2
표 1.2	DSM-V에 따른 치매 진단기준 및 병인	3
표 1.3	제7차 한국표준질병·사인분류에 의한 치매 진단적 분류	4
표 1.4	알츠하이머질환 치매 진단 관련 NIA-AA 가이드라인	4
표 1.5	치매 진단방법	7
표 1.6	알츠하이머치매 진단을 위한 뇌영상검사	7
표 1.7	알츠하이머치매 진단 및 예후 예측 관련 임상연구 결과	8
표 1.8	알츠하이머 질환자에서 진단 및 스크리닝 검사를 위해 수행가능한 검사	10
표 1.9	소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항	10
표 1.10	알츠하이머 치매 진료 현황	11
표 1.11	The Alzheimer's association(2018) 가이드라인	12
표 1.12	NICE (2018) 가이드라인	13
표 1.13	관련 체계적 문헌고찰	14
표 1.14	일차문헌 검토결과	16
표 1.15	신의료기술평가 요약	17
표 1.16	건강보험요양급여비용 목록 등재 현황	19
표 1.17	건강보험심사평가원 고시항목(노-12) 상세내용	19
표 1.18	미국 및 일본 보험 등재 현황	20
표 2.1	PICOTS-SD 세부내용	22
표 2.2	국외 전자 데이터베이스	22
표 2.3	국내 전자 데이터베이스	23
표 2.4	문헌의 선택배제 기준	23
표 2.5	의료기술재평가 권고등급	25
표 3.1	선택문헌의 특성(80편)	28
표 3.2	안전성 결과	35
표 3.3	[AD, 건강대조군] 진단정확도	36
표 3.4	[AD, 건강대조군] 진단정확도 민감도 분석	39
표 3.5	[AD, 건강대조군] 비교연구에서의 진단정확도	40
표 3.6	[AD, 다른 원인 치매] 진단정확도	41
표 3.7	[AD, 다른 원인 치매] 진단정확도 민감도 분석	46
표 3.8	[AD, OND] 진단정확도	47
표 3.9	[AD, OND] 진단정확도 민감도 분석	50
표 3.10	[AD, 혼합 질환] 진단정확도	51
표 3.11	[AD, 혼합 질환] 진단정확도 민감도 분석	53
표 3.12	[AD, MCI] 진단정확도	54
표 3.13	[MCI] 질환 진단예측 정확성	55

표 3.14 [MCI] 질환 예후예측 위험비	57
표 3.15 진단정확도 연구결과 요약표	58
표 3.16 질환예측 정확도 연구결과 요약표	59
표 3.17 국민참여단 온라인 설문조사 결과	60

그림 차례

그림 3.1	문헌선정 흐름도	26
그림 3.2	QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프	33
그림 3.3	QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 요약	34
그림 3.4	[AD, 건강대조군] Coupled forest plots	38
그림 3.5	[AD, 건강대조군] SROC	39
그림 3.6	[AD, 건강대조군] HSROC	39
그림 3.7	[AD, 다른 원인 치매] Coupled forest plots	44
그림 3.8	[AD, 다른 원인 치매] SROC	45
그림 3.9	[AD, 다른 원인 치매] HSROC	45
그림 3.10	[AD, OND] Coupled forest plots	48
그림 3.11	[AD, OND] SROC	49
그림 3.12	[AD, OND] HSROC	49
그림 3.13	[AD, 혼합 질환] Coupled forest plots	52
그림 3.14	[AD, 혼합] SROC	53
그림 3.15	[AD, 혼합] HSROC	53
그림 3.16	[MCI] Coupled forest plot	56
그림 3.17	[MCI] SROC	57
그림 3.18	[MCI] HSROC	57
그림 4.1	온라인 설문조사를 위한 설문지	70

요약문

평가 배경

인산화타우단백 [정밀면역검사]는 알츠하이머병 치매 의심 환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위해 뇌척수액 검체를 이용하여 인산화타우단백(phosphorylated-tau 181)을 정량적으로 측정하는 정밀면역검사법이다. 2014년, 아밀로이드베타, 총타우단백 검사와 함께 신의료기술평가로 신청되어 인산화타우단백 검사만이 알츠하이머 치매의 진단에 도움을 줄 수 있는 보조적인 검사로 안전성과 유효성을 인정받았으며, 이후 행위비급여로 등재되어 현재까지 사용되고 있다.

해당 의료기술은 내부 모니터링을 통해 발굴된 주제로, 관련 학회의 의견을 수렴한 결과 재평가의 필요성이 있어, 2020년 제8차 의료기술재평가위원회(2020.8.14.)에서 인산화타우단백 검사를 재평가 대상으로 최종 심의하여 본 평가를 수행하게 되었다.

평가 방법

인산화타우단백 [정밀면역검사]에 대한 안전성 및 유효성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였고, 모든 평가범위는 “인산화타우단백 [정밀면역검사] 소위원회(이하, 소위원회)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 평가의 핵심질문은 “인산화타우단백 검사는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매의 질환예측 및 진단하는데 있어 보조검사로써 임상적으로 안전하고 유효한가?”였으며, 안전성은 뇌척수액 채취에 따른 이상반응 또는 부작용으로 확인하고 유효성은 진단정확성, 질환예측 정확성, 의료결과에의 영향으로 평가하였다.

문헌검색은 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 비뚤림 위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견 합의를 이루었다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 본 평가는 소위원회의 검토의견을 고려하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

평가 결과

체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 인산화타우단백 [정밀면역검사]와 관련된 총 80편의 문헌이 확인되었다. 인산화타우단백 검사의 안전성을 보고하고 있는 연구가 3편(3.8%) 확인되었으며, 유효성과 관련하여 진단정확도가 75편(93.8%), 질환예측 정확도가 12편(15%)에서 보고되었다.

안전성

안전성 결과를 보고한 3편의 연구 중, 2편에서는 뇌척수액 채취와 관련된 심각한 이상반응은 보고되지 않은 것으로 제시하였으며, 1편에서는 요통 1%, 두통 0.8%, 어지럼증 0.7%, 자가혈액봉합술 (blood patch)이 필요한 경우 1명으로 자가혈액봉합술이 필요한 환자를 제외하고 경미하고 일시적인 것으로 보고되었다.

유효성

유효성은 진단정확도, 질환예측 정확도, 의료결과에의 영향으로 분석하고자 하였으며, 이 중 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 확인되지 않았다.

인산화타우단백 검사의 진단정확도는 연구대상자의 특성에 따라 나누어 제시하였으며, 결과는 다음과 같다.

알츠하이머병 치매 및 건강대조군을 대상으로 확인된 통합민감도는 0.78 (95% CI 0.75, 0.82), 통합 특이도 0.82 (95% CI 0.76, 0.86), 통합 AUC 0.86으로 나타났다.

알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 환자를 대상으로 한 통합민감도는 0.77 (95% CI 0.68, 0.82), 통합특이도 0.79 (95% CI 0.69, 0.87), 통합 AUC 0.85로 나타났다.

알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환 환자를 대상으로 한 통합민감도는 0.87 (95% CI 0.81, 0.91), 통합특이도 0.86 (95% CI 0.80, 0.91), 통합 AUC 0.93으로 나타났다.

알츠하이머병 치매 및 여러 질환이 혼합된 환자를 대상으로 한 통합민감도는 0.80 (95% CI 0.74, 0.84), 통합특이도 0.77 (95% CI 0.64, 0.86), 통합 AUC 0.85로 나타났다.

인산화타우단백 검사의 질환예측 정확도는 진단예측과 예후예측으로 나누어 제시하였다.

경도인지장애 환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 진단예측에 대한 정확성은 통합민감도 0.80 (95% CI 0.75, 0.90), 통합특이도는 0.78 (95% CI 0.59, 0.90), 통합 AUC 0.88로 나타났다.

경도인지장애 환자 중 인산화타우단백 검사결과가 이상(양성)소견인 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 알츠하이머형 치매로 진행되는 확률(Hazard ratio, HR)이 3.8~4.8배 높은 것으로 나타났다.

결론 및 제언

인산화타우단백 [정밀면역검사] 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

인산화타우단백 [정밀면역검사]는 경도인지장애 환자 중 전구알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위해 뇌척수액검체를 이용하여 수행시 문헌에서 보고된 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준이 기존의 뇌척수액검사와 유사하므로 안전성은 수용가능하며, 유효성은 i) 유효한 기술로 판단된다는 의견(1인), ii) 유효한 기술로 판단되나 그 근거가 아직 제한적이라는 의견(3인), iii) 유효한 기술로 판단하기에 근거가 부족하다는 의견(2인), iv) 세 가지 검사(인산화타우단백, 총타우단백, 아밀로이드베타)를 같이 종합해서 판단할 때 유효한 검사일 가능성이 더 높다고 판단되나 이에 대한 문헌적 근거는 제한적이라는 의견(1인)으로 소위원회 위원간 이견이 있었다.

2021년 제7차 의료기술재평가위원회(2021.7.9.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “인산화타우단백 [정밀면역검사]”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

인산화타우단백 [정밀면역검사]는 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준이 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 수준으로 안전성은 수용가능한 것으로 판단하였으며, 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위한 검사로서 진단정확성은 수용가능한 수준으로 유효한 기술로 판단되나 임계값이 확립되어있지 않고 추가검사로서의 이득을 확인할 수 있는 근거가 부족하여 그 근거가 아직 제한적이라는 소위원회 의견에 동의하였다.

이에 따라 의료기술재평가위원회는 경도인지장애 환자 중 전구알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위한 검사로서 안전성은 수용가능하고 유효한 의료기술로 판단되나 그 근거가 아직 제한적이어서 인산화타우단백 [정밀면역검사]를 조건부 권고로 심의하였다.

주요어

알츠하이머병, 치매, 인산화타우단백(p181), 뇌척수액, 안전성, 유효성

Alzheimer's disease, Dementia, Phosphorylated tau protein (p181), Cerebrospinal fluid (CSF), Safety, Effectiveness

1. 평가배경

‘인산화타우단백 [효소면역측정법]’은 알츠하이머 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머 치매 예측과 진단을 목적으로 사용하는 정밀면역검사법이다. 뇌척수액 검체를 원심분리한 후, 인산화타우단백(p181) 특이항체를 이용하여 효소면역측정법으로 인산화타우단백의 수치를 정량적으로 측정한다. 2014년, 아밀로이드베타, 총타우단백 검사와 함께 신의료기술평가로 신청되어 인산화타우단백 검사만이 알츠하이머 치매의 진단에 도움을 줄 수 있는 보조적인 검사로 안전성과 유효성을 인정받았으며, 이후 행위비급여로 등재되어 현재까지 사용되고 있다.

해당 의료기술은 내부 모니터링을 통해 발굴된 주제로, 관련 학회의 의견을 수렴한 결과 재평가의 필요성이 있을 것으로 보였다. 대한신경과학회에서는 치매 환자의 증가에 따라 사용량 및 관심이 증가하고 있어 최신의 근거를 검토해 볼 필요성이 있으며, 동 기술이 침습적인 검사 방법이라 연구수행이 어렵고, 비침습적인 PET영상 검사로 대체되고는 있지만 PET검사에 비하여 상대적으로 저렴한 검사방법이라는 장점이 있어 재평가의 필요성이 있다고 보였다. 또한 대한신경정신의학회에서는 사용량이 많지 않고 신의료기술평가 당사와 비교하여 큰 차이가 없을 수 있으나 재평가의 필요성이 있다고 의견을 제시하였다. 2020년 제8차 의료기술재평가위원회(2020.8.14.)에서 인산화타우단백 검사를 재평가 대상으로 최종 심의하여 본 평가를 수행하게 되었다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1. 질환 특성

치매란 후천적 뇌질환에 의한 다발성 인지장애가 일상생활의 장애를 일으키는 상태로 70여 가지에 이르는 원인 질환들에 의해 유발되는 임상증후군이다(Mayeus 등, 1993).

치매는 원인 질환의 임상 경과에 따라서 진행성(퇴행성, 비가역성) 치매, 예방 가능한 치매, 치료 가능한 치매, 기타 치매로 분류되며, 전체 치매의 60-70%를 차지하는 알츠하이머 치매는 발병 후 지속적으로 진행되는 경과를 취하기 때문에 진행성 치매로 분류된다(구본대 등, 2011). 이 중 알츠하이머병은 서서히 진행되는 인지기능 저하와 행동장애를 임상적 특징으로 하는 퇴행성 질환으로(한설희, 2009), 2011년 미국 국립노화연구소 및 알츠하이머 협회(The National Institute on Aging and the Alzheimer's

Association, NIA-AA)에서는 임상증상에 기반하여 임상증상 전 알츠하이머병(preclinical Alzheimer's disease), 알츠하이머병에 의한 경도인지장애(mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease) 또는 전구단계(prodromal) 알츠하이머병, 알츠하이머병 치매(dementia due to Alzheimer's disease)로 구분하였다(McKhann 등, 2011; 재인용, 장재원 & 김상윤, 2019).

표 1.1 치매의 원인 질환

분류	원인 질환
퇴행성 뇌질환	알츠하이머 치매, 피크병, 루이소체병, 파킨슨병, 진행성핵상마비 등
뇌혈관 질환	뇌경색, 뇌출혈 등
결핍성 질환	베르니케뇌증, 비타민 B12 결핍증 등
대사성 질환	저산소증, 갑상선기능저하, 간성뇌병증, 요독증, 율슨병, 중금속중독 등
중독성 질환	알코올중독, 일산화탄소중독, 약물중독, 중금속 중독 등
감염성 질환	신경매독, 크로이츠펠트야콥병, 후천성면역결핍증 등
수두증	정상압수두증 등
뇌종양	뇌수막종 등
뇌외상	뇌좌상 등

출처: 정경희 외(2010)

치매는 65세 이상의 노인에서 5-10%의 유병률을 보이며(Jorm, 2000), 연령의 증가에 따라 치매 발병위험도는 급속히 높아져 85세 이상의 집단에서는 65-69세 집단보다 14배 높은 것으로 보고되었다(Gao 등, 1998). 2016년 전국 치매역학조사 보고서(보건복지부, 2017)에 따르면 2016년도 치매 유병률은 60세 6.86%, 65세 9.5%로 이 중 알츠하이머 치매는 74.4%를 차지하는 것으로 보고되었다.

치매 진단기준으로는 미국정신의학회(American Psychiatry Association, APA, 2013)에서 출판된 제5판 DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders)이 널리 쓰이고 있으며, 보험처리, 사인정리 등에는 세계보건기구(World health organization, WHO, 1992)의 제10판 ICD-10 (International statistical classification of diseases and related health problems)에 기반한 한국표준질병·사인분류를 사용하고 있다(구본대 등, 2011).

알츠하이머병의 진단기준은 DSM-V의 알츠하이머형 치매(dementia of the Alzheimer's type) 기준과 NINCDS-ADRDA (National institute of neurological and communicative disorders and stroke and the Alzheimer's disease and related disorders association) (McKhann 등, 1984)이 널리 사용되며, DSM-V의 알츠하이머형 치매 기준과 NINCDS-ADRDA의 유력 알츠하이머병(probable Alzheimer's disease) 기준은 양쪽 모두 진단적 민감도 평균 81%, 특이도 평균 70%으로 보고된다(Knopman 등, 2001).

경도인지장애의 진단기준은 기억상실성 경도인지장애의 진단기준(Lee 등, 2002)과 경도인지장애 국제실무그룹(International working group on mild cognitive impairment)가 제안한 2가지 기준(Winbald 등, 2004)이 쓰이고 있다. 경도인지장애는 기억력저하유무와 침범된 인지영역의 수에 따라

기억상실성(amnestic)/ 비기억상실성(non-amnestic), 단일영역(single domain)/ 복합영역(multi domain)으로 구분되며 (Roman 등, 1993), 단일영역 기억상실성 경도인지장애는 알츠하이머병으로 진행할 가능성이 있다 (Petersen 등, 2001).

그 외, 국제적 도구로는 WHO에서 제시한 국제질병분류 제10판(ICD-10)에 따른 분류 및 이를 반영한 한국표준질병·사인분류에 따른 분류기준이 있으며, 이 중 알츠하이머 치매 관련 코드는 F00(알츠하이머병에서의 치매), G30(알츠하이머병)으로 확인된다(이윤경 등, 2018).

표 1.2 DSM-V에 따른 치매 진단기준 및 병인

진단기준	치매의 병인
a. 하나 또는 그 이상의 인지영역(복합적 주의, 집행 기능, 학습과 기억, 언어, 지각·운동 또는 사회 인지)에서 인지저하가 이전의 수행 수준에 비해 현저하다는 증거는 다음에 근거한다. 1. 환자, 환자를 잘 아는 정보 제공자 또는 임상가가 현저한 인지 기능 저하를 걱정 그리고 2. 인지 수행의 현저한 손상이 가급적이면 표준화된 신경심리검사에 의해, 또는 그것이 없다면 다른 정량적 임상 평가에 의해 입증	알츠하이머병 전두측두엽 변성 루이소체병 혈관 질환 외상성 뇌손상 물질/치료약물 사용
b. 인지결손은 일상 활동에서 독립성을 방해한다(즉, 최소한 계산서 지불이나 치료 약물 관리와 같은 일상생활의 복잡한 도구적 활동에서 도움을 필요로 함).	HIV 감염 프라이온병 파킨슨병
c. 인지결손은 오직 섬망이 있는 상황에서만 발생하는 것이 아니다.	헌팅턴병 다른 의학적 상태
d. 인지 결손은 다른 정신질환(예. 주요우울장애, 조현병)으로 더 잘 설명되지 않는다.	다중 병인 명시되지 않는 경우

출처: APA, 권준수 역(2015)

표 1.3 제7차 한국표준질병·사인분류에 의한 치매 진단적 분류

분류	내용
F00	알츠하이머병에서의 치매(G30.)
F00.0	조기발병 알츠하이머병에서의 치매(G30.0)
F00.1	만기발병 알츠하이머병에서의 치매(G30.1)
F00.2	비정형 또는 혼합형 알츠하이머병에서의 치매(G30.8)
F00.9	상세불명의 알츠하이머병에서의 치매(G30.9)
F01	혈관성 치매
F01.0	급성 발병의 혈관성 치매
F01.1	다발 경색 치매
F01.2	피질하 혈관성 치매
F01.3	혼합형 피질 및 피질하 혈관성 치매
F01.8	상세불명의 혈관성 치매
F02	달리 분류된 기타 질환에서의 치매
F02.0	피크병에서의 치매(G31.00)
F02.1	크로이츠펠트-야콥병에서의 치매(A81.0)
F02.2	헌팅톤병에서의 치매(G10)
F02.3	파킨슨병에서의 치매(G20)
F02.4	인체면역결핍바이러스병에서의 치매(B22.0)
F02.8	달리 분류된 기타 명시된 질환에서의 치매
F03	상세불명의 치매
F10.7	잔류 및 만기-발병 정신병적 장애(알코올성치매 등)
G30	알츠하이머병
G30.0	조기발병을 수반한 알츠하이머병
G30.1	만기발병을 수반한 알츠하이머병
G30.8	기타 알츠하이머병
G30.9	상세불명의 알츠하이머병
G31	국한뇌위축
G31.00	행동변이전두측두치매
G31.82	루이소체치매(F02.8)

출처: 통계청(2016)

표 1.4 알츠하이머질환 치매 진단 관련 NIA-AA 가이드라인

알츠하이머질환 치매 진단 가이드라인(NIA-AA 진단 가이드라인)
<p>■ 치매(all-cause dementia): 핵심 임상 기준 인지 또는 행동(신경정신과적) 증상이 다음과 연관되어 나타날 때 치매로 진단한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 일 혹은 평상 활동 수행 능력에 지장을 초래함 2. 이전 기능 및 수행 수준에 비해 저하된 것임 3. 섬망이나 주요 정신과적 장애로 설명되지 않음 4. 인지 장애는 다음 두 가지의 조합을 통해 발견되고 진단된다: <ol style="list-style-type: none"> (1) 환자 및 환자를 잘 아는 정보제공자로부터의 병력 청취, (2) "임상적인" 정신상태검사나 신경심리검사를 통한 객관적 인지 평가. 통상적인 병력 청취 및 임상 정신상태검사로 확실한 진단을 내릴 수 없다면 신경심리검사가 반드시 시행되어야 한다. 5. 인지 또는 행동 장애는 다음 영역들 중 최소 두 가지를 포함하여야 한다. <ol style="list-style-type: none"> a. 새로운 정보를 습득하고 기억해내는 능력의 손상 b. 추론 및 복잡한 과제를 다루는 능력의 손상, 판단력 저하 c. 시공간 능력의 손상 d. 언어기능의 손상 e. 행동 또는 태도의 변화 <p>■ 유력 알츠하이머병 치매(Probable AD Dementia): 핵심 임상 기준 환자가 다음 기준에 해당할 때 유력 알츠하이머병 치매로 진단한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 앞서 기술된 치매 진단 기준을 만족하면서 동시에 다음의 특징들을 보이고 있음

- A. 점진적 발병. 증상이 수시간이나 수일이 아니라 수개월 또는 수년에 걸쳐 점진적으로 시작 됨
 - B. 보고나 관찰을 통해 확인된 명확한 인지기능 악화 병력
 - C. 병력 및 진찰 상 맨 처음 나타나고 가장 두드러진 것으로 확인된 인지적 손상이 다음 두 범주 중 하나에 해당됨
 - a. 기억장애성 발현
 - b. 비기억장애성 발현:
 - 언어성 발현
 - 시공간성 발현
 - 실행기능 장애
 - D. 다음에 열거된 문제들 중 어느 것에 대한 증거가 있으면 유력 알츠하이머병 치매로 진단하지 못한다:
 - (a) 인지 장애의 발병이나 악화와 시간적으로 연관된 뇌졸중의 병력, 다수이거나 크기가 큰 뇌경색의 존재, 혹은 심한 백질 고강도신호 병변 등으로 확인되는 상당한 수준의 뇌혈관 질환
 - (b) 치매 존재 자체를 제외한 루이체 치매의 핵심 증상들
 - (c) 행동 문제형 전측두엽 치매의 핵심 증상들
 - (d) 의미치매 또는 비유창성 진행성 실어증의 핵심 증상들
 - (e) 그 밖의 활동성 신경학적 질환이나 비신경학적 동반 질환, 혹은 인지기능에 심각한 영향을 줄 수 있는 약물 사용
- 참고: 1984년 발표된 NINCDS-ADRDA 기준 상 “유력 알츠하이머병”에 해당하는 모든 환자는 본 NIA-AA 기준 상 “유력 알츠하이머병 치매”에 해당됨

→ 보다 확실한 유력 알츠하이머병 치매

1. 인지 감퇴의 증거를 동반한 유력 알츠하이머병
 - 정보제공자의 정보 및 반복적인 인지기능평가(신경심리검사 또는 표준화된 정신상태검사) 상 진행성 인지감퇴의 증거가 있는 유력 알츠하이머병
 - 여기에 해당할 경우 현재 상태가 활동성이고 진행성인 병적 과정일 가능성이 더욱 높아짐. 그러나 특이적으로 알츠하이머병의 병태생리적 과정에 해당할 가능성이 더 높아지는 것은 아님
2. 알츠하이머병 원인 유전자 돌연변이를 동반한 유력 알츠하이머병
 - 원인적인 유전자 돌연변이(APP, PSEN1 또는 PSEN2)가 확인되는 유력 알츠하이머병
 - 아포지단백 E ε4형 대립유전자의 존재만으로 이 범주에 해당되지는 않음
 - 현재 상태가 알츠하이머병 병리에 기인한다는 확신이 높아짐

■ **가능 알츠하이머병 치매(Possible AD Dementia):** 핵심 임상 기준 환자가 두 가지 경우 중 어느 하나에 해당할 때 가능 알츠하이머병 치매로 진단한다.

1. 비전형적 경과
 - 인지적 손상의 특징 측면에서는 유력 알츠하이머병 치매의 핵심 임상 기준을 만족하지만 인지 장애가 급작스러운 발병 양상을 보이거나 점진적 감퇴의 객관적(병력이나 인지검사 상) 증거가 불충분한 경우
 2. 원인적으로 흔해진 발현 양상유력 알츠하이머병 치매의 모든 핵심 임상 기준을 만족하지만
 - (a) 인지 장애의 발병이나 악화와 시간적으로 연관된 뇌졸중의 병력, 다수이거나 크기가 큰 뇌경색의 존재, 혹은 심한 백질 고강도신호 병변 등으로 확인되는 상당한 수준의 뇌혈관 질환
 - (b) 치매 존재 자체를 제외한 루이체 치매의 핵심 증상들
 - (c) 그 밖의 활동성 신경학적 질환이나 비신경학적 동반 질환, 혹은 인지기능에 심각한 영향을 줄 수 있는 약물 사용
- 참고: 1984년 발표된 NINCDS-ADRDA 기준 상 “가능 알츠하이머병”에 해당하는 모든 환자가 본 NIA-AA 기준 상 “가능 알츠하이머병 치매”에 해당되지는 않는다. 따라서 그런 환자는 재평가가 시행되어야 함

■ **알츠하이머병 병태생리 과정에 대한 증거를 동반한 유력 알츠하이머병 치매**

주요 알츠하이머병 바이오마커는 다음 두 가지 범주로 분류된다:

- (1) 베타 아밀로이드 단백질 축적에 대한 바이오마커: 낮은 CSF Aβ42, PET amyloid imaging 양성
- (2) 신경세포 퇴행(또는 손상)에 대한 바이오마커: 높은 CSF total & phosphorylated tau, FDG-PET 상 temporo-parietal hypometabolism, MRI 상 medial, basal, and lateral temporal lobe, and medial parietal cortex 위축

유력 알츠하이머병 핵심 임상 기준을 만족하는 사람에서 알츠하이머병 바이오마커는 현재 보이고 있는 임상 치매 증후군이 알츠하이머병 병태생리 과정에 기인한다는 확신을 높임.

그러나 현 단계에서 통상적인 진단 목적으로 알츠하이머병 바이오마커 검사를 사용하는 것은 권고되지 않음. 다만 바이오마커의 사용은 조사연구 및 임상시험, 그리고 임상가가 적절하다고 생각하고 이용 가능한 상황에서 선택적 임상 도구로서 사용될 수 있음

■ **알츠하이머병 병태생리 과정에 대한 증거를 동반한 가능 알츠하이머병 치매**

이 범주는 비 알츠하이머병 치매 임상 기준을 만족하면서 다음 두 가지 중 하나를 만족하는 경우에 해당한다:

- (1) 알츠하이머병 바이오마커 증거가 있거나,
- (2) 알츠하이머병 신경병리 기준을 만족함

- 병태생리학적으로 입증된 알츠하이머병 치매
이 범주는 알츠하이머병 치매 임상 기준을 만족하면서 신경병리검사 상 널리 수용되고 있는 알츠하이머병 신경병리 기준을 만족하는 경우에 해당함
- 알츠하이머병에 기인될 가능성이 낮은 치매
 1. 알츠하이머병 치매 임상 기준을 만족하지 않음
 2. a. 유력 또는 가능 알츠하이머병 치매 임상 기준 만족 여부와 무관하게 HIV 치매, 헌팅톤병 치매, 또는 알츠하이머병과 중복되기 어려운 다른 치매와 같이 대체 진단에 대한 증거가 충분한 경우
 - b. 가능 알츠하이머병 치매 임상 기준 만족 여부와 관계없이 베타 아밀로이드 단백질 바이오마커 및 신경세포 손상 바이오마커 둘 다 음성인 경우

알츠하이머질환으로 기인된 경미한 인지손상에 대한 NIA-AA 진단 가이드라인

- 알츠하이머병에 의한 경도인지장애: 핵심 임상 기준
 - A. 임상 및 인지중후군으로서의 경도인지장애 기준
 1. 이전 기능 변화에 대한 우려(환자 본인 또는 정보제공자나 환자를 본 숙련된 임상가의 보고)
 2. 한 가지 이상 인지영역의 장애(환자의 연령, 교육 수준에 비해 저하)
 3. 전반적인 일상생활기능의 독립성 유지(이전보다 복잡한 과제 수행 능력의 경미한 저하는 있을 수 있음)
 4. 치매는 아님(이전에 비해 인지장애로 인한 심각한 사회 또는 직업적 기능수행 장애가 없어야 함)
 - B. 원인으로 알츠하이머병 병태생리과정에 부합하는 경도인지장애 기준
 1. 인지 저하를 설명할 수 있는 다른 전신 또는 뇌 질환이 배제되어야 함(필수)
 2. 인지기능의 종적 진행성 저하에 대한 증거(지지 증거)
 3. 알츠하이머병과 관련된 유전적 요인(APP, PS1, PS2 돌연변이 또는 아포지단백 E ε4 대립유전자)의 존재(지지 증거)
- 알츠하이머병에 의한 경도인지장애: 연구 기준
핵심임상기준을 만족하는 환자를 알츠하이머병 바이오마커를 활용하여 진단적 확실성 수준을 다음과 같이 구분함
 - A. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 높음: 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커가 둘 다 양성으로 확인됨
 - B. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 중간: 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커 둘 중 어느 한 가지만 양성으로 확인됨
 - C. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 낮음: 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커가 둘 다 음성으로 확인됨

출처: NIA-AA, the National Institute of Aging and the Alzheimer's Association
재인용, 이동영 & 손보경 2012

1.1.2. 현존하는 의료기술

치매는 뇌조직검사를 통해 확진될 수 있으나 임상에서 뇌조직검사를 시행하는 경우는 거의 없으며, 인지기능 평가, 인지기능 저하로 인한 일상생활의 기능저하 평가, 치매에서 흔하게 동반되는 이상행동 평가, 치매 중증도 평가, 치매 원인 확인 등의 종합적 검토를 통해 진단이 이루어지게 된다(최성혜, 2012). 치매의 확진 및 원인 질환을 찾기 위해 신체검사, 신경학적 검사, 갑상선 기능검사, 비타민 B12, 엽산, 매독 등을 포함한 혈액검사, 뇌척수액 검사, 유전자 검사, 뇌영상 검사를 수행하게 된다(정경희 등, 2010). 알츠하이머병의 뇌영상 검사의 경우 초기부터 위축을 보이는 측두엽, 두정엽 뿐만 아니라 피질의 전반적 위축과 백질의 변화에 대해서 평가를 하게 되며, 환자별로 초기에 위축을 보이는 영역에 차이가 있을 수 있고, 각 영역에서의 변화가 가지는 임상적 의미가 다르기 때문에 정확한 진단 및 치료를 위해 필요하다(강동우 & 임현국, 2018).

표 1.5 치매 진단방법

구분		내용
선별검사	신경심리검사	간이신경검사(MMSE-K, MMSE-KC, K-MMSE, MMSE-DS)
		신경심리검사 총집(CERAD-K)
진단검사	문진	문진
	일상생활 기능저하 평가	ADL, IADL 파악을 통한 인지기능저하로 인한 일상생활의 기능저하 평가
	이상행동 평가	치매의 원인파악, 병의 경과 등에 대한 평가를 위한 주요한 평가항목 (BEHAVED, NPI, GDS)
감별검사	중증도 평가	인지적 능력에 따른 일상생활 내에서의 각 영역에 대한 문제 파악(CDR)
	치매 확진 및 원인 규명	치매 확진 및 원인을 규명하기 위하여 뇌영상검사, 진단의학검사 (혈액검사, 간기능검사, 신장기능검사, 갑상선기능검사, 전해질검사, 혈당검사, 지질검사, 혈청매독검사, AIDS 검사, 비타민검사, 소변검사, 대변검사, 가슴엑스레이, 뇌파검사, 심전도검사), 뇌척수액검사 등 실시

ADL, activity of daily living; CDR, clinical dementia rating; CERAD-K, the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease; GDS, geriatric depression scale; GDS, global deterioration scale; IADL, instrumental activity of daily living; MMSE, mini mental state examination; NPI, neuropsychiatric inventory;

출처 : 이윤경 등(2018)

표 1.6 알츠하이머치매 진단을 위한 뇌영상검사

구분		내용
MRI 영상검사를 이용한 시각기반평가	측두엽 위축	De Leon 척도, Scheltens 척도, Galton 척도, Kaneko 척도가 있으며 측두엽에 대한 평가와 더불어 주변 해부학적 영역에 대한 동반평가여부, 평가하는 뇌 영상면에 있어서 차이를 보이지만 Scheltens 척도가 임상 현장과 연구 목적으로 가장 많이 활용
	피질의 전반적 위축	Pasquier 척도, GCA 척도가 있으며 이 중 GCA 척도는 피질과 백질의 위축에 의해 이차적으로 발생하는 대뇌 고랑의 확장과 이랑 부피의 감소를 4단계로 평가
	후측 뇌 위축	Koedam 척도가 있으며 이는 두정엽 피질의 위축정도와 후측 대상과 두정-후두엽의 고랑의 너비를 그 정도에 따라 4단계로 분류하고 좌우측 반구에서 각각 평가한 뒤 더 높은 점수를 최종 평가결과로 함
	백질의 변화	Fazeka 척도는 백질 내 고강도 신호의 크기와 위치에 따라 4단계로 분류
18F-fludeoxyglucose 양전자 방출단층촬영(FDG-PET)		- 대뇌 신경세포 접합부에서의 포도당 대사 능력을 평가하는 검사, 대뇌 혈류와 산소 이용률을 반영 - 신경세포 접합부의 기능 저하로 인해 인지 기능저하가 나타나는 퇴행성 뇌 질환에 유용하게 사용
아밀로이드 양전자 방출 단층촬영	11C-Pittsburgh Compound B (이하 11C-PIB)	- 11C-PIB는 thioflavin T의 방사능 유사체로 뇌혈관 장벽을 즉시 통과하여 비수용성 아밀로이드섬유체인 아밀로이드베타 40과 42로 구성되어 있는 아밀로이드반(amyloid plaque)에 높은 친화도로 부착 - 하지만 11C-PIB는 반감기가 20분 가량 밖에 되지 않기 때문에 현장에서 제작 및 투여가 가능하도록 사이클로트론을 운영하는 진료기관에서만 사용할 수 있는 제한점을 가지고 있음.
	18F-flutemetamol의 시각기반 정성적 평가	전두엽, 후측 대상피질과 뼈기앞소엽, 외측 측두엽, 두정엽, 선조체의 5가지 관심영역을 평가
	18F-florbetaben	축상면영상에서 회색 스케일을 이용하여 외측 측두엽, 전두엽, 후측 대상피질과 뼈기앞소엽, 두정엽의 4가지 관심영역에서 평가

출처: 강동우 & 임현국, 2018

표 1.7 알츠하이머치매 진단 및 예후 예측 관련 임상연구 결과

검사항목	구분	Sn	Sp	AUC	신뢰도	
MRI 검사	시각기반 내측 측두엽 위축 평가	유력알츠하이머병 환자군과 정상군 구분 ¹⁾	0.81	0.67		
	Scheltens 척도	평가자간 신뢰도 ²⁾				0.72-0.84
		평가자내 신뢰도 ²⁾				0.83-0.94
	Koedam 척도	검사자간 신뢰도 ³⁾				0.65-0.84
		검사자내 신뢰도 ³⁾				0.93-0.95
		AD치매환자군, 다른 원인으로 인한 치매환자군, 주관적인 인지저하군 중에서 AD군 감별 ⁴⁾	0.58	0.95		
		사후 조직검사를 통해 AD로 확진된 군, 정상군, 전두측두 치매환자군에서 AD 환자와 정상군 감별 ⁴⁾			0.74	
		AD 환자와 전두측두 치매환자 감별 ⁴⁾			0.66	
		AD와 정상군 감별 ⁵⁾	0.99	0.98		
		조직병리학적으로 확진된 AD 환자와 정상군 구별 ⁶⁾	0.94	0.73		
	AD와 루이체 치매 구별 ⁷⁾	0.90	0.80			
FDG-PET		AD와 전두측두치매를 임상적 진단보다 높은 정확도(89.6%)로 구분 ⁸⁾				
		AD 환자에서 FDG 섭취정도와 간이정신상태검사 점수 변화 사이에 유의한 상관관계 ⁹⁾				
		좌측 측두-두정 영역의 활성화 변화와 시공간 인지기능검사결과 변화를 함께 적용할 경우 90% 정확도로 AD 병으로의 전환을 예측 ¹⁰⁾				
		우측 측두-두정엽, 하부 두정엽, 내측 측두엽 피질의 활성화 저하가 알츠하이머병으로의 전환을 예측 ¹¹⁾				
		AD병의 고위험 유전자인 APOE ε4가 양성이면서 FDG-PET의 대사저하가 동반되는 경우 AD 병으로의 조기전환을 높은 특이도(100%)로 예측 ¹²⁾				
아밀로이드 PET		AD의 사후 조직병리검사를 참고표준기준 ¹³⁾	0.86	0.92		
		AD병, 다른 원인에 의한 치매, 인지기능 정상군 대상으로 시각 기반 평가결과(조직병리검사 기반 평가를 참고표준기준) ¹⁴⁾	0.98	0.89		
		AD와 다른 원인에 의한 치매를 감별진단				
		전두측두치매 ¹⁵⁾	0.89	0.83		
		루이체 치매는 AD와 유사하여 유의하게 감별하지 못함 ¹⁶⁾				
	아밀로이드 PET 검사결과 양성인 경도인지장애를 2년간 추적관찰시 음성인 경도인지장애 환자와 비교하여 AD 병으로 전환되는 비율이 유의하게 높음(50% vs 19%) ¹⁷⁾					
	경도인지장애 환자를 10년간 추적관찰시 아밀로이드 침착정도는 언어성 기억의 저하정도와 유의한 연관성 보임 ¹⁸⁾					
	아밀로이드 침착이 동반된 환자는 동반되지 않은 환자보다 더 낮은 삽화성 기억점수를 나타냄 ¹⁹⁾					

출처: 재인용, 강동우 & 임현국 2018.

Sn, sensitivity; Sp, specificity; AUC, area under the curve

- 1) McKhann et al., 1984; 2) Cavallin et al., 2012; 3) Koedam et al., 2011; 4) Lehmann et al., 2012;
- 5) Mosconi et al., 2008; 6) Hoffman et al., 2000; 7) Minoshima et al., 2001; 8) Foster et al., 2007;
- 9) Ossenkoppele et al., 2012; 10) Arnaiz et al., 2001; 11) Chetelat et al., 2003; Anchisi et al., 2005;
- 12) Drzezga et al., 2005; 13) Curtis et al., 2015; 14) Sabri et al., 2015
- 15) Rabinovici et al., 2011; 16) Siderowf et al., 2014; 17) Jack et al., 2010; 18) Resnick et al., 2010;
- 19) Pike et al., 2011

1.1.3. 인산화타우단백 검사

치매의 발병기전 가설에는 아밀로이드증폭가설과 타우농축체가설이 있다. 아밀로이드증폭가설은 아밀로이드 전구단백의 비정상적인 분해경로로 인해 아밀로이드베타(A β)가 과생성되어 신경세포 밖에 불용성 물질로 침착된다는 가설이고, 타우농축체가설은 정상적으로 미세관을 안정화시키는 타우 단백질이 과인산화되어 세포 내에 신경섬유농축체를 만들고 세포사를 유도한다는 것으로 이에 대한 연구가 진행 중이다(대한신경과학회편, 2010; 신의료기술평가보고서, 2014 재인용).

타우단백(tau protein)은 미세관 관련 단백질(microtubule associated protein)의 하나로 신경세포 축삭(neuronal axons)에 위치하며, 6개의 isoforms을 가지고 352-441 amino acids 및 50-65kDa의 분자량을 가진다(Goedert 등, 1993). 타우는 신경섬유농축체(neurofibrillary tangle, NFT)의 주요 구성 성분으로 미세관(microtubules)의 단위체인 튜블린(tubulin)과 결합하여 미세관으로 조직화되는 비율을 높이고 이미 존재하고 있는 미세관을 안정화시킨다(한설희, 2009).

타우단백 검사와 관련해서 인산화 상태인지 여부와 상관없이 6개의 isoform 모두를 확인할 수 있는 midregion 단클론 항체에 근거한 검사로 INNOTEST로 알려진 단클론 항체를 이용한 첫 번째 sandwich ELISA 검사가 나오면서, 이후 총타우(T-tau)라는 이름을 사용하게 되었다(Blennow 등, 1995). 뇌척수액의 총타우는 신경퇴행(neurodegeneration) 및 급성 신경손상(acute neuronal damage)의 정도를 나타내는 바이오마커로서 알려져 왔다(Blennow 등, 2003). 실제로 급성 뇌손상 후 뇌척수액의 총타우는 정상으로 회복되기까지 손상기간동안 수 주간 증가상태로 유지되는 것으로 보고되었다(Hesse 등, 2011; Zetterberg 등, 2006).

과인산화된 타우단백(hyperphosphorylated tau protein)은 정상 타우보다 약 3배 더 과인산화된 부위를 가진 것으로 확인되며, 신경의 미세관을 안정시키는 타우의 정상기능과 축삭형질흐름(axoplasmic flow) 및 신경원 연결성(neuronal connectivity)을 손상시키는 것으로 보고되었다(Blennow & Zetterberg, 2018; Iqbal 등, 2000). 뇌척수액의 인산화된(phosphorylated) 타우단백은 타우단백의 병리학적인 특징을 반영할 수 있는 post-translational modification을 가지고 있는 것으로 알려져 있다(Blennow & Zetterberg, 2018).

알츠하이머질환 스펙트럼에서 뇌척수액에서의 총타우와 인산화타우가 수치가 높으면 더 빠른 질환 진행을 예측하는 것으로 알려져 있으며(Hansson 등, 2018; Wallin 등, 2010; Buchhave 등, 2012; Hertze 등, 2010), 아밀로이드베타(Amyloid- β , A β)와 총타우, 인산화타우 비율이 높은 경우 알츠하이머병으로 진단될 가능성이 증가하는 것으로 보고된다(Albert 등, 2010; Buee 등, 2000).

표 1.8 알츠하이머 질환자에서 진단 및 스크리닝 검사를 위해 수행가능한 검사

분류	내용	
임상적 진단	적용	MCI 또는 SCI를 가진 환자에서 임상적으로 통상적인 질병진행예측을 위해 AD와 다른 질환 진단 확인
	원칙	임상적 진단 work-up의 통합적 부분으로서 뇌척수액 검사 임상연구 등록 전에 스크리닝 기간동안 뇌척수액샘플 채취
	환경	SCI, MCI 또는 경미한 정도에서 중등도 치매를 가진 specialist clinic/memory clinic 환자 조기 AD 치매 또는 MCI 코호트에서 phase II와 III 연구
	검사항목	Aβ42, Aβ42/40 ratio, T-tau, P-tau, Neurogranin
	해석	○ 뇌척수액에서 Aβ42와 Aβ42/40 ratio는 임상적 질병진행이 되는 과정동안에 가장 초기에 양성으로 나오는 AD의 바이오마커임 ○ 뇌척수액에서 T-tau와 P-tau가 높게 나오는 것은 임상적으로 관련이 있는 기간(1-2년)동안에 Aβ42보다 더 나은 인지적 증상의 진행을 예측함 ○ 뇌척수액에서 neurogranin이 높게 나오는 것은 AD 환자에서 특이하게 나타나는 것이며, 다른 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disorders)의 대부분에서 변화되지 않는 것임
스크리닝	적용	SCI와 MCI를 가진 환자의 초기 평가
	원칙	brain amyloidosis와 neurodegeneration을 확인하거나 배제하기 위해 혈액검사(plasma) 수행
	환경	일차 간호 또는 일반 의료기관(nonspecialist clinic)에서 수행
	검사항목	Aβ42, Aβ42/40 ratio, NFL
	해석	혈액검사는 자세한 진단적 평가를 위해 전문클리닉에 입원하기 위한 환자를 선별하기 위해 스크리닝 검사로서 미래에 더 가치있을 수 있음

출처: Blennow & Zetterberg 2018

1.1.4. 소요장비의 식품의약품안전처 허가사항

해당 검사에 소요되는 장비의 식품의약품안전처 허가사항은 <표 1.9>와 같다.

표 1.9 소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항

구분	내용
허가번호(허가일)	체외 제 840 호(2005.06.08.)
품목명(모델명)	일반면역검사시약(INNOTEST PHOSPHO-TAU(181P))
품목코드(등급)	K02050.01(2)
명칭	(주)유니온랩·일반면역검사시약, INNOTEST PHOSPHO-TAU(181P)
사용목적	사람의 뇌척수액(CSF)에서 인산화 타우단백질(PHOSPHO-TAU(181P))을 효소면역측정법(Solid-phase enzyme immunoassay)으로 정량하는 체외진단분석기용 시약이다.
모양 및 구조-작용원리	INNOTEST PHOSPHO-TAU(181P)는 고정상 효소면역분석법(solid-phase enzyme immunoassay)으로 단클론 항체, HT7으로 사람의 인산화된 타우 단백질 또는 fragment를 측정하는 시약이다. CSF 검체와 바이오틴 결합된 항체, AT270을 첨가하여 반응하면 이 항원-항체 복합체는 peroxidase-labeled streptavidin과 결합한다. 기질액을 첨가하여 검체가 발색반응을 보이면, 색 농도를 측정하여 검체 내의 인산화된 타우 단백질 양을 검사한다.

출처: 식품의약품안전처 의료기기전자민원창구 홈페이지

1.1.5. 국내 이용현황

인산화타우단백 [효소면역측정법]은 비급여 항목으로 국내 이용현황을 확인할 수 없었다. 보건의료빅데이터 개방시스템에서 확인된 알츠하이머병 및 알츠하이머병에서의 치매환자 수는 2015년부터 2019년까지 꾸준히 증가하는 경향을 나타내고 있었다.

표 1.10 알츠하이머 치매 진료 현황

항목	2015	2016	2017	2018	2019
환자수 (명)					
F00*	315,967	359,705	393,774	441,456	495,117
G30†	31,252	38,916	42,427	48,929	54,275

*알츠하이머병에서의 치매

†알츠하이머병

출처: 보건의료빅데이터개방시스템(<https://opendata.hira.or.kr>)

건강보험심사평가원의 비급여진료비정보에서 해당 검사의 진료비를 확인할 수 없었으나, 국내 일개 의료기관의 홈페이지에서 확인된 비급여 진료비는 95,000원으로 확인되었다.

1.2 국내외 임상진료지침

가장 최근에 발표된 알츠하이머협회(The Alzheimer's association, 2018)의 가이드라인에서는 인지 행동 증후군 (cognitive behavioral syndrome)이 있는 환자에서 구조적 영상검사나 FDG-PET 검사를 통해서도 병인이 불확실한 상태에서는 알츠하이머병의 병리적 소견이 있는지 평가하기 위해 뇌척수액을 이용한 Aβ42와 tau/p-tau 검사를 할 수 있는 것으로 제시하고 있었다(표 1.11). 그 외에 National institute for health and care excellence (NICE) 가이드라인에서도 진단이 불확실하면서 알츠하이머병이 의심될 때 뇌척수액을 이용하여 아밀로이드 베타, 총타우단백, 인산화타우단백 검사를 고려할 수 있는 것으로 제시하고 있었다(표 1.12).

표 1.11 The Alzheimer's association(2018) 가이드라인

제목	First practice guidelines for clinical evaluation of Alzheimer's disease and other dementias for primary and specialty care
기관	The Alzheimer's Association, The Alzheimer's association international conference 2018
연도	2018.7.22.

	Section/ Category	Recommendation	Level
내용	Laboratory and Imaging Tests	Recommendation 12: Laboratory tests in the evaluation of cognitive-behavioral symptoms should be multi-tiered and individualized to the patient's medical risks and profile. Clinicians should obtain routine Tier 1 laboratory studies in all patients.	A
		Recommendation 13: In a patient being evaluated for a Cognitive Behavioral Syndrome, the clinician should obtain a magnetic resonance imaging(MRI)(as a first tier approach) to aid in establishing etiology. If MRI is not available or is contraindicated, computed tomography(CT) should be obtained.	B
		Recommendation 14: When diagnostic uncertainty remains, the clinician can obtain additional(Tier 2-4) laboratory tests guided by the patient's individual medical, neuropsychiatric, and risk profile.	A
		Recommendation 15: In a patient with an established Cognitive Behavioral Syndrome in whom there is continued diagnostic uncertainty regarding etiology after structural imaging has been interpreted, a dementia specialist can obtain molecular imaging with FDG-PET to improve diagnostic accuracy.	B
		Recommendation 16: In a patient with an established Cognitive Behavioral Syndrome in whom there is continued diagnostic uncertainty regarding etiology after structural imaging and/or FDG-PET has been interpreted, a dementia specialist can obtain CSF according to appropriate use criteria for analysis of aβ42 amyloid and tau/p-tau profiles to evaluate for Alzheimer's disease pathology.	C
		Recommendation 17: If diagnostic uncertainty still exists after obtaining structural imaging and FDG-PET and/or CSF aβeta and tau/p-tau is unavailable or uninterpretable, the dementia specialist can obtain amyloid PET scan according to the appropriate use criteria	C
		Recommendation 18: In a patient with an established Cognitive Behavioral Syndrome and a likely autosomal dominant family history, the dementia specialist should consider whether genetic testing is warranted. A genetic counselor should be involved throughout the process.	A

출처: The Alzheimer's association 2018

표 1.12 NICE (2018) 가이드라인

제목	Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers
국가	영국
기관	NICE guideline
연도	2018.6.20.
내용	<p>Diagnosis in specialist dementia diagnostic services</p> <p>1.2.9 Diagnose a dementia subtype(if possible) if initial specialist assessment(including an appropriate neurological examination and cognitive testing) confirms cognitive decline and reversible causes have been ruled out.</p> <p>1.2.10 If Alzheimer's disease is suspected, include a test of verbal episodic memory in the assessment.</p> <p>1.2.11 Consider neuropsychological testing if it is unclear:</p> <ul style="list-style-type: none"> • whether the person has cognitive impairment or • whether their cognitive impairment is caused by dementia or • what the correct subtype diagnosis is. <p>1.2.12 Use validated criteria to guide clinical judgement when diagnosing dementia subtypes, such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • International consensus criteria for dementia with Lewy bodies. • International FTD criteria for frontotemporal dementia(progressive non-fluent aphasia and semantic dementia) • International Frontotemporal Dementia Consortium criteria for behavioural variant frontotemporal dementia • NINDS-AIREN criteria(National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association International pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) for vascular dementia • NIA criteria(National Institute on Aging) for Alzheimer's disease • Movement disorders Society criteria for Parkinson's disease dementia • International criteria for Creutzfeldt-Jakob disease. <p>1.2.13 Offer structural imaging to rule out reversible causes of cognitive decline and to assist with subtype diagnosis, unless dementia is well established and the subtype is clear.</p> <p>1.2.14 Only consider further tests(recommendations 1.2.15-28) if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • it would help to diagnose a dementia subtype and • knowing more about the dementia subtype would change management. <p>Further tests for Alzheimer's disease</p> <p>1.2.15 If the diagnosis is uncertain(see recommendation 1.2.14) and Alzheimer's disease is suspected, consider either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FDG-PET(fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-CT), or perfusion SPECT(single-photon emission CT) if FDG-PET is unavailable <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> • examination cerebrospinal fluid for: <ul style="list-style-type: none"> - either total tau or total tau and phosphorylated-tau 181 and - either amyloid beta 1-42 or amyloid beta 1-42 and amyloid beta 1-40. <p>If a diagnosis cannot be made after one of these tests, consider using the other one.</p>

출처: NICE 2018

1.3 체계적 문헌고찰 연구 현황

가장 최근에 보고된 체계적 문헌고찰에서는(Olsson 등, 2016) 16개의 바이오마커를 대상으로 알츠하이머병 환자와의 관련성을 조사하였다. 뇌척수액을 이용한 경우 알츠하이머병과 대조군, 알츠하이머병으로 인한 경미한 인지손상환자와 안정적인 경미한 인지손상환자를 잘 구별해주는 바이오마커 중에 총타우단백, 인산화타우단백, 아밀로이드 베타가 포함되어 있었다. Olsson 등(2016)의 연구결과 요약은 <표 1.13>과 같다.

표 1.13 관련 체계적 문헌고찰

제목	CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis
제1저자(연도)	Olsson B(2016)
국가	스웨덴
평가목적	알츠하이머 병과 대조군 사이를 구별할 수 있거나(Alzheimer's disease vs controls), 알츠하이머병으로 인한 경미한 인지손상 환자와 안정적인 경미한 인지손상 환자를 구별(patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease vs those with stable mild cognitive impairment) 할 수 있는지 확인을 위해 사용할 수 있는 뇌척수액과 혈액에서 검사할 수 있는 15개의 바이오마커에 대해 체계적 문헌고찰 수행 * 15개 바이오마커 T-tau, neurofilament light protein(NFL), neuron-specific enolase(NSE), visinin-like protein1 (VLP-A), heart fatty acid binding protein(HFABP), APP metabolism(Aβ42, Aβ40, Aβ38), α and β cleaved soluble amyloid precursor protein(sAPPα and sAPPβ), tangle pathology(P-tau) , blood-brain barrier function(CSF to serum albumin ratio), glial activation(YKL-40, monocyte chemotactic protein 1(MCP-1), glial fibrillary acidic protein(GFAP) in CSF and blood(serum or plasma)
검색데이터베이스	PubMed, Web of Science, 1984.7.1.-2014.6.30.
선택문헌	총 231편(알츠하이머 환자 15,699명, 대조군 13018명 포함)

○ 알츠하이머 병 환자 vs 대조군

* average ratio: the ratio of the mean biomarker concentration between cohorts

평가결과	구분	average ratio	
		average ratio	<i>p</i>
CSF	T-tau	2.54 (95%CI 2.44, 2.64)	<0.0001
	P-tau	1.88 (95%CI 1.79-1.97)	<0.0001
	Aβ42	0.56 (95%CI 0.55-0.58)	<0.0001
	NFL	2.35 (95%CI 1.90-2.91)	<0.0001
	NSE	1.47 (95%CI 1.08-2.00)	0.014
	VLP-1	1.46 (95%CI 1.31-1.62)	<0.0001
	HFABP	1.39 (95%CI 1.24-1.57)	<0.0001
	YKL-40	1.28 (95%CI 1.23-1.35)	<0.0001
	GFAP	1.12 (95%CI 0.58-2.15)	0.736
	MCP-1	1.12 (95%CI 1.06-1.18)	0.736
	Aβ40	0.94 (95%CI 0.90-0.99)	0.02
	Aβ38	0.99 (95%CI 0.88-1.12)	0.89
	sAPPα	1.03 (95%CI 0.93-1.14)	0.55
	sAPPβ	1.02 (95%CI 0.95-1.09)	0.61
	CSF to serum albumin ratio	1.10 (95%CI 1.01-1.20)	0.035

제목 CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis

구분		average ratio	p
plasma	T-tau	1.95 (95%CI 1.12-3.38)	0.02
	A β 42	1.04 (95%CI 0.96-1.12)	0.32
	A β 40	1.04 (95%CI 0.98-1.11)	0.17
	NSE	1.00 (95%CI 0.86-1.17)	0.99
	HFABP	1.05 (95%CI 0.83-1.33)	0.69
	YKL-40	1.95 (95%CI 0.99-3.84)	0.053
	MCP-1	1.00 (95%CI 0.89-1.13)	0.99

○ 알츠하이머병으로 기인된 경미한 인지손상 환자 vs 안정적인 경미한 인지손상 환자

구분		average ratio	p
CSF	T-tau	1.72 (95%CI 1.64-1.89)	<0.0001
	P-tau	1.76 (95%CI 1.46-2.02)	<0.0001
	A β 42	0.67 (95%CI 0.63-0.73)	<0.0001
	A β 40	0.98 (95%CI 0.90-1.07)	0.71
plasma or serum	A β 42	0.81 (95%CI 0.53-1.24)	0.32
	A β 40	1.07 (95%CI 1.03-1.10)	0.0002
	sAPP α	1.09 (95%CI 0.96-1.25)	0.20
	sAPP β	1.06 (95%CI 0.87-1.28)	0.59

결론

- CSF를 이용한 T-tau, P-tau, A β 42, NFL은 알츠하이머병 환자와 대조군을 잘 구분해주는 바이오마커로 확인됨
- CSF를 이용한 NSE, VLP-1, HFABP, YKL-40은 중등도의 차이를 보여주고 있었음
- 질환의 조기확인에 대한 중요성을 고려했을 때 CSF를 이용한 A β 42, T-tau, P-tau는 알츠하이머병으로 인한 경미한 인지손상환자와 안정적인 경미한 인지손상환자를 잘 구분해주는 것으로 확인함
- 혈액을 이용한 바이오마커로는 혈장을 이용한 T-tau가 유일하게 알츠하이머병과 대조군을 잘 구분해주는 것으로 확인하였음

출처: Olsson 등, 2016

표 1.14 일차문헌 검토결과

제1저자(연도) 연구설계, 국가	연구방법	결과																															
Agnello(2020) 진단법평가연구, 이탈리아	<ul style="list-style-type: none"> • 연구대상: 96명 <ul style="list-style-type: none"> - AD 48명 - non-AD 48명 • 행동증상형 전측두엽성 치매 • 뇌혈관질환 환자 • 일차성 진행성 실어증 • 피질기저핵증후군 • 크로이츠펠트-야콥병 • HIV 치매 • 정상뇌압 수두증 • 대계통 위축증 • 주관적 인지감소 • 중재검사: Aβ42검사 <ul style="list-style-type: none"> - 검체: 뇌척수액 - 검사방법: CLEIA • 비교검사 <ul style="list-style-type: none"> - 뇌척수액의 pTau, tTAU - 검사방법: CLEIA • 참고표준검사 <ul style="list-style-type: none"> - 신경과 전문가가 의학병력, 임상검진, 신경학적 검사, 신경학적 이미지 검사, FDG-PET 검사에 근거하여 평가 	<ul style="list-style-type: none"> • 진단정확성 <table border="1"> <thead> <tr> <th>지표</th> <th>AUC</th> <th>95%CI</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CSF Aβ42</td> <td>0.623</td> <td>0.509-0.738</td> <td>0.037</td> </tr> <tr> <td>CSF Aβ42/40 ratio</td> <td>0.724</td> <td>0.619-0.828</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>CSF tTau</td> <td>0.633</td> <td>0.520-0.747</td> <td>0.024</td> </tr> <tr> <td>CSF Aβ42/tTau ratio</td> <td>0.657</td> <td>0.544-0.770</td> <td>0.008</td> </tr> <tr> <td>CSF pTau</td> <td>0.663</td> <td>0.552-0.773</td> <td>0.006</td> </tr> <tr> <td>CSF Aβ42/pTau ratio</td> <td>0.691</td> <td>0.584-0.799</td> <td>0.001</td> </tr> </tbody> </table>	지표	AUC	95%CI	p	CSF Aβ42	0.623	0.509-0.738	0.037	CSF Aβ42/40 ratio	0.724	0.619-0.828	<0.001	CSF tTau	0.633	0.520-0.747	0.024	CSF Aβ42/tTau ratio	0.657	0.544-0.770	0.008	CSF pTau	0.663	0.552-0.773	0.006	CSF Aβ42/pTau ratio	0.691	0.584-0.799	0.001			
		지표	AUC	95%CI	p																												
CSF Aβ42	0.623	0.509-0.738	0.037																														
CSF Aβ42/40 ratio	0.724	0.619-0.828	<0.001																														
CSF tTau	0.633	0.520-0.747	0.024																														
CSF Aβ42/tTau ratio	0.657	0.544-0.770	0.008																														
CSF pTau	0.663	0.552-0.773	0.006																														
CSF Aβ42/pTau ratio	0.691	0.584-0.799	0.001																														
Alcolea(2019) 진단법평가연구 스페인	<ul style="list-style-type: none"> • 연구대상: 94명 <ul style="list-style-type: none"> - AD 12명 - 경미한 인지손상 환자 35명 - 다른 치매 또는 신경퇴행성 질환환자 41명 - 인지적으로 정상인 대조군 6명 • 중재검사: Aβ1-42 검사 <ul style="list-style-type: none"> - 검체: 뇌척수액 - CLEIA 방법 이용 • 비교검사: <ul style="list-style-type: none"> - Amyloid PET 검사 - 18F-Florbetapir PET 검사 - tTau, pTau도 같이 수행함 	<ul style="list-style-type: none"> • 진단정확성 <table border="1"> <thead> <tr> <th>지표</th> <th>AUC(95%CI)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aβ1-42</td> <td>0.76 (0.65-0.86)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>tTau</td> <td>0.80 (0.70-0.89)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>pTau</td> <td>0.84 (0.75-0.93)</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • PET 검사와의 일치도 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">지표</th> <th colspan="3">PET 검사와의 일치도</th> </tr> <tr> <th>OPA</th> <th>PPA</th> <th>NPA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aβ1-42</td> <td>79%</td> <td>95%</td> <td>51%</td> </tr> <tr> <td>tTau</td> <td>78%</td> <td>75%</td> <td>83%</td> </tr> <tr> <td>pTau</td> <td>81%</td> <td>80%</td> <td>83%</td> </tr> </tbody> </table> <p>OPA, overall percent agreement, PPA, positive percent agreement; NPA, negative percent agreement</p>	지표	AUC(95%CI)	p	Aβ1-42	0.76 (0.65-0.86)	<0.001	tTau	0.80 (0.70-0.89)	<0.001	pTau	0.84 (0.75-0.93)	<0.001	지표	PET 검사와의 일치도			OPA	PPA	NPA	Aβ1-42	79%	95%	51%	tTau	78%	75%	83%	pTau	81%	80%	83%
		지표	AUC(95%CI)	p																													
Aβ1-42	0.76 (0.65-0.86)	<0.001																															
tTau	0.80 (0.70-0.89)	<0.001																															
pTau	0.84 (0.75-0.93)	<0.001																															
지표	PET 검사와의 일치도																																
	OPA	PPA	NPA																														
Aβ1-42	79%	95%	51%																														
tTau	78%	75%	83%																														
pTau	81%	80%	83%																														

AD, alzheimer disease; Aβ, amyloid beta; CLEIA, chemiluminescent immunoassay; AUC, area under the curve; CTRL, control; FDG-PET, fluorodeoxyglucose positron emission tomography; MCI, mild cognitive impairment; ND, non-dementing neurological conditions; OD, other dementias; Sn, sensitivity; Sp, specificity

1.4 기존 의료기술평가

인산화타우단백 [효소면역측정법]은 2014년 제1차 신의료기술평가위원회에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 심의되었으며 신의료기술평가 내용 요약은 아래의 표와 같다.

표 1.15 신의료기술평가 요약

제목		베타아밀로이드 [효소면역측정법], 총타우단백 [효소면역측정법], 인산화타우단백 [효소면역측정법]
국가	한국	
발행기관	보건복지부, 신의료기술평가위원회	
연도	2014	
평가목적	경도인지장애 의심환자 및 알츠하이머 치매 의심환자를 대상으로 뇌척수액 내 베타아밀로이드(1-42), 총타우단백, 인산화타우단백(181) 농도를 효소면역측정법으로 측정하여 알츠하이머 치매를 조기진단하기 위한 검사로 안전성 및 유효성이 있는지 평가	
평가방법	체계적 문헌고찰	
PICO	<ul style="list-style-type: none"> ○ 대상환자 <ul style="list-style-type: none"> · 경도인지장애가 의심되는 환자 · 알츠하이머 치매가 의심되는 환자 ○ 중재검사 <ul style="list-style-type: none"> · 베타아밀로이드 검사 · 총타우단백검사 · 인산화타우단백 검사 ○ 참조기준 <ul style="list-style-type: none"> · 임상진단 ○ 비교검사 <ul style="list-style-type: none"> · 조직학적 검사 · 해부학적 검사 · Pib-PET(Pittsburgh compound B Positron Emission Tomography) ○ 의료결과 (유효성) <ul style="list-style-type: none"> · 임상적 유용성 · 예후예측 정확성 : 1년 이상 추적관찰후 · 진단정확성 · 비교검사와의 상관성 · 의료결과에의 영향 	
선택문헌	<ul style="list-style-type: none"> ○ 선택문헌 총 18편* - 검사항목별(베타아밀로이드, 총타우단백, 인산화타우단백)로 검사목적(기억형 및 비기억형 경도인지장애의 감별진단, 알츠하이머 및 비알츠하이머 치매의 감별진단)에 따라 구분하여 임상적 유용성 및 진단정확성을 평가 - 문헌 검색시에는 검사기법에 제한하지 않았으나, 선택된 연구에서 모두 '효소면역측정법'으로 수행 	
평가결과	<ul style="list-style-type: none"> ○ 베타아밀로이드 [효소면역측정법]: 총 17편 <ul style="list-style-type: none"> i) 경도인지장애의 감별진단 (총6편) <ul style="list-style-type: none"> ① 임상적 유용성 <ul style="list-style-type: none"> - 기억형 및 비기억형 경도인지장애에서의 검사수치 차이: 그룹간 통합 평균차(mean difference)는 비기억형 경도인지장애에서 유의하게 높았으나 수치상 중첩되는 부분이 많고 이질성이 높았음($I^2=66%$) ② 1년 이상 추적관찰 시 기억형 경도인지장애로 진단받은 환자 중 18.9-40.4%가 알츠하이머 치매로 발전 ③ 기억형 경도인지장애의 진단정확성(5편): 민감도 0.52-0.83, 특이도 0.50-0.84 ii) 치매의 감별진단(총10편) <ul style="list-style-type: none"> ① 임상적 유용성: 알츠하이머 및 비알츠하이머 치매간 통합평균차는 알츠하이머 치매에서 유의하게 높았으나 수치상 중첩되는 부분이 많고 이질성이 높았음($I^2=88%$) ② 알츠하이머 치매의 진단정확성(9편): 민감도 0.71-0.91, 특이도 0.44-0.82 ○ 총타우단백 [효소면역측정법]: 총 14편 <ul style="list-style-type: none"> i) 경도인지장애의 감별진단(총4편) 	

제목	베타아밀로이드 [효소면역측정법], 총타우단백 [효소면역측정법], 인산화타우단백 [효소면역측정법]
	<p>① 임상적 유용성: 기억형 및 비기억형 경도인지장애 그룹간 검사수치차이는 비기억성 경도인지장애에서 유의하게 낮았으나 수치상 중첩되는 부분이 많고 이질성이 높았음($I^2=85\%$)</p> <p>② 기억형 경도인지장애의 진단정확성(3편): 민감도 0.40-0.90, 특이도 0.48-0.92</p> <p>ii) 치매의 감별진단(총 9편)</p> <p>① 임상적 유용성(9편): 알츠하이머 및 비알츠하이머 치매에서 검사수치 비교시 비알츠하이머치매에서 유의하게 낮았으나 수치상 중첩되는 부분이 많고 이질성이 높았음</p> <p>② 알츠하이머 치매의 진단정확성(7편): 민감도 0.65-0.93, 특이도 0.74-0.95</p> <p>○ 인산화타우단백 [효소면역측정법]: 총 11편</p> <p>i) 경도인지장애의 감별진단(총 4편)</p> <p>① 임상적 유용성(2편): 기억형 및 비기억형 경도인지장애 그룹간 통합 평균차는 비기억형 경도인지장애에서 유의하게 높았으나 이질성이 높았음($I^2=63\%$)</p> <p>② 기억형 경도인지장애의 진단 정확성(3편): 민감도 0.51-0.87, 특이도 0.33-0.79</p> <p>ii) 치매의 감별진단(8편)</p> <p>① 임상적 유용성(8편): 알츠하이머 및 비알츠하이머 치매 그룹간 통합평균차는 비알츠하이머치매에서 유의하게 낮았으나 이질성이 높았음($I^2=61\%$)</p> <p>② 알츠하이머 치매의 진단정확성(6편): 민감도 0.77-0.86, 특이도 0.42-0.96</p> <p>○ 소위원회에서는 다음의 사유로 3개의 기술의 임상적 유용성이 수용가능하다는 의견 제시</p> <p>i) 아직 교과서에서 가설로 소개되고 있기는 하지만, 현재 알츠하이머 치매에 표준진단방법이 없어 어려움을 겪는 임상현실을 감안하면 유용한 검사임</p> <p>ii) 평가에 선택된 연구들에서 질환자와 건강대조군의 검사수치 간에 중첩부분이 많고 그룹내 일관된 결과를 보고하지 않아 임계값의 구분이 어렵지만, 이는 검체의 채취나 보관이나 검사자 및 검사환경의 차이와 효소면역측정법의 표준화 부재가 원인으로 동일한 검사자에 의해 동일 시점에 함께 채취 후 보관된 검체에서 계산된 건강대조군의 수치를 임계값으로 설정하면 해결할 수 있음</p> <p>iii) 참조기준으로 사용한 임상진단기준이 질환을 정확하게 구분하지 못하므로 이를 통하여 계산된 진단정확성을 신뢰하기 어려움</p> <p>iv) 질환 진행속도가 비정상적으로 빠른 65세 이하 환자의 경우 치료 및 진단을 위해 뇌척수액 채취를 요하므로, 추가적인 검체수집없이 동 검사를 시행할 수 있음</p> <p>○ 소위원회 검토결과</p> <p>i) 베타아밀로이드 [효소면역측정법]: 검사수행에 있어서 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 정도의 안전성이 있으나, 기억형 경도인지장애의 감별진단이나 알츠하이머 치매의 감별진단 목적으로 사용시 진단정확성이 낮아 아직은 연구가 더 필요한 단계의 기술로 평가(권고등급 C, 연구단계기술분류 : I)</p> <p>ii) 총타우단백 [효소면역측정법]: 검사수행에 있어서 기존의 뇌척수액검사와 유사한 정도의 안전성이 있으나, 기억형 경도인지장애의 감별진단이나 알츠하이머 치매의 감별진단 목적으로 사용시 진단정확성이 낮아 아직은 연구가 더 필요한 단계의 기술로 평가(권고등급 C, 연구단계기술분류 I)</p> <p>iii) 인산화타우단백 [효소면역측정법]: 검사수행에 있어서 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 정도의 안전성이 있으나</p> <ul style="list-style-type: none"> - 기억형 경도인지장애의 감별진단 목적으로 사용시 진단정확성이 낮아 아직은 연구가 더 필요한 단계의 기술로 평가(권고등급 C, 연구단계기술분류 I) - 알츠하이머 치매의 감별진단 목적으로 사용시 진단정확성이 수용가능한 수준이므로, 알츠하이머 치매에 표준진단방법이 없어 어려움을 겪는 임상현실을 고려했을 때 알츠하이머 치매의 진단에 도움을 줄 수 있는 보조적인 검사로 안전성 및 유효성이 있는 검사로 평가(권고등급 C) · 다만, 매 검사시, 동일한 검사실의 검사자에 의해 동일 시점에 함께 채취 후 보관된 건강대조군의 수치를 임계값으로 설정하여야 하며, 남용의 소지가 있어 주의가 요구됨
결론	<p>○ 베타아밀로이드 [효소면역측정법]: 연구단계기술(권고등급 C, 연구단계기술분류 I)</p> <p>○ 총타우단백 [효소면역측정법]: 연구단계기술(권고등급 C, 연구단계기술분류 I)</p> <p>○ 인산화타우단백 [효소면역측정법]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 기억형 경도인지장애의 감별진단 목적: 연구단계기술(권고등급 C, 연구단계기술분류 I) - 알츠하이머 치매의 감별진단 목적: 안전성 및 유효성이 있는 검사(권고등급 C) <p>다만 매 검사시 동일한 검사실의 검사에 의해 동일 시점에 함께 채취 후 보관된 건강대조군의 수치를 임계값으로 설정해야함</p>

* 경도인지장애의 아형 및 진단 기준이 2004년에 재정립되었으므로(Windbald et al., 2004) 2004년 이후의 연구만 선택
출처: 보건복지부, 신의료기술평가위원회 2014

1.5 국내외 보험 등재 현황

1.5.1 국내

2016년, 의료행위전문평가위원회에서는 인산화타우단백 [효소면역측정법]이 기존 치매척도검사, CT, MRI 등에 추가로 실시하는 보조적 검사로 간주하였다. 치매검사의 필수적이고 높은 신뢰도를 보이는 검사가 아니라는 관련 학회 의견과 검사 유용성에 대한 자료 축적이 필요하고 검사의 기준치 설정 등이 요구되는 점 등을 감안하여 현 시점에서는 비용·효과적 측면에서 진료상의 경제성이 불분명한 경우의 검사로 비급여로 결정하였다.

국내 건강보험요양급여비용 목록에 비급여로 등재되어 있는 '인산화타우단백 [효소면역측정법]'의 고시항목 상세내용은 <표 1. 16>, <표 1. 17>과 같다.

표 1.16 건강보험요양급여비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류
		제3부 행위 비급여 목록
		제2장 검사료
		[체액 및 천자액 검사]
노-12	BZ012	인산화타우단백 [효소면역측정법] Phosphorylated tau protein [EIA]
노-13	BZ130	총타우단백[정밀면역검사] Total Tau Protein
노-14	BZ140	아밀로이드베타[정밀면역검사] Amyloid Beta

출처: 건강보험심사평가원 건강보험요양급여비용 2020년 3월판

표 1.17 건강보험심사평가원 고시항목(노-12) 상세내용

보험분류번호	노-12	보험EDI코드	BZ012	급여여부	비급여
관련근거	보건복지부고시 제2016-104호(2016.6.23.)			적용일자	2016-07-01
행위명(한글)	인산화타우단백 [효소면역측정법]			선별급여구분	해당없음
행위명(영문)	Phosphorylated tau protein [EIA]			예비분류코드 구분	아니오
정의 및 적응증	<사용목적> 알츠하이머 치매 진단 <사용대상> 알츠하이머 치매 의심 환자				
실시방법	<검사방법> 뇌척수액 검체를 원심분리 후 인산화타우단백(p181) 특이항체를 이용하여 효소면역측정법으로 인산화타우단백의 수치를 측정함 ※ 기술분류 : 정량				

1.5.2 국외

미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT)에서는 뇌척수액을 이용한 인산화타우단백, 총타우단백 및 아밀로이드베타42 효소결합면역흡착검사(enzyme-linked immunosorbent assays, 이하 ELISA)를 이용해서 검사하는 기관이 일부 확인되었으며, 일본 검사 관련 진료보수 산정방법 내에서는 뇌척수액 검체를 이용한 타우단백 및 인산화타우단백검사가 확인되었다

표 1.18 미국 및 일본 보험 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	83516 Immunoassay for analyte other than infectious agent antibody or infectious agent antigen; qualitative or semiquantitative, multiple step method
		83518 qualitative or semiquantitative, single step method
		83519 quantitative, by radioimmunoassay
		83520 quantitative, not otherwise specified
일본	진료보수 점수표	D004 Puncture fluid / collection fluid test
		12 Tau protein (CSF)
		13 Phosphorylated tau protein (CSF)

2. 평가목적

본 평가는 예비급여 도입 항목의 의사결정을 지원하기 위하여 신의료기술평가 후 비급여로 등재된 인산화타우단백 [정밀면역검사*]의 임상적 안전성 및 유효성을 평가하고자 한다.

* ‘인산화타우단백’은 현재 심평원 고시항목에 [효소면역측정법]으로 되어있으나, 함께 평가되는 총타우단백 [정밀면역검사], 아밀로이드베타 [정밀면역검사]와 동일하게 [정밀면역검사]로 확대하여 평가를 수행하였음

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

해당 의료기술재평가는 체계적 문헌고찰을 통하여 인산화타우단백 [정밀면역검사]에 대한 의과학적 근거를 평가하고자 하였다. 평가범위는 건강보험심사평가원에서 명시하고 있는 고시항목(노-12)에 준하여 설정하고, 소위원회의 논의를 거쳐 최종 확정하였다.

1.2 PICOTS-SD

최종 확정된 핵심질문 및 평가범위는 다음과 같다.

- 인산화타우단백 [정밀면역검사]는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매의 질환예측 및 진단하는데 있어 보조검사로서 임상적으로 안전하고 유효한가?

표 2.1 PICOTS-SD 세부내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	- 경도인지장애 환자 중, 전구 알츠하이머병 치매 의심환자 - 알츠하이머병 치매 의심환자
Index test (중재검사)	인산화타우단백(P181) [정밀면역검사]
Comparators (비교검사)	- MRI 검사 - 뇌파검사 - 18 FDG-PET - 18F 플로르베타벤(flortetaben) PET, PET/CT - 18F 플루트메타몰(flutemetamol) PET, PET/CT
Gold standard (참고표준검사)	- 임상진단 - 조직학적 검사
Outcomes (결과변수)	< 안전성 > 뇌척수액 채취에 따른 이상반응 또는 부작용 < 유효성 > - 진단정확도 - 질환예측 정확도 - 의료결과에의 영향
Setting (연구환경)	제한하지 않음
Time (추적기간)	제한하지 않음
Study type (연구유형)	- 무작위배정 비교임상연구(RCT) - 비무작위 비교연구, 코호트연구, 환자-대조군 연구, 진단법평가연구

1.3 문헌검색

문헌검색은 국내외 주요 데이터베이스를 이용하여 포괄적으로 수행하였고, 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

1.3.1 국외

국외 문헌검색은 Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 3개의 전자 데이터베이스를 사용하여 수행되었다. 검색어 Dementia, Alzheimer와 Phosphorylated tau를 기본으로 포괄적으로 검색하였다. 검색전략은 각 DB별 특성에 맞게 MeSH term, 논리연산자, 절단검색 등을 적절히 활용하여 구축하였으며 검색기간 및 언어에 제한을 두지 않았다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-Embase	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	https://www.cochranelibrary.com/

1.3.2 국내

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

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	https://koreamed.org/
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술연구정보서비스(RISS)	http://www.riss.kr/
한국학술정보(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
국가과학기술정보센터(NDSL)	http://www.ndsl.kr/

1.3.3 수기검색

전자검색원의 검색 한계를 보완하기 위하여 본 평가주제와 관련된 연구의 참고문헌 및 선행 체계적 문헌고찰의 선택문헌 목록 등을 검토하고, 본 평가에 적합한 문헌을 추가로 선정하였다.

1.4 문헌선정

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

기존 신의료기술평가시, 경도인지장애의 아형 및 진단 기준이 2004년에 재정립되어 이후 연구만 선택하는 것이 적절하다는 의견을 본 평가에서도 받아들여 2004년 이전에 출판된 연구는 배제하였다.

표 2.4 문헌의 선택배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 알츠하이머병 치매 의심 환자를 대상으로 한 연구 • 인산화타우단백 [정밀면역검사]를 수행한 연구 • 적절한 의료결과를 하나 이상 보고한 연구 	<ul style="list-style-type: none"> • 동물연구 또는 전임상연구 • 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등) • 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 • 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우) • 원문 확보 불가 • 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구 • 2004년 이전에 출판된 문헌

1.5 비뿔림 위험 평가

문헌의 비뿔림 위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견일치를 이뤘다. 진단법 평가연구는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 이용하여 문헌의 비뿔림 위험을 평가하였다.

1.6 자료추출

자료추출은 최종 선택된 문헌을 대상으로 사전에 확정된 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 각각 독립적으로 수행하고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 각 문헌에서 추출한 내용은 다음과 같다.

- 일반적 특성: 출판연도, 저자명, 연구설계, 연구수행국가, 연구대상자 특성, 중재검사 방법, 비교검사 방법, 참조표준, 연구비 지원 등
- 연구결과: 사전에 정한 임상적 안전성 및 효과성 관련 연구결과 값
 - 안전성: 이상반응 및 합병증
 - 유효성: 2x2 표(연구대상자 수), 진단정확도(민감도, 특이도, AUC 등), 질환예측 정확도(HR, OR 등), 의료결과에의 영향

1.7 자료합성

유효성의 주요 결과변수인 진단정확도에 대하여 양적 분석(메타분석)을 수행하였다. 자료합성은 연구대상자의 특성에 따라 건강대조군, 다른 치매(다른 원인의 치매를 일으키는 질환 포함), 치매를 제외한 다른 신경학적 질환, 혼합 질환, 경도인지장애로 구분하여 수행하였다. 한 연구에서 동일한 대상자에 대해 여러 결과 값을 제시한 경우 가장 대표성을 지닌 것으로 판단되는 대상 환자(알츠하이머병 치매), 중재검사(ELISA), 참고표준검사(임상적 진단), 임계값을 보고한 하나의 결과 값을 분석에 포함하였다. 그 외 유효성 결과지표 및 안전성 결과는 정성적으로 기술하였다.

통계적 분석은 Stata/MP 14.2를 이용하여 수행하였다.

1.8 사회적 가치 평가

의료기술재평가에 일반 국민의 의견을 반영하기 위해 동 기술의 사회적 가치 평가영역에 대해 구조화된 질문지를 이용하여 의료기술평가 국민참여단의 의견을 수렴하였다. 국민참여단의 의견을 근거로 분과위원회의 사회적 가치에 대한 검토의견을 받았으며, 이후 의료기술재평가위원회에서 최종심의를 진행하였다. 국민참여단의 의견 수렴 방법은 [부록 3]에 제시하였다.

1.9 권고등급 제시

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래 표의 기준에 따라 최종 권고등급을 제시하였다.

표 2.5 의료기술재평가 권고등급

권고함	임상적 안전성, 효과성 근거가 충분(확실)하고, 그 외 평가 항목을 고려하였을 때 사용을 권고함
조건부 권고함	임상적 안전성, 효과성에 대한 근거 및 권고 평가항목을 고려하여 특정 조건(구체적 제시 필요) 또는 특정 대상(구체적 제시 필요)에서 해당 의료기술에 대한 사용을 선택적으로 권고함
권고하지 않음	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음
불충분	임상적 안전성 및 효과성에 대한 활용가능한 문헌적 근거가 불충분하여 권고 결정이 어려운 기술

1.10 소위원회 운영

해당 의료기술의 소위원회는 총타우단백 [정밀면역검사], 아밀로이드베타 [정밀면역검사] 안전과 공동으로 운영하였다. 소위원회는 정신건강의학과 2인, 신경과 2인, 진단검사의학과 2인, 근거기반의학과 1인, 총 7인으로 구성되어 총 3회에 걸쳐 진행되었다.

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

국내외 데이터베이스를 통해 총 2,207편(국외 1,563편, 국내 640편, 수기검색 4편)이 검색되었다. 중복된 문헌을 배제한 후 남은 1,326편을 대상으로 문헌선택배제를 진행한 결과, 최종 80편의 문헌이 선정되었다.

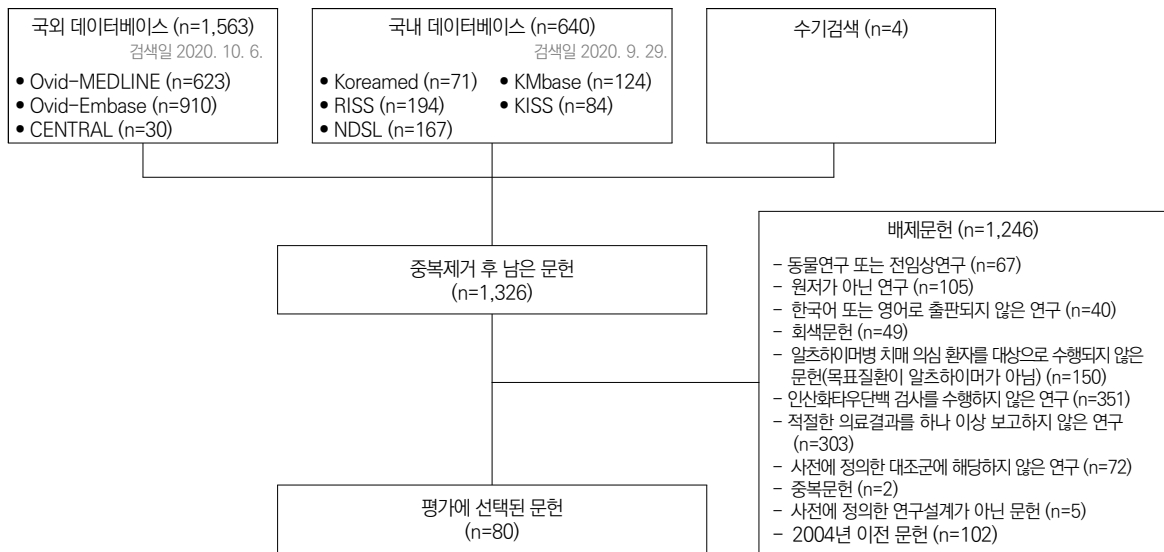


그림 3.1 문헌선정 흐름도

1.2. 선택문헌 특성

인산화타우단백 검사와 관련하여 선택된 문헌은 총 80편으로 확인되었다.

연구대상자는 알츠하이머병 치매부터와 경도인지장애, 다른 치매, 다른 신경학적 질환, 건강대조군까지 다양한 환자를 포함하고 있었다. 대부분의 연구는 진단적 환자(알츠하이머병 치매)-대조군 설계로 수행되었으나 9편의 연구는 진단적 코호트 연구로 수행되어 추적 관찰되었다.

출판연도 시기에 따라 2004~2005년에 출판된 문헌이 3편(3.8%), 2006~2010년 16편(20%), 2011~2015년 28편(35%), 2016~2020년 33편(41.3%)이었으며, 그 중 2020년에 출판된 문헌이 11편(13.8%)으로 가장 많아 관련 연구가 최신까지 지속적으로 출판되고 있는 것을 확인할 수 있었다.

연구수행국가는 유럽이 57편(71.3%)으로 가장 많았으며, 아시아 및 오세아니아 12편(15.0%), 아메리카 9편(11.3%), 다국가 2편(2.5%) 순으로 나타났다. 단일 국가로는 프랑스, 독일이 각 8편(10%)으로 가장 많았으며 국내 연구도 7편(8.8%) 확인되었다.

연구결과 유형별로 인산화타우단백 검사의 안전성 결과를 보고하고 있는 연구가 3편(3.8%) 확인되었으며, 유효성과 관련하여 진단정확도가 75편(93.8%), 질환예측 정확도가 12편(15%) 보고되고 있었다.

선택문헌의 기초특성은 다음 표 3.1과 같다.

표 3.1 선택문헌의 특성(80편)

※ 출판연도 내림차순

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구대상자 (대상자 수)	중재검사	참고표준			비교검사	연구결과	
					검사방법(기기)	목표질환	방법	기준	검사방법(기기)	안전성	진단 정확도
1	Agnello	2020	이탈리아	AD (48), nonAD (48)	CLEIA (Lumipulse G)	AD	clinical	NIA-AA	-		○
2	Dhiman	2020	호주	AD (28), MCI (34), HC (159)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○
3	Diaz-Lucena	2020	스페인	AD (35), ND (38), CJD (37), VaD (28), LBDD/PDD (27), FTDD (34)	① Tetra-plex (fluorimetric) ② Single-plex (ELISA)	AD	clinical	NIA-AA	-		○
4	Hanes	2020	네덜란드, 스웨덴 체코	AD (77), OND (69), healthy (44)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINDS-ADRDA	-		○
5	Janelidze	2020	네덜란드	ADD (43), Non-AD disorders (57), CU (65), MCI (29)	ELISA	AD dementia	clinical	NINDS-ADRDA	-		○
6	Jung	2020	대한민국	AD (62), NC (27), NPH (27), FTD (14), DLB (7), PD (5)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NIA-AA	18F-florbetaben, 18F-flutemetamol		○ ○
7	Lim	2020	대한민국	ADD (49), HC (86), Pre-AD (20), Pro-AD (56)	① ELISA (INNOTEST) ② INNOBIA AlzBio3 xMAP	AD	clinical + amyloid PET	NIA-AA, IWG-2	-		○
8	Oudart	2020	프랑스	AD (140), non-AD (240)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	DSM IV, NINCDS-ADRDA	-		○
9	Shim	2020	대한민국	EOAD (71), LOAD (34), MCI (11), SCD (17), PD (45), HC (32)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NIA-AA	-		○
10	Teuber-Hanselmann	2020	독일	AD (98), MCI (21), HC (50), PD (19), headache (21), psychiatric (28)	ELISA	AD, MCI	clinical	NIA-AA	-		○
11	Ye	2020	중국	AD (82), FTD (20), HD (27), MSA-C (24), SCA3 (27), ALS (36), Con (24)	ELISA (INNOTEST)	probable AD	clinical	NINCDS-ADRDA, DSM-IV, NIA-AA	-		○
12	Bergau	2019	독일	AD (22), non-AD (33)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NIA-AA	-		○
13	Blennow	2019	미국, 캐나다, 스웨덴	[ADNI] early MCI (277), late MCI (342) [BioFINDER] SCD (191), MCI (233)	Elecsys CSF immunoassays	AD	clinical	[ADNI] NINCDS-ADRDA [BioF] DSM-III-R & NINCDS-ADRDA	-		○
14	Fossati	2019	미국	AD (29), cognitively normal (68)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	DSM IV, NINCDS-ADRDA	-		○
15	Garcia-Ayllon	2019	스페인	MCI-AD (32), MCI-LBD (24), sMCI (25), Con (18)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NIA-AA	-		○ ○
16	Leitao	2019	포르투갈	AD (80), Con (40)	① CLEIA (Lumipulse G600II) ② ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	DSM IV, NINCDS-ADRDA	-		○

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구대상자 (대상자 수)	중재검사	참고표준			비교검사	연구결과		
					검사방법(기기)	목표질환	방법	기준	검사방법(기기)	안전성	진단 정확도	예측 정확도
17	Park	2019	대한민국	AD PET+ (31), AD PET- (3), prodromal AD (27), aMCI PET- (29), normal PET- (73), preclinical AD (14)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical + amyloid PET	NIA-AA, IWG-2	-		○	
18	Fortea	2018	스페인	Asymptomatic Down syndrome (54), Pro-AD Down syndrome (18), AD Down syndrome (22), HC (67)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	DSM V	-		○	
19	Paterson	2018	영국	AD (156), DLB (20), bvFTD (45), PNFA (17), SD (7), HC (30)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	consensus criteria	-		○	
20	Shi	2018	미국	AD (114), HC (48), MCI (63), FTD (56), LBD (42), ALS (35), PSP (9)	INNO-BIA AlzBio3™ Luminex assay	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
21	Chiasserini	2017	이탈리아, 벨기에, 독일	AD (48), DLB (40), OND (46), PD (54), PDD (20)	ELISAs (EUROIMMUN)	AD	clinical	NIA-AA	-		○	
22	Fialova	2017	체코	AD (20), Other dementia (13), Patients with neuroinflammation (17), Normal patient controls (20)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NIA-AA	-		○	
23	Frolich	2017	독일	MCI-AD (28), MCI-stable (87)	ELISA (Innogenetics)	AD dementia	clinical	NINCDS-ADRDA	-	○		○
24	Goossens	2017	벨기에	AD (45), cognitively HC (20), FTLD (45), DLB (45), CJD (21)	ELISA (INNOTEST)	AD	Clinical	IWG-2	-		○	
25	Lista	2017	프랑스, 독일, 스위스	AD (35), HC (21), MCI (41), FTD (9)	ELISA (INNOTEST)	AD dementia	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
26	Paraskevas	2017	그리스	AD (29), HC (17), PPA (43)	ELISA	AD	clinical	NINDS-ADRDA	-		○	
27	Park	2017	대한민국	ADD (76), CON (71), OND (47)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINDS-ADRDA	-		○	
28	Bousiges	2016	프랑스	AD-d (31), prodromal-AD (39), DLB (55), AD+DLB (26), Con (15)	ELISA (INNOTEST)	demented AD	clinical	Dubois	-		○	
29	Chiasserini	2016	이탈리아	AD (28), MCI, (77), MCI-AD (25), MCI-S (37), OND (35)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NIA-AA	-		○	○
30	Karch	2016	독일	cAD (173), rpAD (37), CJD (1538)	ELISA	AD	clinical	Dubois	-		○	
31	Llorens	2016	독일	AD, rpAD, MCI, FTD, PD, LBD, Con	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
32	Mazzeo	2016	이탈리아	AD (MCI-c) (37), MCI-nc (59)	ELISA (Innogenetics)	convert to AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-	○		○
33	Wang	2016	대한민국	AD (27), NC (30)	INNO-BIA AlzBio3 (fluorimetric)	AD	clinical	NIA-AA	-		○	

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구대상자 (대상자 수)	중재검사	참고표준			비교검사	연구결과		
					검사방법(기기)	목표질환	방법	기준	검사방법(기기)	안전성	진단 정확도	예측 정확도
34	Dorey	2015	프랑스	AD (131), CJD (78), Con (23)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	DSM-IV-TR	-		○	
35	Dumurgier	2015	프랑스	AD (160), non-AD (207)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINDS-ADRDA	-		○	
36	Forlenza	2015	브라질	AD (41), NAD (34), MCI (68), HC (41)	INNO-BIA AlzBio3 assay	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-	○	○	○
37	Jingami	2015	일본	AD (20), iNPH (55), CBS (11), SCD (7)	ELISA (Innotest)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
38	Leuzy	2015	스웨덴	AD (35), MCI (33)	ELISAs (Innogenetics)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
39	Palmqvist	2015	스웨덴, 영국, 미국	[BioF] MCI-AD (34), HC (122) [ADNI] MCI-AD (64), HC (146)	[BioF]: ELISA (EUROIMMUN) [ADNI] xMAP, ELISA (INNOBIA)	AD	clinical	[BioF] DSM-III-R & NINCDS-ADRDA	18F-flutemetamol		○	
40	Seeburger	2015	미국	AD (92), ODS (16), MCI (30), Con (89)	ELISA (Innogenetics)	AD	clinical	NINCDS	-		○	
41	Struyfs	2015 _a	벨기에	AD (140), non-AD dementia (77)	ELISA (INNOTEST)	AD	autopsy	-	-		○	
42	Struyfs	2015 _b	벨기에	AD (49), non-AD dementias (50), MCI (49), Con (50)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NIA-AA	-		○	
43	Wagshal	2015	미국	AD1 (37), AD2 (13), NC (26), PSP (23)	INNO BIA AlzBio3	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
44	Duits	2014	네덜란드	AD (631), Con (251), other dementias (267), MCI total (236)	ELISAs (Innotest)	AD	clinical	NIA-AA	-		○	○
45	Faull	2014	호주	AD (44), non-AD (10)	① ELISA ② Luminexassay (LLRRC) ③ Luminexassay (LORC)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
46	Lehmann	2014 _a	프랑스	AD (834), NAD (857)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
47	Lehmann	2014 _b	프랑스	AD (1103), NAD (898)	ELISA (Innotest)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
48	Monge-Argiles	2014	스페인	AD (30), Con (28)	① ELISA (INNOTEST) ② xMAP (INNOBIA AlzBio3)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
49	Dumurgier	2013 _a	프랑스	AD (515), non-AD (365)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
50	Dumurgier	2013 _b	프랑스	AD (528), non-AD (438)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
51	Jongbloed	2013	네덜란드	AD (68), MCI (62), Non-demented subject (24)	① ELISA ② xMAP	AD	clinical	NIA-AA	-		○	

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구대상자 (대상자 수)	중재검사	참고표준			비교검사	연구결과		
					검사방법(기기)	목표질환	방법	기준	검사방법(기기)	안전성	진단 정확도	예측 정확도
52	Le Bastard	2013	벨기에	AD (51), Non-AD (155), Con (95)	① ELISA (INNOTEST) ② Luminex assay	AD	clinical	Braak and Braak (1991)	-			○
53	Molinuevo	2013	스페인	AD (239), HC (103)	ELISA	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-			○
54	Park (박선아)	2013	한국	AD (17), Other dementia (9), NC (12)	ELISA	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-			○
55	Surace	2013	아르헨티나	probable AD (7), FTD (3), MCI (10)	ELISA	AD	clinical	neurologist	-			○
56	Baldeiras	2012	포르투갈	AD (170), MCI (84), neurological control (35)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-			○
57	Hall	2012	스웨덴	AD (48), PD (90), PDD (33), DLB (70), PSP (45), MSA (48), CBD (12), healthy control(107)	Multiplex assay Luminex	AD	clinical	DSM (3rd), NINCDS-ADRDA	-			○
58	Irwin	2012	미국	AD (30), FTD (10)	① ELISA (INNOTEST) ② xMap Luminex assay (INNO-BIA AlzBio3™)	AD	Autopsy	-	-			○
59	Wang	2012	미국	AD (59), MCI (34), PD (17), Con (30)	① ELISA (INNOTEST) ② xMap Luminex assay (INNO-BIA AlzBio3™)	AD	clinical	Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease	-			○
60	Johansson	2011	스웨덴	AD (32), stable MCI (13), other dementia (15), HC (20)	① ELISA (INNOTEST) ② Multiplex Assay (MSD)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-			○
61	Thaweepok somboon	2011	태국	AD (14), Non-AD (16)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-			○
62	Chiasserini	2010	이탈리아	AD (32), MCI (41), OND (16)	ELISA	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-			○ ○
63	Mulder	2010	네덜란드	AD (248), Control (131)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-			○
64	Koopman	2009	벨기에	AD (95), Non-AD dementia (50)	ELISA	AD	Autopsy	-	-			○
65	Paraskevas	2009	그리스	AD (92), control (68), VD (23), Mixed (17)	ELISA (Innotest)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-			○
66	Shaw	2009	미국	AD (56), NC (52)	ELISA	AD	autopsy	-	-			○
67	Verbeek	2009	네덜란드	AD (72), CAA (17), Con (58)	ELISA	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-			○
68	Welge	2009	독일	AD (44), DCC (30), NAD (87)	ELISA	AD	clinical	DSM IV, NINCDS-ADRDA	-			○
69	Herukka	2008	핀란드	MCI progressed to AD (8), stable MCI (13)	ELISA (Innogenetics)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	MRI			○

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구대상자 (대상자 수)	중재검사	참고표준			비교검사	연구결과		
					검사방법(기기)	목표질환	방법	기준	검사방법(기기)	안전성	진단 정확도	예측 정확도
70	Kapaki	2008	그리스	AD (76), FTLD (34), Con (93)	ELISA (Innotest)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
71	Lewczuk	2008	독일	early AD (53), early other dementias (15), MCI of AD type (106), MCI of other dementias-type (49)	INNO-BIA AlzBio3 assay	AD	clinical	ICD-10, NINCDS-ADRDA	-		○	
72	Ravaglia	2008	이탈리아	probable AD (31), possible AD (20), VaD (19), Con (36)	ELISA (Innotest)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
73	Kapaki	2007 b	그리스	AD (67), iNPH (18), Con (72)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
74	Reijn	2007	네덜란드	AD (69), VaD (26), Con (55)	① INNOBIA (xMAP) ② ELISA (INNOTEST)	AD, VD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
75	Ibach	2006	독일	AD (76), random sample (69), nonAD Dementia (48), mental disorder (26)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA, ICD-10	-		○	
76	Parnetti	2006	이탈리아	sMCI (33), MCI-AD (11), progressive MCI (11)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
77	Vanderstichele	2006	벨기에	AD (94), DLB (60), age-matched control (60)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	-		○	
78	Herukka	2005	핀란드	MCI-AD (23), sMCI (55), Con (46)	ELISA (INNOTEST)	AD	언급없음(clinical 추정)		-		○	○
79	Olsson	2005	스웨덴, 벨기에	AD (78), MCI-AD (15), HC (53), FTD (16), DLB (15), MSA (36), PD (46), PSP (15)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	
80	Schoonenboom	2004	네덜란드	EAD (47), FTLD (28), Con (21)	ELISA (INNOTEST)	AD	clinical	NINCDS-ADRDA	-		○	

AD, Alzheimer's disease; ADD, Alzheimer's disease dementia; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; bvFTD, behavioural variant frontotemporal dementia; CAA, cerebral amyloid angiopathy; CBD, corticobasal degeneration; CBS, corticobasal syndrome; CLEIA, chemiluminescence enzyme immunoassay; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; Con, control; CU, cognitively unimpaired controls; CSF, cerebrospinal fluid; DCC, depressive cognitive complainers; DLB, dementia with Lewy bodies; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; EOAD, early-onset Alzheimer's disease; FTD, frontotemporal dementia; FTLD, frontotemporal lobar degeneration; HC, healthy control; HD, Huntington's disease; LBDD, Lewy body diseases dementia; LOAD, late-onset Alzheimer's disease; MCI, mild cognitive impairment; MSA, multiple system atrophy; NAD, non-Alzheimer's disease; NC, normal control; ND, Neurological controls; NIA-AA, National Institute on Aging and Alzheimer's Association; NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NPH, normal pressure hydrocephalus; ODS, other dementia syndrome; OND, other neurological diseases; PD, Parkinson's disease; PDD, Parkinson's disease dementia; PNFA, progressive non-fluent aphasia; PPA, primary progressive aphasia; PSP, progressive supranuclear palsy; SCA, spinocerebellar ataxia; SCD, subjective cognitive decline; SD, semantic dementia; VaD, vascular dementia

1.3. 비뚤림 위험 평가 결과

선택된 총 80편의 문헌은 진단법 평가도구 QUADAS-2를 이용하여 문헌의 비뚤림 위험을 평가하였다. 선택된 문헌은 대부분 환자-대조군 설계로 수행되어 ‘환자선택(Patient selection)’과 관련된 비뚤림 위험 및 적용가능성에 대한 우려가 높을 것(High)으로 평가하였다. ‘중재검사(Index test)’와 관련하여 해당 검사는 정량적 검사로 참고표준 검사와 관련된 비뚤림 위험은 없을 것으로 보였다. 또한 대부분 임계치에 대해 사전에 명시되어 있어 관련 비뚤림 위험 및 적용가능성에 대한 우려가 낮음(Low)으로 나타났으나, 일부 문헌에서 임계치를 사전에 명시하지 않은 연구는 비뚤림 위험이 높음(High)으로 나타났다. ‘참고표준검사(Reference standard)’에 대해서는 잘 확립된 기준 및 병리학적 진단을 사용하고 있어 관련 비뚤림 위험 및 적용가능성에 대한 우려가 낮음(Low)으로 평가하였다.

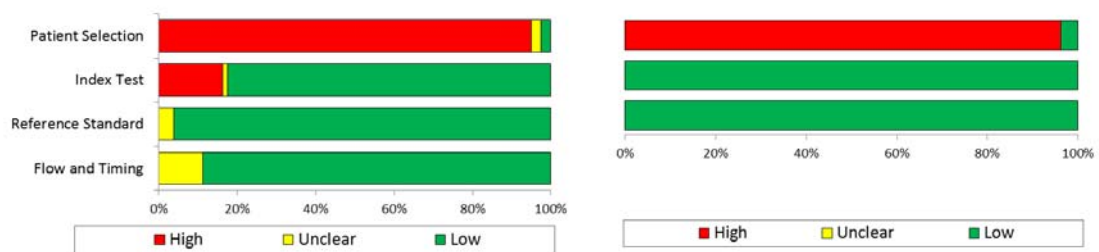


그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Agnello (2020)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Dhiman (2020)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Diaz-Lucena (2020)	높음	높음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Hanes (2020)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Janelidze (2020)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Jung (2020)	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음	낮음
Lim (2020)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Oudart (2020)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Shim (2020)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Teuber-Hanselmann (2020)	높음	높음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Ye (2020)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Bergau (2019)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Blennow (2019)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Fossati (2019)	높음	높음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Garcia-Ayllon (2019)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Leitao (2019)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Park (2019)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Fortea (2018)	높음	높음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Paterson (2018)	높음	낮음	불확실	낮음	높음	낮음	낮음
Shi (2018)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Chiasserini (2017)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Fialova (2017)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Frolich (2017)	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
Goossens (2017)	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음	낮음
Lista (2017)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Paraskevas (2017)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Park (2017)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Bousiges (2016)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Chiasserini (2016)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Karch (2016)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Llorens (2016)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Mazzeo (2016)	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Wang (2016)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Dorey (2015)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Dumurgier (2015)	불확실	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Forlenza (2015)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Jingami (2015)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Leuzy (2015)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Palmqvist (2015)	높음	높음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Seeburger (2015)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Struyfs (2015a)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Struyfs (2015b)	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음	낮음
Wagshal (2015)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Duits (2014)	불확실	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Faull (2014)	높음	높음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Lehmann (2014a)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Lehmann (2014b)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Monge-Argiles (2014)	높음	높음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Dumurgier (2013a)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Dumurgier (2013b)	높음	높음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Jongbloed (2013)	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음	낮음
Le Bastard (2013)	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음	낮음
Molinuevo (2013)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Park (박선아) (2013)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Surace (2013)	높음	높음	불확실	불확실	높음	낮음	낮음
Baldeiras (2012)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Hall (2012)	높음	높음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Inwin (2012)	높음	불확실	낮음	불확실	높음	낮음	낮음
Wang (2012)	높음	높음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Johansson (2011)	높음	높음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Thaweeponsomboon (2011)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Chiasserini (2010)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Mulder (2010)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Koopman (2009)	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음	낮음
Paraskevas (2009)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Shaw (2009)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Verbeek (2009)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Welge (2009)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Herukka (2008)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Kapaki (2008)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Lewczuk (2008)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Ravaglia (2008)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Kapaki (2007b)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Reijn (2007)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Ibach (2006)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Parnetti (2006)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Vanderstichele (2006)	높음	높음	낮음	불확실	높음	낮음	낮음
Herukka (2005)	높음	낮음	불확실	낮음	높음	낮음	낮음
Olsson (2005)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Schoonenboom (2004)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음

그림 3.3 QUADAS-2 비틀림 위험과 적용가능성에 대한 우려 요약

2. 분석결과

2.1 안전성

요추천자(lumbar puncture)와 관련된 부작용을 보고한 3편의 문헌이 확인되었다. 2편의 문헌에서는 심각한 부작용은 보고되지 않은 것으로 나타났으나, 1편의 문헌(Forlenza, 2015)에서는 혈액 패치를 필요로 한 1건을 제외하면 관련 합병증은 매우 적었으며, 모든 증상은 경미하고 일시적이었고 양호한 것으로 보고되었다.

표 3.2 안전성 결과

1저자 (출판연도)	결과지표	연구결과
Frolich (2017)	심각한 부작용 (serious adverse events)	심각한 부작용은 보고되지 않음
Mazzeo (2016)	심각한 부작용 (serious adverse events)	심각한 부작용은 보고되지 않음
Forlenza (2015)	합병증 (complications)	요추천자와 관련된 합병증은 매우 낮았으며, 혈액 패치를 필요로 한 1건을 제외하면, 모든 증상은 경미하고, 일시적이었으며, 양호했음 <ul style="list-style-type: none"> - 모든 부작용 발생(2%) - 허리 통증(1%) - 두통(0.8%) - 어지럼증(0.7%)

2.2 유효성

2.2.1 진단정확도

진단정확도는 연구대상자의 특성에 따라 크게 4개로 나누어 해당 검사의 유효성을 확인하였다.

- 알츠하이머병 치매 및 *건강대조군*
- 알츠하이머병 치매 및 *다른 원인의 치매*
- 알츠하이머병 치매 및 *다른 신경학적 질환*
- 알츠하이머병 치매 및 *혼합된 질환*

2.2.1.1 알츠하이머병 치매 및 건강대조군

전체

알츠하이머병 치매 및 건강대조군을 대상으로 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 32편이었다. 대부분의 연구에서는 민감도 및 특이도 등의 진단정확도 결과를 보고하고 있었으며, 보고된 민감도, 특이도 및 연구대상자수를 바탕으로 2×2표(TP, FP, FN, TN 표본 수)를 산출하였다.

표 3.3 [AD, 건강대조군] 진단정확도

제1저자	연구대상자		검사		진단정확도								
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
Dhiman (2020)	AD	HC	ELISA	57	19	57	9	102	0.67	0.64	0.25	0.92	0.73
Hanes (2020)	AD	healthy	ELISA	60	46	6	1	38	0.98	0.86	0.88	0.98	0.98
Jung (2020)	AD	NC	ELISA	56.4	47	2	15	25	0.76	0.93	0.96	0.63	0.88
Lim (2020)	ADD	HC	ELISA	52.19	41	22	8	64	0.84	0.74	0.65	0.89	0.83
			xMAP	43.47	41	5	8	81	0.84	0.94	0.89	0.91	0.92
	pre-AD		ELISA	52.56	12	21	8	65	0.60	0.76	0.37	0.89	0.63
			xMAP	38.89	15	12	5	74	0.75	0.86	0.55	0.94	0.83
	pro-AD		ELISA	49.8	36	26	20	60	0.64	0.70	0.58	0.75	0.68
			xMAP	41.88	38	5	18	81	0.68	0.94	0.88	0.82	0.84
	pre-AD, pro-AD		ELISA	49.8	49	26	27	60	0.64	0.70	0.65	0.69	0.67
xMAP	41.81	51	5	25	81	0.67	0.94	0.91	0.76	0.83			
Ye (2020)	AD	control	ELISA	41.7	56	1	26	23	0.68	0.96	0.98	0.47	0.86
Fossati (2019)	AD	normal	ELISA	언급없음	23	25	6	43	0.80	0.63	0.48	0.88	0.82
			ELISA	언급없음	21	14	8	54	0.72	0.80	0.61	0.87	0.82
Park (2019)	pro-AD	normal	ELISA	49.8	15	22	12	51	0.56	0.70	0.41	0.81	0.63
	AD			56.2	22	13	9	60	0.71	0.82	0.63	0.87	0.82
Paterson (2018)	AD	HC	ELISA	48.9	133	14	23	16	0.85	0.54	0.91	0.41	0.80
Shi (2018)	AD	HC	Luminex	Youden index	90	13	24	35	0.79	0.73	0.87	0.59	0.79

제1저자	연구대상자		검사		진단정확도								
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
Fialova (2017)	AD	Normal	ELISA	55	11	0	9	20	0.55	1.00	1.00	0.69	0.78
Goossens (2017)	AD	HC	ELISA	66.3	31	1	14	19	0.69	0.95	0.97	0.58	0.91
Lista (2017)	ADD	HC	ELISA	60, 66, 62, 80	-	-	-	-	-	-	-	-	0.76
Paraskevas (2017)	AD	HC	ELISA	56.76	25	4	1	13	0.96	0.75	0.85	0.93	0.94
Wang (2016)	AD	NC	INNO-BIA AlzBio3	38	22	4	5	26	0.81	0.86	0.84	0.83	0.88
Forlenza (2015)	AD	HC	INNO-BIA AlzBio3	36.1	34	21	7	20	0.83	0.49	0.62	0.74	-
Palmqvist (2015)	[ADNI] MCI-AD	HC	ELISA	언급없음	-	-	-	-	-	-	-	-	0.82
	[BioF] MCI-AD	HC	ELISA	언급없음	-	-	-	-	-	-	-	-	0.87
Seeburger (2015)	AD	control	ELISA	65	60	5	31	69	0.66	0.93	0.92	0.69	0.87
Monge-Argiles (2014)	AD	control	ELISA	언급없음	25	6	5	22	0.84	0.80	0.82	0.82	-
			xMAP	언급없음	26	6	5	22	0.85	0.80	0.82	0.83	-
Le Bastard (2013)	AD	control	ELISA	50	39	21	12	74	0.77	0.78	0.65	0.86	0.81
			Luminex	47	35	9	16	86	0.69	0.91	0.80	0.85	0.83
Molinuevo (2013)	AD	HC	ELISA	언급없음	173	15	66	88	0.72	0.85	0.92	0.57	0.83
Park (2013)	AD	NC	ELISA	54.297	14	1	3	11	0.82	0.92	0.93	0.79	0.87
Wang (2012)	AD	control	ELISA	언급없음	-	-	-	-	-	-	-	-	0.74
			xMap	언급없음	-	-	-	-	-	-	-	-	0.74
Mulder (2010)	AD	control	ELISA	52	211	42	37	89	0.85	0.68	0.83	0.71	0.88
Paraskevas (2009)	AD	control	ELISA	59	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Shaw (2009)	AD	NC	ELISA	23	38	14	18	38	0.68	0.73	0.73	0.68	0.75
Kapaki (2008)	AD	control	ELISA	61.8	59	19	17	74	0.77	0.79	0.75	0.81	0.81
Ravaglia (2008)	probable AD	control	ELISA	36.08	18	0	13	36	0.58	1.00	1.00	0.73	-
Kapaki (2007b)	AD	HC	ELISA	61	49	5	18	67	0.74	0.93	0.91	0.79	0.84
Reijn (2007)	AD	HC	ELISA	67	63	9	6	46	0.91	0.84	0.88	0.88	0.94
			xMAP	51	66	9	3	46	0.96	0.83	0.88	0.94	0.93
Ibach (2006)	AD	HC	ELISA	65	67	8	9	31	0.88	0.80	0.90	0.77	0.85
Herukka (2005)	MCI-AD	HC	ELISA	70	20	12	3	34	0.87	0.74	0.63	0.92	0.84
Olsson (2005)	AD	HC	ELISA	87.3	56	13	22	40	0.72	0.76	0.82	0.65	0.73
	MCI-AD				8	13	7	40	0.53	0.76	0.38	0.85	-

AD, Alzheimer's disease; AUC, Area Under the Curve; FN, false negative; FP, false positive; HC, healthy control; MCI, mild cognitive impairment; NC, normal control; TN, true negative; TP, true positive

통합민감도 및 통합특이도

전체 32편의 문헌, 중 2×2표(TP, FP, FN, TN)가 산출되는 28편의 문헌이 메타분석에 포함되었다. 각 문헌들은 인산화타우단백 검사의 방법 또는 임계값에 따른 다양한 진단정확도를 보고하고 있었는데, 가장 일반적으로 사용하고 있는 검사방법(ELISA) 또는 임계값을 중심으로 각 문헌당 1개의 진단정확도 값을 사용하여 메타분석을 수행하였다.

알츠하이머병 치매 및 건강대조군에서 인산화타우단백 검사의 통합민감도는 0.78 (95% CI 0.75-0.82), 통합특이도 0.82 (95% CI 0.76-0.86)였다.

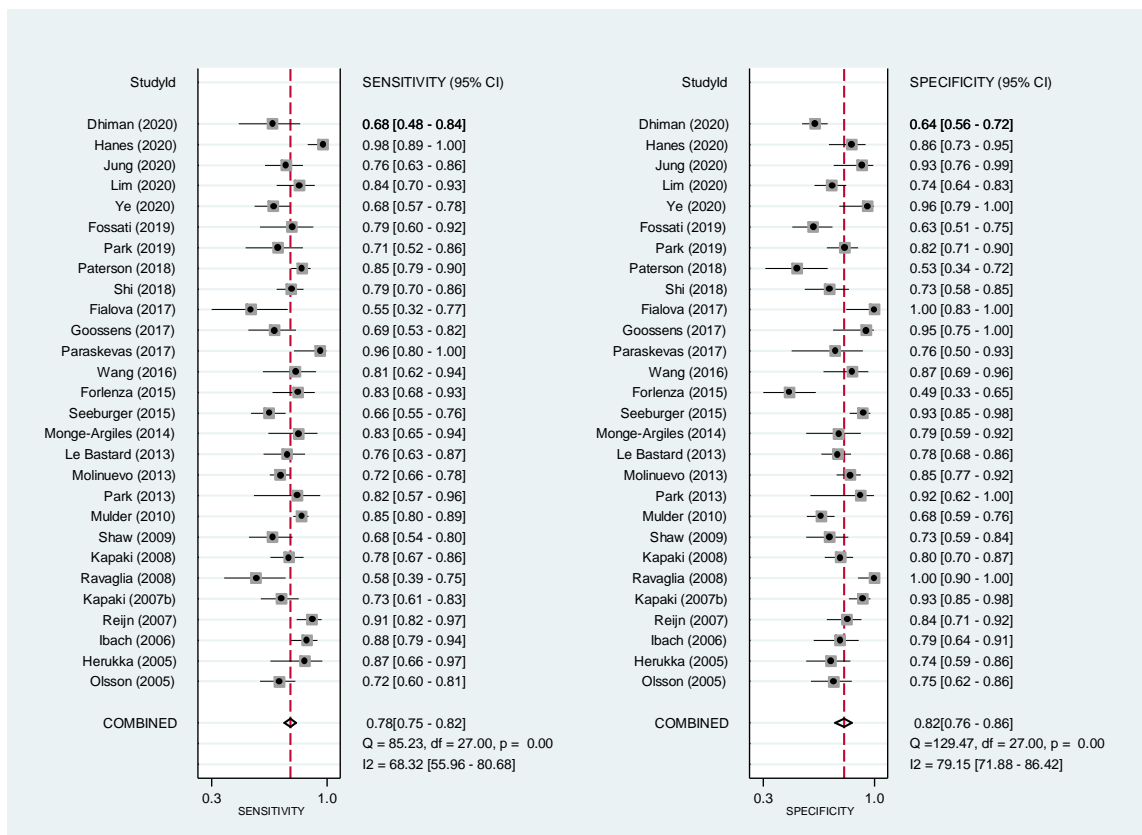


그림 3.4 [AD, 건강대조군] Coupled forest plots

통합 ROC (Summary Receiver Operating Characteristic, SROC)

통합 ROC (SROC)의 통합 AUC (area under the curve)는 0.86이었다.

메타분석의 이질성을 검토하기 위하여 이변량 모형 및 HSROC 모형을 확인하였다. 이변량 모형에서 로짓 변환된 민감도와 특이도의 상관계수인 correlation (logits)이 -0.68(음수)로 나타나 이질성이 의심되지 않았으며, HSROC 모형에서 SROC의 기울기를 나타내는 추정모수인 beta의 p-value가 0.037으로 통계적으로 유의하지 않아 이질성을 의심할만한 근거는 확인되지 않았다.

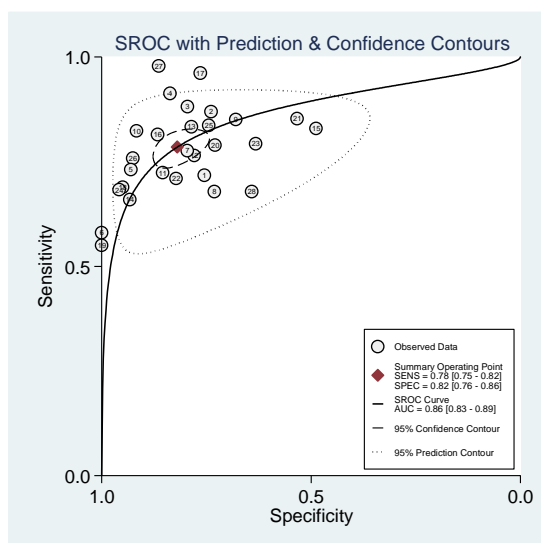


그림 3.5 [AD, 건강대조군] SROC

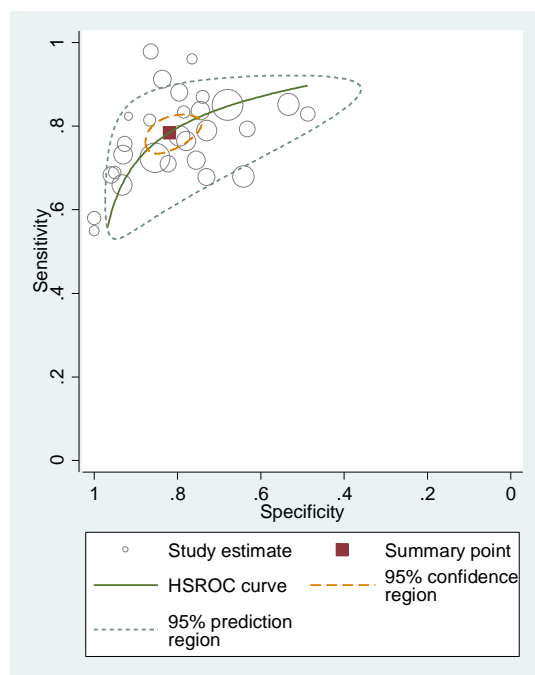


그림 3.6 [AD, 건강대조군] HSROC

민감도 분석

전체 진단정확도 결과 중, 2×2표가 산출되는 문헌을 중심으로 다음과 같은 민감도 분석을 수행하였다. 검사방법 및 임계값의 특성에 따라 나누어 확인해본 통합민감도 및 통합특이도는 전체 메타분석 결과와 유사한 수준인 것으로 확인되었다.

표 3.4 [AD, 건강대조군] 진단정확도 민감도 분석

구분	문헌수	통합민감도	I ²	통합특이도	I ²	SROC (AUC)	
(AD, 건강대조군) 전체	28	0.78 (0.75, 0.82)	68.32	0.82 (0.76, 0.86)	79.15	0.86	
검사 방법	ELISA	25	0.78 (0.74, 0.82)	71.34	0.83 (0.77, 0.87)	78.25	0.87
	multiple assay	7	0.83 (0.76, 0.89)	65.05	0.82 (0.71, 0.90)	87.55	0.89
참고 표준	명시된 임상적 진단 또는 autopsy	26	0.78 (0.74, 0.81)	67.72	0.83 (0.78, 0.88)	78.14	0.86
	기준 없는 진단	2	(메타분석 불가)				
임계값	50pg/mL 이상	18	0.80 (0.75, 0.85)	72.08	0.83 (0.77, 0.87)	76.33	0.88
	50pg/mL 미만 또는 언급없음	13	0.75 (0.71, 0.79)	61.05	0.82 (0.71, 0.89)	86.60	0.81

AD, Alzheimer's disease; AUC, area under the curve; SROC, Summary Receiver Operating Characteristic

p-tau와 비교검사의 진단정확도 비교

1편(Palmqvist, 2015)의 연구에서 p-tau와 PET의 진단정확도를 동시에 보고하고 있었다. 해당 연구는 ADNI와 BioFINDER cohort 자료를 이용하여 각 코호트별 진단정확도를 보고하였으며, PET의 AUC 값이 p-tau와 유사하거나 더 좋은 것으로 나타났다.

표 3.5 [AD, 건강대조군] 비교연구에서의 진단정확도

제1저자 (출판연도)	연구대상자		검사		진단정확도									
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC	
Palmqvist (2015)	[ADNI] MCI-AD	HC	ELISA	연급없음	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.82
	[BioF] MCI-AD	HC			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	[BioF] MCI-AD	HC	PET posterior cingulate/ precuneous	1.62 (Youden 0.73)	30	20	4	102	0.88	0.84	0.61	0.96	0.93	
			PET anterior cingulate	1.62 (Youden 0.72)	31	24	3	98	0.91	0.80	0.56	0.97	0.92	
			PET composite	1.51 (Youden 0.72)	29	16	5	106	0.85	0.87	0.65	0.95	0.92	
			PET prefrontal	1.48 (Youden 0.74)	30	17	4	105	0.88	0.86	0.64	0.96	0.91	
			PET parietal	1.43 (Youden 0.70)	29	20	5	102	0.85	0.84	0.60	0.95	0.91	
			PET lateral temporal	1.58 (Youden 0.71)	29	17	5	105	0.85	0.86	0.63	0.95	0.9	
			PET sensorimotor	1.53 (Youden 0.69)	27	13	7	109	0.79	0.89	0.67	0.94	0.85	
			PET occipital	1.68 (Youden 0.49)	19	9	15	113	0.56	0.93	0.69	0.88	0.84	
			PET medial temporal	1.69 (Youden 0.20)	8	4	26	118	0.23	0.97	0.68	0.82	0.75	
	[ADNI] MCI-AD	HC	PET frontal	1.13 (Youden 0.63)	57	38	7	108	0.89	0.74	0.60	0.94	0.87	
			PET composite	1.13 (Youden 0.66)	58	37	6	110	0.91	0.75	0.61	0.95	0.86	
			PET parietal	1.11 (Youden 0.59)	58	47	6	99	0.91	0.68	0.55	0.95	0.86	
			PET temporal	1.08 (Youden 0.66)	57	34	7	112	0.89	0.77	0.63	0.94	0.86	
PET cingulate			1.2 (Youden 0.56)	57	50	7	96	0.89	0.66	0.53	0.93	0.86		

AD, Alzheimer's disease; AUC, Area Under the Curve; FN, false negative; FP, false positive; HC, healthy control; MCI, mild cognitive impairment; TN, true negative; TP, true positive

2.2.1.2 알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매

전체

알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 환자를 대상으로 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 42편이었다. 다른 치매 환자에는 파킨슨병(Parkinson's disease, PD), 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies, DLB), 전두측두엽 치매(Frontotemporal Dementia, FTD), 혈관성 치매(vascular dementia, VaD), 의미 치매(semantic dementia, SD)와 같은 다양한 치매와 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD), 정상뇌압수두증(normal pressure hydrocephalus, NPH), 진행성핵상마비(progressive supranuclear palsy, PSP), 헌팅톤병(Huntington's disease, HD)와 같은 퇴행성 뇌질환 등을 포함하였다.

표 3.6 [AD, 다른 원인 치매] 진단정확도

1저자 (출판연도)	연구대상자		검사		진단정확도								
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
Hanes (2020)	AD	other dementias	ELISA	52	75	20	2	49	0.97	0.71	0.79	0.95	0.94
Janelidze (2020)	AD dementia	Non-AD	ELISA	Youden index	34	2	9	55	0.79	0.96	0.94	0.86	0.91
				fixed	32	-	11	-	0.75	-	-	-	-
Jung (2020)	AD	NPH	ELISA	58.8	46	1	16	26	0.74	0.96	0.98	0.62	0.91
		FTDD	ELISA	49.7	51	4	11	10	0.82	0.71	0.93	0.47	0.77
		DLB	ELISA	53.2	49	1	13	6	0.79	0.86	0.98	0.32	0.81
		PD	ELISA	46.2	53	0	9	5	0.85	1.00	1.00	0.35	0.91
Ye (2020)	AD	FTD	ELISA	47.2	52	4	30	16	0.63	0.80	0.93	0.35	0.86
		HD	ELISA	47	52	3	30	24	0.63	0.89	0.95	0.44	0.82
Garcia-Ayllon (2019)	MCI-AD	MCI-LBD	ELISA	60	31	2	1	22	0.97	0.92	0.94	0.96	0.93
Paterson (2018)	AD	DLB	ELISA	48.9	133	10	23	10	0.85	0.50	0.93	0.30	0.79
		bvFTD			133	24	23	21	0.85	0.46	0.85	0.47	0.78
		SD			133	5	23	2	0.85	0.29	0.96	0.08	0.85
		non-AD dementia			133	53	23	36	0.85	0.41	0.72	0.61	0.76
Shi (2018)	AD	FTD	Luminex	Youden index	78	6	36	50	0.68	0.89	0.93	0.58	0.86
		LBD			88	12	26	30	0.77	0.71	0.88	0.53	0.77
		PSP			93	1	21	8	0.82	0.89	0.99	0.28	0.89
Chiasserini (2017)	AD	DLB	ELISAs	Youden index	-	-	-	-	-	-	-	-	0.89
Fialova (2017)	AD	other dementias	ELISA	64	10	0	10	13	0.50	1.00	1.00	0.57	0.78
Goossens (2017)	AD	non-AD (전체)	ELISA	53	40	25	5	82	0.89	0.76	0.61	0.94	0.88
		FTLD		49	42	8	3	35	0.93	0.81	0.84	0.92	0.93
		DLB		53	40	14	5	31	0.89	0.69	0.74	0.86	0.83
		CJD		54.7	40	3	5	16	0.90	0.83	0.93	0.77	0.89

1저자 (출판연도)	연구대상자		검사		진단정확도								
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
Bousiges (2016)	AD-d	DLB-d	ELISA	70	24	1	7	19	0.77	0.95	0.96	0.73	0.92
Karch (2016)	rpAD	CJD	ELISA	95	16	169	21	1,369	0.44	0.89	0.09	0.99	0.71
	AD	CJD	ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.69
Dorey (2015)	Typical AD	CJD	ELISA	63	59	14	26	64	0.69	0.82	0.81	0.71	0.80
Dumurgier (2015)	AD	non-AD	ELISA	62	126	19	34	188	0.79	0.91	0.87	0.85	0.90
Forlenza (2015)	AD	non-AD	INNO-BIA AlzBio3	36.1	33	11	8	24	0.80	0.68	0.75	0.74	-
Jingami (2015)	AD	iNPH	ELISA	24.4	19	14	1	41	0.95	0.74	0.57	0.98	0.91
Seeburger (2015)	AD	ODS	ELISA	44	83	6	9	10	0.90	0.60	0.93	0.51	-
				65	61	1	31	15	0.66	0.93	0.98	0.32	-
Struyfs (2015a)	AD	non-AD dementia (전체)	ELISA	50.35	109	30	31	47	0.78	0.61	0.78	0.60	0.72
		FTD		47.25	114	4	26	13	0.81	0.77	0.97	0.33	0.81
		DLB		59.05	92	7	48	17	0.66	0.71	0.93	0.26	0.66
		VaD		49.85	110	6	30	12	0.79	0.67	0.95	0.29	0.73
Struyfs (2015b)	AD	non-AD dementia (전체)	ELISA	50	45	17	4	33	0.92	0.66	0.73	0.89	0.82
		FTD		48.5	46	6	3	11	0.94	0.65	0.88	0.79	0.80
		VaD		60.4	35	3	14	13	0.71	0.81	0.92	0.48	0.83
		DLB		50	45	4	4	13	0.92	0.77	0.92	0.76	0.83
Wagshal (2015)	AD1	PSP	INNO BIA AlzBio3	연급없음	-	-	-	-	-	-	-	-	0.79
Duits (2014)	AD	other dementia	ELISA	52	-	109	-	158	-	0.59	-	-	0.81
Faull (2014)	AD	non-AD	ELISA	연급없음	30	4	14	6	0.68	0.60	0.88	0.30	-
			LLRRC		17	5	27	5	0.38	0.50	0.77	0.15	-
			LORC		42	5	2	5	0.95	0.50	0.89	0.69	-
Lehmann (2014a)	AD	NAD	ELISA	64, 62	-	-	-	-	-	-	-	-	0.89
Lehmann (2014b)	[Mpt-A] AD	[Mpt-A] NAD	ELISA	60	95	32	34	183	0.74	0.85	0.75	0.84	-
	[Lille-B] AD	[Lille-B] NAD			110	23	33	105	0.77	0.82	0.83	0.76	-
	[Lyon-C] AD	[Lyon-C] NAD			183	29	43	134	0.81	0.82	0.86	0.76	-
	[Paris-D] AD	[Paris-D] NAD			106	7	12	46	0.90	0.87	0.94	0.80	-
Dumurgier (2013a)	[Paris] AD	[Paris] non-AD	ELISA	65	116	6	20	48	0.85	0.89	0.95	0.70	0.89
	[Lille] AD	[Lille] non-AD		59.2	182	29	40	99	0.82	0.77	0.86	0.71	0.83
	[Montpelli er] AD	[Montpellier] non-AD		54	130	44	27	139	0.83	0.76	0.75	0.84	0.83

1저자 (출판연도)	연구대상자		검사		진단정확도									
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC	
Dumurgier (2013b)	AD	non-AD	ELISA	연급없음	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.86
Le Bastard (2013)	AD	Non-AD	ELISA	50	39	3	12	12	0.77	0.80	0.93	0.51	0.80	
			Luminex	41	39	2	12	13	0.77	0.87	0.95	0.53	0.82	
Surace (2013)	AD	FTD, MCI	ELISA	26.5	8	1	4	7	0.69	0.88	0.89	0.65	-	
Hall (2012)	AD	DLB, PDD	Multiplex assay		-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.86
Irwin (2012)	AD	FTD	xMap		-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.89
Thaweepokso mboon (2011)	AD	non-AD	ELISA	61	1	0	13	16	0.07	1.00	1.00	0.55	-	
Koopman (2009)	AD	Non-AD dementia	ELISA	50.4	76	20	19	30	0.80	0.60	0.79	0.61	0.72	
Paraskevas (2009)	AD	VD	ELISA	54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Welge (2009)	AD	NAD	ELISA	0.7	38	15	6	72	0.87	0.83	0.72	0.93	0.87	
Kapaki (2008)	AD	FTLD	ELISA	66.6	52	5	24	29	0.68	0.86	0.91	0.55	0.80	
Lewczuk (2008)	early AD	early other dementias	INNO-BIA AlzBio3	47.9	41	4	12	11	0.77	0.73	0.91	0.48	-	
Ravaglia (2008)	probable AD	other dementia	ELISA	36.08	18	19	13	20	0.58	0.51	0.49	0.61	-	
Kapaki (2007b)	AD	iNPH	ELISA	47.4	59	2	8	16	0.89	0.87	0.96	0.67	0.83	
Reijn (2007)	AD	VaD	ELISA	75	54	1	15	25	0.78	0.96	0.98	0.62	0.94	
			xMAP	51	57	3	12	23	0.83	0.89	0.95	0.66	0.90	
Ibach (2006)	AD	Non-AD Dementias	ELISA	69	56	12	20	36	0.74	0.74	0.82	0.64	0.78	
Vanderstichele (2006)	AD	DLB	ELISA	연급없음	56	8	20	43	0.74	0.85	0.88	0.69	0.82	
Schoonenboom (2004)	EAD	FTLD	ELISA	54	40	5	7	23	0.85	0.82	0.89	0.77	0.87	

AD, Alzheimer's disease; AUC, Area Under the Curve; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; DLB, dementia with Lewy bodies; FN, false negative; FP, false positive; FTD, Frontotemporal Dementia; HC, healthy control; HD, Huntington's disease; MCI, mild cognitive impairment; NAD, non-Alzheimer's disease; NC, normal control; NPH, normal pressure hydrocephalus; ODS, other dementia syndrome; PD, Parkinson's disease; PSP, progressive supranuclear palsy; SD, semantic dementia; TN, true negative; TP, true positive; VaD, vascular dementia

통합민감도 및 통합특이도

전체 42편의 연구들은 연구대상자(환자-대조군)로 다양한 ‘기타 치매’를 포함하고 있었는데, 단일 질환만을 대상으로 한 연구는 제외하고 다양한 유형의 기타 치매가 포함된 22개의 연구를 대상으로 메타분석을 수행하였다. 그리고 이들 문헌 중, 2×2표(TP, FP, FN, TN)가 산출되는 19편의 문헌을 메타분석에 포함시켰으며, 가장 일반적으로 사용하고 있는 검사방법(ELISA) 또는 임계값을 중심으로 각 문헌당 1개의 진단정확도 값을 사용하여 메타분석을 수행하였다.

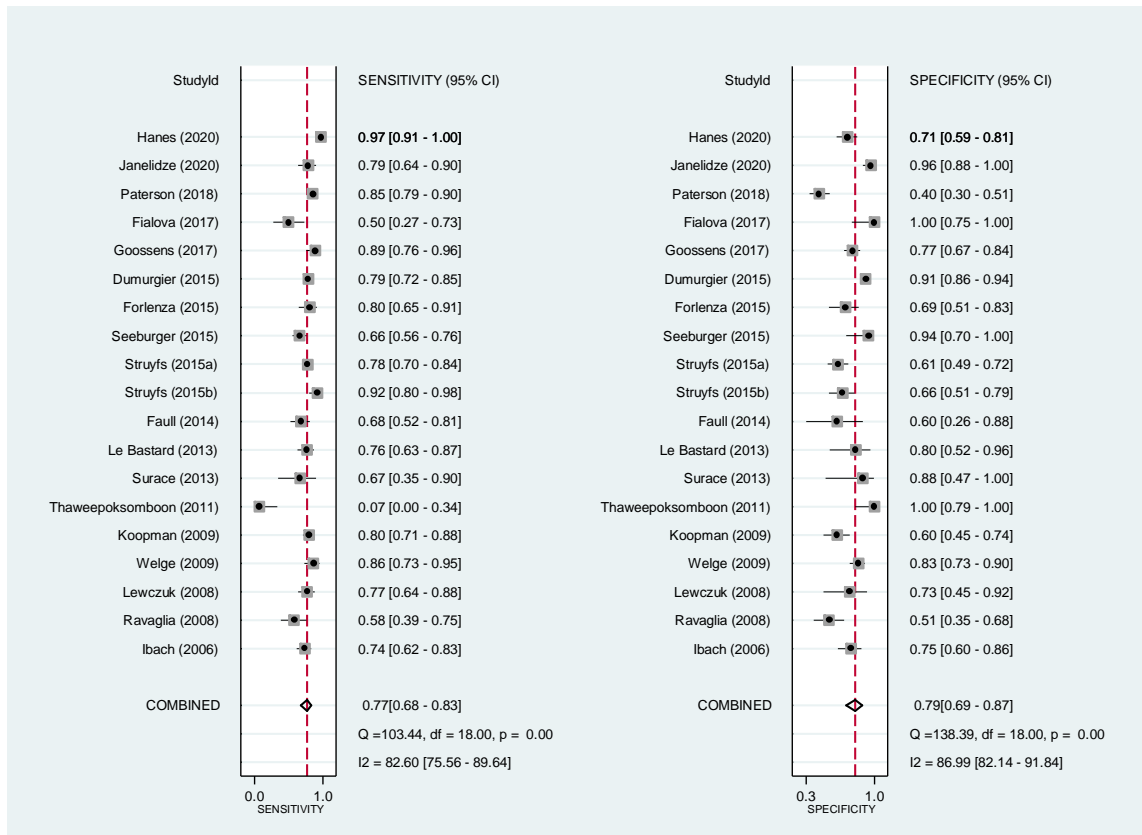


그림 3.7 [AD, 다른 원인 치매] Coupled forest plots

통합 ROC (Summary Receiver Operating Characteristic, SROC)

통합 ROC (SROC)의 통합 AUC (area under the curve)는 0.85였다.

메타분석의 이질성을 검토한 결과, 이변량 모형에서 로짓 변환된 민감도와 특이도의 상관계수인 correlation (logits)이 -0.53(음수)으로 나타나 이질성이 의심되지 않았으며, HSROC 모형에서는 SROC의 기울기를 나타내는 추정모수인 beta의 p-value가 0.589로 통계적으로 유의하지 않아 이질성을 의심할만한 근거는 확인되지 않았다.

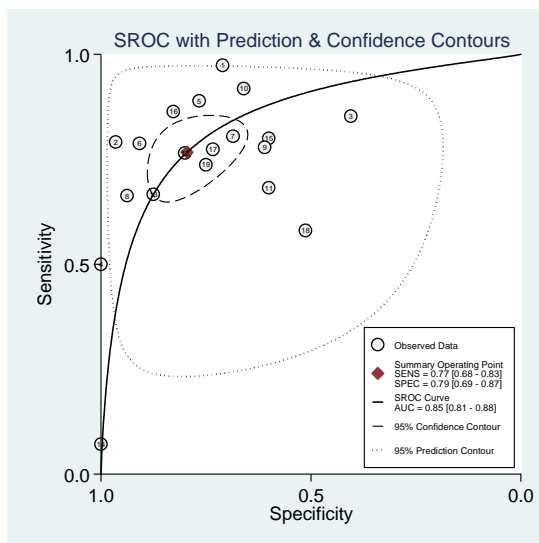


그림 3.8 [AD, 다른 원인 치매] SROC

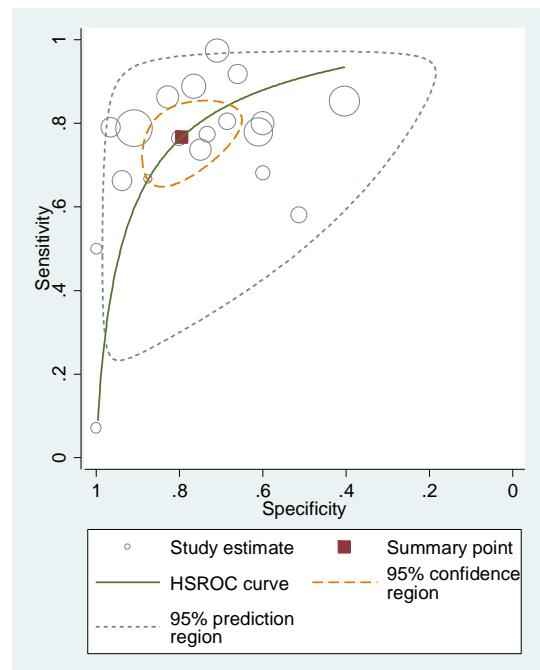


그림 3.9 [AD, 다른 원인 치매] HSROC

민감도 분석

전체 진단정확도 결과 중, 2×2표가 산출되는 문헌을 중심으로 다음과 같은 민감도 분석을 수행하였다. 연구대상자 및 임계값의 특성에 따라 나누어 확인해본 통합민감도 및 통합특이도는 전체 메타분석 결과와 유사한 수준인 것으로 확인되었으나, 연구대상자에 루이소체 치매(DLB)를 포함한 연구와 검사의 임계값이 50pg/mL 이상인 연구들에서 진단정확도가 조금 더 좋은 것으로 나타났다.

표 3.7 [AD, 다른 원인 치매] 진단정확도 민감도 분석

구분	문헌수	통합민감도	I ²	통합특이도	I ²	SROC (AUC)	
(AD, 기타 치매) 전체	22	0.77 (0.68, 0.83)	82.60	0.79 (0.69, 0.87)	86.99	0.85	
연구 대상자 (세부 질환)	AD, DLB	9	0.82 (0.75, 0.88)	80.71	0.78 (0.68, 0.85)	60.49	0.87
	AD, FTD	9	0.81 (0.73, 0.87)	81.94	0.77 (0.67, 0.85)	74.55	0.86
	AD, CJD	3	(메타분석 불가)				
	AD, VaD	3	(메타분석 불가)				
검사 방법	ELISA	17	0.76 (0.66, 0.84)	84.50	0.81 (0.69, 0.88)	88.42	0.85
	multiple assay	2	(메타분석 불가)				
참고 표준	명시된 임상적 진단 또는 autopsy	17	0.77 (0.67, 0.84)	82.74	0.80 (0.71, 0.87)	81.79	0.85
	기준 없는 진단	2	(메타분석 불가)				
임계값	50pg/mL 이상	11	0.76 (0.60, 0.87)	87.91	0.83 (0.70, 0.91)	82.53	0.87
	50pg/mL 미만 또는 언급없음	8	0.78 (0.71, 0.83)	66.40	0.74 (0.56, 0.86)	89.49	0.82

AD, Alzheimer's disease; AUC, area under the curve; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; DLB, dementia with Lewy bodies; FTD, Frontotemporal Dementia; SROC, Summary Receiver Operating Characteristic; VaD, vascular dementia

2.2.1.3 알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환(OND)

전체

알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환(other neurological diseases, OND) 환자를 대상으로 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 19편이었다. 다른 신경학적 질환에는 기억 문제(memory complaints), 두통(headache), 우울증(depression), 말초신경병증(peripheral neuropathy), 감염(inflammation), 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) 등이 포함되었다.

표 3.8 [AD, OND] 진단정확도

1저자 (출판연도)	연구대상자		검사		진단정확도								
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
Diaz-Lucena (2020)	AD	depression, acute/chronic headache 등	Tetra-plex	연급없음	33	1	2	37	0.94	0.97	0.97	0.95	0.99
			ELISA	연급없음	30	8	5	30	0.87	0.80	0.80	0.87	0.88
Ye (2020)	AD	MSA-C	ELISA	46	53	5	29	19	0.65	0.79	0.91	0.40	0.78
		SCA3		38	61	3	21	24	0.74	0.89	0.95	0.53	0.86
		ALS		49	51	3	31	33	0.62	0.92	0.95	0.52	0.81
Bergau (2019)	AD	schizophrenia, depression 등	ELISA	65.3	18	5	4	28	0.81	0.84	0.77	0.87	0.83
Garcia-Ayllon (2019)	MCI-AD	chronic headache 등	ELISA	60	31	0	1	18	0.97	1.00	1.00	0.95	0.98
Leitao (2019)	AD	acute or chronic headaches 등	CLEIA	50.6	77	2	3	38	0.96	0.95	0.97	0.93	0.99
Fortea (2018)	pro-AD Down syndrome	asymptomatic Down syndrome	ELISA	연급없음	-	-	-	-	-	-	-	-	0.80
Shi (2018)	AD	ALS	Luminex	Youden index	109	4	5	31	0.96	0.89	0.96	0.86	0.94
Fialova (2017)	AD	inflammatory patients	ELISA	49.5	12	2	8	15	0.60	0.87	0.84	0.65	0.78
Park (2017)	ADD	OND	ELISA	48	65	7	11	40	0.86	0.85	0.90	0.79	0.89
Chiasserini (2016)	AD	OND	ELISA	65	27	4	1	31	0.96	0.89	0.87	0.97	0.93
Llorens (2016)	AD	psychiatric disorders 등	ELISA	Youden index	-	-	-	-	-	-	-	-	0.86
	rpAD				-	-	-	-	-	-	-	-	-
Duits (2014)	AD	subjective memory complaints	ELISA	52	543	98	88	153	0.86	0.61	0.85	0.63	0.83
Jongbloed (2013)	AD	subjective memory complaints, psychiatric disorder 등	ELISA	56	58	8	10	16	0.85	0.67	0.88	0.61	0.75
			xMAP	35	51	7	17	17	0.75	0.71	0.88	0.50	0.73
Baldeiras (2012)	AD	neurological control	ELISA	32	139	3	31	32	0.82	0.91	0.98	0.51	0.90
Chiasserini (2010)	AD	OND	ELISA	51.4	28	1	4	24	0.87	0.95	0.96	0.85	0.93
Verbeek (2009)	AD	cerebral amyloid angiopathy	ELISA	연급없음	64	7	8	10	0.88	0.57	0.90	0.53	0.79
Welge (2009)	AD	depressive cognitive complainers	ELISA	0.7	40	5	4	20	0.90	0.80	0.89	0.82	0.89

1저자 (출판연도)	연구대상자		검사		진단정확도								
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
Olsson (2005)	AD	neurologic disease	ELISA	87.3	56	6	22	122	0.72	0.95	0.90	0.85	-
Schoonenboom (2004)	EAD	subjective memory complaints, intracranial hypertension	ELISA	54	40	5	7	16	0.85	0.76	0.89	0.69	0.88

AD, Alzheimer's disease; ADD, Alzheimer's disease dementia; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; AUC, Area Under the Curve; FN, false negative; FP, false positive; MCI, mild cognitive impairment; MSA, multiple system atrophy; OND, other neurological diseases; SCA, spinocerebellar ataxia; TN, true negative; TP, true positive

통합민감도 및 통합특이도

전체 19편의 문헌 중, 2×2표(TP, FP, FN, TN)가 산출되는 17편의 문헌이 메타분석에 포함되었다. 가장 일반적으로 사용하고 있는 검사방법(ELISA) 또는 임계값을 중심으로 각 문헌당 1개의 진단정확도 값을 사용하여 메타분석을 수행하였다.

알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환 환자에서 인산화타우단백 검사의 통합민감도는 0.87 (95% CI 0.81-0.91), 통합특이도 0.86 (95% CI 0.80-0.91)이었다.

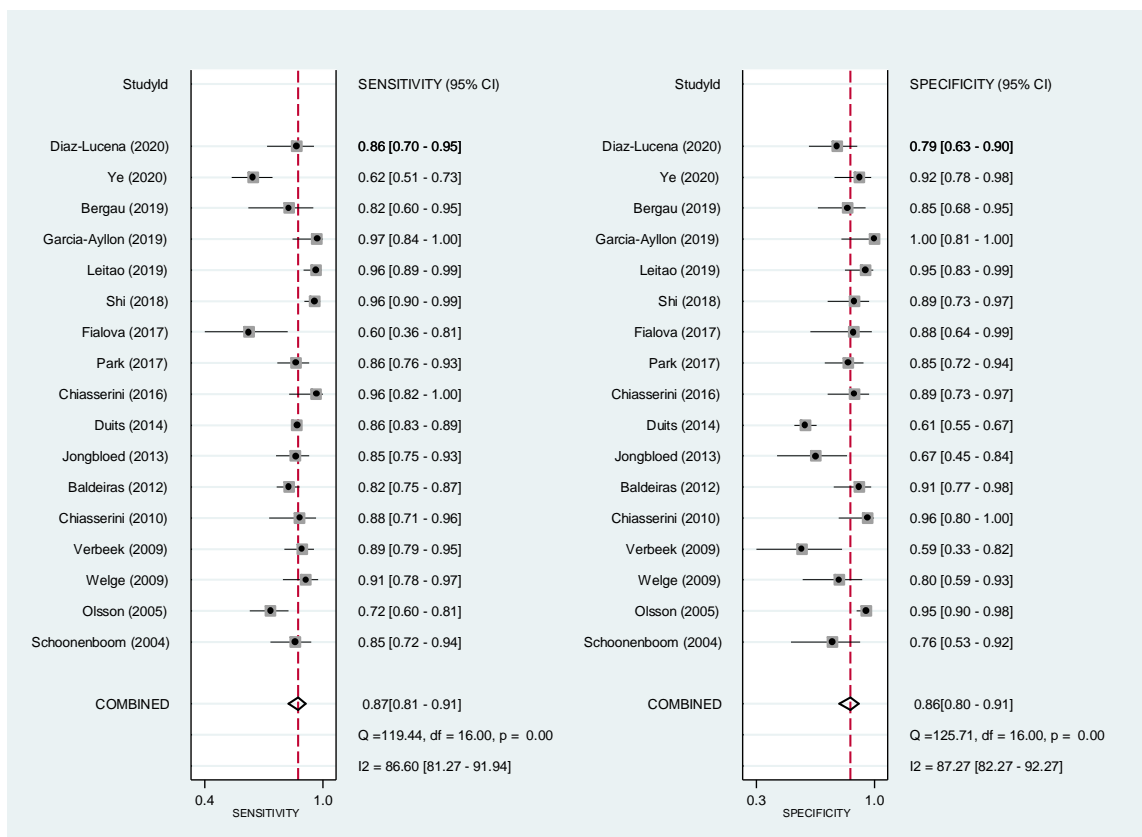


그림 3.10 [AD, OND] Coupled forest plots

통합 ROC (Summary Receiver Operating Characteristic, SROC)

통합 ROC (SROC)의 통합 AUC (area under the curve)는 0.93이었다.

메타분석의 이질성을 검토한 결과, 이변량 모형에서 로짓 변환된 민감도와 특이도의 상관계수인 correlation (logits)이 -0.025(음수)로 나타나 이질성이 의심되지 않았으며, HSROC 모형에서는 SROC의 기울기를 나타내는 추정모수인 beta의 p-value가 0.765로 통계적으로 유의하지 않아 이질성을 의심할만한 근거는 확인되지 않았다.

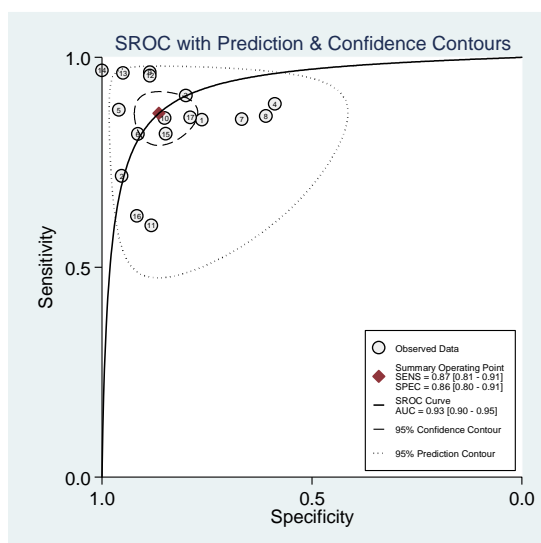


그림 3.11 [AD, OND] SROC

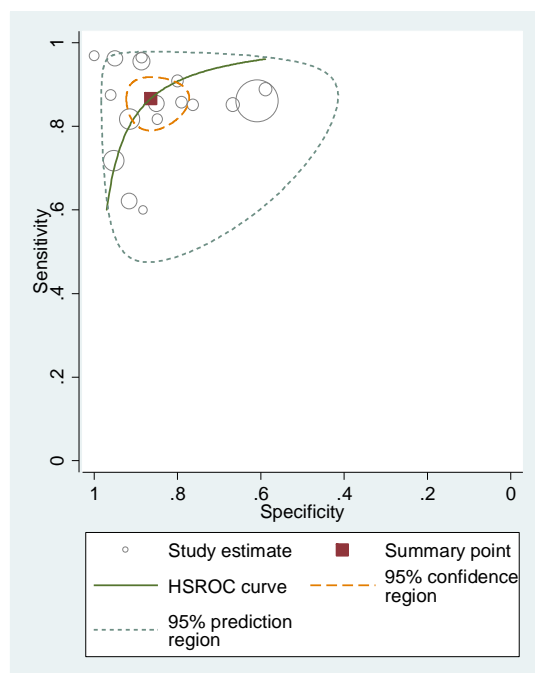


그림 3.12 [AD, OND] HSROC

민감도 분석

전체 진단정확도 결과 중, 2×2표가 산출되는 문헌을 중심으로 다음과 같은 민감도 분석을 수행하였다. 검사방법 및 임계값의 특성에 따라 나누어 확인해본 통합민감도 및 통합특이도는 전체 메타분석 결과와 유사한 수준인 것으로 확인되었다.

표 3.9 [AD, OND] 진단정확도 민감도 분석

구분	문헌수	통합민감도	I ²	통합특이도	I ²	SROC (AUC)	
(AD, OND) 전체	17	0.87 (0.81, 0.91)	86.60	0.86 (0.80, 0.91)	87.27	0.93	
검사 방법	ELISA	15	0.84 (0.79, 0.88)	81.79	0.85 (0.78, 0.90)	86.42	0.91
	multiple assay	3	(메타분석 불가)				
	CLEIA	1	(메타분석 불가)				
참고 표준	명시된 임상적 진단 또는 autopsy	17	전체 메타분석과 동일함				
	기준 없는 진단	0	(메타분석 불가)				
임계값	50pg/mL 이상	10	0.87 (0.80, 0.92)	89.50	0.88 (0.79, 0.94)	92.36	0.94
	50pg/mL 미만 또는 언급없음	8	0.85 (0.77, 0.91)	84.98	0.83 (0.76, 0.88)	54.12	0.90

AD, Alzheimer's disease; AUC, area under the curve; CLEIA, chemiluminescence enzyme immunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; OND, other neurological diseases; SROC, Summary Receiver Operating Characteristic

2.2.1.4 알츠하이머병 치매 및 혼합된 질환

전체

알츠하이머병 치매 및 건강대조군과 다양한 질환 환자를 포함시켜 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 11편이었다.

표 3.10 [AD, 혼합 질환] 진단정확도

1저자 (출판연도)	연구대상자		검사		진단정확도								
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
Agnello (2020)	AD	FTD, CVD, aphasia, CJD 등	CLEIA	56	-	-	-	-	-	-	-	-	0.66
Oudart (2020)	AD	DLB, FTD, vaD, psychiatric disorder 등	ELISA	57	116	64	24	176	0.83	0.73	0.64	0.88	0.83
Shim (2020)	AD	PD + HC	ELISA	57.6	70	8	35	69	0.67	0.90	0.90	0.67	0.86
Teuber -Hanselmann (2020)	AD	healthy, headach, psychiatry, 등	ELISA	언급없음	-	-	-	-	-	-	-	-	0.98
Paterson (2018)	AD	others (including HC)	ELISA	48.9	133	65	23	54	0.85	0.45	0.67	0.70	0.77
Park (2017)	ADD	headache, dizziness, or health screening 등	ELISA	>57	55	7	21	64	0.72	0.90	0.89	0.75	0.86
Struyfs (2015b)	AD	healthy, neurological diseases	ELISA	51.6	43	19	6	31	0.88	0.62	0.69	0.84	0.80
Johansson (2011)	AD	healthy controls, MCI	ELISA	언급없음	-	-	-	-	-	-	-	-	0.86
Welge (2009)	AD	all other (DCC + NAD)	ELISA	0.7	38	19	6	93	0.87	0.83	0.67	0.94	0.88
Ibach (2006)	AD	non-AD dementias, mental disorders	ELISA	64	61	17	15	57	0.80	0.77	0.78	0.79	0.82
Vanderstichele (2006)	AD	age-matched control	ELISA	언급없음	-	-	-	-	-	-	-	-	0.87

AD, Alzheimer's disease; ADD, Alzheimer's disease dementia; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; CVD, cardiovascular disease, DCC, depressive cognitive complainers, DLB, dementia with Lewy bodies; FN, false negative; FP, false positive; FTD, Frontotemporal Dementia; HC, healthy control; MCI, mild cognitive impairment; NAD, non-Alzheimer's disease; PD, Parkinson's disease; TN, true negative; TP, true positive; VaD, vascular dementia

통합민감도 및 통합특이도

11편의 문헌 중, 2×2표(TP, FP, FN, TN)가 산출되는 7편의 문헌을 대상으로 메타분석을 수행하였다. 알츠하이머병 치매 및 혼합 질환에서 인산화타우단백 검사의 통합민감도는 0.80 (95% CI 0.74-0.84), 통합특이도 0.77 (95% CI 0.64-0.86)이었다.

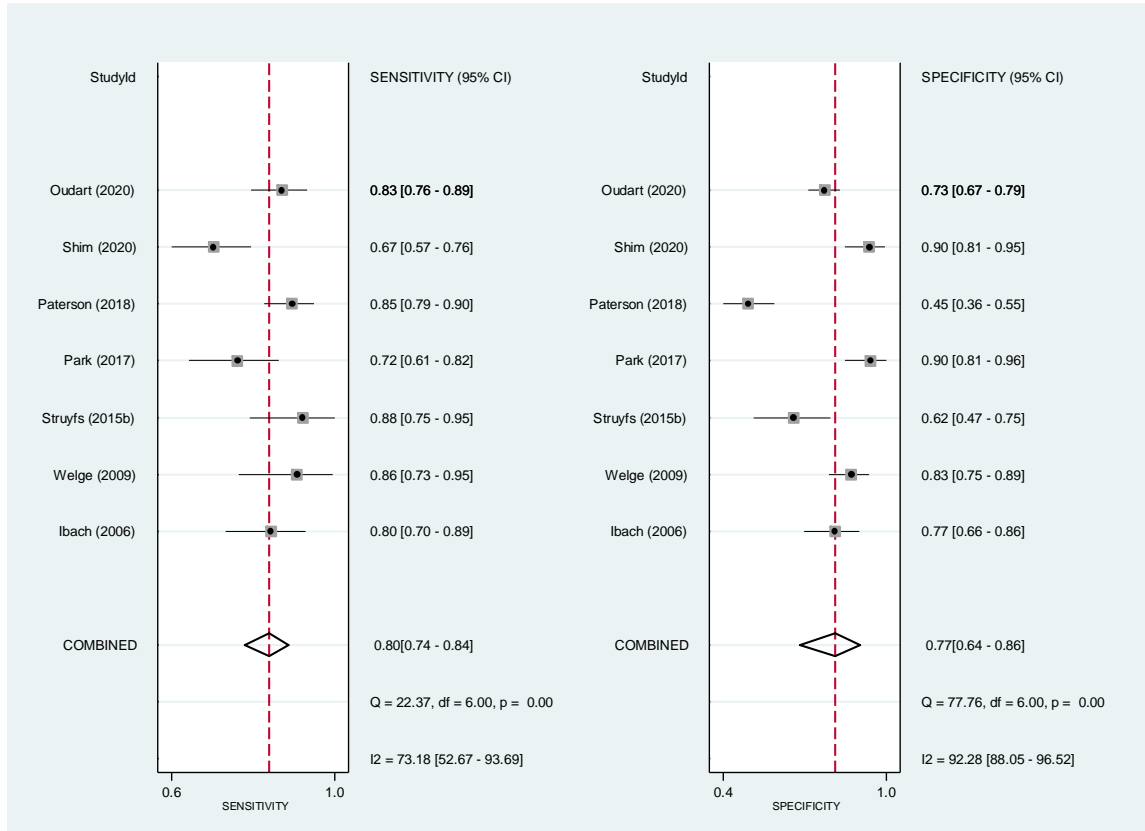


그림 3.13 [AD, 혼합 질환] Coupled forest plots

통합 ROC (Summary Receiver Operating Characteristic, SROC)

통합 ROC (SROC)의 통합 AUC (area under the curve)는 0.85였다.

메타분석의 이질성을 검토한 결과, 이변량 모형에서 로짓 변환된 민감도와 특이도의 상관계수인 correlation (logits)이 -1(음수)로 나타나 이질성이 의심되지 않았으나, HSROC 모형에서는 SROC의 기울기를 나타내는 추정모수인 beta의 p-value가 0.006으로 통계적으로 유의한 것으로 나타나 이질성이 의심되었다.

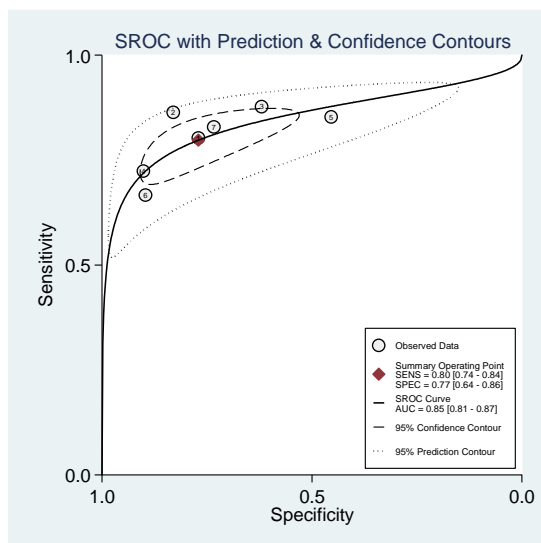


그림 3.14 [AD, 혼합] SROC

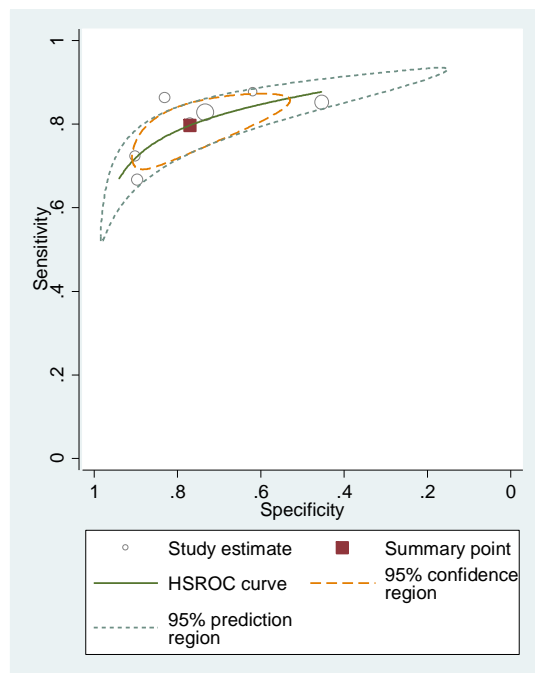


그림 3.15 [AD, 혼합] HSROC

민감도 분석

전체 진단정확도 결과 중, 2×2표가 산출되는 문헌을 중심으로 다음과 같은 민감도 분석을 수행하였다. 참고표준 및 임계값의 특성에 따라 나누어 확인해본 통합민감도 및 통합특이도는 전체 메타분석 결과와 유사한 수준인 것으로 확인되었다.

표 3.11 [AD, 혼합 질환] 진단정확도 민감도 분석

구분	문헌수	통합민감도	I ²	통합특이도	I ²	SROC (AUC)
(AD, 혼합) 전체	7	0.80 (0.74-0.84)	73.18	0.77 (0.64-0.86)	92.28	0.85
검사 방법	ELISA	전체 메타분석과 동일함				
참고 표준	명시된 임상적 진단 또는 autopsy	6	0.79 (0.72, 0.85)	68.76	0.81 (0.72, 0.87)	79.74
	기준 없는 진단	1	(메타분석 불가)			
임계값	50pg/mL 이상	5	0.79 (0.70, 0.85)	70.88	0.80 (0.69, 0.88)	82.06
	50pg/mL 미만 또는 언급없음	2	(메타분석 불가)			

AD, Alzheimer's disease; AUC, area under the curve; SROC, Summary Receiver Operating Characteristic

2.2.1.5 알츠하이머병 치매 및 경도인지장애(MCI)

전체

알츠하이머병 치매 및 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI) 환자를 대상으로 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 2편이었다.

표 3.12 [AD, MCI] 진단정확도

1저자 (출판연도)	연구대상자		검사		진단정확도								
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
Leuzy (2015)	AD	MCI	ELISA	80	(accuracy 0.54)								
Struyfs (2015b)	AD	MCI	ELISA	86.85	20	18	29	31	40.8	63.3	52.6	51.7	0.45

AD, Alzheimer's disease; AUC, Area Under the Curve; FN, false negative; FP, false positive; MCI, mild cognitive impairment; TN, true negative; TP, true positive

2.2.2 질환예측 정확도

경도인지장애환자(mild cognitive impairment, MCI)를 대상으로 알츠하이머병 치매로의 질환예측 정확도 결과를 확인한 12편의 문헌이 확인되었다. 질환예측 정확도는 진단예측과 예후예측으로 나누어 제시하였다.

2.2.2.1 진단예측

전체

경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI) 환자를 대상으로 추적관찰하여 알츠하이머병 치매로 진행 경과를 확인한 9편의 문헌을 중심으로 질환 진단예측 정확도를 확인하였다.

표 3.13 [MCI] 질환 진단예측 정확성

1저자 (출판연도)	연구대상자		검사		진단예측 정확도								
	환자군	대조군	방법	임계값	TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
Garcia-Ayllon (2019)	MCI-AD	stable MCI	ELISA	60	31	0	1	25	0.97	1.00	1.00	0.96	0.98
Frolich (2017)	AD dementia	MCI -stable	ELISA	1.41	23	34	5	53	0.81	0.61	0.40	0.91	0.69
Chiasserini (2016)	MCI-AD	MCI -stable	ELISA	64	15	5	11	32	0.58	0.87	0.75	0.75	0.78
Mazzeo (2016)	MCI -convert	MCI -not convert	ELISA	59.5	31	22	6	37	0.84	0.62	0.58	0.86	0.74
Forlenza (2015)	MCI-AD	MCI -stable	INNO-BIA AlzBio3	36.1	16	26	3	23	0.84	0.46	0.38	0.88	-
Chiasserini (2010)	MCI -AD	MCI -MCI	ELISA	54.5	19	3	4	15	0.81	0.83	0.86	0.77	0.84
Herukka (2008)	MCI progressed to AD	stable MCI	ELISA	70	7	6	1	7	0.88	0.54	0.54	0.88	-
Parnetti (2006)	MCI-AD	stable MCI	ELISA	80	9	1	2	32	0.82	0.97	0.90	0.94	-
				90	11	6	0	27	0.97	0.82	0.64	0.99	-
Herukka (2005)	MCI-AD	stable MCI	ELISA	70	20	10	3	15	0.87	0.60	0.67	0.83	-

AD, Alzheimer's disease; AUC, Area Under the Curve; FN, false negative; FP, false positive; MCI, mild cognitive impairment; TN, true negative; TP, true positive

통합민감도 및 통합특이도

전체 12편의 문헌 중, 2×2표(TP, FP, FN, TN)가 산출되는 9편의 문헌이 메타분석에 포함되었다. 가장 일반적으로 사용하고 있는 검사방법(ELISA) 또는 임계값을 중심으로 각 문헌당 1개의 진단정확도 값을 사용하여 메타분석을 수행하였다.

경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI) 환자에서 알츠하이머병 치매 예측 시, 인산화타우단백 검사의 통합민감도는 0.84 (95% CI 0.75-0.90), 통합특이도 0.78 (95% CI 0.59-0.90)이었다.

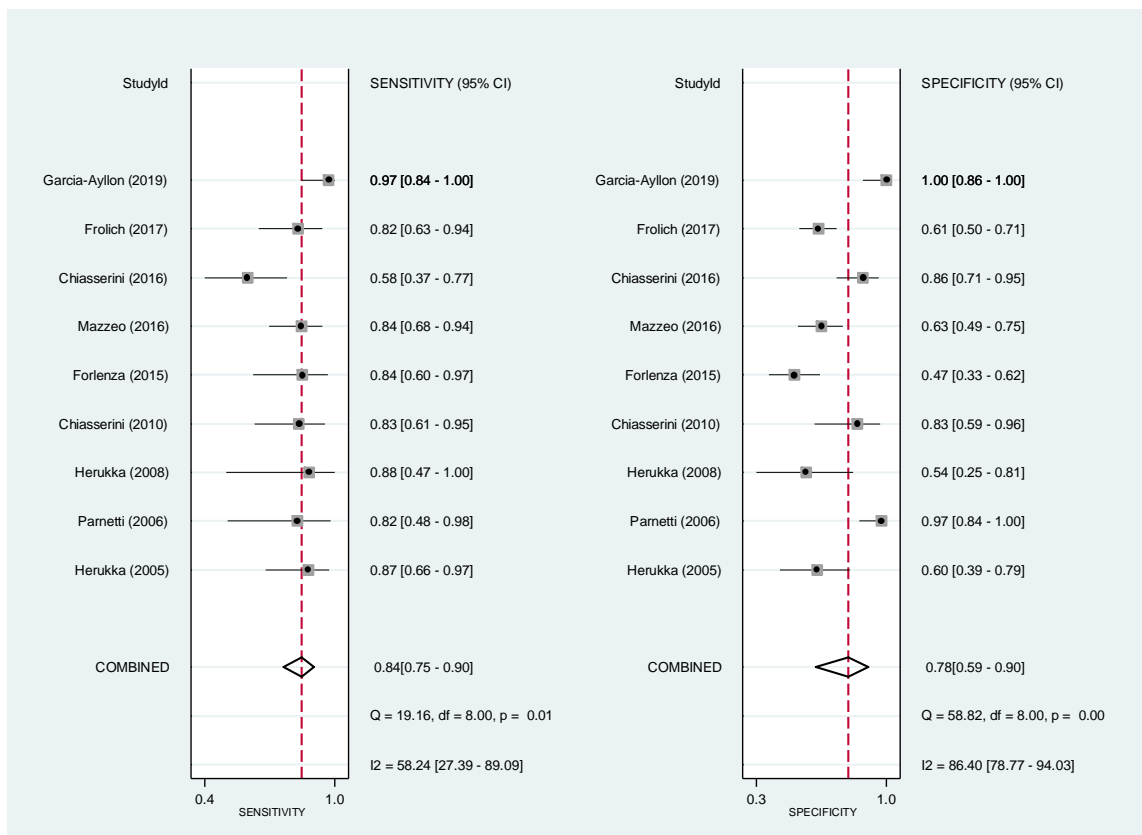


그림 3.16 [MCI] Coupled forest plot

통합 ROC (Summary Receiver Operating Characteristic, SROC)

통합 ROC (SROC)의 통합 AUC(area under the curve)는 0.88이었다.

메타분석의 이질성을 검토한 결과, 이변량 모형에서 로짓 변환된 민감도와 특이도의 상관계수인 correlation (logits)이 0.250(양수)로 나타나 이질성이 의심되었으나, HSROC 모형에서는 SROC의 기울기를 나타내는 추정모수인 beta의 p-value가 0.159로 통계적으로 유의하지 않아 이질성을 의심할만한 근거는 확인되지 않았다.

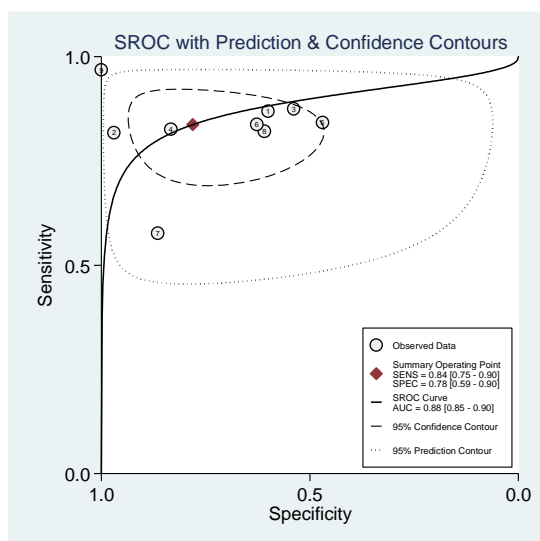


그림 3.17 [MCI] SROC

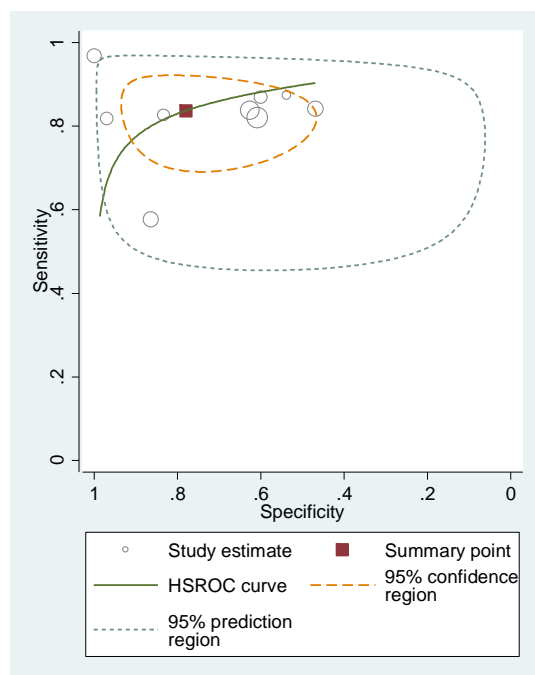


그림 3.18 [MCI] HSROC

2.2.2.2 예후예측

경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI) 환자를 대상으로 알츠하이머병 치매로 진행 경과를 확인하고 인산화타우단백의 위험비(hazard ratio, HR)를 확인한 3편의 문헌이 확인되었다.

경도인지장애 환자 중 인산화타우단백 검사결과가 이상(양성)소견인 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 알츠하이머형 치매로 진행되는 확률이 3.8~4.8배 높은 것으로 나타났다.

표 3.14 [MCI] 질환 예후예측 위험비

1저자 (출판연도)	연구대상자		검사		예후예측 위험도 (95% CI)
	환자군	대조군	방법	임계값	
Jung (2020)	AD	MCI	ELISA	56.4	HR 4.8 (0.99-23.36)
Blennow (2019)	AD	MCI	ELISA	27	HR 3.9 (2.51 -5.95)
Duits (2014)	AD	MCI	ELISA	-	HR 3.8 (2.0-7.2)

AD, Alzheimer's disease; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; HR, Hazard ratio; MCI, mild cognitive impairment;

2.2.3 의료결과에의 영향

인산화타우단백 검사에 따른 의료결과의 영향에 대해 보고하고 있는 문헌은 없었다.

2.2.4 연구결과 요약

인산화타우단백 검사의 유효성과 관련하여 진단정확도 및 질환예측 정확도에 대한 결과를 확인할 수 있었다.

2.2.4.1 진단정확도

연구대상자의 특성에 따른 진단정확도 및 민감도 분석 연구결과의 요약표는 다음과 같다.

표 3.15 진단정확도 연구결과 요약표

구분	문헌수	통합민감도	I ²	통합특이도	I ²	SROC (AUC)	
1) 알츠하이머병 치매 및 건강대조군							
전체	28	0.78 (0.75, 0.82)	68.32	0.82 (0.76, 0.86)	79.15	0.86	
검사 방법	ELISA	25	0.78 (0.74, 0.82)	71.34	0.83 (0.77, 0.87)	78.25	0.87
	multiple assay	7	0.83 (0.76, 0.89)	65.05	0.82 (0.71, 0.90)	87.55	0.89
참고 표준	명시된 임상적 진단 또는 autopsy	26	0.78 (0.74, 0.81)	67.72	0.83 (0.78, 0.88)	78.14	0.86
	기준 없는 진단	2	(메타분석 불가)				
임계값	50pg/mL 이상	18	0.80 (0.75, 0.85)	72.08	0.83 (0.77, 0.87)	76.33	0.88
	50pg/mL 미만 또는 언급없음	13	0.75 (0.71, 0.79)	61.05	0.82 (0.71, 0.89)	86.60	0.81
2) 알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매							
전체	19	0.77 (0.68, 0.83)	82.60	0.79 (0.69, 0.87)	86.99	0.85	
세부 질환	AD, DLB	9	0.82 (0.75, 0.88)	80.71	0.78 (0.68, 0.85)	60.49	0.87
	AD, FTD	9	0.81 (0.73, 0.87)	81.94	0.77 (0.67, 0.85)	74.55	0.86
	AD, CJD	3	(메타분석 불가)				
	AD, VaD	3	(메타분석 불가)				
검사 방법	ELISA	17	0.76 (0.66, 0.84)	84.50	0.81 (0.69, 0.88)	88.42	0.85
	multiple assay	2	(메타분석 불가)				
참고 표준	명시된 임상적 진단 또는 autopsy	17	0.77 (0.67, 0.84)	82.74	0.80 (0.71, 0.87)	81.79	0.85
	기준 없는 진단	2	(메타분석 불가)				
임계값	50pg/mL 이상	11	0.76 (0.60, 0.87)	87.91	0.83 (0.70, 0.91)	82.53	0.87
	50pg/mL 미만 또는 언급없음	8	0.78 (0.71, 0.83)	66.40	0.74 (0.56, 0.86)	89.49	0.82

구분	문헌수	통합민감도	I ²	통합특이도	I ²	SROC (AUC)	
3) 알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환							
전체	17	0.87 (0.81, 0.91)	86.60	0.86 (0.80, 0.91)	87.27	0.93	
검사 방법	ELISA	15	0.84 (0.79, 0.88)	81.79	0.85 (0.78, 0.90)	86.42	0.91
	multiple assay	3	(메타분석 불가)				
	CLEIA	1	(메타분석 불가)				
참고 표준	명시된 임상적 진단 또는 autopsy	17	전체 메타분석과 동일함				
	기준 없는 진단	0	(메타분석 불가)				
임계값	50pg/mL 이상	10	0.87 (0.80, 0.92)	89.50	0.88 (0.79, 0.94)	92.36	0.94
	50pg/mL 미만 또는 언급없음	8	0.85 (0.77, 0.91)	84.98	0.83 (0.76, 0.88)	54.12	0.90
4) 알츠하이머병 치매 및 혼합된 질환							
전체	7	0.80 (0.74, 0.84)	73.18	0.77 (0.64, 0.86)	92.28	0.85	
검사 방법	ELISA	7	전체 메타분석과 동일함				
참고 표준	명시된 임상적 진단 또는 autopsy	6	0.79 (0.72, 0.85)	68.76	0.81 (0.72, 0.87)	79.74	0.87
	기준 없는 진단	1	(메타분석 불가)				
임계값	50pg/mL 이상	5	0.79 (0.70, 0.85)	70.88	0.80 (0.69, 0.88)	82.06	0.86
	50pg/mL 미만 또는 언급없음	2	(메타분석 불가)				
5) 알츠하이머병 치매 및 경도인지장애							
전체	2	(메타분석 불가)					

AD, Alzheimer's disease; AUC, Area Under the Curve; CLEIA, chemiluminescence enzyme immunoassay; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; DLB, dementia with Lewy bodies; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; FTD, Frontotemporal Dementia; HC, healthy control; SROC, Summary Receiver Operating Characteristic; VaD, vascular dementia

2.2.4.2 질환예측 정확도

인산화타우단백 검사의 질환예측 정확도 연구결과 요약표는 다음과 같다.

표 3.16 질환예측 정확도 연구결과 요약표

구분	문헌수	통합민감도	I ²	통합특이도	I ²	SROC (AUC)
전체	9	0.84 (0.75, 0.90)	58.24	0.78 (0.59, 0.90)	86.40	0.88

AUC, Area Under the Curve; SROC, Summary Receiver Operating Characteristic

3. 국민참여단 온라인 설문조사 결과

사회적 가치평가를 위한 국민참여단의 온라인 설문조사 결과는 다음과 같다.

질병 부담에 대한 인식과 관련하여 응답자의 90%가 알츠하이머 치매가 환자와 가족에게 가해지는 부담이 크다고 하였으며, 검사 수행과 관련된 부작용 및 효과 평가와 관련해서 응답자의 38.6%가 동 기술의 부작용 및 효과가 사회적으로 논란이 있다고 하였다. 검사 수행에 따른 비용과 관련해서는 응답자의 60%가 검사비용이 대상 질환 환자에게 수용가능하다고 하였으며, 동 기술의 안전성은 응답자의 64.3%가 안전하다고 답변하였다. 동 검사의 효과에 대해서는 응답자의 74.3%가 대상 질환 환자에게 수용가능하다고 하였으며, 응답자의 71.4%는 대체가능한 기술과 함께 선택지 중 하나로 포함되는 것이 적절하다고 하였다. 동 기술의 오남용과 관련하여 응답자의 48.6%가 동 기술이 오용 혹은 남용의 소지가 있을 수 있다고 답변하였으며, 의료접근성과 관련하여 응답자의 35.7%가 동 기술이 지역이나 의료기관의 유형 등에 상관없이 해당질환 환자가 쉽게 검사받을 수 있을 것으로 답변하였다. 사회적 보장 필요성과 관련하여 응답자의 68.6%가 동 기술이 급여 등 사회적 보장이 필요한 기술이라고 생각하였으며, 응답자의 65.7%는 동 검사가 필요한 대상 질환자가 사회적 취약계층에서 발생위험이 높다고 생각하였다. 종합적으로 응답자의 44.3%가 대부분의 해당 질환 환자가 동 검사받기를 원할 것이라고 생각한다고 답변하였다.

표 3.17 국민참여단 온라인 설문조사 결과

평가 항목	단위: 명 (%)		
	그렇지 않다	보통	그렇다
1. 해당 질병이 환자와 가족에게 부담(책임이나 의무)이 큰가?	1 (1.4)	6 (8.6)	63 (90.0)
2. 해당 의료기술의 부작용 및 효과가 사회적으로 논란이 있는가?	14 (20.0)	29 (41.4)	27 (38.6)
3. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료 기술의 비용은 대상 질환 환자에게 수용가능 한가?*	8 (11.4)	17 (24.3)	42 (60)
4. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 안전성은 대상 질환 환자에게 수용 가능한가?	4 (5.7)	21 (30.0)	45 (64.3)
5. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 효과는 대상 질환 환자에게 수용 가능한가?	3 (4.3)	15 (21.4)	52 (74.3)
6. 해당 의료기술이 대체가능한 기술과 함께 선택지 중 하나로 포함되는 것이 적절하다고 생각 하는가?	5 (7.1)	15 (21.4)	50 (71.4)
7. 해당 의료기술은 오용 혹은 남용의 소지가 있을 것이라고 생각하는가?	18 (25.7)	18 (25.7)	34 (48.6)
8. 해당 의료기술은 지역이나 의료기관의 유형 등에 상관없이 해당 질환 환자가 쉽게 받을 수 있을 것이라고 생각하는가?	32 (45.7)	13 (18.6)	25 (35.7)
9. 해당 의료기술은 급여 등 사회적 보장이 필요한 기술이라고 생각하는가?	6 (8.6)	16 (22.9)	48 (68.6)
10. 해당 질환은 희귀질환자, 장애인, 영유아, 75~80세 후기고령자와 같은 사회적 취약계층 에서 발생위험이 높다고 생각하는가?	12 (17.1)	12 (17.1)	46 (65.7)
11. 대부분의 환자는 해당 의료기술로 치료 혹은 검사 받기를 원할 것이라고 생각하는가?	5 (7.1)	34 (48.6)	31 (44.3)

* 3명은 평가불가로 답변함

1. 평가결과 요약

인산화타우단백 [정밀면역검사]는 알츠하이머병 치매 의심 환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위해 뇌척수액 검체를 이용하여 인산화타우단백(phosphorylated-tau 181)을 정량적으로 측정하는 정밀면역검사법이다. 2014년, 아밀로이드베타, 총타우단백 검사와 함께 신의료기술평가로 신청되어 인산화타우단백 검사만이 알츠하이머 치매의 진단에 도움을 줄 수 있는 보조적인 검사로 안전성과 유효성을 인정받았으며, 이후 행위비급여로 등재되어 현재까지 사용되고 있다.

해당 의료기술은 내부 모니터링을 통해 발굴된 주제로, 관련 학회의 의견을 수렴한 결과 재평가의 필요성이 있어, 2020년 제8차 의료기술재평가위원회(2020.8.14.)에서 인산화타우단백 검사를 재평가 대상으로 최종 심의하여 본 평가를 수행하게 되었다. 본 평가는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매의 질환예측과 진단을 위한 검사로써 임상적으로 안전하고 유효한지 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 인산화타우단백 [정밀면역검사]와 관련된 총 80편의 문헌이 확인되었다. 인산화타우단백 검사의 안전성을 보고하고 있는 연구가 3편(3.8%) 확인되었으며, 유효성과 관련하여 진단정확도가 75편(93.8%), 질환예측 정확도가 12편(15%)에서 보고되었다.

1.1 안전성

안전성 결과를 보고한 3편의 연구 중, 2편에서는 뇌척수액 채취와 관련된 심각한 이상반응은 보고되지 않은 것으로 제시하였으며, 1편에서는 요통 1%, 두통 0.8%, 어지럼증 0.7%, 자가혈액봉합술(blood patch)이 필요한 경우 1명으로 자가혈액봉합술이 필요한 환자를 제외하고 경미하고 일시적인 것으로 보고되었다.

이에 소위원회에서는 Blenno 등(1993)에서 노인 인구에서 치매 진단 목적으로 뇌척수액 검사를 수행할 때 두통이 가장 흔한 부작용으로 노인 인구집단에서 2% 정도 관찰되며 간단한 약물로 쉽게 치료한 것으로 보고한 연구결과를 참고하였을 때, 본 평가에서 확인된 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준은 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 수준으로 안전성은 수용 가능한 것으로 판단하였다.

1.2 유효성

유효성은 진단정확도, 질환예측 정확도, 의료결과에의 영향으로 분석하고자 하였으며, 이 중 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 확인되지 않았다.

진단정확도

인산화타우단백 검사의 진단정확도는 연구대상자의 특성에 따라 나누어 해당 검사의 유효성을 확인하였다.

알츠하이머병 치매 및 건강대조군을 대상으로 확인된 통합민감도는 0.78 (95% CI 0.75, 0.82), 통합특이도 0.82 (95% CI 0.76, 0.86), 통합 AUC 0.86으로 나타났다.

알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 환자를 대상으로 한 통합민감도는 0.77 (95% CI 0.68, 0.82), 통합특이도 0.79 (95% CI 0.69, 0.87), 통합 AUC 0.85로 나타났다.

알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환 환자를 대상으로 한 통합민감도는 0.87 (95% CI 0.81, 0.91), 통합특이도 0.86 (95% CI 0.80, 0.91), 통합 AUC 0.93으로 나타났다.

알츠하이머병 치매 및 여러 질환이 혼합된 환자를 대상으로 한 통합민감도는 0.80 (95% CI 0.74, 0.84), 통합특이도 0.77 (95% CI 0.64, 0.86), 통합 AUC 0.85로 나타났다.

질환예측 정확도

인산화타우단백 검사의 질환예측 정확도는 진단예측과 예후예측으로 나누어 제시하였다.

경도인지장애 환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 진단예측에 대한 정확성은 통합민감도 0.80 (95% CI 0.75, 0.90), 통합특이도는 0.78 (95% CI 0.59, 0.90), 통합 AUC 0.88로 나타났다.

경도인지장애 환자 중 인산화타우단백 검사결과가 이상(양성)소견인 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 알츠하이머형 치매로 진행되는 확률(Hazard ratio, HR)이 3.8~4.8배 높은 것으로 나타났다.

2. 결론

인산화타우단백 [정밀면역검사] 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

인산화타우단백 [정밀면역검사]는 경도인지장애 환자 중 전구알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위해 뇌척수액검체를 이용하여 수행 시 문헌에서 보고된 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준이 기존의 뇌척수액검사와 유사하므로 안전성은 수용가능하며, 유효성은 i) 유효한 기술로 판단된다는 의견(1인), ii) 유효한 기술로 판단되나 그 근거가 아직 제한적이라는 의견(3인), iii) 유효한 기술로 판단하기에 근거가 부족하다는 의견(2인), iv) 세 가지 검사(인산화타우단백, 총타우단백, 아밀로이드베타)를 같이 종합해서 판단할 때 유효한 검사일 가능성이 더 높다고 판단되나 이에 대한 문헌적 근거는 제한적이라는 의견(1인)으로 소위원회 위원간 이견이 있었다.

2021년 제7차 의료기술재평가위원회(2021.7.9.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “인산화타우단백 [정밀면역검사]”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

인산화타우단백 [정밀면역검사]는 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준이 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 수준으로 안전성은 수용 가능한 것으로 판단하였으며, 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위한 검사로써 진단정확성은 수용 가능한 수준으로 유효한 기술로 판단되나 임계값이 확립되어있지 않고 추가검사로서의 이득을 확인할 수 있는 근거가 부족하여 그 근거가 아직 제한적이라는 소위원회 의견에 동의하였다.

이에 따라 의료기술재평가위원회는 경도인지장애 환자 중 전구알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위한 검사로써 안전성은 수용가능하고 유효한 의료기술로 판단되나 그 근거가 아직 제한적이어서 인산화타우단백 [정밀면역검사]를 조건부 권고로 심의하였다.



1. 강동우 & 임현국. 알츠하이머병 환자의 뇌 영상 검사의 최신 지견과 임상 적용 방법. J Korean Neuropsychiatr Assoc. 2018;57(1):12-22.
2. 건강보험요양급여 비용 2020년 3월판, 건강보험심사평가원.
3. 구분대, 김신겸, 이준영, 박기형, 신준현, 김광기 등. 한국형 치매임상진료지침 소개. J Korean Med Assoc 2011;54(8): 861-875.
4. 보건복지부. 중앙치매센터. 2016년 전국치매역학조사. 2017.
5. 보건의료빅데이터개방시스템(<https://opendata.hira.or.kr>)
6. 식품의약품안전처 의료기기전자민원창구 홈페이지
7. 이동영 & 손보경. 새로운 알츠하이머병 임상진단기준 : NIA-AA 진단가이드라인을 중심으로. Journal of Korean geriatric psychiatry 2012;16:7-12.
8. 이윤경, 정영철, 유재연, 임정미, 정경희, 김세진 등. 치매 관련 통계 생산 및 관리 체계화 방안. 정책보고서 2018-44. 보건복지부, 한국보건사회연구원. 2018.
9. 정경희, 손창균, 이윤경, 선우덕, 이은진, 김찬우, 이태화. 치매질환자 등급판정 도구개발 연구. 국민건강보험공단. 2010.
10. 최성혜. 치매의 임상적 진단. Journal of Korean Diabetes 2012;13(3):133-139.
11. 통계청. 제7차 한국표준질병·사인분류. 2016.
12. 한설희. 알츠하이머병의 새로운 약물치료. J Korean Med Assoc 2009;52(11):1059-1068.
13. APA, 권준수 역. 정신질환의 진단 및 통계 편람 제5판(Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition, DSM-V). 학지사.
14. Aetna 홈페이지. Available from URL:http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0349.html
15. Agnello, L., Piccoli, T., Vidali, M., Cuffaro, L., Lo Sasso, B., Iacolino, G et al., Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers measured by chemiluminescent enzyme immunoassay for Alzheimer disease diagnosis. Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation 2020;80(4), 313-317.
16. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC. et al., Mild cognitive impairment(MCI) due to Alzheimers disease workgroup. Curr Med Chem Immun Endoc Metab Agents 2010;3:371-383.
17. Alcolea, D., Pegueroles, J., Munoz, L., Camacho, V., Lopez-Mora, D., Fernandez-Leon, A. et al. Agreement of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease on Lumipulse. Annals of Clinical & Translational Neurology 2019;6(9), 1815-1824.
18. American psychiatry association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American psychiatry association;1994.

19. Amerigroup. Genetic testing and biochemical markers for the diagnosis of Alzheimer's disease. 2020.4.15.
20. Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, et al. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1728-1733.
21. Arnáiz E, Jelic V, Almkvist O, et al. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport*. 2001;12(4):851-855.
22. Athena diagnostics 홈페이지. Available from URL: <https://www.athenadiagnostics.com/view-full-catalog/a/admark-reg;-phospho-tau-total-tau-ab42-csf-analysi>
23. Bayart, J. L., Hanseeuw, B., Ivanoiu, A., & van Pesch, V. Analytical and clinical performances of the automated Lumipulse cerebrospinal fluid Abeta 42 and T-Tau assays for Alzheimer's disease diagnosis. *Journal of Neurology* 2019; 266(9), 2304-2311.
24. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2(10):605-613.
25. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med*. 2018;284(6):643-663.
26. Blennow K, Wallin A, Agren H, Spenger C, Siegfried J, Vanmechelen E. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease?. *Mol Chem Neuropathol*. 1995;26(3):231-245.
27. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(1):98-106.
28. Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain research. Brain Res Rev* 2000;33(1):95-130.
29. Cavallin L, Løken K, Engedal K, Oksengård AR, Wahlund LO, Bronge L, Axelsson R. Overtime reliability of medial temporal lobe atrophy rating in a clinical setting. *Acta Radiol*. 2012;53(3):318-23.
30. Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease?. *Neurology*. 2003;60(8):1374-1377.
31. Curtis C, Gamez JE, Singh U, et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. *JAMA Neurol*. 2015;72(3):287-294.
32. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2005;46(10):1625-1632.
33. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130(Pt 10):2616-2635.
34. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:809-815.
35. Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *EMBO J*. 1989;8(2):393-399.
36. Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimers Dement*. 2018;14(11):1470-1481.
37. Hertze J, Minthon L, Zetterberg H, Vanmechelen E, Blennow K, Hansson O. Evaluation of CSF

- biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: a clinical follow-up study of 4.7 years. *J Alzheimers Dis.* 2010;21(4):1119-1128.
38. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, et al. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med.* 2000;41(11):1920-1928.
 39. Iqbal K, Alonso AD, Gondal JA, Gong CX, Haque N, Khatoon S, et al, Mechanism of neurofibrillary degeneration and pharmacologic therapeutic approach. *J Neural Transm Suppl.* 2000;59:213-222.
 40. Jack CR Jr, Wiste HJ, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain.* 2010;133(11):3336-3348.
 41. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology* 2000;46:219-227.
 42. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N et al., Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
 43. Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA, Fox N, Barkhof F, Wattjes MP. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol.* 2011 Dec;21(12):2618-25.
 44. Lee DY, Lee JH, Ju YS, Lee KU, Kim KW, Jhoo JH et al., The prevalence of dementia in older people in an urban population of Korea: the Seoul study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1233-1239.
 45. Lehmann M, Koedam EL, Barnes J, Bartlett JW, Ryan NS, Pijnenburg YA, Barkhof F, Wattjes MP, Scheltens P, Fox NC. Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically-confirmed Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2012 Mar;33(3):627.e1-627.e12.
 46. Mayeux R, Ottman R, Tang MX, Noboa-Bauza L, Marder K, Gurland B, Stern Y. Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly person and their first-degree relatives. *Ann Neurol* 1993;33:494-501.
 47. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(12):4245-4249.
 48. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
 49. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol.* 2001;50(3):358-365.
 50. Moncaster JA, Pineda R, Moir RD, Lu S, Burton MA, Ghosh JG et al., Alzheimer's disease amyloid-beta links lens and brain pathology in down syndrome. *Plos One* 2010;5(5):e10659.
 51. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med.* 2008;49(3):390-398.
 52. National institute for health and care excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline. 2018.
 53. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M et al., CSF and Blood Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Neurol.* 2016 Jun;15(7):673-684.
 54. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, Wiesje M, van der Flier Bart NM, et al.,

- Prevalence of amyloid pet positivity in dementia syndromes a meta-analysis. *JAMA* 2015;313(19):1939-50.
55. Ossenkoppele R, Tolboom N, Foster-Dingley JC, Adriaanse SF, Boellaard R, Yaqub M, Windhorst AD, Barkhof F, Lammertsma AA, Scheltens P, van der Flier WM, van Berckel BN. Longitudinal imaging of Alzheimer pathology using [11C]PIB, [18F]FDDNP and [18F]FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jun;39(6):990-1000.
 56. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV et al., Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
 57. Pike KE, Ellis KA, Villemagne VL, et al. Cognition and beta-amyloid in preclinical Alzheimer's disease: data from the AIBL study. *Neuropsychologia*. 2011;49(9):2384-2390.
 58. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTL. *Neurology*. 2011;77(23):2034-2042.
 59. Resnick SM, Sojkova J, Zhou Y, et al. Longitudinal cognitive decline is associated with fibrillar amyloid-beta measured by [11C]PiB. *Neurology*. 2010;74(10):807-815.
 60. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH et al., Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
 61. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement*. 2015;11(8):964-974.
 62. Siderowf A, Pontecorvo MJ, Shill HA, et al. PET imaging of amyloid with Florbetapir F 18 and PET imaging of dopamine degeneration with 18F-AV-133 (florbenazine) in patients with Alzheimer's disease and Lewy body disorders. *BMC Neurol*. 2014;14:79. Published 2014 Apr 9.
 63. The Alzheimer's association. First practice guidelines for clinical evaluation of Alzheimer's disease and other dementias for primary and specialty care. From the Alzheimer's association international conference 2018.
 64. Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology*. 2010;74(19):1531-1537.
 65. Winbald B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO et al., Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus. Report of the international working group on mild cognitive impairment. *J Intern Med* 2004;256:240-246.
 66. World Health Organization. ICD 10: International statistical classification of diseases and related health problems. 10th ed. Geneva: American Psychiatric Publishing; 1992.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 인산화타우단백 [정밀면역검사]의 안전성 및 유효성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2020년 제8차 의료기술재평가위원회

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

1.2 2021년 제7차 의료기술재평가위원회

1.2.1. 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2021년 6월 25일~2021년 7월 1일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2. 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 7월 9일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

인산화타우단백 [정밀면역검사], 총타우단백 [정밀면역검사], 아밀로이드베타 [정밀면역검사] 소위원회는 신경과 2인, 정신건강의학과 2인, 진단검사의학과 2인, 근거기반의학 1인, 총 7인의 전문의로 구성하였다. 소위원회 구성 및 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2020년 9월 28일
- 회의내용: 평가배경 소개 및 평가범위 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2020년 11월 9일
- 회의내용: 문헌선택결과 보고 및 자료 분석 방향 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2021년 2월 1일
- 회의내용: 결과 검토 및 결론(권고안) 논의

3. 국민참여단

사회가치평가에 참여한 국민참여단은 일반 국민 및 환자참여그룹으로 구성되었으며, 이 중 환자참여그룹은 한국 선천성 심장병 환우회, 한국건선협회, 한국백혈병환우회, 한국 1형당뇨병 환우회, 한국희귀난치성 질환연합회, 류마티스 환우회, 소비자과 함께, 소비자 시민모임, 한국소비자연맹이 포함되었다.

사회가치평가는 동 기술에 대한 소개 및 평가결과에 대한 내용을 간략하게 정리하여 만든 동영상을 활용하여 국민참여단을 대상으로 2021년 6월 7일~13일까지 SNS를 이용한 온라인 설문조사를 통해 의견을 수렴하였으며 총 96명 중 70명(72.9%)가 응답을 완료하였다.

온라인 설문조사에 사용한 설문지는 다음과 같다.

[1] 뇌척수액검사가 알츠하이머형 치매를 진단, 예측하는데 도움이 되는지 평가하는 연구

연구 제목: 알츠하이머형 치매 진단을 위한 뇌척수액 검사

평가 항목	전혀 그렇지 않다	그렇지 않은 편이다	보통이다	그런 편이다	매우 그렇다	평가 불가
1. 해당 질병이 환자와 가족에게 부담(책임이나 의무)이 큰가?	1	2	3	4	5	
2. 해당 의료기술의 부작용 및 효과가 사회적으로 논란이 있는가?	1	2	3	4	5	
3. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료 기술의 비용은 대상 질환 환자에게 수용가능한가?	1	2	3	4	5	9
4. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 안전성은 대상 질환 환자에게 수용가능한가?	1	2	3	4	5	
5. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 효과는 대상 질환 환자에게 수용가능한가?	1	2	3	4	5	
6. 해당 의료기술이 대체가능한 기술과 함께 선택지 중 하나로 포함되는 것이 적절하다고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
7. 해당 의료기술은 오용 혹은 남용의 소지가 있을 것이라고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
8. 해당 의료기술은 지역이나 의료기관의 유형 등에 상관없이 해당 질환 환자가 쉽게 받을 수 있을 것이라고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
9. 해당 의료기술은 급여 등 사회적 보장이 필요한 기술이라고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
10. 해당 질환은 희귀질환자, 장애인, 영유아, 75~80세 후기고령자와 같은 사회적 취약계층에서 발생위험이 높다고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
11. 대부분의 환자는 해당 의료기술로 치료 혹은 검사 받기를 원할 것이라고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
12. 의료기술재평가 사업은 해당 질병을 이해하고 적절한 의료기술을 선택하는데 도움을 준다고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
13. 동영상을 통해 제공된 정보가 질환(치매)과 관련 검사법을 이해하는데 도움을 준다고 생각하는가?	1	2	3	4	5	

14. 본 설문을 위한 전반적 과정 중 의견이나 건의사항이 있으면 자유롭게 기술해주세요.

그림 4.1 온라인 설문조사를 위한 설문지

4. 문헌검색현황

4.1 국외 데이터베이스

4.1.1. Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to October 01, 2020

〈검색일: 2020. 10. 6.〉

구분	No.	Searches	MEDLINE
P	1	exp Dementia/ or dementia.mp.	212,842
	2	exp Alzheimer Disease/ or alzheimer.mp.	105,856
	3	exp cognitive dysfunction/ or cognitive impairment*.mp.	73,718
P 종합	4	or/1-3	263,690
	5	(phospho* adj2 "181").mp.	167
	6	tau.mp.	46,318
Index test	7	5 or 6	46,379
	8	exp Cerebrospinal Fluid/ or cerebrospinal fluid.mp.	120,096
	9	csf.mp.	101,625
	10	((lumbar or spinal) and puncture).mp.	14,020
	11	or/8-10	182,843
	12	exp Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/ or elisa.mp.	253,626
	13	exp Immunoassay/ or immunoassay*.mp.	522,709
	14	(innotest or biosource or alzbio).mp.	168
	15	or/12-14	620,145
	16	7 and 11 and 15	771
P & I	17	4 and 16	623

4.1.2. Embase 1974 to 2020 October 02

〈검색일: 2020. 10. 6.〉

구분	No.	Searches	EMBASE
Patient	1	exp Dementia/ or dementia.mp.	392,700
	2	exp Alzheimer Disease/ or alzheimer.mp.	211,306
	3	exp cognitive dysfunction/ or cognitive impairment*.mp.	512,127
P 종합	4	or/1-3	533,776
	5	(phospho* adj2 "181").mp.	257
	6	tau.mp.	65,207
Index test	7	5 or 6	65,278
	8	exp Cerebrospinal Fluid/ or cerebrospinal fluid.mp.	195,405
	9	csf.mp.	154,921
	10	((lumbar or spinal) and puncture).mp.	31,811
	11	or/8-10	276,033
	12	exp Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/ or elisa.mp.	428,299
	13	exp Immunoassay/ or immunoassay*.mp.	596,667
	14	(innotest or biosource or alzbio).mp.	898
	15	or/12-14	647,796
	16	7 and 11 and 15623	1,856
P & I	17	4 and 16	1,613
회색문헌 제외	18	conference.pt.	4,645,912
P & I	19	17 not 18	910

4.1.3. CENTRAL

〈검색일: 2020. 10. 6.〉

#	Searches	Cochrane
1	MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	5,912
2	dementia	23,037
3	MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees	3,390
4	alzheimer	12,229
5	MeSH descriptor: [Cognitive Dysfunction] explode all trees	1,464
6	cognitive impairment*	14,065
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	35,563
8	phospho* near/2 181	21
9	tau	5,180
10	#8 or #9	5,180
11	MeSH descriptor: [Cerebrospinal Fluid] explode all trees	138
12	(cerebrospinal fluid) or csf	9,983
13	((lumbar or spinal) and puncture)	1,967
14	#11 or #12 or #13	11,389
15	MeSH descriptor: [Enzyme-Linked Immunosorbent Assay] explode all trees	2,450
16	elisa	8,340
17	MeSH descriptor: [Immunoassay] explode all trees	4,563
18	immunoassay*	3,531
19	innotest or biosource or alzbio	82
20	#15 or #16 or #17 or #18 or #19	14,796
21	#10 and #14 and #20	36
22	#7 and #21 [Trials]	30

4.2 국내 데이터베이스

〈검색일자: 2020. 9. 29.〉

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	tau AND (alzheimer or cognitive)	71	
	소계		71	
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	1	tau and alzheimer	121	
	2	타우 단백질	3	※ 국내발표논문
소계			124	
한국학술정보 (KISS)	1	tau and alzheimer	64	
	2	타우 단백질	20	
소계			84	
학술연구정보서비스 (RISS)	1	tau and alzheimer	188	
	2	타우 단백질	6	※ 국내학술논문
소계			194	
국가과학기술정보센터 (NDSL)	1	tau and alzheimer	116	
	2	타우 단백질	1	※ 국내논문
소계			117	

5. 비뚤림 위험 평가 및 자료추출 양식

5.1 비뚤림 위험 평가 양식

QUADAS-2

연번(Ref ID):	
1저자(출판연도):	
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비뚤림 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 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)	
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.	
비뚤림 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 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

영역 3: 참고표준 검사

비뚤림 위험

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

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

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

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

적용성에 대한 우려

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

영역 4: 연구진행과 시점

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

2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가? 예
 아니오
 불확실

3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가? 예
 아니오
 불확실

4 모든 환자가 분석에 포함되었는가? 예
 아니오
 불확실

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

5.2 자료추출 양식

진단검사평가

연번(Ref ID)											
1저자(출판연도)											
연구특성	- 연구수행국가*: - 연구설계: - 연구목적:										
- 연구대상자											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">(대상자 정의)</td> <td style="width: 15%;">총 대상자 수</td> <td style="width: 45%;">세부 정의(대상자 수)</td> <td style="width: 15%;">비고</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>※ 코호트 이름 등</td> </tr> </table>				(대상자 정의)	총 대상자 수	세부 정의(대상자 수)	비고				※ 코호트 이름 등
(대상자 정의)	총 대상자 수	세부 정의(대상자 수)	비고								
			※ 코호트 이름 등								
- 중재검사											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">검사방법</td> <td style="width: 40%;">기기명</td> <td style="width: 30%;">임계값</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>				검사방법	기기명	임계값					
검사방법	기기명	임계값									
연구방법	- 비교검사										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">검사방법</td> <td style="width: 40%;">기기명</td> <td style="width: 30%;">임계값</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>				검사방법	기기명	임계값					
검사방법	기기명	임계값									
- 참고표준											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">검사방법</td> <td style="width: 20%;">목표질환</td> <td style="width: 50%;">진단기준</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>				검사방법	목표질환	진단기준					
검사방법	목표질환	진단기준									
연구결과 -안전성	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">제1저자(출판연도)</td> <td style="width: 45%;">변수명 기재 (예, 유효선량)</td> <td style="width: 30%;">연구결과</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>			제1저자(출판연도)	변수명 기재 (예, 유효선량)	연구결과					
제1저자(출판연도)	변수명 기재 (예, 유효선량)	연구결과									

연번(Ref ID)

1저자(출판연도)

- 진단정확도

연구결과
-유효성

제1저자 (출판연도)	검사		연구대상자				2×2표				진단정확도 결과								
	검사명	임계값	환자군		대조군		TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	검사 정확도	AUC	ROC
			정의	N	정의	N	N	N	N	N	%	%	%	%	%	%	%		
1) 알츠하이머병 치매 및 건강대조군																			
2) 알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매																			
3) 알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환																			
4) 알츠하이머병 치매 및 혼합된 질환																			

- 질환예측 정확도

제1저자 (출판연도)	검사		연구대상자				2×2표				진단정확도 결과							질환 예측 정확도		
	검사명	임계값	환자군		대조군		TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	검사 정확도		AUC	ROC
			정의	N	정의	N	N	N	N	N	%	%	%	%	%	%				

- 의료결과에의 영향

제1저자(출판연도)	변수명 기재 (예, 유효선량)	연구결과

결론

비고

- Funding source 또는 COI:

- 참고사항 등:

* 제 1저자 기준

6. 최종선택문헌

※ 연구유형별, 출판연도 최신순

연번	1저자	출판연도	제목	서지정보
1	Agnello	2020	Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers measured by chemiluminescent enzyme immunoassay for Alzheimer disease diagnosis.	Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 2020. 80(4):313-317.
2	Dhiman	2020	Cerebrospinal fluid neurofilament light concentration predicts brain atrophy and cognition in Alzheimer's disease.	Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 2020. 12(1):e12005.
3	Diaz-Lucena	2020	A new tetra-plex fluorimetric assay for the quantification of cerebrospinal fluid beta-amyloid42, total-tau, phospho-tau and alpha-synuclein in the differential diagnosis of neurodegenerative dementia	J Neurol. 2020;267(9):2567-2581.
4	Hanes	2020	Evaluation of a novel immunoassay to detect p-Tau Thr127 in the CSF to distinguish Alzheimer disease from other dementias	Neurology. 2020;95(22):e3026-e3035
5	Janelidze	2020	Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease	Nat Commun. 2020;11(1):1683.
6	Jung	2020	Comparison of Diagnostic Performances between Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Amyloid PET in a Clinical Setting.	Journal of Alzheimer's Disease, 2020;74(2): 473-490.
7	Lim	2020	Comparison of Two Analytical Platforms in Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Classification of Alzheimer's Disease Spectrum with Amyloid PET Imaging.	Journal of Alzheimer's Disease, 2020;75(3): 949-958.
8	Oudart	2020	Incremental Value of CSF Biomarkers in Clinically Diagnosed AD and Non-AD Dementia.	Frontiers in Neurology, 2020;11(no pagination)(560).
9	Shim	2020	CSF total tau/alpha-synuclein ratio improved the diagnostic performance for Alzheimer's disease as an indicator of tau phosphorylation.	Alzheimer's Research and Therapy, 2020;12(1):(no pagination)(83).
10	Teuber-Hanselmann	2020	CSF and blood Kallikrein-8: a promising early biomarker for Alzheimer's disease.	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2020. 91(1):40-48.
11	Ye	2020	The discriminative capacity of CSF beta-amyloid 42 and Tau in neurodegenerative diseases in the Chinese population	J Neurol Sci. 2020;412:116756.
12	Bergau	2019	Reduction of glycolysis intermediate concentrations in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients.	Frontiers in Neuroscience, 2019; 13(no pagination)(871).
13	Blennow	2019	Predicting clinical decline and conversion to Alzheimer's disease or dementia using novel Elecsys Abeta(1-42), pTau and tTau CSF immunoassays	Sci Rep. 2019;9(1):19024.
14	Fossati	2019	Plasma tau complements CSF tau and P-tau in the diagnosis of Alzheimer's disease	Alzheimer's Dement (Amst). 2019;11:483-492.
15	Garcia-Ayllon	2019	Measurement of CSF alpha-synuclein improves early differential diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease.	Journal of Neurochemistry, 2019. 150(2):218-230.

연번	1저자	출판연도	제목	서지정보
16	Leitao	2019	Clinical validation of the Lumipulse G cerebrospinal fluid assays for routine diagnosis of Alzheimer's disease.	Alzheimer's Research and Therapy, 2019;11(1): (no pagination)(91).
17	Park	2019	Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Prodromal Alzheimer's Disease in Amnesic Mild Cognitive Impairment.	Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra, 2019;9(1):100-113.
18	Fortea	2018	Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study.	Lancet Neurology, 2018;17(10):860-869.
19	Paterson	2018	Cerebrospinal fluid in the differential diagnosis of Alzheimer's disease: Clinical utility of an extended panel of biomarkers in a specialist cognitive clinic.	Alzheimer's Research and Therapy, 2018;10(1):(no pagination)(32).
20	Shi	2018	Cerebrospinal fluid alpha-synuclein contributes to the differential diagnosis of Alzheimer's disease.	Alzheimer's & Dementia, 2018;14(8): 1052-1062.
21	Chiasserini	2017	Differential role of CSF fatty acid binding protein 3, alpha-synuclein, and Alzheimer's disease core biomarkers in Lewy body disorders and Alzheimer's dementia	Alzheimers Res Ther. 2017;9(1):52.
22	Fialova	2017	Neurofilaments and tau proteins in cerebrospinal fluid and serum in dementias and neuroinflammation	Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2017;161(3):286-295.
23	Frolich	2017	Incremental value of biomarker combinations to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia.	Alzheimer's Research and Therapy, 2017; 9(1) (no pagination)(84).
24	Goossens	2017	No added diagnostic value of non-phosphorylated tau fraction (p-tau_{rel}) in CSF as a biomarker for differential dementia diagnosis	Alzheimers Res Ther. 2017;9(1):49.
25	Lista	2017	Cerebrospinal Fluid Neurogranin as a Biomarker of Neurodegenerative Diseases: A Cross-Sectional Study	J Alzheimers Dis. 2017;59(4):1327-1334
26	Paraskevas	2017	Cerebrospinal Fluid Biomarkers as a Diagnostic Tool of the Underlying Pathology of Primary Progressive Aphasia	J Alzheimers Dis. 2017;55(4):1453-1461
27	Park	2017	Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer Disease in South Korea.	Alzheimer Disease & Associated Disorders, 2017;31(1):13-18.
28	Bousiges	2016	Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Biomarkers (Phospho-Tau181, total-Tau, Abeta42, and Abeta40) in Prodromal Stage of Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies	J Alzheimers Dis. 2016;51(4):1069-83.
29	Chiasserini	2016	Performance Evaluation of an Automated ELISA System for Alzheimer's Disease Detection in Clinical Routine.	Journal of Alzheimer's Disease, 2016;54(1): 55-67.
30	Karch	2016	Stratification by Genetic and Demographic Characteristics Improves Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Rapidly Progressive Dementia.	J Alzheimers Dis. 2016;54(4):1385-1393
31	Llorens	2016	Comparative analysis of cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of neurodegenerative dementia	Alzheimers Dement. 2016;12(5):577-89.

연번	1저자	출판연도	제목	서지정보
32	Mazzeo	2016	Combining Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Neuropsychological Assessment: A Simple and Cost-Effective Algorithm to Predict the Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Dementia.	Journal of Alzheimer's Disease, 2016;54(4): 1495-1508.
33	Wang	2016	Analysis of Cerebrospinal Fluid and [11C]PIB PET Biomarkers for Alzheimer's Disease with Updated Protocols.	Journal of Alzheimer's Disease, 2016;52(4): 1403-13.
34	Dorey	2015	Association of cerebrospinal fluid prion protein levels and the distinction between Alzheimer disease and Creutzfeldt-Jakob disease	JAMA Neurol. 2015;72(3):267-75.
35	Dumurgier	2015	Cerebrospinal fluid amyloid- β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study.	Alzheimers Res Ther. 2015;7(1):30.
36	Forlenza	2015	Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia.	Alzheimers Dement (Amst). 2015;1(4):455-63.
37	Jingami	2015	Idiopathic normal pressure hydrocephalus has a different cerebrospinal fluid biomarker profile from alzheimer's disease	J Alzheimers Dis. 2015;45(1):109-15.
38	Leuzy	2015	Concordance and diagnostic accuracy of [¹¹ C]PIB PET and cerebrospinal fluid biomarkers in a sample of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.	Journal of Alzheimer's Disease, 2015;45(4):1077-1088
39	Palmqvist	2015	Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease.	Neurology, 2015;85(14):1240-9.
40	Seeburger	2015	Cerebrospinal fluid biomarkers distinguish postmortem-confirmed Alzheimer's disease from other dementias and healthy controls in the OPTIMA cohort.	Journal of Alzheimer's Disease, 2015;44(2):525-539.
41	Struyfs	2015a	Cerebrospinal Fluid P-Tau181P: Biomarker for Improved Differential Dementia Diagnosis.	Frontiers in neurology [electronic resource]. 2015;6:138.
42	Struyfs	2015b	Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Amyloid-beta Isoforms for Early and Differential Dementia Diagnosis	J Alzheimers Dis. 2015;45(3):813-22.
43	Wagshal	2015	Divergent CSF tau alterations in two common tauopathies: Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(3):244-50.
44	Duits	2014	The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean?	Alzheimers Dement. 2014;10(6):713-723.e 2.
45	Faull	2014	Comparison of two methods for the analysis of CSF A β and tau in the diagnosis of Alzheimer's disease.	American Journal of Neurodegenerative Diseases, 2014;3(3): 143-151.
46	Lehmann	2014a	A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles.	Alzheimers Res Ther. 2014;6(3):38.
47	Lehmann	2014b	Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis	Alzheimers Dement. 2014;10(5 Suppl):S390-S394.e2.
48	Monge-Argiles	2014	Comparison of two analytical platforms for CSF biomarkers of Alzheimer's disease	Biomed Res Int. 2014;2014:765130.
49	Dumurgier	2013a	Intersite variability of CSF Alzheimer's disease biomarkers in clinical setting.	Alzheimer's and Dementia, 2013;9(4): 406-413.
50	Dumurgier	2013b	Exacerbated CSF abnormalities in younger patients with Alzheimer's disease.	Neurobiology of Disease, 2013;54: 486-91.

연번	1저자	출판연도	제목	서지정보
51	Jongbloed	2013	Discriminatory and predictive capabilities of enzyme-linked immunosorbent assay and multiplex platforms in a longitudinal Alzheimer's disease study.	Alzheimer's and Dementia, 2013;9(3): 276-283.
52	Le Bastard	2013	Comparison of two analytical platforms for the clinical qualification of Alzheimer's disease biomarkers in pathologically-confirmed dementia.	Journal of Alzheimer's Disease, 2013;33(1): 117-131.
53	Molinuevo	2013	The AD-CSF-index discriminates Alzheimer's disease patients from healthy controls: a validation study.	Journal of Alzheimer's Disease, 2013;36(1): 67-77.
54	Park (박선아)	2013	알츠하이머병 뇌척수액 생물표지자 대기관 연구를 위한 예비연구.	Dementia and Neurocognitive Disorders, 2013;12(1): 1-8.
55	Surace	2013	Latin American experience with Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers	J Am Geriatr Soc. 2013 Jul;61(7):1229-31.
56	Baldeiras	2012	CSF biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease in a routine clinical setting – The first Portuguese study.	Sinapse, 2012;12(2): 14-22.
57	Hall	2012	Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders.	Archives of Neurology, 2012;69(11):1445-52.
58	Irwin	2012	Comparison of cerebrospinal fluid levels of tau and Abeta 1-42 in Alzheimer disease and frontotemporal degeneration using 2 analytical platforms.	Archives of Neurology, 2012;69(8):1018-25.
59	Wang	2012	Comparison of xMAP and ELISA assays for detecting cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease.	Journal of Alzheimer's Disease, 2012;31(2): 439-45.
60	Johansson	2011	Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: diagnostic performance in a homogeneous mono-center population.	Journal of Alzheimer's Disease, 2011;24(3): 537-46.
61	Thaweepokso mboon	2011	Assessment of cerebrospinal fluid (CSF) beta-amyloid (1-42), phosphorylated tau (ptau-181) and total Tau protein in patients with Alzheimer's disease (AD) and other dementia at Siriraj Hospital, Thailand.	Journal of the Medical Association of Thailand, 2011;94(Suppl 1): S77-83.
62	Chiasserini	2010	CSF levels of heart fatty acid binding protein are altered during early phases of Alzheimer's disease.	Journal of Alzheimer's Disease, 2010;22(4): 1281-1288.
63	Mulder	2010	Amyloid-beta(1-42), total tau, and phosphorylated tau as cerebrospinal fluid biomarkers for the diagnosis of Alzheimer disease.	Clinical Chemistry, 2010;56(2):248-53.
64	Koopman	2009	Improved discrimination of autopsy-confirmed Alzheimer's disease (AD) from non-AD dementias using CSF P-tau(181P).	Neurochemistry International, 2009; 55(4):214-8.
65	Paraskevas	2009	CSF biomarker profile and diagnostic value in vascular dementia.	European Journal of Neurology, 2009; 16(2):205-211.
66	Shaw	2009	Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects.	Annals of Neurology, 2009;65(4):403-13.
67	Verbeek	2009	Cerebrospinal fluid amyloid beta(40) is decreased in cerebral amyloid angiopathy.	Annals of Neurology, 2009;66(2):245-9.

연번	1저자	출판연도	제목	서지정보
68	Welge	2009	Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease.	Journal of Neural Transmission, 2009; 116(2):203-212.
69	Herukka	2008	CSF Abeta42, tau and phosphorylated tau correlate with medial temporal lobe atrophy.	Journal of Alzheimer's Disease, 2008;14(1): 51-57.
70	Kapaki	2008	Diagnostic value of CSF biomarker profile in frontotemporal lobar degeneration.	Alzheimer Disease & Associated Disorders, 2008;22(1):47-53.
71	Lewczuk	2008	Multiplexed quantification of dementia biomarkers in the CSF of patients with early dementias and MCI: A multicenter study	Neurobiol Aging. 2008;29(6):812-8.
72	Ravaglia	2008	Cerebrospinal fluid levels of tau phosphorylated at threonine 181 in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia	Neurol Sci. 2008;29(6):417-23.
73	Kapaki	2007b	Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau181 and beta-amyloid1-42 in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a discrimination from Alzheimer's disease.	European Journal of Neurology, 2007;14(2): 168-73.
74	Reijn	2007	Diagnostic accuracy of ELISA and xMAP technology for analysis of amyloid beta(42) and tau proteins.	Clinical Chemistry, 2007;53(5):859-65.
75	Ibach	2006	Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid in Alzheimer patients, disease controls and an age-matched random sample.	Neurobiology of aging, 2006;27(9):1202-1211.
76	Parnetti	2006	Diagnosing prodromal Alzheimer's disease: role of CSF biochemical markers.	Mechanisms of Ageing & Development, 2006; 127(2):129-32.
77	Vanderstichele	2006	Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU181P assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies.	Clinical Chemistry & Laboratory Medicine, 2006;44(12):1472-80.
78	Herukka	2005	CSF Abeta42 and tau or phosphorylated tau and prediction of progressive mild cognitive impairment.	Neurology, 2005;64(7): 1294-1297.
79	Olsson	2005	Simultaneous measurement of beta-amyloid(1-42), total tau, and phosphorylated tau (Thr181) in cerebrospinal fluid by the xMAP technology.	Clinical Chemistry, 2005;51(2): 336-45.
80	Schoonenboom	2004	Amyloid beta(1-42) and phosphorylated tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease.	Neurology, 2004;62(9): 1580-4.

발행일 2021. 11. 30.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-826-6