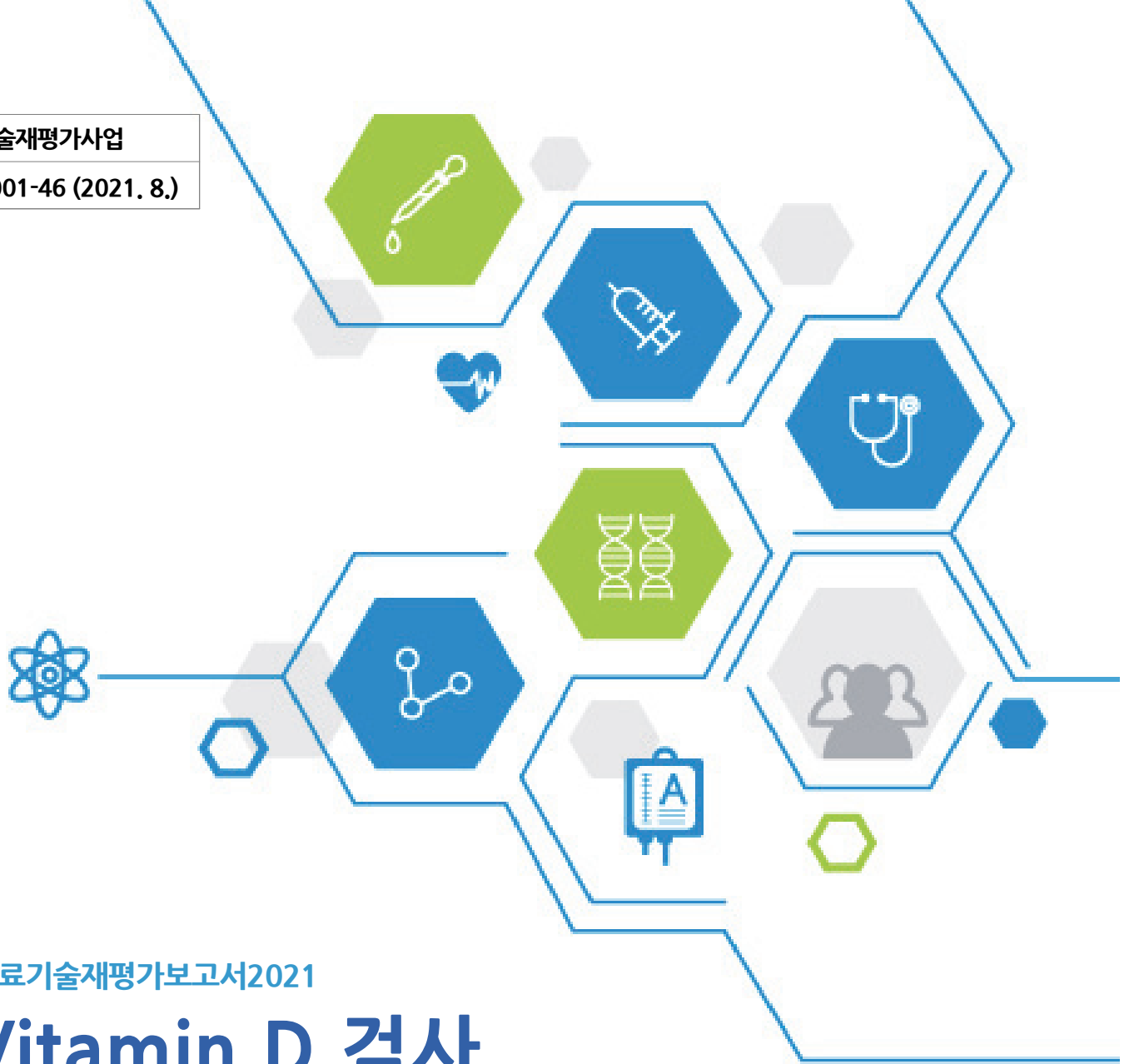


NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-46 (2021. 8.)



의료기술재평가보고서2021

# Vitamin D 검사

## 의료기술재평가사업 총괄

---

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

## 연구진

---

### 담당연구원

김진희 한국보건의료연구원 재평가개발팀연구원

### 부담당연구원

신상진 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구위원

## 주 의

---

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-20-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문) .....	i
<b>I. 서론 .....</b>	<b>1</b>
1. 평가배경 .....	1
1.1 평가대상 의료기술 개요 .....	2
1.2 관련 질환 .....	6
1.3 국내외 임상진료지침 .....	7
1.4 체계적 문헌고찰 연구 현황 .....	7
1.5 기존 의료기술평가 .....	8
1.6 국내 급여현황 .....	10
2. 평가목적 .....	14
<b>II. 평가 방법 .....</b>	<b>15</b>
1. 체계적 문헌고찰 .....	15
1.1 개요 .....	15
1.2 핵심질문 .....	15
1.3 문헌검색 .....	16
1.4 문헌선정 .....	17
1.5 비뚤림위험 평가 .....	18
1.6 자료추출 .....	18
1.7 자료합성 .....	18
<b>III. 체계적 문헌고찰 결과 .....</b>	<b>19</b>
1. 문헌선정 결과 .....	19
1.1 문헌선정 개요 .....	19
1.2 선택문헌 특성 .....	20
2. 비뚤림위험 평가 .....	27
3. 평가결과 .....	29
3.1 유효성 .....	29
<b>IV. 요약 및 결론 .....</b>	<b>50</b>
1. 평가결과 요약 .....	50
1.1 유효성 .....	50
2. 결론 .....	51
<b>V. 참고문헌 .....</b>	<b>53</b>

<b>VI. 부록</b>	<b>55</b>
1. 의료기술재평가위원회	55
1.1 2020년 제9차 의료기술재평가위원회	55
1.2 2021년 제3차 의료기술재평가위원회	55
1.3 2021년 제8차 의료기술재평가위원회	55
2. 소위원회	56
2.1 제1차 소위원회	56
2.2 제2차 소위원회	56
2.3 제3차 소위원회	56
2.4 제4차 소위원회	56
3. 문헌검색현황	57
3.1 국외 데이터베이스	57
3.2 국내데이터 베이스	60
4. 비독립위험 평가 및 자료추출 양식	61
4.1 비독립위험 평가	61
4.2 자료추출 양식	63
5. 최종선택문헌	64
6. 주요 결과 요약표	69

## 표 차례

표 1.1 Vitamin D 급여기준	10
표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2020.3월판)	11
표 1.3 Vitamin D 검사 관련 세부항목(보건복지부 고시 제2020-19호(2020.2.1.시행) 기준)	11
표 1.4 Vitamin 검사의 요양기관그룹별 국내 이용 현황(2018~2019년)	12
표 1.5 Vitamin D 검사 관련 국내 이용 현황(2015~2019년)	13
표 1.6 Vitamin D 검사 다빈도 상위 10순위 상병현황, 주상병 기준(2014)	14
표 1.7 국외 보험 및 행위 등재 현황	14
표 2.1 PICO-TS 세부 내용	16
표 2.2 국내 전자 데이터베이스	16
표 2.3 국외 전자 데이터베이스	17
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	17
표 2.5 QUADAS-2 평가항목	18
표 3.1 선택문헌의 검사대상 구분 정의	20
표 3.2 선택문헌의 정밀면역검사 검사원리	21
표 3.3 선택문헌의 참고표준검사(정밀분광-질량분석) 검사원리	22
표 3.4 선택문헌의 특성(총 56개 문헌)	23
표 3.5 정밀면역검사 진단정확도 결과	30
표 3.6 정밀면역검사 진단정확도 메타분석 결과	31
표 3.7 정밀면역검사 진단정확도 결과: 검사원리별	33
표 3.8 정밀면역검사의 진단정확도 결과: 검사원리(CLIA)의 검사대상별, 임계값별	34
표 3.9 정밀면역검사의 진단정확도 결과: 검사원리(RIA)의 임계값 별	35
표 3.10 정밀면역검사의 진단정확도 결과: 검사원리(EIA)의 임계값 별	35
표 3.11 상관계수(r) 결과	36
표 3.12 상관계수(r) 결과: 정밀면역검사 검사원리 별	37
표 3.13 상관계수(r) 결과: 정밀면역검사 검사원리(CLIA)의 대상자 별	38
표 3.14 상관계수(r) 결과: 검사원리(ECLIA)의 대상자별	39
표 3.15 상관계수(r) 결과: 검사원리(RIA)의 대상자별	39
표 3.16 상관계수(r) 결과: 검사원리(EIA, FIA)의 대상자별	40
표 3.17 Passing-Bablok 결과	40
표 3.18 Passing-Bablok 결과: 정밀면역검사 검사원리 별	41
표 3.19 Passing-Bablok 결과: 정밀면역검사 검사원리(CLIA)의 대상 별	41
표 3.20 Bland-Altman 결과	43
표 3.21 Bland-Altman 결과: 정밀면역검사 검사원리 별	43
표 3.22 Bland-Altman 결과: 정밀면역검사 검사원리(CLIA)의 대상자별	44
표 3.23 Bland-Altman 결과: 정밀면역검사 검사원리(ECLIA)의 대상자별	44
표 3.24 Bland-Altman 결과: 정밀면역검사 검사원리(RIA)의 대상자별	45
표 3.25 Bland-Altman 결과: 정밀면역검사 검사원리(EIA, FEIA, MFI)	45
표 3.26 Kappa value 결과	46
표 3.27 Kappa value 결과: 정밀면역검사 검사원리 별	47

표 3.28 Kappa value 결과: 정밀면역검사 검사원리(CLIA) .....	48
표 3.29 Kappa value 결과: 정밀면역검사 검사원리(ECLIA)의 대상자별, 임계값별 .....	49
표 4.1 진단정확도 평가 문헌(8개 문헌) .....	69
표 4.2 참고표준검사와의 상관성(상관계수, r) 결과(36개 문헌) .....	71
표 4.3 참고표준검사와의 상관성(Bland-Altman) 결과(27개 문헌) .....	78
표 4.4 참고표준검사와의 상관성(Passing-Bablok 회귀분석) 결과(6개 문헌) .....	82
표 4.5 참고표준검사와의 일치도(Kappa value) 결과(15개 문헌) .....	83

## 그림 차례

그림 1.1 Vitamin D2와 Vitamin D3의 구조 .....	3
그림 1.2 Vitamin D 대사과정 .....	3
그림 1.3 LeBlanc(2015)의 분석 프레임워크 .....	8
그림 1.4 Vitamin D 검사의 PICO (호주 보건부, 2014) .....	8
그림 1.5 Vitamin D 검사의 PICO CADTH (2015) .....	9
그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌 .....	19
그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프 .....	27
그림 3.3 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 요약 .....	28
그림 3.4 Vitamin D 정밀면역검사의 민감도, 특이도 경향 .....	29
그림 3.5 정밀면역검사의 통합민감도, 통합 특이도 .....	31
그림 3.6 정밀면역검사의 통합ROC(SROC) .....	32
그림 3.7 정밀면역검사의 HSROC .....	32
그림 3.8 Vitamin D 정밀면역검사의 참고표준검사와의 상관계수(r) 결과 경향 .....	36
그림 3.9 Vitamin D 정밀면역검사의 참고표준검사와의 상관계수(r) 범위별 빈도 .....	37
그림 3.10 Bland-Altman 결과 경향 .....	42
그림 3.11 Vitamin D 정밀면역검사의 참고표준검사와의 Kappa value 결과 경향 .....	46
그림 3.12 Vitamin D 정밀면역검사의 참고표준검사와의 Kappa value 범위별 빈도 .....	47

# 요약문 (국문)

## 평가 배경

Vitamin D 검사는 Vitamin D 결핍 진단과 상태 확인을 위해 혈액을 이용하여 Vitamin D를 정밀면역검사, 정밀분광-질량분석법 등으로 측정하는 기술이다. 동 기술은 현재 필수급여로 사용되고 있고, 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴되었다. Vitamin D 검사는 과학적 근거의 발전 속도가 빨라 임상적용에 대한 재정립이 필요한 검사항목으로 판단되어 의료기술재평가가 필요하다는 전문가 의견을 추가로 수렴하여 2020년 제9차 재평가위원회에서 재평가 대상으로 선정되었다.

본 평가의 목적은 참고표준검사인 정밀분광-질량분석 검사와의 비교를 통해 Vitamin D 정밀면역검사의 임상적 유효성에 대한 과학적 근거를 제공하고 이를 통해 의료기술의 적정사용 등 정책적 의사 결정을 지원하는 것이다.

## 평가 방법

동 기술의 임상적 유효성을 중심으로 평가하기 위해 체계적 문헌고찰 방법을 수행하였으며, 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “Vitamin D 검사 재평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 함)”의 논의를 거쳐 확정하였다.

체계적 문헌고찰을 위한 문헌검색은 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였다. 문헌선정 및 배제기준 및 자료추출, 비뮌위험 평가는 모두 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 자료분석은 양적합성이 가능한 경우 메타분석을 시행하였으며 그렇지 않은 경우 질적 검토를 통하여 결과를 제시하였다. 문헌의 비뮌위험은 QUADAS-2를 사용하여 평가하였으며, 최종 선택된 문헌을 대상으로 2명의 평가자가 독립적으로 평가를 실시하였으며, 의견이 불일치한 경우 평가자 간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 체계적 문헌고찰 결과를 토대로 도출된 소위원회의 결론을 고려하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

## 평가 결과

본 평가에는 총 56편의 문헌이 포함되었다



## 유효성

Vitamin D 정밀면역검사의 유효성은 진단정확도, 참고표준검사와의 상관성, 일치도를 기준으로 평가하였다.

Vitamin D 정밀면역검사의 진단정확도는 8편의 문헌에서 보고한 20개의 결과를 바탕으로 확인하였다. 보고된 모든 결과의 진단정확도 범위는 민감도 0.31~1, 특이도 0.18~1로 매우 넓은 범위에서 보고되었다. 전체 연구 대상자에서 임계값 20ng/ml 기준 25-OHD를 측정하여 Vitamin D 결핍 진단 시 정밀면역검사의 진단정확도를 메타분석한 결과 통합 민감도는 0.86 (95% CI 0.71, 0.94), 통합 특이도는 0.96 (95% CI 0.94, 0.98), 통합 AUC는 0.96 (95% CI 0.94, 0.98)이었다. 추가로 검사원리, 임계값, 검사대상을 구분하여 Vitamin D 정밀면역검사의 진단정확도를 확인한 결과 정밀면역검사원리 중 CLIA, EIA 방법을 이용하여 기타군(질환여부를 알 수 없는 혈청 샘플이나 코호트 참여자 등)에서 임계값 30ng/mL을 적용한 결과에서 민감도가 0.31 혹은 0.35으로 낮았으며, 특정군(신생아 산모 등)에서 ELISA를 이용한 검사결과 임계값 20ng/mL기준에서 특이도가 0.18로 매우 낮게 나타났다. Vitamin D 정밀면역검사의 진단정확도는 전체적으로 높았지만 검사원리, 검사대상, 임계값에 따라 일부 결과에서 차이를 있음을 확인하였다.

참고표준검사인 정밀분광-질량분석 검사와 정밀면역검사간의 상관성은 상관계수(r), Passing-Bablok 회귀분석, Bland-Altman 결과를 바탕으로 확인하였다. 상관계수 결과는 36편의 문헌(123개 결과)을 확인한 결과 0.60~0.99수준으로 확인 되었다. 이 중 상관계수 0.6이상의 비교적 높은 상관관계를 보고한 경우는 전체 결과 중 95.9%를 차지하였고, 일부 검사원리나 검사대상에 따라 낮은 상관계수를 보고한 경우도 있었다. Passing-Bablok 회귀분석 결과는 6편의 문헌(13개 결과)을 확인한 결과 상관성이 높다고 판단되는 경우(설명계수( $R^2$ )가 0.8 이상이면서 기울기와 절편의 95% 신뢰구간이 각각 1과 0을 포함)는 전체 결과 중 46.1%에 해당하였다. 이 경우에서도 검사원리 혹은 검사대상에 따라 결과의 차이가 있었다. 두 검사 간 차이 평균을 보고한 Bland-Altman결과는 28편의 문헌(74개 결과)에서 보고되었고, Vitamin D 정밀면역검사와 참고표준검사간 평균차이의 범위가 -10.6~27.7ng/ml이었다.

두 검사의 일치도는 Cohen Kappa 값을 바탕으로 확인하였다. 15편의 문헌(46개 결과)을 확인한 결과 0.16~0.93으로 매우 넓은 범위에서 보고되었다. Kappa 값이 0.6 이상으로 '상당히 일치하는 (Substantial)' 하는 수준에 해당하는 결과가 전체 60.9%에 해당했고, 이들 결과에서도 검사대상, 임계값에 따라 일치도의 상당한 차이를 확인할 수 있었다.

## 결론 및 제언

체계적 문헌고찰 결과, 25-OH Vitamin D 결핍을 진단하는 정밀면역검사의 진단정확도는 메타분석 결과 통합 민감도 0.86 (95% CI 0.71, 0.94), 통합 특이도 0.96 (95% CI 0.94, 0.98)이었다.

25-OH Vitamin D 상태를 확인하는 정밀면역검사와 참고표준검사와의 상관관계수(r)가 0.7 이상인 경우는 전체 결과의 95.9%이었고, 두 검사간의 일치도가 0.6 이상인 경우는 60.9%이었다. 하지만, Passing-Bablok 회귀분석 결과에서는 전체 결과 중 46.1%에서만 높은 상관성 결과를 보고하였고, Bland-Altman 결과에서는 25-OH Vitamin D 측정값이 정밀면역검사와 참고표준검사간 차이의 범위가 넓었다. 또한 모든 결과지표에서 정밀면역검사의 검사원리, 검사대상, 임계값에 따라 일부 연구 결과에서 진단정확도, 상관성, 일치도의 상당한 차이가 있었다.

이에, 소위원회에서는 체계적 문헌고찰 결과를 바탕으로 Vitamin D 결핍을 진단하고, 결핍상태를 파악하기 위해 25-OH Vitamin D를 측정하는 정밀면역검사는 임상적으로 유효한 검사로 평가하였다. 다만, 일부 검사 대상군과 임계값 기준에서 참고표준검사와 비교하여 정밀면역검사의 진단정확도, 상관성, 일치도에서 상당한 차이를 보여 임상적으로 필요시 Vitamin D 결핍 진단 및 상태 파악을 위해 참고표준검사 시행이 필요하다는 의견이었다.

2021년 제8차 의료기술재평가위원회(2021.08.13.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “Vitamin D 검사”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회에서는 Vitamin D 결핍을 진단하고 결핍상태를 확인하는데 정밀면역검사를 이용한 Vitamin D 검사는 유효한 검사로 권고함으로 심의하였다(권고등급: 권고함).

## 주요어

비타민 D 검사, 정밀면역검사, 진단정확도, 상관도, 일치도

Vitamin D test, Immunoassay, Diagnostic Accuracy, Correlation, Agreement

## 1. 평가배경

해당 주제는 한국보건의료연구원 내부 모니터링으로 발굴 되었으며, 이와 관련하여 Vitamin D 검사 항목은 과학적 근거의 발전 속도가 빨라 임상 적응에 대한 재정립이 필요한 검사항목으로 판단하여 의료기술재평가가 필요하다는 관련 임상 전문가의 추가 의견을 수렴하여 재평가 주제로 발굴되었다(전문가 자문회의, 2019.12.02.).

2020년 제9차 의료기술재평가위원회에서 평가계획서가 심의되었고, 평가범위를 ‘Vitamin D 검사 방법 간 비교가 아닌 Vitamin D 검사 자체에 대한 임상적 안전성 및 유효성을 재평가’하는 것으로 통과되었다(2020.9.11.).

동 안건의 제1차 및 제2차 소위원회에서 광범위한 일반인구집단을 대상으로 Vitamin D 검사의 임상적 유용성에 대한 재평가를 수행하는 것은 동 안건이 행위급여인 특성상 적절하지 않으며, 현재 해당검사의 급여 적응증인 11개 질환을 대상으로 Vitamin D 검사의 유효성을 평가하는 것 역시 재평가의 필요성이 낮다고 논의되었다. 따라서 소위원회에서는 현재 건강보험에서 Vitamin D 검사에 사용되는 정밀면역검사와 참고표준검사로 쓰이는 정밀분광-질량분석법 간의 비교를 통해 Vitamin D 정밀면역검사의 임상적 유용성을 재평가하는 것으로 평가범위 조정을 요청하였고, 2021년 3차 의료기술재평가위원회에서 평가 범위를 ‘정밀분광-질량분석법과의 비교를 통해 Vitamin D 정밀면역검사의 임상적 유용성 재평가’로 평가범위 조정하는 것으로 재심의하였다(2021.03.12.).

## 1.1 평가대상 의료기술 개요

### 1.1.1 Vitamin D와 대사산물

Vitamin D는 자외선에 의해 피부에서 생성되거나 음식을 통해서 섭취된다. 임상에서 사용되는 Vitamin D는 활성형(Calcitriol, Alfacalcidol)과 비활성형(Ergocalciferol(Vitamin D2), Cholecalciferol(Vitamin D3))이 있다(그림 1.1). Vitamin D3는 피부에서 햇빛으로부터 형성이 되지만, Vitamin D2는 몸 안에서 생성될 수 없고 식품이나 영양제로 섭취된다. Vitamin D는 피부나 소화관으로부터 혈액으로 처음 들어올 때에는 생물학적으로 불활성이다. 두 개의 수산기(-OH)를 도입하는 두 번의 연차적 생화학적 변화에 의해 활성화 된다. 첫 번째 반응은 간에서 25-OH-D로 되고 두 번째는 신장의 근위세뇨관에서 1,25(OH)2D로 된다. 신장에서의 1,25(OH)2D의 생성은 칼슘과 인의 섭취, PTH(Parathyroid Hormone) 및 혈중 1,25(OH)2D 자체에 의하여 조절되고 소장에서 칼슘 흡수를 증가시키는 기능을 한다(그림 1.2)(진단검사의학, 2014).

혈중에서 측정되는 Vitamin D는 25-hydroxyvitamin D(25(OH)D)와 1,25-dihydroxyvitamin D(1,25(OH)(2)D)의 두 가지 형태이다. 25(OH)D는 혈중에서 발견되는 주된 형태의 호르몬이고, 활성 호르몬인 1,25(OH)(2)D가 되기 위한 비활성 전구체이다. 25(OH)D는 반감기가 길고 농도가 높기 때문에, Vitamin D 상태를 평가하고 감시하기 위해서 25(OH)D를 주로 측정하게 된다. 25(OH)D에 대한 많은 검사들이 D2와 D3를 감별하지 못하고 총 25(OH)D를 보고하고, 이는 Vitamin D 상태를 평가하는데 이용된다(대한진단검사의학회 홈페이지, Vitamin D 검사). 상대적으로 1,25(OH)2D가 Vitamin D의 생물학적 활성화 형태이나 반감기가 4-6시간 정도로 짧고 혈중에 25(OH)D보다 훨씬 적게 존재하여 정확히 혈중 Vitamin D의 상태를 알기는 어렵고 추출, 크로마토그래피(Chromatography), 방사수용체분석법(Radioreceptor assay, RRA) 또는 방사면역측정법(Radioimmunoassay, RIA) 방법으로 측정할 수 있다. 혈중 25(OH)D는 Vitamin D의 상태를 알 수 있는 가장 좋은 지표이며, 25(OH)D는 25(OH)D2와 25(OH)D3의 두 가지 형태가 있으나 주로 25(OH)D3형태로 존재한다.

1970년대 초 경쟁성 단백질 결합법(competitive protein binding)으로 25(OH)D를 측정할 수 있게 되었고, 1970년대 후반 고성능 액체크로마토그래피(High Performance Liquid Chromatography, HPLC)방법으로 검사가 가능해졌다. 1985년 Diasorin에서 25(OH)D2와 25(OH)D3를 같이 측정할 수 있는 RIA 방법이 개발되었고, 2004년에는 액체 크로마토그래피-질량분석법(Liquid Chromatography with tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)으로 측정이 가능해져, LC-MS/MS는 Vitamin D 측정의 표준방법으로 간주되고 있다. 그 후, 다양한 효소면역측정법(Enzyme Immunoassay, EIA), 화학발광면역측정법(Chemiluminescent Immunoassay, CLIA), 전기화학발광법(Electrochemiluminescence, ECL) 방법이 개발되어 Vitamin D3만이 아닌, Vitamin D2와 Vitamin D3를 포함한 총 Vitamin D를 측정할 수 있게 되었다. 참고치는 25(OH)D는 10-50ng/mL, 1,25(OH)2D는 15-60pg/mL이다(진단검사의학, 2014).

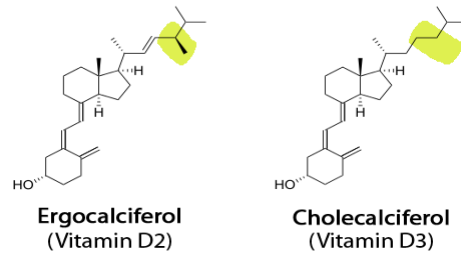


그림 1.1 Vitamin D2와 Vitamin D3의 구조

(출처: <https://clincalc.com/blog/2015/07/vitamin-d2-ergocalciferol-vs-d3-cholecalciferol/>)

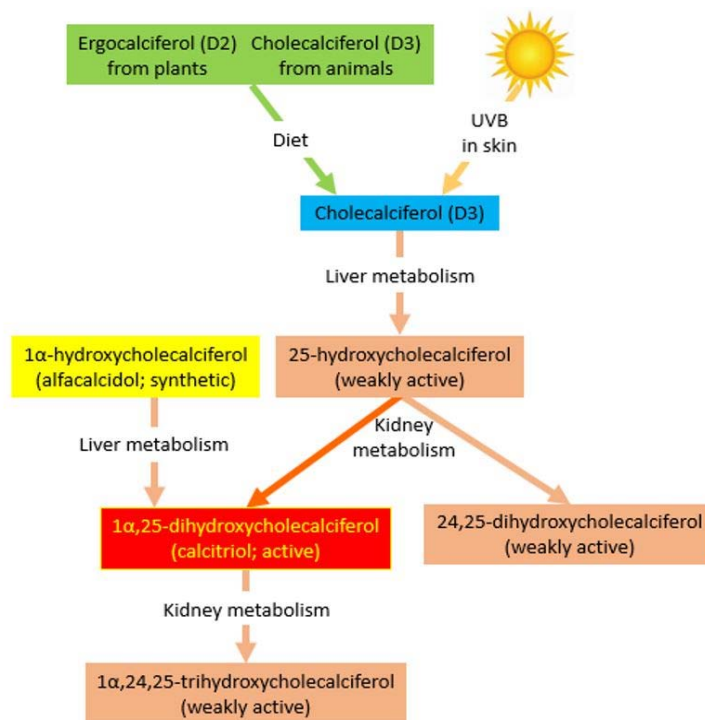


그림 1.2 Vitamin D 대사과정

(출처: <https://www.cebm.net/covid-19/vitamin-d-a-rapid-review-of-the-evidence-for-treatment-or-prevention-in-covid-19/>)

### 1.1.2 Vitamin D 검사

Vitamin D의 혈중 농도는 활성화 형태인 25-(OH)D를 측정하는데, 이 형태가 Vitamin D의 주요한 체내 순환형태이고 약 2주 정도의 비교적 긴 반감기를 가지고 있어, 피부에서 생성되거나 음식이나 보충제로부터 얻어지는 Vitamin D의 양을 반영하고, 단회적 변화에 흔들리지 않는 전반적인 Vitamin D의 상태를 잘 반영하기 때문이다. 또한 Vitamin D의 활성화형인 1,25-(OH)<sub>2</sub>D의 측정은 Vitamin D 의존 구루병의 유형을 구분하거나, 진균 감염, 육아종 형성 질환들, 호지킨 림프종 등과 같은 특수한 경우의 진단에 이용되고 있다(GC Labs, 2017).

대표적인 검사원리로는 방사면역측정법(RIA), 경쟁성 단백질 결합 분석법(competitive protein

binding assay, CPBA), 효소면역분석법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 액체크로마토그래피-질량분석법(LC-MS/MS) 등이 있다(문연실, 2012).

Vitamin D 측정을 위한 검사방법으로는 LC-MS/MS를 이용한 방법이 참고표준검사법으로 추천되고 있는데(진단검사의학, 2014), 이는 다른 검사방법에 비해 단백질 제거가 잘 되고 교차반응이 적어 비교적 정확한 측정이 가능하고, 여러 검사실 간의 측정치의 차이가 허용범위 이내로 편차가 적어 비교 및 해석이 용이한 방법이기 때문이다.

### 1.1.3 Vitamin D 검사의 종류

#### 1.1.3.1. 면역측정법(immunoassay)

면역측정법은 항원-항체 반응을 이용하여 원하는 물질(analyte)의 존재여부와 농도를 측정하는 검사법으로 수많은 기법과 형식이 사용되고 있다. 면역측정법은 다양하게 분류할 수 있는데 분리(또는 세척)단계가 필요하면 불균일 면역측정법(heterogeneous immunoassay), 필요 없으면 균일 면역측정법(homogeneous immunoassay)로 분류한다. 항체(또는 항원)가 코팅된 고체를 기반으로 하여 항원-항체 반응이 일어나면 solid-phase immunoassay, 액체 상태에서 항원-항체 반응이 일어나면 liquid-phase immunoassay로 분류하기도 한다. 또한 표지된 항체(또는 항원)이 측정하려는 환자의 항원(또는 항체)과 서로 경쟁하면서 결합하는 반응이면 경쟁 면역측정법(competitive immunoassay), 측정하려는 물질이 일차 항체(또는 항원)에 먼저 결합하고 난 뒤에 표지된 이차 항체가 결합하는(2-site 또는 샌드위치 기법으로도 불림) 비경쟁 면역측정법(noncompetitive immunoassay)으로 분류할 수도 있다(진단검사의학, 2014).

#### ① 화학발광 면역측정법(Chemiluminescent immunoassay, CIA)

화학발광물질을 표지자로 이용하여 항원 및 항체를 측정하는 방법으로 생성된 빛을 검출기(photomultiplier tube, luminometer)로 감지하여 여기된(excitation, 들뜬상태) 물질의 양을 측정한다. 화학발광물질의 종류로는 luminol, isoluminol, acridinium ester 등이 있다. 생물 검체에서 화학발광 백그라운드 신호는 극도로 낮으므로 CIA의 검출 민감도는 면역측정법 중 가장 높다(10<sup>-18</sup>~10<sup>-21</sup>mole 수준). 또한 자동화가 용이하고 검사속도와 재현성도 매우 우수하여 현재 병원 자동면역검사장비의 주류를 차지하고 있다. 임상적으로는 각종 미생물 항원 및 항체, 단백질, 심장표지자, 종양표지자, 호르몬, 비타민, 단백질 등 가장 많은 면역검사에서 사용되고 있다(진단검사의학, 2014).

#### ② 효소 면역측정법(Enzyme immunoassay, EIA)

효소를 표지자로 이용하여 항원-항체 반응 유무와 정도를 측정하는 방법이다. 일반적으로 항체(또는 항원)에 결합되어 있는 효소가 기질과 반응하여 만들어진 산물의 발색량을 분광광도계로 측정하고 이 측정량이 환자의 항원이나 항체의 양과 비례(noncompetitive assay) 또는 반비례(competitive assay)한다는 점을 이용한 것이다. 효소 면역측정법에 흔히 사용되는 효소에는 알칼리인산분해효소



(alkaline phosphatase), HRP(horseradish peroxidase),  $\beta$ -갈락토오스 가수분해효소( $\beta$ -galactosidase), G6PD(glucose-6-phosphate dehydrogenase)등이 있다. 시기적으로 방사 면역측정법(RIA)보다 늦게 개발되었지만 편리함 때문에 RIA를 계속 대체하여 왔다. 효소면역측정법은 미생물 항원 또는 항체, 자가면역항체, 싸이토카인(cytokine), 호르몬, 단백질, 약물 농도 등 다양한 분야의 검사에 이용될 수 있다.

효소 면역측정법의 예로는 동질 면역측정법(homogeneous EIA)인 EMIT(enzyme multiplied immunoassay technique)와 이질 면역측정법(heterogenous EIA)인 ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)가 대표적이다. ELISA의 경우 항원-항체 반응이 일어나는데 어느 한쪽이 고정되어 있으므로 반응시간이 길고 또한 항체 결합 혹은 효소표지자 결합 후 세척 과정이 필요하므로 검사에 많은 시간이 소요되는 단점이 있으며, 일반적으로 RIA나 CIA보다는 분석 민감도와 재현성이 많이 부족하기 때문에 연구용 검사에 주로 사용되는 편이다(진단검사의학, 2014).

### ③ 방사 면역측정법(Radioimmunoassay, RIA)

$I^{125}$ 와 같은 방사성 동위원소를 표지자로 이용하여 항원이나 항체를 측정하는 방법으로 효소 면역측정법보다 검출 민감도가 높고 재현성이 뛰어나 과거에 많이 사용되었다. 하지만 방사능의 위험성과 취급 난이도로 인하여 대부분 EIA나 CIA등으로 대체되었으며 일부 호르몬, 종양표지자, 약물농도 측정에 이용된다(진단검사의학, 2014).

#### 1.1.3.2. 질량분석법(Mass spectrometry)

질량분석법은 전하를 띤 물질이 전기장 하에서 움직일 때 운동의 크기는 물질의 질량 대 전하비(mass-to-charge ratio,  $m/z$ )에 따라 결정되게 된다. 대부분의 이온들은 일정한 전하량을 갖고 있기 때문에  $m/z$ 값은 각 이온의 질량을 반영한다. 즉, 물질이 움직인 거리나 비행시간(time of flight)을 알면 질량을 구할 수 있다. 질량분석기는 특정화합물을 주입구에 넣고 조각화(fragmentation)단계 및 이온화(ionization)단계를 거치고 전기장을 걸어주면 관내에서 이동하게 되고 이동하고 있는 각 이온 조각들을 검출기에서 질량별로 분류하게 된다. 질량분석기는 기체 또는 액체크로마토그래피와 다양하게 연결 가능하며, 크로마토그래피의 정교한 특이도와 질량분석기의 낮은 검출한계( $ng$  혹은  $pg$  수준)의 장점을 모두 가질 수 있다. 이러한 검사방법은 임상검사실에서 유기분석물질을 확인 및 정량분석 하는데 매우 유용하다(진단검사의학, 2014).

액체크로마토그래피-질량분석기(LC-MS)는 저분자량의 극성, 비극성 분석물질 뿐 아니라 단백질과 같은 고분자량 물질을 분석할 수 있다. 면역억제약물, 생체아민(biogenic amines), 25(OH)-Vitamin D, 항레트로바이러스 약물, 정신작용 약물(psychoactive drug), 메틸말론산(methylmalonic acid), 갑상선 호르몬, 스테로이드, 아미노산 측정에 많이 사용되며 유전질환과 선천성 대사 이상 선별과 확진에도 사용된다.

## 1.2. 관련 질환

### 1.2.1 Vitamin D 결핍

성인에서 Vitamin D 결핍은 과거에는 흡수와 피부기능 노화가 진행된 노인에게 생긴다고 생각되었으나, 최근 연구에서는 정상 성인에게도 흔하게 나타나며, 북미지역의 65세 이상의 약 50%와 전 세계의 66%가 뼈의 밀도와 치아를 건강하게 유지하지 못할 정도로 Vitamin D가 부족하다(김대현, 2010). Vitamin D 결핍의 가장 흔한 원인은 식단에 Vitamin D가 부족하거나 햇빛 노출 부족이지만, 특정 장애가 원인이 될 수도 있다. Vitamin D 결핍은 영아에서 구루병을 일으키고 전체 두개골이 연해질 수 있고, 1~4세 소아의 경우 뼈 성장에 이상이 발생해 척추가 이상하게 휘고 오다리가 될 수 있다. 성인의 경우에는 뼈, 특히 척추나 골반 및 다리 뼈가 약해져 영향을 받는 부위를 만지면 아프고 골절이 발생할 수 있다. 고령자의 경우 쉽게 골절이 발생할 수 있다(MSD 홈페이지, '비타민D결핍' 인용).

### 1.2.2 위장질환 및 흡수장애 질환

염증성 장질환은 만성적으로 위장관에 염증과 궤양을 유발하는 면역 매개 질환으로, 대표적으로는 궤양성 대장염과 크론병이 있다. 염증성 장질환 환자들에서 Vitamin D 수치가 낮게 나타나는 이유로는 일반인보다 야외 활동이 적고 식단이 제한되어 있으며 만성적인 장의 염증으로 인한 흡수장애 때문일 것으로 추정된다. Vitamin D결핍은 염증성 장질환의 질병 활성도, 질환의 재발, 관련 입원 및 수술, 환자의 삶의 질 등에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 크론병 환자 코호트 연구에 따르면 적정 수치의 Vitamin D를 가진 환자들에 비해 Vitamin D결핍( $<20\text{ng/mL}$ )이 있는 환자는 염증성 장질환 관련 수술(OR 1.76, 95% CI 1.24-2.51) 및 염증성 장질환 관련 입원이 증가하였다(OR 2.07, 95% CI 1.59-2.68)(김기배, 2020).

### 1.2.3 구루병

구루병은 보통 심각하고 장기적인 Vitamin D 결핍으로 나타나며, 드물게는 유전적 문제로 발병하기도 한다. Vitamin D는 어린이들 체내에서 음식으로부터 칼슘과 인을 흡수할 수 있도록 해주는데, Vitamin D가 부족할 경우 뼈에서 칼슘과 인의 적정 수치를 유지하기 어려워 구루병이 유발될 수 있다. 식단에 Vitamin D나 칼슘을 첨가하는 것으로 일반적으로 구루병을 교정할 수 있으며, 다른 의학적 문제가 있다면 약물이나 추가적인 치료가 필요하기도 하며, 구루병으로 인한 일부 골격의 변형은 교정 수술이 필요하기도 하다. 주된 증상으로는 성장지연, 운동능력 지연, 척추, 골반, 다리의 통증, 근육 약화 등이 나타나며, 어린이들에게 나타날 경우 뼈 끝(성장판)에서 조직이 자라는 부위를 부드럽게 하기 때문에 오다리(Bowed legs) 나 안짱다리(Knock knees), 손목과 발목이 두꺼워지거나 등의 증상이 나타날 수 있다. 치료법으로는 하루에 10-15분 이상 햇빛을 쬐고, 연어나 참치, 달걀 같이 Vitamin D가 많이 들어있는 식품을 섭취하고, Vitamin D 영양제를 섭취하는 것을 권하고 있다(Mayo Clinic 홈페이지, 'Rickets' 인용).



### 1.2.4 골다공증

Vitamin D 결핍은 이차성 골다공증의 흔한 원인으로 칼슘과 Vitamin D가 부족하면 혈청 칼슘농도를 일정하게 유지하기 위해 부갑상선호르몬 농도가 증가한다. 이차성 부갑상선기능항진증이 발생하면 골재형성이 증가하고, 이에 따라 골소실과 골절위험이 증가하게 된다. 2015년 보건복지부와 한국영양학회에서 제시한 Vitamin D의 충분섭취량은 19~64세에서 1일 400 IU (10  $\mu$ g)이다. 65세 이상 남녀에서 충분섭취량은 600 IU이다. Vitamin D 결핍이 의심되면 혈청 25(OH)D 측정을 권하며 골다공증 예방을 위해서는 20 ng/mL 이상, 골다공증 치료와 골절 예방을 위해서는 30 ng/mL 이상을 유지하는 것이 좋다(대한골대사학회, 2018).

### 1.2.5 칼슘대사이상(고칼슘혈증, 저칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 저인산혈증)

저칼슘혈증은 칼슘의 농도가 정상 이하(8.5 mg/dL 이하)로 감소된 상태를 말하며, 신경계와 근육계, 심장 등에 영향을 미친다. 체내 칼슘의 흡수, 배설, 균형은 섭취된 음식물 내에 있는 칼슘의 양과 소장 점막, 신장 기능, 뼈의 형성, 부갑상선 호르몬, Vitamin D, 칼시토닌 혈중 농도에 따라 조절된다. 이 중 부갑상선 호르몬과 Vitamin D에 의해 조절되는데, Vitamin D는 섭취한 칼슘의 장관 흡수를 촉진하고, 부갑상선호르몬의 뼈에 대한 작용을 도와준다. 따라서 부갑상선호르몬이나 Vitamin D가 부족하면 저칼슘혈증이 발생하게 된다. 세포 외 내 칼슘 손실량이 장이나 뼈를 통해 대체되는 양보다 클 때 발생하는데 주된 증상으로 감각이상, 근육 경련, 후두 경련, 경련 발작 등 신경 및 근육 흥분성에 의한 증상이 나타나게 된다. 증상이 없는 저칼슘혈증은 칼슘 보충제를 식사 30분 전 우유와 함께 복용하여 교정하고, 부갑상선 기능 저하증, 만성 신부전 및 Vitamin D 대사의 유전적 이상에 의한 만성 저칼슘혈증은 주로 칼슘과 Vitamin D를 투여하여 치료한다(서울아산병원 질환백과, '저칼슘혈증' 인용).

## 1.3. 국내외 임상진료지침

NICE(2014)의 가이드라인에 따르면 Vitamin D 검사는 결핍증상이 있거나, 임상적인 사유가 있는 경우(낙상한 적이 있거나 골연화증 환자 등), 고위험군들(햇빛을 많이 받지 못하는 사람 등)에서만 수행되어야 하고, 검사의 비용-효과성에 대한 부분은 추가적인 연구가 필요하다고 보고하였다.

## 1.4. 체계적 문헌고찰 연구 현황

Altieri 등(2020)의 연구에 의하면 LC-MS/MS가 Vitamin D 검사의 참고표준검사이며, 다수의 문헌에서 자동화된 플랫폼과 RIA, HPLC, LC-MS/MS간 비교한 결과 문헌들이 보고되고 있지만 일치된 결과가 적었다고 보고하였다.

LeBlanc 등(2015)에서는 USPSTF(United States Preventive Services Task Force)의 Vitamin D 결핍에 대한 선별검사(screening)에 대한 체계적 문헌고찰 결과에 따르면 Vitamin D 결핍 검사를 통해 건강결과가 개선된다는 핵심질문과 환자 하위군 사이에 선별효과에 차이가 있는가에 대한 핵심질문에는

최종 선택된 문헌이 없었다. 또한 Vitamin D를 이용한 Vitamin D 결핍 치료가 건강결과를 향상시키는지, 환자군 사이에 효능의 차이가 있는지에 대한 질문에 17개의 문헌, 부작용이 무엇인가에 대한 질문에는 24개의 문헌이 선택되었다. 체계적 문헌고찰 결과 무증상자에 대한 Vitamin D 결핍 치료는 입원한 노인들의 사망위험과 낙상은 감소시킬 수 있고, 골절은 아닐 수 있다고 보고하였고, 또한 Vitamin D 치료는 심각한 이상반응에 대한 위험을 통계적으로 유의하게 증가시키지 못했다고 보고하였다.

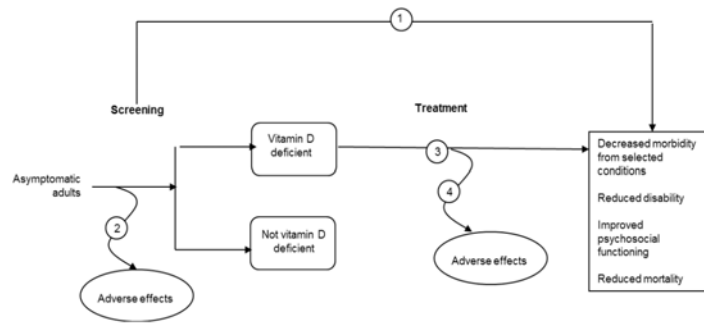


그림 1.3 LeBlanc(2015)의 분석 프레임워크

호주 보건부(AGDH, 2014)에서 발표한 Vitamin D 검사에 대한 보고서에 따르면, Vitamin D 검사나 선별검사가 건강결과, 환자 행동 또는 임상적 결정에 미치는 영향에 대한 직접적인 근거를 찾을 수 없었고, 검사와 관련된 위해에 대한 직접적인 근거도 없었다고 보고하였다. 검사나 선별검사는 Vitamin D가 낮은 환자에게 추천 할 만한 효과적인 치료방법이 없다면 건강결과를 향상시키지 못할 것이라는 의견이 있었다. Vitamin D 검사의 효과성을 직접적으로 평가한 문헌이 부족하여, 검사 유형별로 차등효과와 안전성을 평가할 수 없었다고 보고하였다.

Table 2.2: PICO criteria for the vitamin D testing items under review

Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Patients at risk of vitamin D deficiency, including (but not limited to): (1) Postmenopausal women and elderly men with bone disease (e.g. osteoporosis, osteomalacia) (2) Patients with chronic disease (cancer, CVD, kidney disease, diabetes) (3) Patients with multiple sclerosis (4) General population (includes pregnant women, overweight or obese individuals, dark-skinned people etc) (5) Children with rickets	Serum vitamin D testing	No testing	<b>Effectiveness</b> • Physical health outcomes (e.g. improved physical performance or bone health, reduction in falls or fractures, osteomalacia, reduction in all-cause mortality, CVD, diabetes, multiple sclerosis, depression). <b>Safety</b> • Complications associated with vitamin D testing (e.g. infection, needle injuries)

그림 1.4 Vitamin D 검사의 PICO (호주 보건부, 2014)

### 1.5. 기존 의료기술평가

CADTH (2015)에 따르면, 영국 NICE (2014)와 캐나다 OHTAC (2010)에서는 골다공증 환자와 같은 Vitamin D 결핍 위험군을 대상으로 검사를 권장하고 있으며, Wei 등(2014)의 비무작위 실험연구 결과

Vitamin D 검사는 환자의 상태를 개선하지 않을 수 있고, 일부는 악화될 수도 있다는 보고가 있었다(CADTH, 2015). 캐나다 British Columbia 주 진료지침 등 다수의 임상진료지침에서 Vitamin D 검사의 유용성을 비용절감이나 임상적 개선정도로 활용하고 있다(BCMA, 2013; RACOGP, 2012). 향후 연구에서는 Vitamin D 검사에 대한 임상적 유용성 확인이 필요하지만 우선적으로 Vitamin D 결핍 분류 표준화가 필요하다고 보고하였다(CADTH, 2015).

Table 1: Selection Criteria	
Population	Adults (healthy or with any disease)
Intervention	Vitamin D testing
Comparator	None No testing with no vitamin D supplementation Supplementation with vitamin D without test results to support
Outcomes	Q1: Clinical effectiveness Q2: Cost-effectiveness Q3: Guidelines
Study Designs	Health technology assessment reports, systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials, non-randomized studies, economic evaluations, evidence-based guidelines

그림 1.5 Vitamin D 검사의 PICO CADTH (2015)

캐나다 OHTAC (2010)에서 발간한 일반인들을 대상으로 한 Vitamin D 검사에 대한 고찰에서는 Vitamin D 검사는 골다공증 환자를 제외한 보통의 위험집단과 신장질환자의 골 건강을 향상시키는 효과가 있는 것으로 보고하였고, 건강인 대상으로 정기적인 검사를 시행하는 것은 권장하지 않았다(Cranney, 2007). 또한 Vitamin D와 압, 심혈관질환 등의 사망원인과 같은 골 건강 이외 건강상태와의 연관성에 관한 근거는 없는 것으로 보고되었다. 만성 신장질환자에서는 칼시트리올(calcitriol)이나 Vitamin D 치료로 골절 감소나 생존과 같은 개선된 지표를 보여주는 근거는 부족한 수준으로(KDIGO CKD-MBD work group, 2009), 해당 환자에게 25(OH)D 검사 수행에 대한 근거는 불충분하다고 보고했다.

## 1.6. 국내 급여현황

### 1.6.1 관련 최근 고시

현재 건강보험 상에서 Vitamin D 검사는 등재급여로 적용되고 있다. 급여대상(적응증)이 비타민D 흡수장애를 유발하는 위장질환 및 흡수장애 질환, 악성종양, 구루병 등 11가지로 매우 다양하고, 선별검사로써는 정밀분광-질량분석을 사용하지 못한다는 내용 등이 포함되어 있다.

표 1.1 Vitamin D 급여기준

기준
위 급여대상과 급여횟수에 대한 사항은 누490나 비타민-[정밀면역검사]-D2,D3,총비타민D, 누490다 비타민-[정밀분광-질량분석]-D2,D3의 검사에 해당함
<b>급여대상(적응증)</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 비타민 D 흡수장애를 유발할 수 있는 위장질환 및 흡수장애 질환                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 위절제술, 위우회술 등의 위 수술, 비열대성 스프루(셀리악 병), 염증성 장질환, 낭성 섬유증, 단장 증후군(Short Bowel Syndrome) 등의 수술 후 흡수장애(추가)</li> </ul> </li> <li>2) 항경련제(Phenytoin 이나 Phenobarbital 등), 결핵약제, 항레트로바이러스제, 항진균제(Ketoconazole), 고지혈증 치료제(Cholestyramine)를 투여 받는 환자</li> <li>3) 간부전, 간경변증</li> <li>4) 만성 신장병</li> <li>5) 악성종양</li> <li>6) 구루병</li> <li>7) 골다공증 진단 후(이차성 골다공증의 원인 감별이 필요한 경우 포함)</li> <li>8) 골연화증</li> <li>9) 체표면적 40% 이상 화상</li> <li>10) 부갑상선기능이상(저하증, 항진증)</li> <li>11) 갈슘대사이상(고칼슘혈증, 저칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 저인산혈증)</li> </ol>
<b>2. 급여횟수</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 검사 종류 비타민 D(D2,D3 및 total D) 검사는 1종만 인정</li> <li>2) 검사 간격                             <ul style="list-style-type: none"> <li>가) 약물 투여 전 진단 시 1회, 약물 투여 3-6개월 후 치료효과 판정 시 1회 인정</li> <li>나) 지속적인 약물투여로 인한 추적검사 시 연 2회 인정</li> </ul> </li> </ol>
<b>3. 기타</b> <p>선별 검사로 누490다 비타민-[정밀분광-질량분석]은 인정하지 아니함</p> <p>「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」 일부 개정(보건복지부 고시 제2019-131호, 2019.06.27.)                      「심사지침개정」(건강보험심사평가원 공고 제2019-422호, 2019.12.27.)</p>

건강보험심사평가원의 건강보험 요양 급여·비급여 목록에서 Vitamin D 검사는 현재 급여권에 등록되어있는 검사는 3가지 코드가 있으며, 해당 검사방법에 대한 건강보험심사평가원의 행위정의는 기술되어 있지 않았다.

표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2020.3월판)

분류번호	코 드	분 류
		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침
		제2장 검사료
		[대사검사]
		<비타민> Vitamin
누490	D4901	가. 화학반응-장비측정
	D4902	나. 정밀면역검사
	D4903	주. 핵의학적 방법으로 검사한 경우에는 162.14점을 산정한다.
	D4904	다. 정밀분광-질량분석

급여권의 Vitamin D 검사에서 세부인정사항을 보면 1,25-(OH)2-Vitamin D, 25-OH-Vitamin D, D2, D3, 총 비타민 D로 총 5가지였고, 각 검사별로 인정해주는 Vitamin D 종류도 다양하였다.

표 1.3 Vitamin D 검사 관련 세부항목(보건복지부 고시 제2020-19호(2020.2.1.시행) 기준)

분류번호	코 드	세부인정사항
	D4902010	비타민-[정밀면역검사]_1,25-(OH)2-Vitamin D, total
	D4902020	비타민-[정밀면역검사]_25-OH-Vitamin D, total
누490나	D4902090	비타민-[정밀면역검사]_D2
	D4902100	비타민-[정밀면역검사]_D3
	D4902150	비타민-[정밀면역검사]_총 비타민 D
누490	D4903050	비타민-[정밀면역검사]_핵의학적 방법_D2
누490나주	D4903060	비타민-[정밀면역검사]_핵의학적 방법_D3
	D4903110	비타민-[정밀면역검사]_핵의학적 방법_총 비타민D
누490다	D4904016	비타민-[정밀분광-질량분석]_1,25-(OH)2-Vitamin D, total/진단검사의학과전문의 등 판독
	D4904076	비타민-[정밀분광-질량분석]_D2/진단검사의학과전문의 등 판독
	D4904086	비타민-[정밀분광-질량분석]_D3/진단검사의학과전문의 등 판독

### 1.6.2 이용현황

건강보험심사평가원에서 Vitamin 검사 전체 비용에 대한 최근 2018-2019년의 이용현황만을 검색할 수 있었으며, Vitamin D 검사 항목에 대해서는 현재는 조회가 불가능하였다. 하지만 최근 전체 Vitamin검사 이용이 증가하는 추세이며, 그 중 정밀면역검사가 가장 많이 이용되는 것을 확인할 수 있었다.

또한 동 기간 동안 영양기관 그룹별 국내 이용현황을 보면 정밀면역검사와 정밀분광-질량분석법은 2019년 종합병원-상급종합병원-의원급-병원급 순으로 많이 사용되었고, 정밀면역검사-핵의학적 방법은 상급종합병원-종합병원-의원급-병원급으로 전체적으로 Vitamin 검사는 병원급 의료기관 보다는 의원급 의료기관에서 더 많이 이용되는 것으로 나타났다. 또한 모든 검사는 환자 수에 비해 사용량이 대체로 많은 것으로 보아 환자 대부분 검사를 1회 이상 받는 것으로 추정할 수 있었다.

표 1.4 Vitamin 검사의 영양기관그룹별 국내 이용 현황(2018~2019년)

단위: 명/천원

코드	검사명	영양기관 그룹별	2018년			2019년		
			환자수	사용량	진료금액	환자수	사용량	진료금액
D4902	비타민 -[정밀면 역검사]	상급종합병원	298,723	525,154	7,349,868	377,080	695,784	8,972,767
		종합병원	425,712	720,814	9,365,374	521,403	918,752	11,099,653
		병원급	173,767	246,383	2,980,531	269,431	379,610	4,256,400
		의원급	298,309	397,924	4,811,351	468,962	648,657	7,253,736
		보건기관 등	168	255	3,043	401	697	7,753
		계	1,170,403	1,890,529	24,510,167	1,589,582	2,643,499	31,590,309
D4903	비타민 -[정밀면 역검사] -핵의학 적방법	상급종합병원	171,784	283,163	4,745,143	202,252	341,045	5,641,960
		종합병원	54,293	87,442	1,371,612	63,747	104,789	1,639,384
		병원급	15,586	24,281	354,869	18,202	26,790	388,981
		의원급	25,687	38,400	565,138	29,665	45,323	660,618
		보건기관 등	2	2	32	24	26	386
		계	265,837	433,288	7,036,794	311,623	517,973	8,331,329
D4904	비타민 [정밀분 광-질량 분석]	상급종합병원	26,975	36,098	1,532,758	30,662	43,593	1,950,754
		종합병원	12,505	19,434	783,110	17,874	26,894	1,158,181
		병원급	3,172	4,251	171,215	4,521	6,566	283,457
		의원급	4,249	5,700	222,150	5,509	7,599	318,095
		계	46,760	65,483	2,709,233	58,348	84,651	3,710,487
<b>총계</b>			1,483,000	2,389,300	34,256,194	1,959,553	3,246,123	43,632,125

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

현재 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템에서 조회 가능한 Vitamin D 검사에 대한 자세한 이용 내용은 검사코드가 개편되기 전으로 추정되는 2015년~2017년 항목이었다. 자료에 따르면 현재의 정밀면역검사로 추정되는 '기타 비타민 D3' 검사가 가장 많이 이용되었고, '기타 비타민D3-핵의학적 방법', '기타 비타민 D3-HPLC' 순으로 주로 이용되는 것으로 확인 되었다.

표 1.5 Vitamin D 검사 관련 국내 이용 현황(2015~2019년)

단위: 명/천원

진료행위 코드	검사명	항목	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년
CY154	기타 비타민[D2]	환자 수	1,371	1,751	2,007	325	3
		진료금액	10,676	14,045	16,430	2,499	15
CY155	기타 비타민[D3]	환자 수	440,294	533,941	386,425	62,408	2,145
		진료금액	3,786,667	4,773,553	3,452,972	502,864	20,112
CY170	기타 비타민 [총 비타민D]	환자 수	-	12,099	373,056	84,453	1,013
		진료금액	-	88,947	3,427,510	660,580	7,986
CY704	기타 비타민 [D2] -핵의학 적방법	환자 수	70	240	208	57	3
		진료금액	894	3,273	2,993	864	14
CY705	기타 비타민 [D3] -핵의학 적방법	환자 수	137,333	151,867	134,925	27,598	45
		진료금액	2,303,783	2,622,073	2,410,244	432,690	741
CY700	기타 비타민 [총 비타민D] -핵의학 적방법	환자 수	-	997	48,005	12,925	21
		진료금액	-	13,601	861,427	200,264	307
CY164	기타 비타민 [D2] - HPLC 법에 의한 검사	환자 수	6,965	2,976	1,117	240	2
		진료금액	303,076	129,985	70,517	11,410	74
CY165	기타 비타민 [D3] - HPLC 법에 의한 검사	환자 수	27,842	39,383	28,858	4,635	18
		진료금액	1,363,051	1,963,780	1,425,279	202,170	700
총 계		환자 수	613,875	743,254	974,601	192,641	3,250
		진료금액	7,768,147	9,609,257	11,667,372	2,013,341	29,949

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

### 1.6.3 이용관리

2019년 1월부터 건강보험심사평가원에서는 종합병원 이상급 의료기관에서 Vitamin D 검사에 대해 선별집중심사를 진행하고 있다. 선별집중심사는 진료비의 급격한 증가, 사회적 이슈가 되는 항목 등 진료행태 개선이 필요한 항목을 선정하고, 사전예고 후 집중심사를 통해 요양기관 스스로 진료행태를 개선할 수 있도록 유도하기 위한 사전 예방적 심사제도로 2007년부터 실시한 제도이다. Vitamin D 검사는 2019년부터 상급종합병원 및 종합병원에 선별집중심사 대상으로 적용되었다.

### 1.6.4 Vitamin D 검사 다빈도 상병

Vitamin D 검사를 시행한 주상병 분포를 보면 2015년 기준 당뇨병, 갑상선 암, 고혈압 순으로 나타났다. 다빈도 상병의 종류는 주로 만성질환, 암질환, 골다공증 등 오랜 기간 동안 지속적 치료와 관리가 필요한 질환이었다.<sup>1)</sup>

1) 비타민D 검사 관련 진료경향 추이(2015, 건강보험심사평가원)



표 1.6 Vitamin D 검사 다빈도 상위 10순위 상병현황, 주상병 기준(2014)

3단상병	상병 명칭	실 인원수(명)
E11	(양방)인슐린-비의존 당뇨병	27,580
C73	(양방)갑상선의 악성 신생물	27,219
I10	(양방)본태성(일차성)고혈압	18,168
M81	(양방)병적골절이 없는 골다공증	16,520
C50	(양방)유방의 악성 신생물	14,397
N18	(양방)만성 신장질환	11,956
M05	(양방)혈청검사 양성 류마티스관절염	10,624
E14	(양방)상세불명의 당뇨병	8,866
E78	(양방)지질단백질대사장애 및 기타 지질증	8,729
E55	(양방)비타민 D결핍	8,519

### 1.6.5 국외 보험 및 행위 등재현황

미국 CPT 조회 결과 Vitamin D 참고표준검사 중 하나인 LC-MS/MS를 이용한 방법 한 가지와 Vitamin D 종류에 따라 검사하는 방법 두 가지가 등재되어 있었다. 또한 일본 진료보수 점수표 조회 결과 혈액 화학 검사에 두 가지 검사가 등재 되어 있었다.

표 1.7 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용		
미국	CPT	0038U	Vitamin D, 25 hydroxy D2 and D3, by LC-MS/MS, serum microsample, quantitative	
		82306	Vitamin D, 25-hydroxy, includes fraction(s), if performed	
		82652	Vitamin D, 1,25-dihydroxy, includes fraction(s), if performed	
일본	진료보수 점수표	D007	Blood Chemistry test	
		61	1,25-dihydroxyvitamin D3	388 points
		62	25-hydroxy vitamin D	400 points

## 2. 평가목적

본 재평가는 Vitamin D 결핍을 진단하고, 상태를 확인하는 Vitamin D 검사의 임상적 안전성 및 유효성 등에 대한 과학적 근거를 제공하고 의료기술의 적정사용 등 정책적 의사결정을 지원하고자 한다.



## 1. 체계적 문헌고찰

### 1.1 개요

Vitamin D 결핍 또는 상태의 판단 시 사용되는 정밀면역검사의 임상적 유용성을 평가를 위해 체계적 문헌고찰(Systematic Review)을 수행하였다. Vitamin D 검사는 채혈을 통한 체외검사로 안전성에 대해서는 평가에 고려하지 않았고, 동 평가에서는 해당검사의 임상적 유효성을 중점으로 평가하였다. 자세한 평가방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 동 기술의 평가 목적을 고려하여 'Vitamin D 검사' 소위원회의 논의를 거쳐 확정하였다.

### 1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 작성하고 이에 따른 요소를 명확히 규명한 모형을 바탕으로 수행하였다. 본 평가와 관련한 핵심질문은 다음과 같다.

- KQ1) Vitamin D 결핍을 진단하기 위해 25-OH Vitamin D를 측정하는 정밀면역검사는 참고표준검사인 정밀분광-질량분석 검사에 비해 진단정확도는 어떠한가?
- KQ 2) Vitamin D 상태를 판단하기 위해 25-OH Vitamin D를 측정하는 정밀면역검사는 참고표준검사인 정밀분광-질량분석 검사와의 일치도와 상관성은 어떠한가?

문헌검색에 사용된 검색어는 각 구성요소에 따른 세부사항은 표 2.1과 같다.

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	제한하지 않음
Index test(증재법)	Vitamin D 검사(정밀면역검사)
Comparators(비교치료법)	-
Referenece Test(참조검사법)	Vitamin D 검사(정밀분광-질량분석 검사)
Outcomes(결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 진단정확도</li> <li>■ 상관성</li> <li>■ 일치도</li> </ul>
Time(추적기간)	제한하지 않음
Study type(연구유형)	제한하지 않음
연도 제한	2010년 이후

### 1.3 문헌검색

#### 1.3.1. 국내

국내 검색문헌은 아래에 기술된 5개의 데이터베이스를 이용하였다. 소위원회 논의를 통해 최종 검색어를 확정하였고 2021년 1월 8일 최종검색을 완료하였다. 검색에 활용된 국내 데이터베이스는 다음과 같다.

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

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

#### 1.3.2. 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)을 이용하였다. 국외 데이터베이스에서의 검색은 각 DB별 특성을 고려하여 통제어휘(MeSH, EM tree), 자연어휘(text word), 논리연산자, 절단검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 소위원회 논의를 통해 최종 검색어를 확정하였고 2021년 1월 8일에 최종검색을 완료하였다. 검색에 활용한 국내 데이터베이스는 다음과 같다.

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://www.thecochranelibrary.com

## 1.4 문헌선정

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

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25-OH Vitamin D를 검사성분으로 한 문헌</li> <li>• Vitamin D 검사 간 비교한 문헌</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 실험실이나 동물 실험 연구(in vitro or animal studies)</li> <li>• 원저(original article)가 아닌 연구(reviews, editorial, letter and opinion pieces etc)</li> <li>• 2010년 이전 발간된 문헌</li> <li>• 25-OH Vitamin D 이외 성분을 검사대상으로 한 문헌</li> </ul>

본 평가에서는 몇 가지 문헌선정 기준을 두었다. 출판 연도는 검사기기의 발전 속도가 빨라 발표된 지 10년 이상 된 문헌에서 보고하는 값에 대한 신뢰도가 떨어질 수 있다는 소위원회의 의견에 따라 2010년 이전에 발표된 문헌은 제외하였다. 최소 2편 이상 문헌에 보고된 중재검사와 참고표준검사만 검토하였다. Binkley et al (2010)은 참고표준검사가 두 종류로 보고되었으나, 현재 평가에서 포함하기로 한 LC-MS/MS와의 비교결과만 포함하였다. 또한 건강보험급여현황에서 Vitamin D 성분 중 1,25-OHD와 25-OHD 검사를 급여할 수 있는 성분으로 등재되어 있으나, 본 평가에서는 실제 임상에서 Vitamin D 수준을 평가하는데 25-OH D(D2+D3)을 가장 많이 사용되고 있다는 소위원회 의견에 따라 25-OHD 성분을 검사 대상으로 한 문헌만을 평가대상에 포함하였고, 25-OHD2, 25-OHD3 성분만을 검사한 결과는 제외하였다.

## 1.5 비뚤림위험 평가

선택된 문헌의 비뚤림위험 평가는 진단법 평가도구인 QUADAS-2(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-II)를 이용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하여 합의하였다(Whiting et al., 2011). QUADAS-2는 환자선택(Patient Selection), 중재검사(index test), 참고표준검사(reference standard) 및 연구진행과 시점(flow and timing)에 대한 4개의 주요영역으로 구성되어 있으며, 해당 영역의 평가 질문 모두 '예'인 경우 비뚤림위험은 '낮음'으로 평가하였고, 한 항목이라도 '아니오'가 있는 경우 비뚤림위험은 '높음'으로 평가하였다.

표 2.5 QUADAS-2 평가항목

비뚤림 유형	QUADAS-2 평가항목	평가결과
환자선택	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상군은 연속적/무작위 표본 이었는가?</li> <li>환자-대조군 설계는 피하였는가?</li> <li>해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</li> </ul>	
중재검사	<ul style="list-style-type: none"> <li>중재검사는 참고표준검사결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</li> <li>임계치 사용시, 사전 명시하고 있는가?</li> </ul>	낮음/불확실/높음
참고표준검사	<ul style="list-style-type: none"> <li>참고표준검사는 대상 질병상태를 정확히 구분하고 있는가?</li> <li>참고표준검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</li> </ul>	낮음/불확실/높음
연구진행과 시점	<ul style="list-style-type: none"> <li>중재검사와 참고표준검사 사이 적절한 시간 간격이 있었는가?</li> <li>모든 환자들은 참고표준검사를 받았는가?</li> <li>환자들은 동일한 참고표준검사를 받았는가?</li> <li>모든 환자가 분석에 포함되었는가?</li> </ul>	

\*출처: <http://www.bris.ac.kr/quadas/>, 박동아 등 2014

## 1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 두 검토자가 의견합일을 이루어 완성하도록 하였다. 검토과정에서 의견 불일치가 있을 경우 회의를 통해 논의하여 합의하였다. 자료추출양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정되었다. 주요 자료추출 내용에는 연구특성, 연구대상, 연구방법(중재 및 참고표준검사 특성), 연구 결과 등이 포함되었다.

## 1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다. 기본적으로 진단정확도 메타분석에서 통합추정치를 추정시 연구간 이질성 및 검사의 민감도와 특이도의 상호관련성을 반영하여 이변량 랜덤효과모형(bivariate random effects model)을 적용하였다. 진단정확도 분석은 StataMP2 14.2를 사용하였고, 군 간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

# III

## 체계적 문헌고찰 결과

### 1. 문헌선정 결과

#### 1.1 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 2,190편(국외 1,245편, 국내 945편)이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 468편을 제외한 1,722편을 대상으로 문헌선택배제를 진행하였다. 중복 제거 후 문헌은 제목과 원문을 검토하여 평가주제와 연관 있는 56편의 문헌을 선정하였다(국외 54편, 국내 2편). 본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 그림 3.1에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 출판연도 순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 별첨2에 기술하였다.

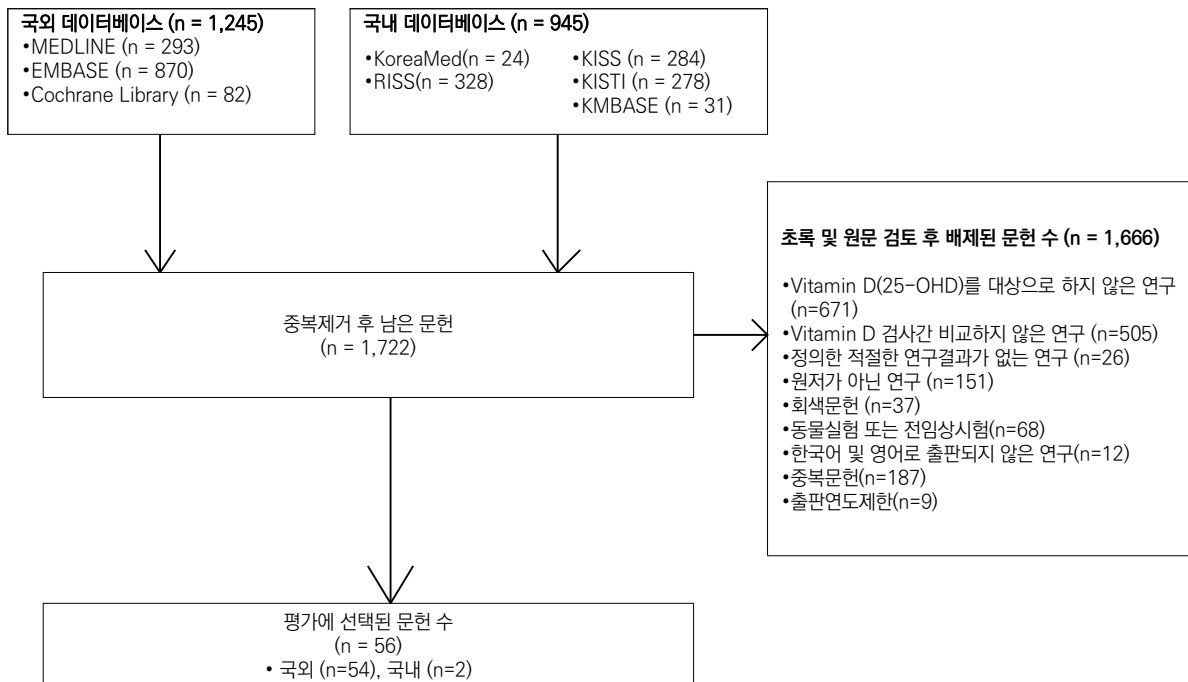


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌

## 1.2 선택문헌 특성

최종 선택문헌 56편(국외 54편, 국내 2편)은 참고표준검사인 정밀분광-질량분석 검사와의 비교를 통해 정밀면역검사의 상관성과 일치도를 확인하는 문헌이었다. 본 평가에서 검사 대상은 환자군, 특정군, 건강군, 혼재군, 기타군으로 구분하였다. 질환유무를 알 수 없는 대상자(코호트 참여자, 건강검진 대상자 샘플, 실험실 샘플 등)는 기타군(36편)으로 분류하였고, Vitamin D 결핍 고위험군 혹은 Vitamin D 정기검진 환자, 투석환자 등은 환자군(6편)으로 분류하였다. 또한 특정 인구집단(신생아, 산모)을 대상으로 한 문헌은 특정군(6편)으로 분류하였고, 건강인을 대상으로 한 4편의 문헌과 환자군과 특정군, 건강군이 모두 혼재된 문헌은 혼재군(4편)으로 구분하였다.

표 3.1 선택문헌의 검사대상 구분 정의

검사대상	문헌 수	정의
환자군	6편	Vitamin D 결핍 고위험군, Vitamin D 정기검진 환자, 투석환자, 골다공증 환자 등
특정군	6편	신생아, 산모와 같은 특정 인구집단을 대상으로 한 경우
건강군	4편	건강인을 대상으로 한 경우
혼재군	4편	건강군과 환자군 혹은 건강군과 특정군이 혼재된 경우
기타군	36편	질환유무를 알 수 없는 경우(코호트 참여자, 건강검진 대상자 샘플, 실험실 샘플 등)

본 평가의 중재검사는 정밀면역검사(Immunoassay, IA)이며, 이에 해당하는 검사원리가 다양하였다. 검사원리에 따라 CLIA (Chemiluminescence immunoassay), ECLIA (Electrochemiluminescence immunoassay), EIA (Enzyme immunoassay), ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay), RIA (Radioimmunoassay)등으로 구분될 수 있으며, 문헌에서는 주로 검사장비의 제조회사(모델명)로 제시하였다. 각 정밀면역검사의 검사원리별로 분류한 결과는 표 3.2와 같다.

표 3.2 선택문헌의 정밀면역검사 검사원리

검사원리	보고문헌 수	제조회사	모델명
EIA (Enzyme immunoassay)	2편	IDS	IDS 25-OHD EIA kit OCtea
ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay)	27편	ORGENTEC	ORGENTEC 25(OH)D3/D2 ELISA
		Alpco Diagnostic	Alpco Diagnostic ELISA
ECLIA (Electrochemiluminescence immunoassay)	1편	Roche	Cobas e601 (Elecsys Vitamin D Total II) Cobas e411 (Elecsys Cobas e411 1 st generation) Modular Analytics E170 Elecsys Vitamin D Total
		Abbott	Architect 25-OH Vitamin D Architect i2000 SR Architect i4000
		Beckman	Unicel DxI 800 (Access 25(OH) Vitamin D Total)
		Diasorin	Liaison 25OH Vitamin D Total Liaison XL 25OH Vitamin D Total
		IDS	IDS-iSYS 25-OH Vitamin Ds IDS-iSYS 25-OH Vitamin D
		Simens	ADVIA Centaur Vitamin D total ADVIA Centaur 2 Vitamin D total ADVIA Centaur XP Vitamin D total
CLIA, CIA (Chemiluminescence immunoassay)	42편	Fujirebio	Lumipulse G 1200
		Diasorin	25(OH)D 125I RIA Kits
		IDS	RIA
		Simens	ADVIA Centaur Vitamin D total ADVIA Centaur 2 Vitamin D total ADVIA Centaur XP Vitamin D total
		Fujirebio	Lumipulse G 1200
RIA (Radioimmunoassay)	13편	Diasorin	25(OH)D 125I RIA Kits
		IDS	RIA
기타	1편	Bio-Rad	Bioplex 2200 (competitive IA)
		Tosoh	AIA 900
		BioMErieux	VIDAS 25-OH Vitamin D Total assay
ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay)	1편	BioMErieux	VIDAS 25-OH Vitamin D Total assay

\*각 중재검사의 보고문헌 수의 합은 1편의 문헌에서 여러 중재검사를 사용하고 있는 경우가 있어 전체 선택문헌 편수와 맞지 않을 수 있음

Vitamin D 결핍상태를 검사하는 참고표준검사는 정밀분광-질량분석 검사이고, 대표적인 검사법으로는 LC-MS/MS가 있다. 이외에도, 최종 선정된 문헌에서 활용된 정밀분광-질량분석 검사에는 HPLC, ID-LC/MS/MS, ID-XLC-MS/MS가 포함되었다.

표 3.3 선택문헌의 참고표준검사(정밀분광-질량분석) 검사원리

검사원리	보고문헌 수
LC-ID/MS/MS(ID-(X)LC/MS/MS)	4편
HPLC	3편
LC-MS/MS	51편

\*각 참고표준검사의 보고문헌 수의 합은 1편의 문헌에서 여러 중재검사를 사용하고 있는 경우가 있어 전체 선택문헌 편수와 맞지 않을 수 있음

본 평가에서는 Vitamin D 검사법 중 정밀면역검사의 임상적 유용성을 검토하기 위해 참고표준검사 대비 정밀면역검사의 진단정확도(민감도, 특이도 등), 참고표준검사와의 일치도(Kappa's value), 상관성(상관계수(r), Bland-Altman analysis, Passing-Bablok regression)을 포함한 문헌을 검토하였다.

- 진단정확도: 본 평가에서는 최종 선택된 문헌에서 임계값(cut-off)값을 기준으로 정밀면역검사와 참고표준검사간의 일치도를 나타내고 있는 2×2 표를 바탕으로 민감도와 특이도를 산출하였다.
- 상관성: 정밀면역검사와 참고표준검사간의 상관성을 보고한 연구들에서는 상관계수(r), Passing-Bablok 회귀분석을 통해 설명계수(R<sup>2</sup>), 기울기(slope) 및 y-절편(intercept)을 제시하고, Bland-Altman을 제시하였다. Bland-Altman 분석은 두 검사방법의 측정치에 대한 평균차이(mean difference, bias)와 95% 신뢰구간을 산출하여 그림으로 표현한 것이다. 정밀면역검사와 참고표준검사간의 허용한계(limit of agreement, LoA)인 평균±(1.96×표준편차(SD))가 보고되었으며, 정밀면역검사가 참고표준검사 결과와 일치할수록 0에 가까운 값이 나오며, 두 검사결과의 일치도를 평가할 때 평균차이가 임상적으로 차이가 있을 만큼의 수준인지, 신뢰구간이 넓은지, 두 검사결과의 평균차이에 특정한 패턴이 있는지 확인할 수 있다(진단 검사 체계적문헌고찰, 2014).
- 일치도: 정밀면역검사와 참고표준검사간의 일치 정도는 Kappa 값으로 보고되었다. 두 검사 방법간 일치도를 확인할 수 있는 Kappa 값은 이분형 자료의 일치도를 나타내는 값으로, 그 값이 작을수록 일치도가 낮다는 것을 나타낸다. Landis와 Koch(1977)가 제안한 분류에 따르면, 0이하의 일치도 부족함(poor), 0~0.2는 약간 일치(slight), 0.2~0.4는 조금 일치(fair), 0.4~0.6는 중간 일치(moderate), 0.6~0.8는 상당히 일치(substantial), 0.8~1는 거의 완벽히 일치(almost perfect)하다는 것을 보여준다.



표 3.4 선택문헌의 특성(총 56개 문헌)

연번	ref	제1저자 (출판연도)	대상자	검체 수	중재검사원리	중재검사(기기명)	참고표준검사	분석성분
<b>건강군(4편)</b>								
1	91	Freeman(2015)	건강군(건강인샘플)	140	CLIA(3) ECLIA	Liaison, Centaur, Architect Elecsys	ID-LC-MS/MS	25-OHD, D2, D3
2	162	Li(2016)	건강군(건강성인)	59	CLIA ECLIA	Centaur Elecsys	LC-MS/MS	25-OHD, D2
3	208	Rahman(2020)	건강군(11-16세)	410	CLIA	Cobas e411	LC-MS/MS	25-OHD
4	229	Satoh(2016)	건강군(건강인샘플)	110	RIA	RIA	LC-MS/MS	25-OHD
<b>환자군(6편)</b>								
5	276	Wu(2019)	환자군(VD결핍 고위험군)	216	CLIA	Lumipulse G	LC-MS/MS	25-OHD
6	1	Hassan(2016)	환자군(VD정기검진)	137	CLIA MFI	Liaison Bioplex	LC-MS/MS	25-OHD
7	143	Kocak(2015)	환자군(VD정기검진)	100	CLIA ECLIA	Architect Cobas e601	LC-MS/MS	25-OHD
8	156	Lee(2016)	환자군(VD정기검진)	150	CLIA(2)	Liaison, Centaur	LC-MS/MS	25-OHD2, D3
9	283	Yu(2015)	환자군(VD정기검진)	332	CLIA(4) ECLIA	Liaison, Centaur, Architect, IDS-iSYS Cobas e601	LC-MS/MS	25-OHD2+D3
10	377	Binkley(2010)	환자군(VD정기검진)	25	CLIA(4)	Liaison1~4	LC-MS/MS(3), LC-UV	25-OHD
<b>특정군(6편)</b>								
11	209	Rahme(2018)	특정군(노인, 과체중, 보행환자)	219	CLIA	Liaison	LC-MS/MS	25-OHD
12	188	Nguyen(2014)	특정군(비만여성)	74	CLIA ELISA	Architect ELISA	LC-MS/MS	25-OHD
13	221	Rueter(2020)	특정군(신생아)	120	CLIA	Architect	LC-MS/MS	25-OHD
14	260	Thomas(2011)	특정군(신생아, 임산부)	101	EIA	EIA	LC-MS/MS	25-OHD
15	790	Lu(2020)	특정군(신생아, 임산부)	816	CLIA	Liaison	LC-MS/MS	25-OHD
16	109	Hara(2018)	특정군(신생아, 산후여성)	303	RIA	RIA	LC-MS/MS	25-OHD

연번	ref	제1저자 (출판연도)	대상자	검체 수	중재검사원리	중재검사(기기명)	참고표준검사	분석성분
<b>혼재군(건강인+환자)(4편)</b>								
17	48	Cavalier(2015)	혼재군(골다공증, 임신부, 투석 환자, 중환자)	250	CLIA(3) ECLIA	Liaison, IDS-iSYS, Lumipulse G Elecsys	LC-MS/MS	25-OHD
18	112	Heijboer(2012)	혼재(건강인+임산부, 투석환자, 중환자)	203	CLIA(4) ECLIA RIA	Liaison, Centaur, Architect, IDS-iSYS Elecsys RIA	ID-XLC-MS/MS	25-OHD
19	517	Elsenberg(2017)	혼재(건강인+임산부)	122	CLIA(4) ECLIA	Liaison, IDS-iSYS, Access2, Lumipulse G Cobas	ID-XLC-MS/MS	25-OHD
20	553	Freeman(2014)	혼재(임산부, 투석환자)	106	CLIA	Centaur	LC-MS/MS	25-OHD
<b>기타군(질량유무를 알 수 없는 대상자, 실험실 샘플 등)(36편)</b>								
21	234	Schottker(2012)	기타군(ESTHER연구참여자)	100	CLIA(2)	Liaison, IDS-iSYS	LC-MS/MS	25-OHD
22	286	Yun(2015)	기타군(중국 비타민A,D 영양조사 참여자)	451 239	EIA RIA	IDS-EIA RIA	LC-MS/MS	25-OHD
23	742	Lai(2012)	기타군(Ausimmune연구참여자)	813	CLIA(2)	Liaison1, Liaison2	LC-MS/MS	25-OHD
24	164	Lim(2019)	기타군(건강검진)	300	CLIA(2) ECLIA	Centaur, Architect Elecsys	ID-LC-MS/MS	25-OHD
25	247	Shin(2013)	기타군(건강검진)	300	ECLIA	Elecsys	LC-MS/MS	25-OHD
26	474	Dafterdar(2014)	기타군(건강검진)	33	CLIA(2) ECLIA(2)	Liaison, Architect Elecsys Cobas, E170	HPLC	25-OHD
27	337	Avci(2019)	기타군(랜덤환자샘플)	80	CLIA	Architect	LC-MS/MS	25-OHD
28	538	Farrell(2012c)	기타군(랜덤환자샘플)	170	CLIA(4) ECLIA RIA	Liaison, Centaur, Architect, IDS-iSYS Cobas E170 RIA	LC-MS/MS (2)	25-OHD
29	694	Karvaly(2017)	기타군(입원외래환자 혈액샘플)	114	CLIA(5) ECLIA	Liaison, Centaur, Architect, IDS-iSYS, Access2 Elecsys	LC-MS/MS	25-OHD

연번	ref	제1저자 (출판연도)	대상자	검체 수	중재검사원리	중재검사(기기명)	참고표준검사	분석성분
30	465	Cluse(2012)	기타군(호주 남부지역 환자 샘플)	119	CLIA	IDS-iSYS	LC-MS/MS	25-OHD
31	81	Enko(2014)	기타군(osteodensidometric를 건강검진목적으로 측정하는 환자)	133	CLIA(3) ECLIA RIA	Liaison, Centaur, IDS-iSYS Cobas E170 RIA(Diasorin)	LC-MS/MS	25-OHD
32	222	Sadat-Ali(2014)	기타군(내분비과, 정형외과, 산부인과 방문한적 있는 성인)	200	CLIA RIA	Liaison IDS-RIA	LC-MS/MS	25-OHD
33	174	Madenci(2017)	기타군(외래 방문자)	119	CLIA(2) ECLIA	Access2, Dxl 800 Elecsys	LC-MS/MS	25-OHD
34	282	Yis(2019)	기타군(외래 방문자)	90	CLIA(2)	Architect, Access2	LC-MS/MS	25-OHD
35	120	Holmes(2013)	기타군(VD검사샘플)	163	CLIA(3) RIA	Liaison, Centaur, Architect RIA	LC-MS/MS	25-OHD
36	183	Moon(2012)	기타군(VD검사샘플)	157	CLIA(2) ECLIA	Liaison, Centaur Elecsys	LC-MS/MS	25-OHD
37	1143	Yucel(2014)	기타군(VD검사샘플)	141	CLIA ECLIA	Architect Cobas	LC-MS/MS	25-OHD
38	7	Ajuria-Morentin(2013)	기타군(혈청샘플)	178	CLIA(4) ECLIA	Liaison, Centaur, Architect, IDS-iSYS Cobas e411	LC-MS/MS	25-OHD
39	12	Asif(2019)	기타군(혈청샘플)	79	ECLIA	Elecsys	LC-MS/MS	25-OHD
40	28	Bjerg(2019)	기타군(혈청샘플)	200	CLIA(4) ECLIA FEIA	Liaison, Centaur, IDS-iSYS, Vitros Cobas e411 AIA900	LC-MS/MS	25-OHD
41	114	Herrmann(2010)	기타군(혈청샘플)	152	ECLIA RIA	ECLIA(Roche) RIA	LC-MS/MS	25-OHD
42	122	Hsu(2013)	기타군(혈청샘플)	107	CLIA(2)	Liaison, Centaur	LC-MS/MS	25-OHD
43	127	Ihara(2018)	기타군(혈청샘플)	20	CLIA(5) ECLIA	Liaison, Centaur, Architect, Dxl 800, Lumipulse G Elecsys	LC-MS/MS (3개)	25-OHD(SRM 972a), D2, D3

연번	ref	제1저자 (출판연도)	대상자	검체 수	중재검사원리	중재검사(기기명)	참고표준검사	분석성분
44	144	Koivula(2013)	기타군(혈청샘플)	400	CLIA(4)	Liaison, Centaur, Architect, IDS-iSYS	LC-MS/MS	25-OHD
45	145	Koivula(2012)	기타군(혈청샘플)	180	CLIA(2)	Liaison, IDS-iSYS	LC-ID/MS/MS	25-OHD
46	277	Wyness(2015)	기타군(혈청샘플)	136	CLIA(5) ECLIA	Liaison, Centaur, Architect, Access2, Dxl 800 Elecsys	LC-MS/MS	25-OHD
47	199	Ozcan(2016)	기타군(실험실 혈청, 혈장샘플)	160	CLIA(2) CLIA(3)	Liaison, Dxl 800 Liaison, Architect, IDS-iSYS	LC-MS/MS	25-OHD
48	184	Moreau(2016)	기타군(실험실 샘플)	150	ECLIA FIA	Elecsys Vidas	LC-MS/MS	25-OHD
49	437	Cavalier(2013)	기타군(실험실 샘플)	300	CLIA(5) ECLIA	Liaison, Centaur, Vitros, Architect, IDS-iSYS Elecsys	LC-MS/MS	25-OHD
50	486	de Koning(2013)	기타군(병원샘플)	55	CLIA	Liaison	LC-MS/MS	25-OHD
51	1067	Ouweland(2010)	기타군(구매)	125	ECLIA RIA	ECLIA RIA	LC-MS/MS	25-OHD2+D3
52	877	Omi(2015)	기타군(정도관리물질)	32	RIA	RIA	LC-MS/MS	25-OHD
53	국내 564	Cho(2018)	기타군(정도관리물질)	40	ECLIA	Elecsys	LC-MS/MS	25-OHD
54	국내 577	Kwak(2012)	기타군(정도관리물질)	80	RIA	RIA	LC-MS/MS	25-OHD
55	518	Emmen(2012)	-	579	ECLIA	Elecsys	LC-MS/MS, HPLC	25-OHD
56	832	Meunier(2015)	-	162	RIA	RIA	LC-MS/MS	25-OHD

ref, reference number; RIA, Radioimmunoassay; ECLIA, Electrochemiluminescence immunoassay; CLIA, Chemiluminescence immunoassay; LC-MS/MS, Liquid Chromatography with tandem mass spectrometry; HPLC, High Performance Liquid Chromatography; LC-ID/MS/MS, Isotope Dilution Liquid Chromatography Mass Spectrometry;

## 2. 비뚤림위험 평가

선택된 56편의 문헌에 대해 진단법 평가도구 QUADAS-2(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2)을 사용하여 비뚤림위험을 평가하였다.

환자선택(Patient Selection) 영역에 대해서는 56편 중 43편(76.7%)에서 환자선택 방법을 언급하지 않아 '불확실'로 평가되었고, 13편(21.9%)이 연속적으로 대상자를 모집했다고 보고하여 비뚤림위험이 '낮음'으로 평가되었다. 중재검사(Index test) 영역에 대해서는 사전에 참고표준검사 결과의 정보 없이 해석되었으나, 임계치가 보고하지 않은 문헌 28편(50.0%)에 대해 '불확실'로 평가하였고, 임계치를 보고한 문헌 28편(50.0%)은 '낮음'으로 평가되었다. 참고표준검사(Reference standard) 영역에 대해서는 모든 문헌에서 적절한 참고표준검사를 사용하고 있어 비뚤림위험 및 적용가능성에 대한 우려가 '낮음'으로 평가되었다.

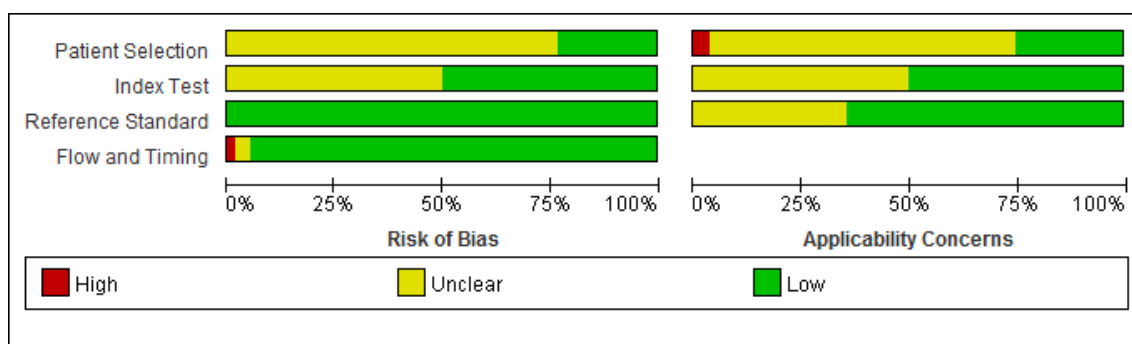


그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프

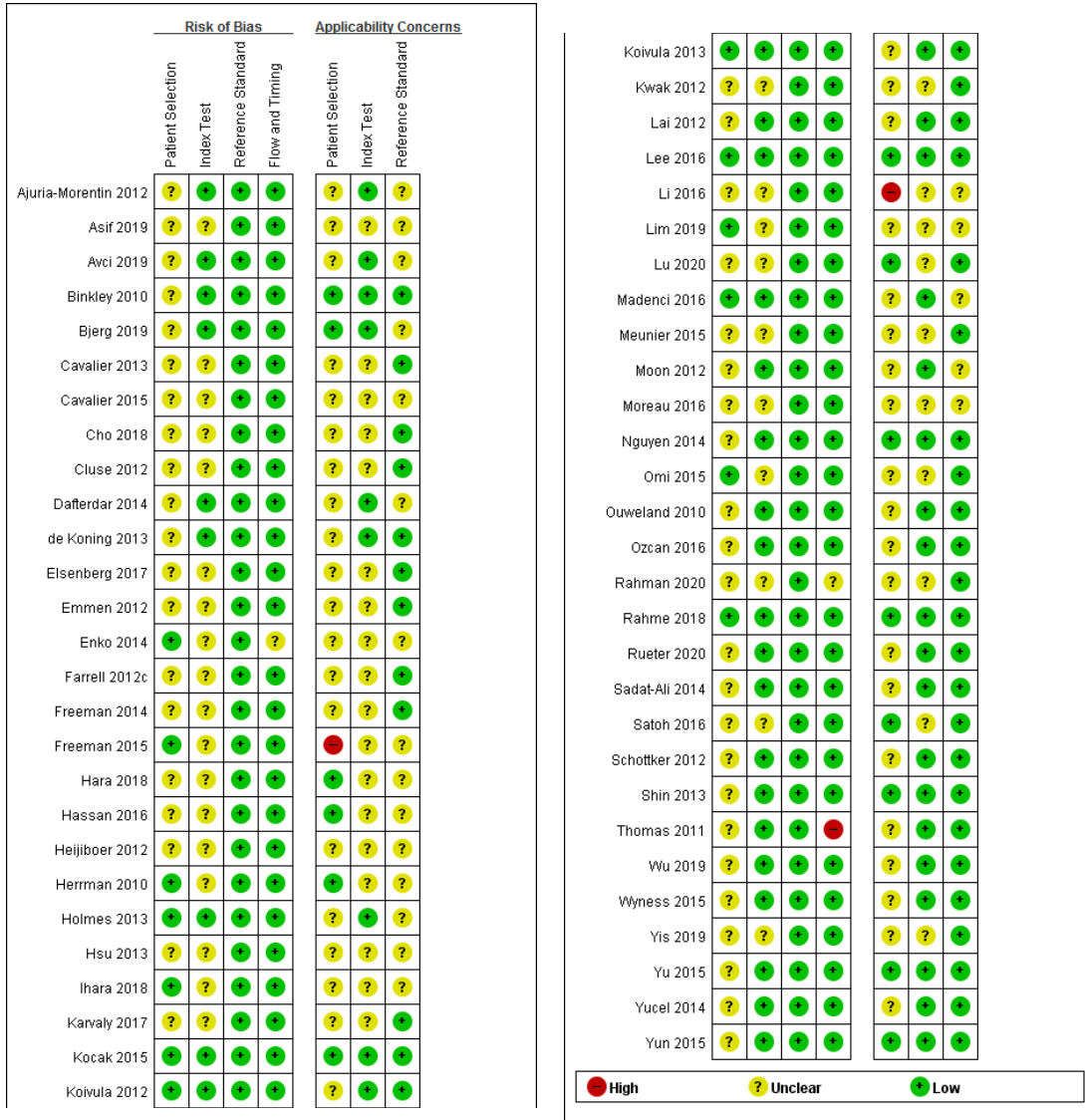


그림 3.3 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 요약

### 3. 평가결과

#### 3.1. 유효성

Vitamin D 정밀면역검사의 유효성은 총 56편의 최종선택문헌에 근거하여 진단정확도, 참고표준검사와의 일치도 및 상관성으로 평가하였다.

##### 3.1.1. 진단정확도

Vitamin D 결핍 진단에 대한 정밀면역검사의 진단정확도를 보고한 문헌은 총 8편이었고, 문헌들에서 보고된 결과 값은 20개이었다. 본 평가에서는 선택문헌에서 Kappa 값과 임계값 기준으로 샘플(환자)수를 2×2로 보고한 경우 해당 값을 진단음성, 양성으로 분류하여 진단정확도를 산출하였다. 진단정확도 결과에 포함된 Vitamin D 정밀면역검사의 검사원리는 CLIA, ELISA, ECLIA, RIA, EIA로 구분할 수 있었고, 임계값은 16ng/mL(40nmol/L)이 1편, 20ng/ml(50nmol/L)으로 보고한 문헌은 4편이었다. 20ng/ml와 30ng/ml 동시에 보고한 문헌이 3편이었다.

개별 문헌에서 보고된 Vitamin D 결핍을 진단하는 정밀면역검사의 진단정확도의 범위를 살펴보면, 민감도 0.31~1, 특이도 0.18~1, 양성예측도 0.62~1, 음성예측도 0.34~1, 양성우도비 2.90~31.3, 음성우도비 0.0~0.69, 검사정확도 0.60~0.92, 진단교차비 12.8~193.54이었다. 아래 그림은 민감도와 특이도 결과를 분산도로 표시하였으며, 민감도와 특이도 모두 넓은 범위에 걸쳐 나타났다(그림3.4, 표3.4).

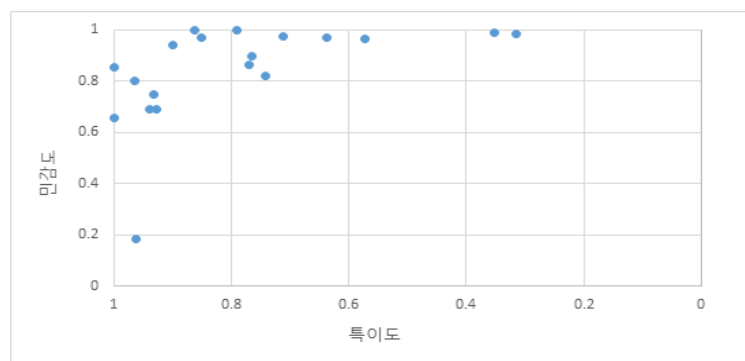


그림 3.4 Vitamin D 정밀면역검사의 민감도, 특이도 경향

표 3.5 정밀면역검사 진단정확도 결과

중재검사	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AIT	DOR
정밀면역검사	0.31~1	0.18~1	0.62~1	0.34~1	2.90~31.3	0.0~0.69	0.60~0.92	12.8~193.54

Sn(민감도), Sensitivity; Sp(특이도), Specificity; PPV(양성예측도), Positive predictive value; NPV(음성예측도), Negative predictive value; LR+(양성우도비), Positive likelihood ratio; LR-(음성우도비), Negative likelihood ratio; AIT(진단정확도), Accuracy of index test; DOR(진단교차비), Diagnostic odds ratio.

### 3.1.1.1. 진단정확도의 메타분석

Vitamin D 결핍을 진단하는 정밀면역검사의 진단정확도를 보고한 8편의 문헌 중 자료추출 합성 가능한 6편(Wu et al., 2019; Lee et al., 2016; Yun et al., 2015; Nguyen et al., 2014; Moon et al., 2012; Lai et al., 2012)을 대상으로 메타분석을 시행하였다. 메타분석 시 Vitamin D 결핍을 판단하는 임계값은 20ng/mL을 기준으로 하였으며, 만약 한 편의 문헌에서 다수의 정밀면역검사 원리별로 결과를 모두 제시했을 경우 검사원리 중 CLIA을 선택하였고, 여러 검사기기별로 결과를 보고했을 경우 Liaison, 검사기기가 같은 경우에는 검사수가 많은 값을 기준으로 자료를 추출·합성하였다.

이변량 랜덤효과모형을 이용한 메타분석 시행결과인 Vitamin D 정밀면역검사의 통합 민감도, 통합 특이도의 forest plot을 제시하였다. Vitamin D (25-OHD)를 측정하는 정밀면역검사의 진단정확도는 통합 민감도는 0.86 (95% CI 0.71, 0.94), 통합 특이도는 0.94 (95% CI 0.88, 0.97)이었다(그림3.5).



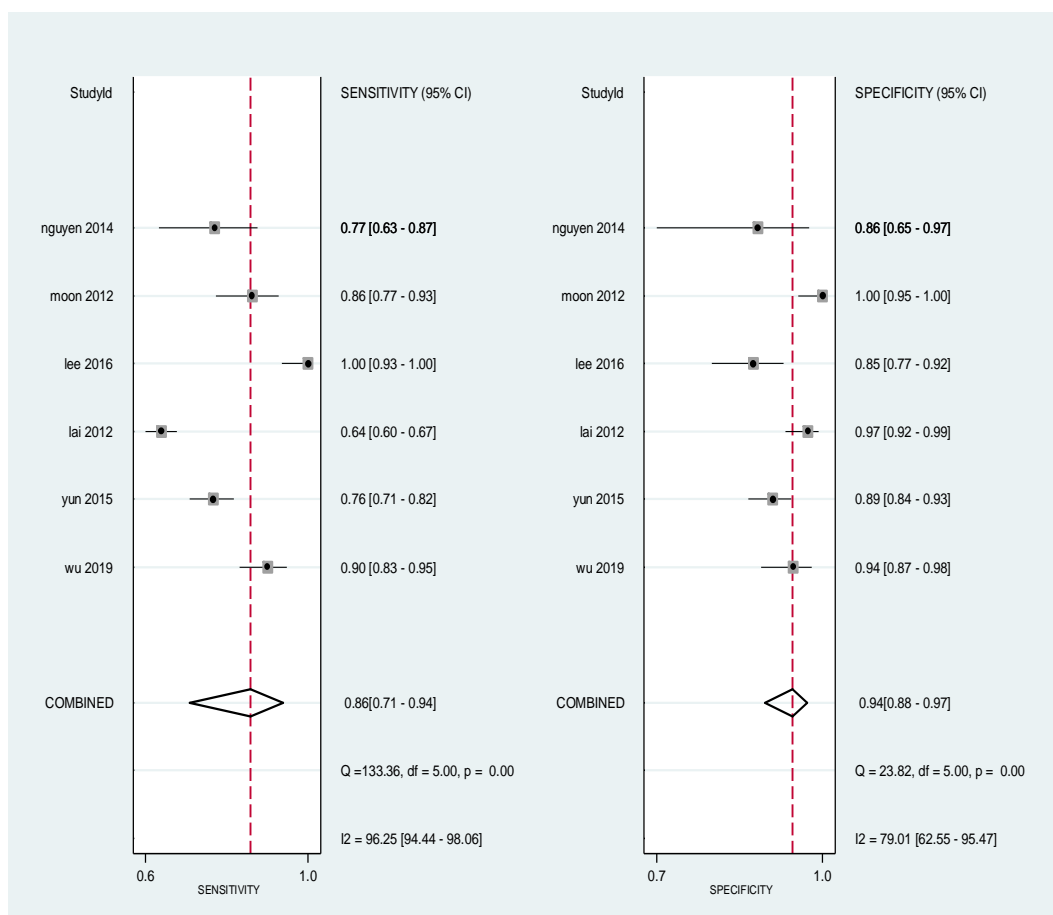


그림 3.5 정밀면역검사의 통합민감도, 통합 특이도

표 3.6 정밀면역검사 진단정확도 메타분석 결과

구분	정밀면역검사
통합 민감도	0.86 (95%CI 0.71, 0.94), $I^2 = 96.25\%$
통합 특이도	0.94 (95%CI 0.88, 0.97), $I^2 = 79.01\%$
SROC AUC	0.96 (95%CI 0.94, 0.98)

\*포함된 문헌: 6편

\*임계값: 20ng/mL(50nmol/L)

\*한 편의 문헌에서 다수의 검사원리 보고한 경우 CLIA선택, 검사대상 수 많은 결과 기준으로 합성

\*SROC AUC: Summary Receiver Operating Characteristic, Area Under the receiver operating characteristic Curve

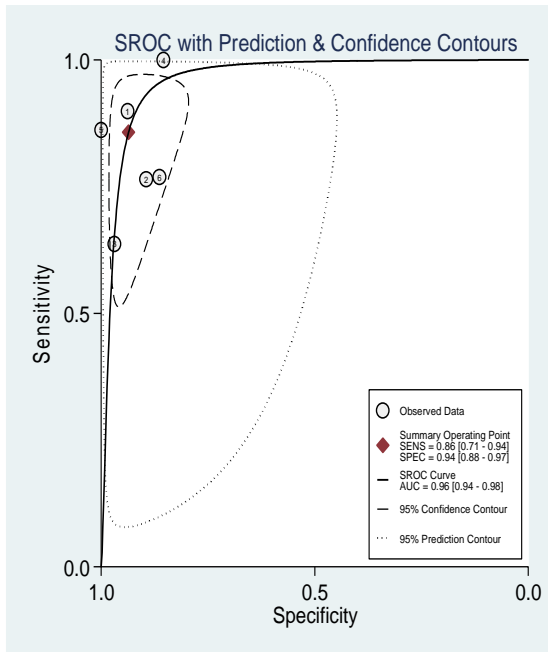


그림 3.6 정밀면역검사의 통합ROC(SROC)

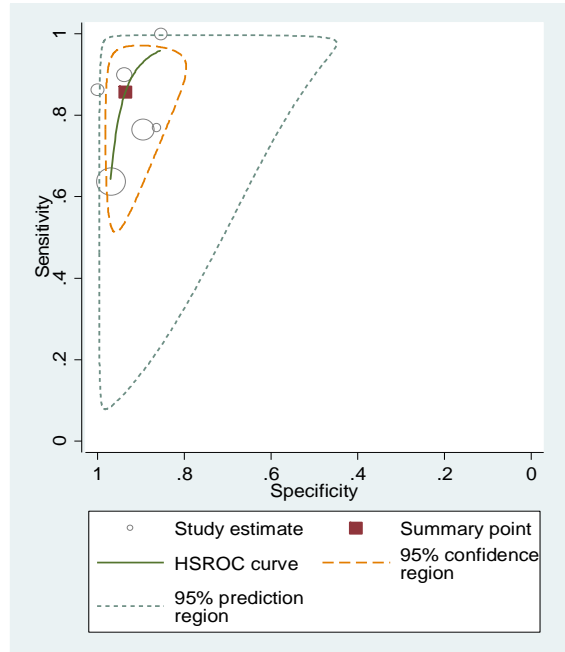


그림 3.7 정밀면역검사의 HSROC

통합 ROC (Summary Receiver Operating Characteristic, SROC)의 AUC (Area Under the receiver operating characteristic Curve)는 0.96 (95% CI 0.94, 0.98)이었다(그림 3.6). 메타분석의 이질성을 검토한 결과, 이변량 모형에서 로짓 변환된 민감도와 특이도의 상관계수인 correlation (logits)이 -0.48(음수)로 나타나 이질성이 의심되지 않으며, HSROC 모형에서는 SROC의 기울기를 나타내는 추정모수인 beta의 p-value가 0.512로 통계적으로 유의하지 않아 이질성을 의심할만한 근거는 확인되지 않았다.

### 3.1.1.2. 검사원리 별 진단정확도 결과

정밀면역검사의 진단정확도를 확인할 때 포함된 검사원리는 CLIA, ECLIA, ELISA, EIA, RIA이었다. 검사원리가 다양하여 검사원리별로 진단정확도 차이가 있는지 확인하기 위해 검사원리별 하위군 분석을 시행하였다. 다만 각 검사원리별 합성이 가능한 문헌 수가 제한적이었기 때문에 민감도 및 특이도에 대한 메타분석은 시행되지 않았다. 따라서, 2편이상 보고된 검사원리별 진단정확도 결과를 임계값, 검사대상에 따라 추가로 구분하여 결과를 확인하였다.

정밀면역검사의 검사원리 별 진단정확도 경향성을 살펴보면, 대부분 높은 수준의 민감도와 특이도를 보였지만, 일부 결과에서 낮은 값들이 보고되어 그 범위가 넓게 확인되었다. 낮은 값들을 보고한 연구들의 살펴보면 다음과 같다. Lai (2012)에서는 기타군(4개 지역 호주인)에서 CLIA원리를 이용한 검사에서 임계값 30ng/ml 기준에서 민감도가 0.31이었고, Yun (2015)에서는 EIA원리를 이용한 검사결과에서 민감도가 0.35이었다. 또한 Nguyen (2014)에서는 특정군(비만여성)에서 ELISA원리를 이용한 검사에서 임계값 20ng/mL 기준에서 특이도가 0.18로 다른 검사원리들 보다 매우 낮게 나타났다.

이처럼 검사원리, 검사대상자, 임계값에 따라 Vitamin D 정밀면역검사의 진단정확도(민감도, 특이도)는 매우 달라질 수 있음을 확인하였다.

표 3.7 정밀면역검사 진단정확도 결과: 검사원리별

중재검사 원리	문헌 수 (결과 수)	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AIT	DOR
정밀면역 검사	8(20)	0.31~1	0.18~1	0.62~1	0.34~1	2.90~31.3	0.0~0.69	0.60~0.92	128~19354
CLIA	7(14)	0.31~1	0.66~1	0.25~1	0.35~1	2.91~29.77	0.00~0.70	0.61~0.92	3040~19354
ECLIA	1(1)	0.97	0.80	0.86	0.95	4.83	0.04	0.89	112.0
ELISA	1(1)	0.96	0.18	0.74	0.67	1.18	0.21	0.73	5.56
EIA	1(2)	0.35~0.76	0.90~0.99	0.89~0.90	0.75~0.85	7.29~31.33	0.26~0.66	0.82~0.86	27.74~47.74
RIA	1(2)	0.74~0.93	0.69~0.82	0.69~0.90	0.76~0.85	2.98~4.08	0.11~0.32	0.79~0.87	1289~2806

Sn(민감도), Sensitivity; Sp(특이도), Specificity; PPV(양성예측도), Positive predictive value; NPV(음성예측도), Negative predictive value; LR+(양성우도비), Positive likelihood ratio; LR-(음성우도비), Negative likelihood ratio; AIT(진단정확도), Accuracy of index test; DOR(진단교차비), Diagnostic odds ratio.

CLIA, Chemiluminescence immunoassay; ECLIA, Electrochemiluminescence immunoassay; ELISA, Enzyme linked immunosorbent assay; EIA, Enzyme immunoassay; RIA, Radioimmunoassay.

#### (1) 정밀면역검사(CLIA)

정밀면역검사 CLIA 검사원리의 진단정확도는 7편(14개 결과)에서 보고하였고, 검사대상별, 임계값 별로 구분하여 추가로 결과를 제시하였다(표 3.7).

검사대상 별로 살펴보면, Vitamin D 결핍 고위험군을 대상으로 한 Lee (2016)의 연구에서 보고한 동 검사의 특이도는 0.66으로 다른 연구들에 비해 낮게 나타났고, 기타군(코호트연구 참여자의 혈청 샘플 등)을 대상으로 한 Lai (2012)의 연구에서의 민감도는 0.31로 다른 연구들에 비해 매우 낮았다(표3.4). 또한 임계값 기준으로 살펴보면, 검사원리 CLIA를 이용한 결과에서 민감도가 가장 낮게 나타난 Lai

(2012)는 임계값을 30 ng/mL 기준으로 하였다. 특이도가 가장 낮게 나타난 Lee (2016)의 연구에서는 임계값을 20ng/mL 기준으로 하였다(표 3.7).

표 3.8 정밀면역검사의 진단정확도 결과: 검사원리(CLIA)의 검사대상별, 임계값별

중재검사 원리	문헌 수 (결과 수)	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AIT	DOR
CLIA	7(14)	0.31~1	0.66~1	0.25~1	0.35~1	291~2977	0.00~0.70	0.61~0.92	30.40~193.54
<b>검사대상별</b>									
환자군	2(4)	0.71~1.0	0.66~0.98	0.62~0.95	0.88~1.0	291~2917	0.0~0.30	0.78~0.92	98.67~135.24
특정군	1(1)	0.77	0.86	0.93	0.61	5.64	0.27	0.80	21.11
기타군	4(9)	0.31~1.0	0.69~1.0	0.25~1.0	0.35~1.0	3.0~29.77	0.09~0.70	0.61~0.92	30.40~193.54
<b>임계값 별</b>									
16ng/ml	1(2)	0.93~0.94	0.69~0.75	0.97	0.52	3.0~3.73	0.09	0.92	33.88~41.73
20ng/ml	6(9)	0.64~1.0	0.66~1.0	0.25~1.0	0.35~1.0	291~2977	0.0~0.37	0.69~0.92	21.11~193.54
30ng/ml	2(3)	0.31~0.71	0.96~0.99	0.90~0.96	0.53~0.91	1618~2917	0.30~0.70	0.61~0.91	30.40~98.67

Sn(민감도), Sensitivity; Sp(특이도), Specificity; PPV(양성예측도), Positive predictive value; NPV(음성예측도), Negative predictive value; LR+(양성우도비), Positive likelihood ratio; LR-(음성우도비), Negative likelihood ratio; AIT(진단정확도), Accuracy of index test; DOR(진단교차비), Diagnostic odds ratio. CLIA, Chemiluminescence immunoassay; ECLIA, Electrochemiluminescence immunoassay; ELISA, Enzyme linked immunosorbent assay; EIA, Enzyme immunoassay; RIA, Radioimmunoassay.

### (2) 정밀면역검사(ECLIA)

Moon (2012)연구에서 보고한 정밀면역검사 ECLIA의 진단정확도는 Vitamin D를 검사 후 잔여 샘플을 이용하여 임계값 20ng/mL 기준에서 민감도 0.97, 특이도 0.80으로 다른 검사원리와 유사한 수준을 보였다(표 3.6).

### (3) 정밀면역검사(ELISA)

Nguyen (2014)연구에서 보고한 정밀면역검사 ELISA의 진단정확도는 비만여성에서 임계값 20ng/mL 기준에서 민감도는 0.96으로 다른 검사원리와 유사한 수준이었으나, 특이도가 0.18로 다른 결과들에 비해 매우 낮게 나타났다(표 3.6).

### (4) 정밀면역검사(RIA)

Yun (2015)에서 보고한 정밀면역검사 RIA의 진단정확도는 기타군(코호트 참여자)을 대상으로 임계값을 2가지(20ng/ml, 30ng/ml) 기준으로 확인하였고, 임계값이 높아질수록, 민감도는 낮아지고, 특이도는 높아지는 경향을 확인하였다(표 3.8).

표 3.9 정밀면역검사의 진단정확도 결과: 검사원리(RIA)의 임계값 별

중재검사 원리	문헌 수 (결과 수)	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AIT	DOR
RIA	1(2)	0.74-0.93	0.69-0.82	0.69-0.90	0.76-0.85	2.98-4.08	0.11-0.32	0.79-0.87	12.89-28.06
임계값 별 (검사대상: 기타군)									
20ng/ml	1(1)	0.93	0.69	0.90	0.76	2.98	0.11	0.87	28.06
30ng/ml	1(1)	0.74	0.82	0.69	0.85	4.08	0.32	0.79	12.89

Sn(민감도), Sensitivity; Sp(특이도), Specificity; PPV(양성예측도), Positive predictive value; NPV(음성예측도), Negative predictive value; LR+(양성우도비), Positive likelihood ratio; LR-(음성우도비), Negative likelihood ratio; AIT(진단정확도), Accuracy of index test; DOR(진단교차비), Diagnostic odds ratio.  
 CLIA, Chemiluminescence immunoassay; ECLIA, Electrochemiluminescence immunoassay; ELISA, Enzyme linked immunosorbent assay; EIA, Enzyme immunoassay; RIA, Radioimmunoassay.

### (5) 정밀면역검사(EIA)

Yun (2015)에서 보고한 정밀면역검사 EIA의 진단정확도는 기타군(코호트 참여자)을 대상으로 두 개의 임계값(20ng/ml, 30ng/ml)을 기준으로 보고하였다. 임계값 30ng/mL인 경우 민감도 0.35, 특이도 0.99으로 임계값이 20ng/mL인 경우보다 민감도는 낮고, 특이도는 높았다(표 3.9).

표 3.10 정밀면역검사의 진단정확도 결과: 검사원리(EIA)의 임계값 별

중재검사 원리	문헌 수 (결과 수)	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AIT	DOR
EIA	1(2)	0.35-0.76	0.90-0.99	0.89-0.90	0.75-0.85	7.29-31.33	0.26-0.66	0.82-0.86	27.74-47.74
임계값 별(검사대상: 기타군)									
20ng/ml	1(1)	0.76	0.90	0.90	0.75	7.29	0.26	0.82	27.74
30ng/ml	1(1)	0.35	0.99	0.89	0.85	31.33	0.66	0.86	47.74

Sn(민감도), Sensitivity; Sp(특이도), Specificity; PPV(양성예측도), Positive predictive value; NPV(음성예측도), Negative predictive value; LR+(양성우도비), Positive likelihood ratio; LR-(음성우도비), Negative likelihood ratio; AIT(진단정확도), Accuracy of index test; DOR(진단교차비), Diagnostic odds ratio.  
 CLIA, Chemiluminescence immunoassay; ECLIA, Electrochemiluminescence immunoassay; ELISA, Enzyme linked immunosorbent assay; EIA, Enzyme immunoassay; RIA, Radioimmunoassay.

### 3.1.2. 참고표준검사와의 상관성

정밀면역검사와 참고표준검사와의 상관성은 총 56편에 의해 평가되었다. 이는 상관분석 방법에 따라 상관계수(r), Passing-Bablok 회귀분석 결과, Bland-Altman 결과로 구분하여 제시하였다.

#### 3.1.2.1. 상관계수(r) 결과

정밀면역검사와 참고표준검사의 상관성을 상관계수(r)로 제시한 문헌은 36편(123개 결과)이었다. 상관계수를 보고한 문헌에서 포함된 정밀면역검사의 검사원리는 CLIA, ECLIA, RIA, EIA, FIA이었으며 검사대상은 환자군, 특정군, 혼재군, 건강군, 기타군이었다. 이처럼 상관계수를 보고한 문헌들에서 포함된 정밀면역검사의 검사원리와 대상자가 다양하여, 이를 구분한 결과를 별도로 제시하였다.

Mukaka (2012)에 따르면 상관계수(Correlation Coefficient)가 0.9이상이면 매우 높은 상관관계, 0.7~0.9이면 높은 상관관계, 0.5~0.7이면 중간정도의 상관관계, 0.3~0.5이면 낮은 상관관계, 0.0~0.3이면 상관관계 거의 없음으로 정의하였다. 본 평가에서는 이를 바탕으로 상관계수의 크기를 해석하였다. 전체 정밀면역검사의 상관계수 범위는 0.60~0.99이었고, 위 상관계수 해석 기준에 따라 Vitamin D 정밀면역검사와 참고표준검사 간 상관계수(r)를 보고한 전체 결과 123개 중 118개(95.9%)에서 0.7이상의 높은 상관관계를 보고하였다.

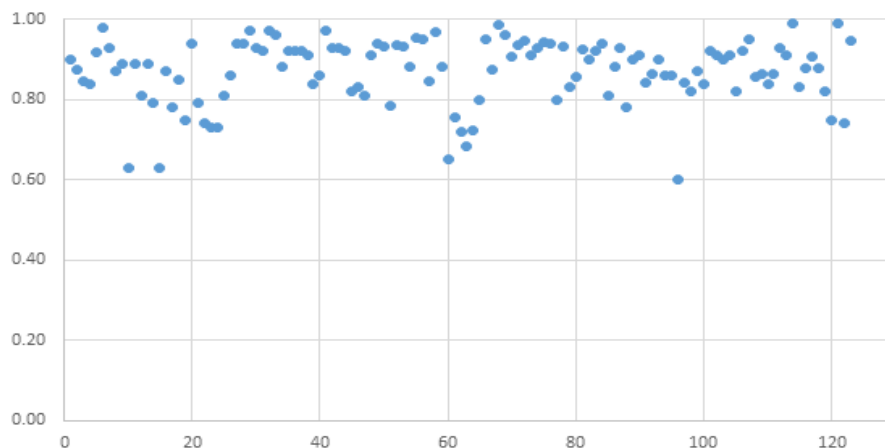


그림 3.8 Vitamin D 정밀면역검사의 참고표준검사와의 상관계수(r) 결과 경향

표 3.11 상관계수(r) 결과

중재검사	참고표준검사	문헌(결과) 수	상관계수(r)	상관계수 결과(r>0.7) 비중
정밀면역검사	정밀분광-질량분석	36편(123개)	0.60~0.99	95.9%(118/123)

\*r=0.7이상: 검사 간 '높음 상관관계'를 보임

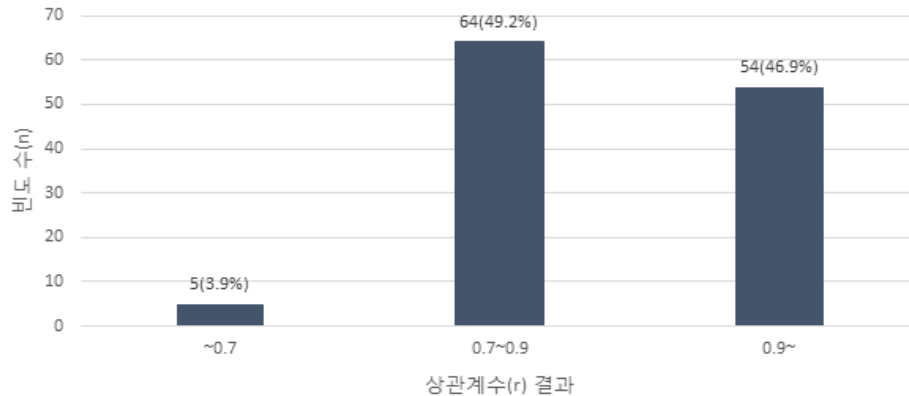


그림 3.9 Vitamin D 정밀면역검사의 참고표준검사와의 상관계수(r) 범위별 빈도

(1) 검사원리 별 결과

정밀면역검사와 참고표준검사의 상관계수(r)을 보고한 문헌에서 포함된 검사원리는 CLIA, ECLIA, EIA, RIA, FIA로 다양하여 검사원리별로 정밀면역검사와 참고표준검사간의 상관성 결과에 차이가 있는지를 확인하고자 이를 구분하여 살펴보고, 하위군으로 대상자별로 구분하여 결과를 별도로 제시하였다.

CLIA와 ECLIA를 이용한 결과에서 일부 낮은 상관계수를 보고하였고, RIA, EIA, FIA를 이용한 상관계수 결과는 전체 0.7 이상의 높은 상관관계를 보였다(표 3.12).

표 3.12 상관계수(r) 결과: 정밀면역검사 검사원리 별

중재검사 검사원리	문헌(결과) 수	상관계수(r)	상관계수 결과(r)0.7) 비중
<b>정밀면역검사</b>	<b>36편(123개)</b>	<b>0.60~0.99</b>	<b>95.9%(118/123)</b>
CLIA	26편(85개)	0.60~0.99	96.4%(82/85)
ECLIA	17편(22개)	0.63~0.96	90.9%(20/22)
RIA	7편(13개)	0.73~0.99	100%(13/13)
EIA	2편(2개)	0.84~0.9	100%(2/2)
FIA	1편(1개)	0.93	100%(1/1)

\*r=0.7이상: 검사 간 '높음 상관관계'를 보임

CLIA, Chemiluminescence immunoassay; ECLIA, Electrochemiluminescence immunoassay; EIA, Enzyme immunoassay; RIA, Radioimmunoassay; FIA, Fluorescence immunoassay

### ① 정밀면역검사(CLIA)

전체 36편(123개 결과) 중 정밀면역검사 CLIA를 기준으로 한 경우는 26편(85개 결과, 69.1%)에서 참고표준검사와의 상관관계(r)의 범위는 0.60~0.99이었다(표 3.12). 검사원리 CLIA를 이용한 결과 중 높은 상관관계(r>0.7)에 해당하는 결과는 전체 결과 중 96.6%(86/89개)이었다. 중간정도의 상관관계(r=0.5~0.7)를 보고한 경우는 3개(3.5%), 높은 상관관계(r=0.7~0.9)는 48개(56.5%), 매우 높은 상관관계(r>0.9)는 34개(40.0%)였다.

포함된 검사대상에는 환자군, 특정군, 건강군, 혼재군, 기타군이 있었으며 이 중 환자군과 기타군을 대상으로 한 결과에서 일부 낮은 상관관계가 확인되었다. Yu (2015) 연구에서는 Vitamin D 검사를 정기적으로 받는 환자를 대상으로 하였으며 참고표준검사와의 상관관계를 0.6으로 보고하였다. Koivula (2013)이 보고한 기타군(잔여 혈청 샘플)에서 상관관계수는 0.65로 0.7이하의 상관관계가 나타났다. 그 밖에 특정군(임산부, 신생아), 건강군, 혼재군(건강인과 임산부, 투석환자 등이 혼재)에서는 모든 결과가 0.7이상으로 높은 상관관계를 보이는 결과를 보고하고 있었다.

표 3.13 상관관계수(r) 결과: 정밀면역검사 검사원리(CLIA)의 대상자 별

중재검사 검사원리	문헌(결과) 수	상관관계수(r)	상관관계수 결과(r>0.7) 비중	
CLIA	26편(85개)	0.60~0.99	96.4%(82/85)	
검사대상	환자군	4편(14개)	0.60~0.97	92.8%(13/14)
	특정군	2편(5개)	0.74~0.96	100%(5/5)
	건강군	4편(8개)	0.73~0.97	100%(8/8)
	혼재군	3편(8개)	0.84~0.99	100%(8/8)
	기타군	16편(50개)	0.65~0.98	96%(48/50)

\*r=0.7이상; 검사 간 '높음 상관관계'를 보임  
CLIA, Chemiluminescence immunoassay

### ② 정밀면역검사(ECLIA)

정밀면역검사 ECLIA와 참고표준검사간의 상관관계를 보고한 17편(22개 결과, 17.9%)에서의 상관관계수(r)의 범위는 0.63~0.96이었다(표 3.13). 검사원리 ECLIA의 상관관계수를 보고한 문헌 중 높은 상관관계(r>0.7)를 보고한 경우는 전체 결과의 90.9%(20/22개)였다. 전체 22개 결과 중 중간정도(r=0.5~0.7)를 보고한 경우는 2개(8.6%), 높은 상관관계(r=0.7~0.9)는 9개(39.1%), 매우 높은 상관관계(r>0.9)는 12개(52.1%)였다.

해당 문헌들에서 포함된 검사대상은 환자군, 특정군, 건강군, 혼재군, 기타군이 포함되었으며, Enko (2014)가 기타군(건강검진을 목적으로 검사한 혈청)을 대상으로 보고한 상관관계수는 0.7미만이였다. 그 외 환자군, 특정군, 건강군, 혼재군에서는 모든 결과에서 상관관계수 0.7이상의 높은 상관관계 결과를 보였다.



표 3.14 상관계수(r) 결과: 검사원리(ECLIA)의 대상자별

중재검사 검사원리	문헌(결과) 수	상관계수(r)	상관계수 결과(r>0.7) 비중
ECLIA	17편(22개)	0.63~0.96	90.9%(20/22)
검사대상	환자군	2편(3개)	100%(3/3)
	특정군	1편(1개)	100%(1/1)
	건강군	2편(2개)	100%(2/2)
	혼재군	2편(2개)	100%(2/2)
	기타군	12편(14개)	85.7%(12/14)

\*r=0.7이상; 검사 간 '높음 상관관계'를 보임  
ECLIA, Electrochemiluminescence immunoassay.

### ③ 정밀면역검사(RIA)

정밀면역검사 RIA와 참고표준검사간의 상관계수를 보고한 7편(13개 결과, 10.5%)에서의 상관계수(r)의 범위는 0.73~0.97로, 모든 결과가 높은 상관관계(r>0.7)에 해당했다. 전체 13개 결과 중 높은 상관관계(r=0.7~0.9)에 해당하는 결과는 6개(46.1%), 매우 높은 상관관계(r>0.9)에 해당하는 결과는 7개(53.8%)였다. 포함된 검사대상자에 관계없이 높은 상관관계(r>0.7)를 보고하였다(표 3.15).

표 3.15 상관계수(r) 결과: 검사원리(RIA)의 대상자별

중재검사 검사원리	문헌(결과) 수	상관계수(r)	상관계수 결과(r>0.7) 비중
RIA	7편(13개)	0.73~0.99	100%(13/13)
검사대상	환자군	1편(2개)	100%(2/2)
	특정군	2편(4개)	100%(4/4)
	건강군	2편(2개)	100%(2/2)
	기타군	4편(5개)	100%(5/5)

\*r=0.7이상; 검사 간 '높음 상관관계'를 보임  
RIA, Radioimmunoassay

### ④ 정밀면역검사(EIA, FIA)

정밀면역검사 EIA와 FIA를 이용한 경우에서도 모두 높은 상관계수(r>0.7) 결과를 보고하였다.

정밀면역검사 EIA와 참고표준검사의 상관계수 결과는 2편(Thomans et al, 2011; Yun et al, 2015)에서 보고한 상관계수(r)는 0.84~0.9로 이는 각각 특정군(신생아, 임산부)과 기타군(코호트 참여자)을 대상으로 하였다. 정밀면역검사 FIA와 참고표준검사의 상관계수 결과는 Moreau (2016)이 보고하였으며 기타군(실험실 잔여 샘플)에서 상관계수(r)는 0.93이었다(표 3.16).

표 3.16 상관계수(r) 결과: 검사원리(EIA, FIA)의 대상자별

중재검사 검사원리/ 검사대상	문헌(결과) 수	상관계수(r)	상관계수 결과(r>0.7) 비중
EIA/특정군, 기타군	2편(2개)	0.84~0.9	100%(2/2)
FIA/기타군	1편(1개)	0.93	100%(1/1)

\*r=0.7이상: 검사 간 '높음 상관관계'를 보임  
EIA, Enzyme immunoassay; FIA, Fluorescent immunoassay

### 3.1.2.2. Passing-Bablok 회귀분석 결과

Passing-Bablok 회귀분석을 바탕으로 중재검사와 참고표준검사 간 상관성은 설명계수(R<sup>2</sup>)가 0.8이상 이면서, 기울기(slope)의 95% 신뢰구간이 1을 포함하고, 절편(intercept)의 95% 신뢰구간이 0을 포함하면, 두 검사 간 상관성이 높다고 판단할 수 있다는 소위원회 의견을 따라, 본 평가에서는 해당 내용을 바탕으로 위 3개 결과를 모두 보고한 6편(13개 결과)을 기준으로 정밀면역검사와 참고표준검사간의 상관성을 평가하였다.

6편(13개 결과)에서의 Passing-Bablok 회귀분석 결과는 설명계수(R<sup>2</sup>)는 0.41~0.93, 기울기는 0.47~1.12, 절편은 -8.3~13.01범위에서 보고되었으며, 위 세 기준을 모두 충족하여 상관성이 높다고 판단할 수 있는 결과는 전체 결과 중 46.1%(13개 중 6개)이었다(표 3.17).

표 3.17 Passing-Bablok 결과

중재검사	문헌 수 (결과 수)	R <sup>2</sup> (범위)	기울기 및 절편(range)		상관성 높음 결과(개,%)
			기울기(95%CI)	절편(95%CI)	
정밀면역검사	6편(13개)	0.41~0.93	0.47~1.12 (0.39~1.02, 0.55~1.22)	-8.3~13.01 (-11.7~8.4, -4.8~20.06)	6/13(46.1%)

\*95% CI (Confidence Interval): Lower limit, Upper limit 순으로 범위를 제시함  
\*상관성 높음 결과의 기준: 설명계수(R<sup>2</sup>) 0.8 이상, 기울기의 95% CI가 1을 포함, 절편의 95% CI가 0을 포함하는 경우

#### (1) 검사원리별 결과

Passing-Bablok 회귀분석 결과를 보고한 문헌들에서 포함된 정밀면역검사 검사원리는 CLIA, RIA, ECLIA, MFI이었고, 각 검사원리 별 결과는 다음과 같다. 정밀면역검사 CLIA와 참고표준검사간 상관성이 높다고 판단되는 결과의 비중(62.5%)이 가장 높았고, RIA에서는 3개 결과 중 1개(33.3%)만이 높은 상관성에 해당하였다. 나머지 ECLIA를 이용한 Ouweland (2010)와 MFI를 이용한 Hassan (2016)의 연구에서는 정밀면역검사와 참고표준검사 간 높은 상관성에 해당하는 결과는 없었다(0%).

표 3.18 Passing-Bablok 결과: 정밀면역검사 검사원리 별

중재검사/ 검사원리	문헌 수 (결과 수)	R <sup>2</sup> (범위)	기울기 및 절편(range)		상관성 높음 결과
			기울기(95%CI)	절편(95%CI)	
정밀면역검사	6편(13개)	0.41~0.93	0.47~1.12 (0.39~1.02, 0.55~1.22)	-8.3~13.01 (-11.7~8.4, -4.8~20.06)	6/13(46.1%)
CLIA	2편(8개)	0.41~0.93	0.47~1.12 (0.39~1.02, 0.55~1.22)	-8.3~11.4 (-11.7~8.4, -4.8~14.5)	5/8(62.5%)
RIA	3편(3개)	0.74~0.9	0.7~0.97 (0.65~0.92, 0.76~1.09)	-3.02~4.6 (-1.35~2.60, 1.48~6.60)	1/3(33.3%)
ECLIA	1편(1개)	0.58	0.95 (0.83, 1.07)	13.01 (5.76, 20.26)	0/1(0%)
MFI	1편(1개)	0.94	0.92 (0.88, 0.96)	0.3 (-4.0, 4.7)	0/1(0%)

\*95% CI (Confidence Interval): Lower limit, Upper limit 순으로 범위를 제시함

\*상관성 높음 결과의 기준: 설명계수(R<sup>2</sup>) 0.8 이상, 기울기의 95% CI가 1을 포함, 절편의 95% CI가 0을 포함하는 경우  
CLIA, Chemiluminescence immunoassay; ECLIA, Electrochemiluminescence immunoassay; RIA, Radioimmunoassay; MFI, multiplex flow immunoassay

### ① 정밀면역검사(CLIA)

정밀면역검사 CLIA와 참고표준검사의 Passing-Bablok 회귀분석 결과를 보고한 2편(8개 결과)에서 설명계수(R<sup>2</sup>)의 범위는 0.41~0.93이었고, 기울기 범위는 0.47~1.12, 절편의 범위는 -8.3~11.4이었다. 이때 설명계수(R<sup>2</sup>)가 0.8이상이면서, 기울기의 95% CI가 1을 포함하고, 절편이 0을 포함하는 기준을 충족한 경우는 5개 결과(62.5%)이었다.

정밀면역검사 CLIA를 이용하여 참고표준검사와의 Passing-Bablok 회귀분석 결과를 제시한 경우에서 대상자는 환자군과 기타군으로 구분할 수 있었다. 환자군을 대상으로 한 결과는 모두 정밀면역검사 CLIA와 참고표준검사간의 높은 상관성에 해당하였고, 기타군에서는 Avci (2019)이 보고한 1개 결과에서만 해당 기준으로 충족하였다(표 3.19).

표 3.19 Passing-Bablok 결과: 정밀면역검사 검사원리(CLIA)의 대상 별

정밀면역검사 검사원리	문헌 수 (결과 수)	R <sup>2</sup> (범위)	기울기 및 절편(range)		상관성 높음 결과
			기울기(95%CI)	절편(95%CI)	
CLIA	3편(8개)	0.41~0.93	0.47~1.12 (0.39~1.02, 0.55~1.22)	-8.3~11.4 (-11.7~8.4, -4.8~14.5)	5/8(62.5%)
검사 대상	환자군	1편(4개)	0.91~1.01 (0.78~0.90, 1.04~1.13)	-0.07~2.38 (-5.50~-2.13, 5.24~6.89)	4/4(100%)
	기타군	2편(4개)	0.47~1.12 (0.39~1.02, 0.55~1.22)	-8.3~11.4 (-11.7~8.4, -4.8~11.1)	1/4(25.0%)

\*95% CI (Confidence Interval): Lower limit, Upper limit 순으로 범위를 제시함

\*상관성 높음 결과의 기준: 설명계수(R<sup>2</sup>) 0.8 이상, 기울기의 95% CI가 1을 포함, 절편의 95% CI가 0을 포함하는 경우

\*CLIA, Chemiluminescence immunoassay

② 정밀면역검사(RIA)

정밀면역검사 RIA를 이용한 Passing-Bablok 결과를 보고한 3편(3개 결과)은 모두 기타군(Vitamin D를 검사한 잔여 혈청 등)을 대상으로 하였으며, 설명계수( $R^2$ )의 범위는 0.74~0.9였고, 기울기 범위는 0.7~0.97, 절편의 범위는 -3.02~4.6이었다. 이때 설명계수가 0.8이상이면서, 기울기의 95% CI가 1을 포함하고, 절편이 0을 포함하는 결과는 Ouweland (2010)이 보고한 1개 결과(33.3%)에서 확인되었다(표 3.18).

③ 정밀면역검사(ECLIA, MFI)

정밀면역검사 ECLIA 및 MFI와 참고표준검사의 Passing-Bablok 회귀분석 결과는 각 1편(1개 결과, 7.6%)에서 보고되었다. ECLIA를 이용한 Ouweland (2010)의 결과는 기타군에서 설명계수( $R^2$ )는 0.58, 기울기는 0.95, 절편은 13.01으로, 검사 간 상관성이 높다고 판단할 수 없었다. MFI를 이용한 Hassan (2016)의 연구는 환자군에서 설명계수( $R^2$ )는 0.94, 기울기는 0.92, 절편은 0.3으로 보고하였으며, 해당 결과를 기준으로 검사 간 상관성이 높다고 판단할 수 없었다(표 3.18).

3.1.2.3. Bland-Altman 결과

정밀면역검사와 참고표준검사의 상관성을 Bland-Altman 결과로 평가한 문헌은 28편(74개 결과)이었다. Bland-Altman은 두 검사방법의 측정치에 대한 평균 차이(mean difference)와 95% 신뢰구간을 산출하는 것으로, 두 검사결과가 일치할수록 0에 가까운 값이 나오게 된다(한국보건의료연구원, 2014). 본 평가에서는 Bland-Altman 결과로 중재검사인 정밀면역검사와 참고표준검사 간 평균차이(mean difference)의 범위를 제시하였고, 그 결과 -10.6~27.7ng/mL 범위에서 보고되었고, 중앙값은 -0.60ng/ml 이었다.

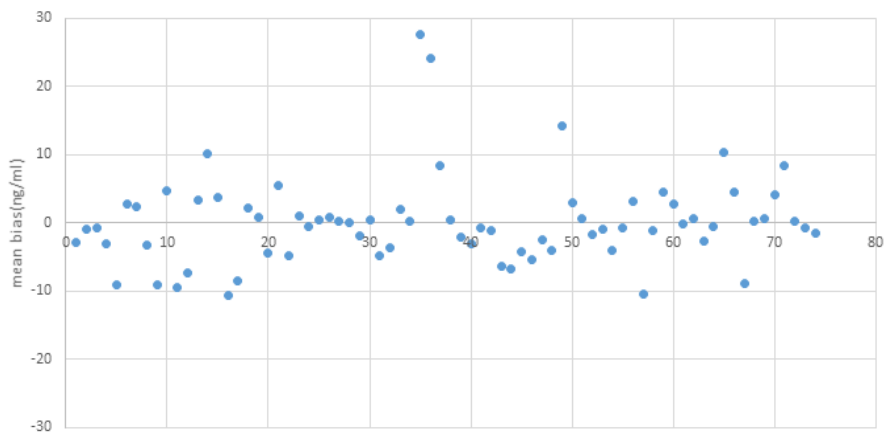


그림 3.10 Bland-Altman 결과 경향

표 3.20 Bland-Altman 결과

중재검사	문헌 수(결과)	검사 간 평균차이 (mean difference)의 범위	중앙값(median)
정밀면역검사	28편(74개)	-10.6~27.7ng/mL	-0.60ng/mL

\*검사 간 차이 평균(mean difference); '참고표준검사 측정 값 - 정밀면역검사 측정 값' 의 평균값

### (1) 검사원리 별 결과

정밀면역검사와 참고표준검사의 Bland-Altman 결과를 중재검사의 검사원리별로 제시한 결과는 표 3.20과 같다. 28편(74개)에 포함된 정밀면역검사의 검사원리는 CLIA, ECLIA, RIA, EIA, FEIA, MFI이었고, 그 중 CLIA를 이용한 결과가 60.8%(45/74개)로 가장 많았고, 검사 간 평균차이의 범위가 가장 넓었고, 보고 하였으며, 검사 간 평균차이의 값도 최고 27.7ng/ml으로 검사원리 중 가장 큰 것으로 보고되었다.

표 3.21 Bland-Altman 결과: 정밀면역검사 검사원리 별

정밀면역검사 검사원리	문헌 수(결과)	검사 간 평균차이 (mean difference)의 범위	중앙값(median)
정밀면역검사	28편(74개)	-10.6~27.7ng/mL	-0.60ng/mL
CLIA	18편(45개)	-10.4~27.7ng/mL	0.10ng/mL
ECLIA	13편(16개)	-9.12~10.2ng/mL	-1.24ng/mL
RIA	9편(10개)	-10.6~24.2ng/mL	0.30ng/mL
EIA	1편(1개)	2.9ng/mL	2.9ng/mL
FEIA	1편(1개)	2.0ng/mL	2.0ng/mL
MFI	1편(1개)	-0.8ng/mL	-0.8ng/mL

CLIA, Chemiluminescence immunoassay; ECLIA, Electrochemiluminescence immunoassay; RIA, Radioimmunoassay; EIA, Enzyme immunoassay; FEIA(FIA), Florescent immunoassay; MFI, multiplex flow immunoassay

#### ① 정밀면역검사(CLIA)

정밀면역검사 검사원리 CLIA와 참고표준검사간의 Bland-Altman 결과는 표 3.21과 같다. 18편(45개 결과)에서 CLIA를 이용하여 검사원리 중 가장 많은 비중을 차지했고, 환자군, 특정군, 건강군, 혼재군, 기타군 등 다양한 대상자를 포함한 결과였다.

정밀면역검사 CLIA와 참고표준검사 간 평균차이(mean difference)의 범위는 -10.4~27.7 ng/mL이었다. 기타군에서의 결과가 가장 많았고, 가장 넓은 범위의 검사 간 평균차이가 보고되었다. 검사 간 평균차이의 최댓값, 최솟값에 해당하는 결과는 모두 기타군(병원을 방문한 사람들의 혈청 샘플을 검사대상)을 대상으로 한 것으로 유사한 대상자 군 내에서도 검사 간 차이가 큰 것으로 나타났다. 두 검사

간 평균 차이가 가장 큰 경우는 27.7ng/ml로 이는 Sadat-Ali (2014)이 보고한 결과로 기타군(병원 방문 성인 샘플)을 대상으로 한 결과였다. 두 검사간의 평균차이는 동일한 검사원리, 검사대상 내에서도 다양한 결과가 보고되었다.

표 3.22 Bland-Altman 결과: 정밀면역검사 검사원리(CLIA)의 대상자별

정밀면역검사 검사원리/대상자		문헌(결과) 수	검사 간 평균차이 (mean difference)의 범위	중앙값(median)
CLIA		18편(45개)	-10.4~27.7ng/mL	0.10ng/mL
검사대상	환자군	1편(4개)	-5.3~14.2ng/mL	-3.35ng/mL
	특정군	3편(3개)	-8.9~2.0ng/mL	0.20ng/mL
	건강군	1편(1개)	-4.8ng/mL	-4.8ng/mL
	혼재군	1편(1개)	-0.59ng/mL	-0.59ng/mL
	기타군	12편(36개)	-10.4~27.7ng/mL	0.35ng/mL

CLIA, Chemiluminescence immunoassay

② 정밀면역검사(ECLIA)

정밀면역검사 검사원리 ECLIA와 참고표준검사의 Bland-Altman결과는 표 3.22와 같다. 13편(16개 결과)에서 ECLIA를 기준으로 환자군, 건강군, 기타군을 대상으로 한 결과를 보고하였다.

ECLIA와 참고표준검사 간 평균차이(mean difference)의 범위는 -9.1~10.2 ng/mL이었다. 기타군에서의 결과가 가장 많았고, 검사 간 차이가 가장 적은 결과는 -9.1 ng/mL로 이는 기타군(혈청 샘플)을 대상으로 한 Bejerg (2019)의 연구결과였다. 평균차이가 가장 큰 값은 10.2 ng/mL로 이는 Enko (2014)의 연구결과로 해당 값은 기타군(코호트 참여자 대상)에서 확인된 값이다. 보고된 두 검사간의 평균차이의 범위가 넓어 동일한 검사대상 군 내에서도 검사 간 차이가 큰 것으로 나타났다.

표 3.23 Bland-Altman 결과: 정밀면역검사 검사원리(ECLIA)의 대상자별

검사원리/대상자		문헌(결과) 수	검사 간 평균차이 (mean difference)의 범위	중앙값(median)
ECLIA		13편(16개)	-9.12~10.2ng/mL	-1.24ng/mL
검사대상	환자군	1편(1개)	-4.0ng/mL	-4.0ng/mL
	건강군	1편(1개)	-3.7ng/mL	-3.7ng/mL
	기타군	11편(14개)	-9.1~10.2ng/mL	-0.92ng/mL

ECLIA, Electrochemiluminescence immunoassay

### ③ 정밀면역검사(RIA)

9편(10개 결과)에서 정밀면역검사 검사원리 RIA 결과를 보고하였고, 건강군과 기타군을 대상으로 하였다. RIA와 참고표준검사 간 평균차이(mean difference)는 -10.6~24.2ng/mL이었다. 기타군을 대상으로 한 결과가 가장 많았으며, 검사 간 차이가 가장 작은 경우는 -10.6ng/mL로 이는 Enko (2014)이 기타군(혈청 샘플)을 대상으로 보고한 결과였고, 가장 평균차이가 큰 결과는 10.2ng/mL로 기타군(코호트 참여자 대상)을 대상으로 한 Sadat-Ali (2014)의 연구결과이다. 보고된 문헌에서 두 검사간의 평균차이의 범위가 넓어 동일한 검사대상 군 내에서도 검사 간 평균차이가 큰 것으로 나타났다.

표 3.24 Bland-Altman 결과: 정밀면역검사 검사원리(RIA)의 대상자별

검사원리/검사대상		문헌(결과) 수	검사 간 평균차이 (mean difference)의 범위	중앙값(median)
RIA		9편(10개)	-10.6~24.2ng/mL	0.30ng/mL
검사대상	건강군	1편(1개)	8.35ng/mL	8.35ng/mL
	기타군	8편(9개)	-10.6~24.2ng/mL	0.30ng/mL

### ④ 정밀면역검사(EIA, FEIA, MFI)

정밀면역검사 중 EIA, FEIA, MFI와 참고표준검사간의 Bland-Altman 결과는 각 1편(1개 결과)에서 보고되었다. Yun (2015)이 기타군을 대상으로 보고한 정밀면역검사 EIA와 참고표준검사간 평균차이(mean difference)는 2.9ng/mL이었으며 정밀면역검사 MFI 결과를 보고한 Hassan (2016) 연구는 Vitamin D를 정기적으로 검사해야하는 환자군에서 두 검사 간 평균차이(mean difference)를 -0.8ng/mL로 보고하였다. Bjerg (2019)는 기타군에서 정밀면역검사 FEIA를 기준으로 참고표준검사와의 평균차이(mean difference)를 2.0 ng/mL로 보고하였다.

표 3.25 Bland-Altman 결과: 정밀면역검사 검사원리(EIA, FEIA, MFI)

검사원리/검사대상		문헌(결과) 수	검사 간 평균차이 (mean difference)의 범위	중앙값(median)
EIA	기타군	1편(1개)	2.9ng/mL	2.9ng/mL
FEIA	기타군	1편(1개)	-0.8ng/mL	-0.8ng/mL
MFI	환자군	1편(1개)	2.0ng/mL	2.0ng/mL



### 3.1.3. 참고표준검사와의 일치도

#### 3.1.3.1. Cohen Kappa 값 결과

두 검사 간 일치도를 확인할 수 있는 Kappa 값은 이분형 자료의 일치도를 나타내는 값으로, 그 값이 작을수록 일치도가 낮다는 것을 나타낸다. Landis와 Koch (1977)가 제안한 분류에 따르면, Kappa 값이 0 이하는 일치도 부족함(poor), 0~0.2는 약간 일치(slight), 0.2~0.4는 조금 일치(fair), 0.4~0.6는 중간 일치(moderate), 0.6~0.8는 상당히 일치(substantial), 0.8~1는 거의 완벽히 일치(almost perfect)에 해당한다. 본 평가에서는 위 기준을 적용하여 Kappa 값이 0.6 이상인 값을 기준으로 두 검사간의 일치도를 제시하고자 한다.

참고표준검사와 정밀면역검사를 비교한 Cohen Kappa 값은 15편(46개 결과)에서 보고되었고, 그 범위는 0.16~0.93으로 그 범위가 매우 넓어, 정밀면역검사와 참고표준검사 간 일치도의 일관성은 낮은 것으로 판단된다. 또한 위 해석기준에 따라 Vitamin D를 측정하는 정밀면역검사와 참고표준검사 간 정성적 일치도를 제시한 결과 46개 중 28개(60.9%)에서 중간 이상의 일치도( $k > 0.6$ )를 보고하였다.

본 결과에서 포함된 정밀면역검사의 검사원리는 CLIA, ECLIA, EIA, ELISA, RIA, FEIA이었고, 각 문헌별로 적용한 임계값(Cut-off)은 15 ng/mL(37.5 nmol/L)에서 100 ng/mL(250nmol/L)로 다양했고, 검사대상자는 환자군, 특정군, 건강군, 기타군이 포함되었다. 이처럼 Kappa 값을 보고한 문헌들에서 포함된 정밀면역검사의 검사원리와 대상자가 다양하여, 이를 구분한 결과를 별도로 제시하였다.

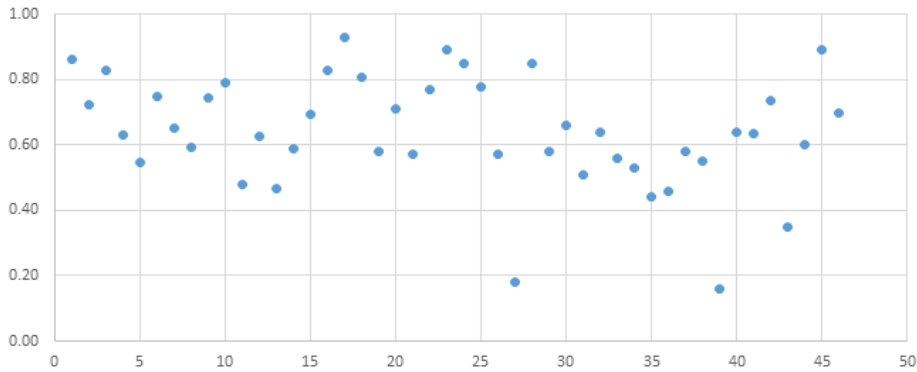


그림 3.11 Vitamin D 정밀면역검사의 참고표준검사와의 Kappa value 결과 경향

표 3.26 Kappa value 결과

중재검사	참고표준검사	문헌(결과) 수	Kappa's value (k)	Kappa value (k>0.6) 비중
정밀면역검사	정밀분광-질량분석	15편(46개)	0.16~0.93	60.9%(28/46)

\* $k > 0.6$ 이상; 검사 간 일치도가 '상당히 일치하는(substantial)' 수준 이상임



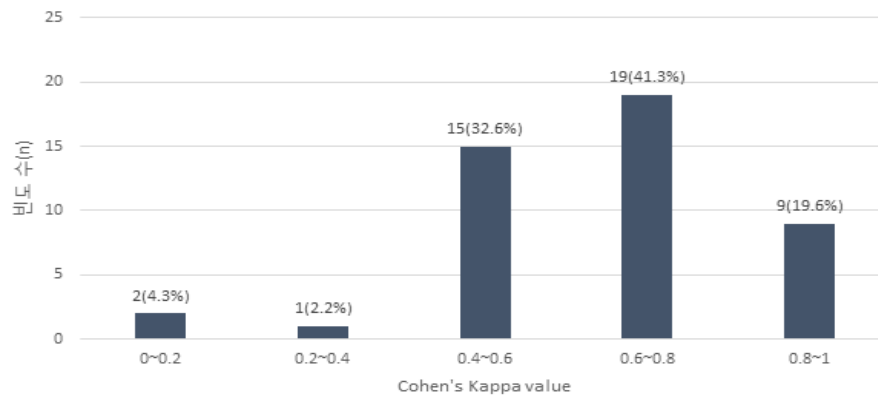


그림 3.12 Vitamin D 정밀면역검사의 참고표준검사와의 Kappa value 범위별 빈도

(1) 검사원리 별 결과

Kappa 값으로 일치도를 보고한 문헌들에서 정밀면역검사 CLIA, ECLIA, EIA, ELISA, RIA, FEIA가 포함되었고, 그 중 CLIA를 이용한 결과가 54.5%(14/33개)로 가장 많았다. ELISA를 제외한 모든 검사원리 별로 보고된 결과의 절반이상이 '상당히 일치하는 결과(substantial)' 인  $k > 0.6$ 에 해당했다. EIA, RIA, FEIA는 각 1개씩 결과를 보고하였고, 모두 0.6이상으로 보고되었다.

표 3.27 Kappa value 결과: 정밀면역검사 검사원리 별

검사원리	문헌(결과) 수	Kappa value (k)	Kappa value (k)>0.6 비중
정밀면역검사	15편(46개)	0.16~0.93	60.9%(28/46)
CLIA	14편(33개)	0.16~0.89	54.5%(14/33)
ECLIA	8편(8개)	0.55~0.93	62.5%(5/8)
EIA	1편(1개)	0.64	100%(1/1)
RIA	2편(2개)	0.636	100%(2/2)
FEIA	1편(1개)	0.749	100%(1/1)
ELISA	1편(1개)	0.18	0%(0/1)

\* $k=0.6$ 이상 ; 검사 간 일치도가 '상당히 일치하는(substantial)' 수준 이상임  
 CLIA, Chemiluminescence immunoassay; ECLIA, Electrochemiluminescence immunoassay; EIA, Enzyme immunoassay; RIA, Radioimmunoassay; FEIA(FIA), Florescent immunoassay; ELISA, Enzyme linked immunosorbent assay

① 정밀면역검사(CLIA)

14편(33개 결과)에서 정밀면역검사 CLIA와 참고표준검사의 일치도를 보고했고, 이때 Kappa 값(k)의 범위는 0.16~0.89이었다. 이때 검사대상자는 환자군, 특정군, 건강군, 기타군이었고, 임계값은 15 ng/ml,

20 ng/ml, 30 ng/ml, 100 ng/ml로 구분되었다. ‘중간정도 일치(k=0.4~0.6)’에 해당하는 결과는 13개(39.3%), ‘상당히 일치(k=0.6~0.8)’하는 결과는 11개(33.3%), CLIA를 이용한 결과에서 Kappa 값이 ‘거의 완벽히 일치(k=0.8~1.0)’에 해당하는 결과는 7개(21.2%)이었다. ‘상당히 일치하는 결과’를 보여주는 기준인 k>0.6에 해당하는 결과는 54.5%(14/33)이었다.

정밀면역검사 CLIA와 참고표준검사의 일치도를 보고한 Kappa 값을 검사대상자 별로 살펴보면 Vitamin D를 정기적으로 검사하는 환자군과 코호트 연구 참여자를 포함한 기타군, 비만여성을 대상으로 한 특정군에서 일부 ‘중간 이하의 일치도(k<0.6)’를 보고하였다(표 3.28).

참고표준검사와 CLIA의 일치도를 임계값 별로 살펴보면 20 ng/ml을 임계값으로 적용한 경우가 전체 33개 중 22개(66.6%)로 가장 많았고, 2개의 결과에서는 임계값을 보고하지 않았다. 임계값 20 ng/ml에서 ‘상당히 일치하는’ 수준 이상의 Kappa 값을 보고한 연구의 비중이 가장 낮았고, 100 ng/ml을 기준으로 한 경우에서 참고표준검사와 일치도가 가장 높은 비중을 차지하였다. 임계값이 높아질수록 두 검사간의 일치도가 높아지는 결과를 확인하였다(표 3.28).

Yu (2015)이 Vitamin D를 정기적으로 검사하는 환자를 대상으로 임계값 20 ng/ml 기준에서 보고한 Kappa 값이 0.16으로 가장 낮았고, 그 외 14편의 문헌에서 0.6 이하의 Kappa 값을 보고하였다.

표 3.28 Kappa value 결과: 정밀면역검사 검사원리(CLIA)

중재검사 검사원리	문헌(결과) 수	Kappa value (k)	Kappa value (k)>0.6 비중
CLIA	14편(33개)	0.16~0.89	54.5%(18/33)
<b>검사대상 별</b>			
환자군	3편(7개)	0.16~0.83	28.5%(2/7)
특정군	1편(1개)	0.57	0%(0/1)
건강군	1편(1개)	0.85	100%(1/1)
기타군	9편(24개)	0.35~0.89	62.5%(15/24)
<b>임계값 별</b>			
20ng/ml	11편(22개)	0.16~0.89	45.5%(10/22)
30ng/ml	3편(4개)	0.54~0.71	50.0%(2/4)
100ng/ml	3편(6개)	0.48~0.79	83.3%(5/6)
15ng/ml	1편(1개)	0.63	100%(1/1)
보고하지않음	2편(2개)	0.72~0.74	100%(2/2)

\*k=0.6이상: 검사 간 일치도가 ‘상당히 일치하는(substantial)’ 수준 이상임

## ② 정밀면역검사(ECLIA)

8편(8개 결과)에서 보고한 정밀면역검사 ECLIA와 참고표준검사의 Kappa 값(k)의 범위는 0.55~0.93이었다. ‘중간정도 일치(k=0.4~0.6)’하는 결과는 3개(37.5%), ‘상당히 일치(k=0.6~0.8)’하는

결과는 3개(37.5%), '거의 완벽히 일치( $k=0.8\sim 1.0$ )'하는 결과는 2개(25.0%)였다. ECLIA와 참고표준검사간의 Kappa 값이 '상당히 일치하는 결과(substantial)'를 보여주는 기준인 0.6이상에 해당하는 경우는 62.5%(5/8)였다.

정밀면역검사 ECLIA와 참고표준검사의 일치도를 보고한 Kappa 값을 대상자 별로 살펴보면 Vitamin D를 정기적으로 검사하는 환자(Wyness, 2015)와 기타군을 대상으로 한 2편(Bjerg et al., 2019; Yu et al., 2015)에서의 Kappa 값은 '중간 이하의 일치도( $k<0.6$ )'에 해당하였다(표 3.29).

ECLIA와 참고표준검사와의 일치도를 임계값별로 살펴보면 임계값으로 20 ng/ml을 적용한 경우가 전체 8개 중 6개(75.0%)로 가장 많았다. 그 외 30 ng/ml, 100 ng/ml을 적용한 결과에서는 모두 Kappa 값이 0.6이상으로 상당히 일치하는 결과를 보였고, 20 ng/ml 기준에서는 2편(Yu et al, 2015; Wyness et al, 2015)의 연구에서 '중간 이하의 일치도( $k<0.6$ )'를 보고하였다(표 3.29).

표 3.29 Kappa value 결과: 정밀면역검사 검사원리(ECLIA)의 대상자별, 임계값별

중재검사 검사원리	문헌(결과) 수	Kappa value (k)	Kappa value (k)>0.6 비중
ECLIA	8편(8개)	0.55~0.93	62.5%(5/8)
<b>대상자 별</b>			
환자군	2편(2개)	0.55~0.93	50.0%(1/2)
기타군	6편(6개)	0.56~0.82	66.6%(4/6)
<b>임계값 별</b>			
20ng/mL	6편(6개)	0.55~0.93	66.6%(4/6)
30ng/mL	1편(1개)	0.77	100%(1/1)
100ng/mL	1편(1개)	0.60	0%(0/1)

\* $k=0.6$ 이상; 검사 간 일치도가 '상당히 일치하는(substantial)' 수준 이상임

### ③ 정밀면역검사(RIA)

RIA와 참고표준검사(LC-MS/MS)를 비교한 2편의 문헌(Yun et al, 2015; Holmes et al, 2013)에서는 모두 기타군을 대상으로 임계값 20 ng/ml을 기준으로 하였으며 이때 Kappa 값은 0.64~0.70으로 모두 상당히 일치( $k=0.6\sim 0.8$ )하는 결과(100%)에 해당하였다.

### ④ 정밀면역검사(EIA, FEIA, ELISA)

EIA, FEIA, ELISA와 참고표준검사와 비교한 결과는 각 1편의 문헌에서 보고되었다.

Yun (2015)은 기타군(코호트 참여자)을 대상으로 EIA를 이용해 임계값 20ng/mL을 기준으로 중간정도의 일치도 결과( $k=0.64$ )로 보고하였다. Bjerg (2019)은 기타군(혈청 샘플)에서 임계값 100 ng/mL을 기준으로 FEIA와 참고표준검사간의 상당히 일치하는 결과( $k=0.75$ )를 보고하였다. Nguyen(2014)은 비만여성에서 임계값 20 ng/mL을 기준으로 ELISA와 참고표준검사간의 매우 낮은 일치도를 보고하였다( $k=0.18$ ).

## 1. 평가결과 요약

Vitamin D를 검사에 대한 체계적 문헌고찰 결과, 총 56편의 문헌이 선택되었다. 본 평가에서는 참고 표준검사인 정밀분광-질량분석 검사와의 비교를 통해 Vitamin D 정밀면역검사의 임상적 유효성에 대해 평가하였다.

### 1.1. 유효성

#### 1.1.1 진단정확도

본 평가에서 Vitamin D 정밀면역검사의 진단정확도는 8편의 문헌에서 보고한 20개의 결과를 바탕으로 확인하였다. 보고된 모든 결과의 진단정확도 범위는 민감도 0.31~1, 특이도 0.18~1로 매우 넓은 범위에서 보고되었다. 전체 연구 대상자에서 임계값 20ng/ml 기준 25-OHD를 측정하여 Vitamin D 결핍 진단시 정밀면역검사의 진단정확도를 메타분석한 결과 통합 민감도는 0.86 (95% CI 0.71, 0.94), 통합 특이도는 0.96 (95% CI 0.94, 0.98), 통합 AUC는 0.96 (95% CI 0.94, 0.98) 이었다. 추가로 검사원리, 임계값, 검사대상을 구분하여 Vitamin D 정밀면역검사의 진단정확도를 확인한 결과 정밀면역검사원리 중 CLIA, EIA 방법을 이용하여 기타군(질환여부를 알 수 없는 혈청 샘플이나 코호트 참여자 등)에서 임계값 30ng/mL을 적용한 결과에서 민감도가 0.31 혹은 0.35으로 낮았으며, 특정군(신생아 산모 등)에서 ELISA를 이용한 검사결과 임계값 20ng/mL기준에서 특이도가 0.18로 매우 낮게 나타났다. Vitamin D 정밀면역검사의 진단정확도는 전체적으로 높았지만 검사원리, 검사대상, 임계값에 따라 일부 결과에서 차이를 있음을 확인하였다.

#### 1.1.2 참고표준검사와의 상관성

25-OHD를 측정하여 Vitamin D 상태를 확인하는 정밀면역검사와 참고표준검사 간 상관성을 제시한 결과지표로 상관계수( $r$ ), Passing-Bablok 회귀분석결과, Bland-Altman 결과를 보고하였다.

##### 1.1.2.1. 상관계수( $r$ )

본 평가에서는 상관계수( $r$ ) 결과는 0.7이상 일 때, 높은 상관관계를 보고했다고 판단하였다. 상관계수

결과는 36편의 문헌(123개 결과)을 확인한 결과 0.60~0.99수준으로 확인 되었다. 이 중 상관계수 0.6이상의 비교적 높은 상관관계를 보고한 경우는 전체 결과 중 95.9%를 차지하였고, 일부 검사원리나 검사대상에 따라 낮은 상관계수를 보고한 경우도 있었다.

### 1.1.2.2. Passing-Bablok 회귀분석

본 평가에서 Passing-Bablok 회귀분석 결과는 6편의 문헌(13개 결과)을 확인한 결과 상관성이 높다고 판단되는 경우(설명계수  $R^2$ 가 0.8 이상이면서 기울기와 절편의 95% 신뢰구간이 각각 1과 0을 포함)는 전체 결과 중 46.1%에 해당하였다. 이 경우에서도 검사원리 혹은 검사대상에 따라 결과의 차이가 있었다.

### 1.1.2.3. Bland-Altman 결과

본 평가에서 Bland-Altman 결과는 검사 간 차이 평균(mean difference)의 범위와 중앙값을 제시 하였다. Bland-Altman 결과는 28편의 문헌(74개 결과)에서 보고되었고, 정밀면역검사와 참고표준 검사 간 평균차이(mean difference)의 범위는 -10.6~27.7 ng/mL 이었다.

### 1.1.3 참고표준검사와의 일치도

Vitamin D 정밀면역검사와 참고표준검사 간 일치도는 Cohen Kappa 값을 바탕으로 확인하였다. 15편의 문헌(46개 결과)을 확인한 결과 0.16~0.93으로 매우 넓은 범위에서 보고되었다. Kappa 값이 0.6 이상으로 '상당히 일치하는(Substantial)'하는 수준에 해당하는 결과가 전체 60.9%에 해당했고, 이들 결과에서도 검사대상, 임계값에 따라 일치도의 상당한 차이를 확인할 수 있었다.

## 2. 결론

Vitamin D 검사 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 25-OH Vitamin D 결핍을 진단하는 정밀면역검사의 진단정확도는 메타분석 결과 통합 민감도 0.86 (95% CI 0.71, 0.94), 통합 특이도 0.96 (95% CI 0.94, 0.98)이었다. 25-OH Vitamin D 상태를 확인하는 정밀면역검사와 참고표준검사와의 상관계수( $r$ )가 0.7 이상인 경우는 전체 결과의 95.9%이었고, 두 검사간의 일치도가 0.6이상인 경우는 60.9%이었다. 하지만, Passing-Bablok 회귀분석 결과에서는 전체 결과 중 46.1%에서만 높은 상관성 결과를 보고하였고, Bland-Altman 결과에서는 25-OH Vitamin D 측정값이 정밀면역검사와 참고표준검사간 차이의 범위가 넓었다. 또한 모든 결과지표에서 정밀면역검사의 검사원리, 검사대상, 임계값에 따라 일부 연구 결과에서 진단정확도, 상관성, 일치도의 상당한 차이가 있었다.

이에, 소위원회에서는 체계적 문헌고찰 결과를 바탕으로 Vitamin D 결핍을 진단하고, 결핍상태를 파악하기 위해 25-OH Vitamin D를 측정하는 정밀면역검사는 임상적으로 유효한 검사로 평가하였

다. 다만, 일부 검사 대상군과 임계값 기준에서 참고표준검사와 비교하여 정밀면역검사의 진단정확도, 상관성, 일치도에서 상당한 차이를 보여 임상적으로 필요시 Vitamin D 결핍 진단 및 상태 파악을 위해 참고표준검사 시행이 필요하다는 의견이었다.

2021년 제8차 의료기술재평가위원회(2021.08.13.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “Vitamin D 검사”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회에서는 Vitamin D 결핍을 진단하고 결핍상태를 확인하는데 정밀면역검사를 이용한 Vitamin D 검사는 유효한 검사로 권고함으로 심의하였다(권고등급: 권고함).



1. 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황. 건강보험심사평가원. 2020.03.
2. 건강보험심사평가원. 요양기관업무포털- 심사기준 종합서비스 - 행위 수가정보(<https://biz.hira.or.kr/>).
3. 건강보험심사평가원. 보건의료빅데이터개방시스템(<http://opendata.hira.or.kr/>).
4. 박동아, 황진섭, 이선희, 최원정, 설아람, 오성희 등. 진단 검사 체계적 문헌고찰. 한국보건의료연구원. 2014.
5. 김대현. 비타민 D 결핍의 진단과 치료. Korean J Fam Med. 2010; 31(4): Suppl.
6. 문연실 외, 비타민 D 결핍과 인지장애, Dementia and Neurocognitive Disorders. 2012;11:111-117.
7. 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」 일부 개정. 보건복지부 고시 제2019-131호, 2019.06.27.
8. 범문에듀케이션. 임상진단화학, 강영태 외, 2013.
9. 범문에듀케이션. 진단검사의학, 2014.
10. 대한골대사학회. 골다공증 진료지침. 2018.
11. 김기배, 김형우, 이준수, 윤순만. 염증성 장질환과 비타민D, Korean J Gastroenterol. 2020;76(6):275-281.
12. NICE. Vitamin D: supplement use in specific population groups. 2014.
13. Altieri B, Cavalier E, Bhattoa HP, Pérez-López FR, López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, Chedraui P, Annweiler C, Della Casa S, Zelzer S, Herrmann M, Faggiano A, Colao A, Holick MF. Vitamin D testing: advantages and limits of the current assays. Eur J Clin Nutr. 2020;74(2):231-247. 2020.
14. Cranney, Ann, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evidence report/technology assessment. 2007;158:1.
15. Secretariat, M. A. Clinical Utility of Vitamin D Testing: An Evidence-Based Analysis. Ontario Health Technology Assessment Series, 2010;10(2):1.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009 Aug;(113):S1-130
17. LeBlanc E, Zakher B, Daeges D, Pappas M et al., Screening for Vitamin D Deficiency: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine. 2015;162:109-122.
18. AGDH(Australian Government Department of Health). MBS review Vitain D Testing report. 2014.
19. CADTH(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Vitamin D Testing in the General Population: A Review of the Clinical and Cost Effectiveness and Guidelines. 2015.
20. BCMA(British Columbia Medical Association). GUIDELINES AND PROTOCOLS ADVISORY COMMITTEE, et al. Vitamin D testing protocol. 2013.
21. RACOGP(Royal Australian College of General Practioners). Guidelines for preventive activities in general practice. 2012.
22. OHTAC(Ontario Health Technology Advisory Committee). Ontario Health Technology Assessment Series, Clinical Utility of Vitamin D Testing. 2010; 10(22010).

23. Michael F. Holick, Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon, David A. Hanley, Robert P. Heaney, M. Hassan Murad, et al., Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930.
24. CDC VDSCP, Certified Total 25-hydroxyvitamin D Assays, CDC Vitamin D Standardization-Certification Program (CDC VDSCP), 2020.3.
25. GC Labs. Information & Technology, Vol.21, No.4.
26. 대한진단검사의학회. <https://labtestsonline.kr/tests/vitd>
27. Mayo Clinic 홈페이지, Patient care&Health Information, Disease&Conditions, 'Rickets', <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/rickets/symptoms-causes/syc-20351943>.
28. Barbara Altieri, Etienne Cavalier, Harjit Pal Bhattoa, Faustino R Pérez-López, María T López-Baena, Gonzalo R Pérez-Roncero, Peter Chedraui , et al., Vitamin D testing: advantages and limits of the current assays. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Feb;74(2):231-247.
29. DEQAS(Vitamin D External Quality Assessment Scheme)
30. M.M Mukaka. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*; 2012;24(3): 69-71.
31. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
32. <https://www.cebm.net/covid-19/vitamin-d-a-rapid-review-of-the-evidence-for-treatment-or-prevention-in-covid-19/>
33. <https://clincalc.com/blog/2015/07/vitamin-d2-ergocalciferol-vs-d3-cholecalciferol/>
34. 서울아산병원 질환백과, '저칼슘혈증'  
<http://m.amc.seoul.kr/asan/mobile/healthinfo/disease/diseaseDetail.do?contentId=32305&diseaseKindId=C000015>
35. MSD 홈페이지, '비타민D 결핍'  
<https://www.msmanuals.com/ko-kr/%ED%99%88/%EC%98%81%EC%96%91-%EC%9E%A5%EC%95%A0/%EB%B9%84%ED%83%80%EB%AF%BC/%EB%B9%84%ED%83%80%EB%AF%BC-d-%EA%B2%B0%ED%95%8D>



## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, Vitamin D 검사의 재평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

### 1.1. 2020년 제9차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 9월 11일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

### 1.2. 2021년 제3차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 3월 12일
- 회의내용: 재평가범위 및 평가기간 변경 안 심의

### 1.3. 2021년 제8차 의료기술재평가위원회

#### 1.3.1. 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2021년 7월 30일 ~2021년 8월 4일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

#### 1.3.2. 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 8월 13일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

## 2. 소위원회

Vitamin D 검사의 소위원회는 의료기술재평가위원회에서 결정된 소화기내과 1인, 신장내과 1인, 내분비내과 1인, 가정의학과 1인, 진단검사의학과 1인, 핵의학과 1인, 근거기반의학 1인으로 총 7인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

### 2.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2020년 12월 16일 (목)
- 회의내용: 연구계획 및 방법 논의

### 2.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2021년 1월 28일 (목)
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료추출서식 확정, 분석세부계획 논의

### 2.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2021년 6월 1일(화)
- 회의내용: 유용성 결과 검토, 결론 논의

### 2.4. 제4차 소위원회

- 회의일시: 2021년 6월 15일(화)
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 논의

### 3. 문헌검색현황

#### 3.1. 국외 데이터베이스

##### 3.1.1. Ovid MEDLINE(R)

(검색일: 2021.01.08.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	(immunoassay or radioimmunoassay or immunofunctional).mp.	162,0337
	2	((immunoradiometric or radio receptor or immunosorbent or immunofiltration) adj2 assay).mp.	200,466
	3	(enzyme-linked adj2 (immunosorbent or fluorescnet)).mp.	201,139
	4	1 or 2 or 3	352,539
대상 물질	5	(mass adj2 spectrometry).mp.	361,025
	6	exp mass spectrometry/	250,220
	7	5 or 6	361,025
	8	(Cholecalciferol* or calciol or hydroxycholecalciferol* or hydroxyvitamins d or calcifediol or 25 hydroxyvitamin d3 or 25-hydroxycholecalciferol or calcidiol or dihydroxycholecalciferol* or dihydroxyvitamins d or calcitriol or 1 alpha,25 dihydroxyvitamin d3 or 1 alpha,25-dihydroxycholecalciferol or 1,25-dihydroxyvitamin d3 or ergocalciferol* or dihydrochysterol or 25-hydroxyvitamin d2).mp.	39,815
	9	(vitamin adj (d or d2 or d3 or d-2 or d-3)).mp.	80,343
	10	vitamin d deficiency/ or vitamin d deficiency.mp.	21,872
	11	exp vitamin d/	60,307
중재 종합	12	or/8-11	92,949
	13	4 and 7	9,154
	14	12 and 13	261

3.1.2. Ovid-Embase

(검색일: 2021.01.08.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	(immunoassay or radioimmunoassay or immunofunctional).mp.	247,588
	2	((immunoradiometric or radio receptor or immunosorbent or immunofiltration) adj2 assay).mp.	458,252
	3	(enzyme-linked adj2 (immunosorbent or fluorescnet)).mp.	404,796
대상 물질	4	1 or 2 or 3	627,207
	5	(mass adj2 spectrometry).mp.	505,532
	6	exp mass spectrometry/	486,815
	7	5 or 6	528,905
	8	(Cholecalciferol* or calciol or hydroxycholecalciferol* or hydroxyvitamins d or calcifediol or 25 hydroxyvitamin d3 or 25-hydroxycholecalciferol or calidiol or dihydroxycholecalciferol* or dihydroxyvitamins d or calcitriol or 1 alpha,25 dihydroxyvitamin d3 or 1 alpha,25-dihydroxycholecalciferol or 1,25-dihydroxyvitamin d3 or ergocalciferol* or dihydrochysterol or 25-hydroxyvitamin d2).mp.	53,561
	9	(vitamin adj (d or d2 or d3 or d-2 or d-3)).mp.	137,661
	10	vitamin d deficiency/ or vitamin d deficiency.mp.	34,814
중재 종합	11	exp vitamin d/	147,282
	12	or/8-11	170,072
	13	4 and 7	20,955
	14	12 and 13	872

## 3.1.3. CENTRAL

(검색일: 2021.01.08.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	MeSH descriptor: [immunoassay] explode all trees	4,567
	2	immunoassay\$ or radioimmunoassay\$ or immunofunctional\$	6,181
	3	(immunoradiometric\$ or radio receptor\$ or immunosorbent\$ or immunofiltration\$) assay	23,289
	4	enzyme\$linked immunosorbent assay	8,809
	5	#1 or #2 or #3 or #4	28,793
	6	mass\$ spectrometry\$	6,144
	7	MeSH descriptor: [Mass spectrometry] explode all trees	1,513
	8	#6 or #7	6,144
	9	#5 and #8	834
대상물질	10	Cholecalciferol* or calciol or hydroxycholecalciferol* or hydroxyvitamin d or calcifediol or 25 hydroxyvitamin d3 or calcidiol or dihydroxycholecalciferol* or dihydroxyvitamin d or calcitriol or 1 alpha, 25 hydroxyvitamin d3 or dihydrochysterol	5,755
	11	vitamin d or vitamin d2 or vitamin d3 or vitamin d-2 or vitamin d-3	17,512
	12	Mesh descriptor:[Vitamin D] explode all trees	5,443
	13	#10 or #11 or #12	18,871
중재 종합	14	#9 and #13	82

### 3.2. 국내데이터 베이스

(검색일: 2021.01.08.)

데이터베이스	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	((“immunoassay”[ALL]) OR (“mass spectrometry”[ALL]))and (“Vitamin d”[ALL])	24	advanced search
한국의학논문데이터베이스(KM base)	(immunoassay or mass spectrometry )and Vitamin d	31	검색필드의 전체를 이용
한국학술정보(KISS)	전체=(분석 or 검사) and (Vitamin d or 비타민d)	284	상세검색이용 (의약학분야로제한)
한국교육학술정보원(RISS)	전체:분석<or>전체:검사<and>전체:비타민d	328	상세검색 이용 국내학술지
한국과학기술정보연구원(Science ON)	전체=비타민d AND 전체=검사	33	국내논문

## 4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

### 4.1. 비뚤림위험 평가

#### QUADAS-2

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

중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가? 위험:  낮음  
 높음  
 불확실

**적용성에 대한 우려**

중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가? 우려:  낮음  
 높음  
 불확실

**영역 3: 참고표준 검사**

**비뚤림위험**

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:

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

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

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

**적용성에 대한 우려**

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

**영역 4: 연구진행과 시점**

**비뚤림위험**

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

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

2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?  예  
 아니오  
 불확실

3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?  예  
 아니오  
 불확실

4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?  예  
 아니오  
 불확실

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



## 4.2. 자료추출 양식

### 자료추출 진단검사평가

<b>연번(Ref ID)</b>																																											
<b>1저자(출판연도)</b>																																											
<b>연구특성</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 연구수행국가*</li> <li>• 연구설계</li> <li>• 연구목적</li> <li>• 연구대상자</li> </ul>																																										
<b>연구방법</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 대상자 정의, 선택/배제기준, 대상자 수, 검사수행목적 등</li> <li>• 검사법</li> <li>- (중재/비교) 시술명(장비, cutoff), 참고표준검사 등</li> <li>• 변수 명 기재 ( 예) 유효선량)</li> </ul>																																										
<b>연구결과-안전성</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 결과 기술</li> </ul>																																										
<b>연구결과-유효성</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 유효성</li> <li>- 진단정확도: 민감도, 특이도, 예측도 등</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <td colspan="2" rowspan="2"></td> <th colspan="2">표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> <tr> <th rowspan="3">중재 검사</th> <th>T+</th> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <th>T-</th> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <th>총</th> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 상관성(correlation)</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <td style="width: 60%;">중재검사</td> <td style="text-align: center;">r</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bland-Altman 결과</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <td style="width: 40%;">중재검사</td> <td style="width: 30%;">mean bias(nmol/L)</td> <td style="width: 30%;">95% limits of agreement</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kappa analysis:</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <td style="width: 40%;">중재검사</td> <td style="width: 30%;">Kappa analysis</td> <td style="width: 30%;">cut-off</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Passing-Bablok Regression</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <tr> <th>중재검사</th> <th>R<sup>2</sup></th> <th>p</th> <th>slope</th> <th>95%CI</th> <th>intercept</th> <th>95%CI</th> </tr> <tr> <td colspan="7">y=</td> </tr> </table>			표준검사		총	D+	D-	중재 검사	T+				T-				총				중재검사	r	중재검사	mean bias(nmol/L)	95% limits of agreement	중재검사	Kappa analysis	cut-off	중재검사	R <sup>2</sup>	p	slope	95%CI	intercept	95%CI	y=						
				표준검사			총																																				
		D+	D-																																								
중재 검사	T+																																										
	T-																																										
	총																																										
중재검사	r																																										
중재검사	mean bias(nmol/L)	95% limits of agreement																																									
중재검사	Kappa analysis	cut-off																																									
중재검사	R <sup>2</sup>	p	slope	95%CI	intercept	95%CI																																					
y=																																											
<b>결론</b>																																											
<b>비고</b>	참고사항 등																																										

\* 제 1저자 기준

## 5. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Hassan	Analytical evaluation of the BioPlex R 2200 25-OH vitamin D total assay.	Clinical Biochemistry. 2016;49(9):723-725.
2	Ajuria-Morentin	Lack of transferability between different immunoassays and LC-MS/MS for total 25-hydroxyvitamin D measurement and disagreement defining deficiency.	Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation. 2013;73(1):82-86.
3	Asif M	Evaluation of a New Generation Automated Assay for 25-Hydroxy Vitamin D Based on Competitive Protein Binding.	The Journal of Applied Laboratory Medicine. 2019;4(2):247-253.
4	Bjerg LN	An evaluation of total 25-hydroxyvitamin D assay standardization: Where are we today?	Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. 2019;190:224-233.
5	Cavalier E	Analytical and clinical evaluation of the new Fujirebio Lumipulse RG non-competitive assay for 25(OH)-vitamin D and three immunoassays for 25(OH)D in healthy subjects, osteoporotic patients, third trimester pregnant women, healthy African subjects, hemodialyzed and intensive care patients.	Clinical Chemistry & Laboratory Medicine. 2016;54(8):1347-1355.
6	Enko D	25-hydroxy-Vitamin D status: limitations in comparison and clinical interpretation of serum-levels across different assay methods.	Clinical Laboratory. 2014;60(9):1541-1550.
7	Freeman J	Performance evaluation of four 25-hydroxyvitamin D assays to measure 25-hydroxyvitamin D2.	Clinical Biochemistry. 2015;48(16-17):1097-1104.
8	Hara K	Comparison of serum 25-hydroxyvitamin D levels between radioimmunoassay and liquid chromatography-tandem mass spectrometry in infants and postpartum women	Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism. 2018;31(10):1105-1111.
9	Heijboer AC	Accuracy of 6 routine 25-hydroxyvitamin D assays: influence of vitamin D binding protein concentration.	Clinical Chemistry. 2012;58(3):543-548.
10	Herrmann M	A new quantitative LC tandem mass spectrometry assay for serum 25-hydroxy vitamin D.	Steroids. 2010;75(13-14):1106-1112.
11	Holmes EW	Garbincius J, McKenna KM. Analytical variability among methods for the measurement of 25-hydroxyvitamin D: still adding to the noise.	American Journal of Clinical Pathology. 2013;140(4):550-560.
12	Hsu SA	Evaluation of two automated immunoassays for 25-OH vitamin D: comparison against LC-MS/MS.	Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. 2013;136:139-145.
13	Ihara H	Surveillance evaluation of the standardization of assay values for serum total 25-hydroxyvitamin D concentration in Japan.	Annals of Clinical Biochemistry. 2018;55(6):647-656.

연번	1저자	제목	서지정보
14	Kocak FE	A comparison between two different automated total 25-hydroxyvitamin D immunoassay methods using liquid chromatography–tandem mass spectrometry.	Biochemia Medica. 2015;25(3):430–438.
15	Koivula MK	Four automated 25–OH total vitamin D immunoassays and commercial liquid chromatography tandem–mass spectrometry in Finnish population.	Clinical Laboratory. 2013;59(3–4):397–405.
16	Koivula MK	Comparison of automated 25–OH vitamin D immunoassays with liquid chromatography isotope dilution tandem mass spectrometry.	Clinical Laboratory. 2012;58(11–12):1253–1261.
17	Lee S	A Rapid and Simple Liquid–Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Method for Measuring 25–Hydroxyvitamin D2 and 25–Hydroxyvitamin D3 in Human Serum: Comparison with Two Automated Immunoassays.	Annals of Clinical & Laboratory Science. 2016;46(6):645–653.
18	Li L	Performance evaluation of two immunoassays for 25–hydroxyvitamin D.	Journal of Clinical Biochemistry & Nutrition. 2016;58(3):186–192.
19	Lim YK	Performance Evaluation and Measurement Uncertainty Determination of the New Version of the Abbott ARCHITECT 25–OH Vitamin D 5P02 Assay.	American Journal of Clinical Pathology. 2019;151(2):209–216.
20	Madenci OC	Evaluation of new Beckman Coulter 25(OH) Vitamin D assay and potential improvement of clinical interpretation.	Biochemia Medica. 2017;27(2):332–341.
21	Moon HW	Comparison of four current 25–hydroxyvitamin D assays.	Clinical Biochemistry. 2012;45(4–5):326–330.
22	Moreau E	Performance characteristics of the VIDAS R 25–OH Vitamin D Total assay – comparison with four immunoassays and two liquid chromatography–tandem mass spectrometry methods in a multicentric study.	Clinical Chemistry & Laboratory Medicine. 2016;54(1):45–53.
23	Nguyen VT	The accuracy of vitamin D assays of circulating 25–hydroxyvitamin D values: influence of 25–hydroxylated ergocalciferol concentration.	Journal of AOAC International. 2014;97(4):1048–55.
24	Ozcan N	Evaluation of the analytical performance of Unicel DXI 800 for the Total 25 (OH) Vitamin D measurements.	Clinical Biochemistry. 2016;49(6):486–91.
25	Rahman A	The routine chemiluminescence assay for plasma 25–hydroxyvitamin D analysis does not overestimate the prevalence of vitamin D deficiency in adolescents.	Nutrition Research. 2020;79:60–7.
26	Rahme M	Limitations of platform assays to measure serum 25OHD level impact on guidelines and practice decision making.	Metabolism: Clinical & Experimental. 2018;89:1–7.

연번	1저자	제목	서지정보
27	Rueter K	Analytical Bias in the Measurement of Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Infants.	International Journal of Environmental Research & Public Health [Electronic Resource]. 2020;17(2):08.
28	Sadat-Ali M	Assessment of low vitamin D among Saudi Arabians. Did we overshoot the runway?	Saudi Medical Journal. 2014;35(10):1243-1249.
29	Satoh M	Development and validation of the simultaneous measurement of four vitamin D metabolites in serum by LC-MS/MS for clinical laboratory applications.	Analytical&Bioanalytical Chemistry. 2016;408(27):7617-7627.
30	Schottker B	Standardization of misleading immunoassay based 25-hydroxyvitamin D levels with liquid chromatography tandem-mass spectrometry in a large cohort study.	PLoS ONE [Electronic Resource]. 2012;7(11):e48774.
31	Shin SY	Measurement of serum total vitamin D (25-OH) using automated immunoassay in comparison [corrected] with liquid chromatography tandem-mass spectrometry.	Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2013;27(4):284-289.
32	Thomas SD	The correlation between third-trimester maternal and newborn-serum 25-hydroxy-vitamin D in a selected South Australian group of newborn samples.	BMJ Open. 2011;1(2):e000236.
33	Wu AHB	Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations from Patient Groups at High Risk for Deficiency.	The Journal of Applied Laboratory Medicine. 2019;4(1):61-68.
34	Wyness SP	Performance characteristics of six automated 25-hydroxyvitamin D assays: Mind your 3s and 2s.	Clinical Biochemistry. 2015;48(16-17):1089-1096.
35	Yis OM	Analytical Evaluation of Vitamin D Measurements in Routine Laboratories.	Clinical Laboratory. 2019;65(3):01.
36	Yu S	25OHD analogues and vacuum blood collection tubes dramatically affect the accuracy of automated immunoassays.	Scientific Reports. 2015;5:14636.
37	Yun C	Comparison of two 25-hydroxyvitamin D immunoassays to liquid chromatography-tandem mass spectrometry in assessing samples from the Chinese population.	Clinica Chimica Acta. 2015;448:22-26.
38	Avci E	Assessment of abbot architect 25-oh vitamin D assay in different levels of vitamin D.	Journal of Medical Biochemistry. 2019.
39	Binkley N	Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurement: An assessment of between-laboratory agreement.	Clinica Chimica Acta. 2010;411(23-24):1976-1982.
40	Cavalier E	Technical and clinical evaluation of the VITROS Immunodiagnostic Products 25-OH Vitamin D Total Assay - Comparison with marketed automated immunoassays and a liquid chromatography tandem mass spectrometry method.	Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2013;51(10):1983-1989.

연번	1저자	제목	서지정보
41	Cluse ZN	Evaluation of 25-hydroxy vitamin D assay on the immunodiagnostic systems iSYS analyser.	Annals of Clinical Biochemistry. 2012;49(2):159-165.
42	Dafterdar R	Vitamin D immunoassay systems: A comparison.	British Journal of Biomedical Science. 2014;71(3):127-130.
43	de Koning L	Variation in clinical vitamin D status by DiaSorin Liaison and LC-MS/MS in the presence of elevated 25-OH vitamin D2.	Clinica Chimica Acta. 2013;415:54-58.
44	Elsenberg EHAM	Standardization of automated 25-hydroxyvitamin D assays: How successful is it?	Clinical Biochemistry. 2017;50(18):1126-1130.
45	Emmen JMA	The new Roche Vitamin D Total assay: Fit for its purpose ?	Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2012;50(11):1969-1972.
46	Farrell CJL	State-of-the-art vitamin D assays: A comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods.	Clinical Chemistry. 2012;58(3):531-542.
47	Freeman J	Influence of vitamin D binding protein on accuracy of 25-hydroxyvitamin D measurement using the ADVIA Centaur vitamin D total assay.	International Journal of Endocrinology. 2014;2014 (no pagination)(691679).
48	Karvaly G	Looking beyond linear regression and Bland-Altman plots: A comparison of the clinical performance of 25-hydroxyvitamin D tests.	Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2017;55(3):385-393.
49	Lai JKC	Variability in vitamin D assays impairs clinical assessment of vitamin D status.	Internal Medicine Journal. 2012;42(1):43-50.
50	Lu M	Determinants and measurement of neonatal Vitamin D: Overestimation of 25(OH)D in cord blood using CLIA assay technology.	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020;105(4):E1085-E92.
51	Meunier C	Four years of LC-MS/MS method for quantification of 25-hydroxyvitamin D (D2+D3) for clinical practice.	Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences. 2015;989:54-61.
52	Omi K	Noncompetitive immunoassay detection system for haptens on the basis of antimetatype antibodies.	Clinical Chemistry. 2015;61(4):627-635.

연번	1저자	제목	서지정보
53	Van Den Ouweland JMW	Determination of serum 25-OH vitamin D3 and 25-OH vitamin D2 using LC-MS/MS with comparison to radioimmunoassay and automated immunoassay.	Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. 2010;35(3):200-203.
54	Yucel N	Evaluation of vitamin D assays in relation to the measurement range and the statistical method.	Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2014;34(4):406-416.
55	Cho EJ	Performance Evaluation of Elecsys Vitamin D Total II Assay Using Roche Modular Analytics E170.	J Lab Med Qual Assur DE. 2018;40(2):109-111.
56	Kwak HS	Performance Evaluation of Method for Detecting Serum 25-Hydroxyvitamin D2 and 25-Hydroxyvitamin D3 by Using PerkinElmer MSMS Vitamin D Kit.	J Lab Med Qual Assur DE. 2012;34(2):69-76.

## 6. 주요 결과 요약표

표 4.1 진단정확도 평가 문헌(8개 문헌)

RN	1저자 (연도)	중재검사	중재검사 원리	참고표준 검사	검사대상	검체수	임계값 (ng/mL)	2x2				Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AIT	DOR
								TP	FP	FN	TN								
145	Koivula (2012)	Liaison	CLIA	LC-ID- MS/MS	기타군	180	16	153	4	11	12	0.93	0.75	0.97	0.52	3.73	0.09	0.92	41.73
		IDS-iSYS	CLIA					154	5	10	11	0.94	<b>0.69</b>	0.97	0.52	3.00	0.09	0.92	33.88
156	Lee (2016)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	환자군	150	20	54	14	0	82	1.00	0.85	0.79	1.00	6.86	0.00	0.91	-
		Centaur	CLIA					54	33	0	63	1.00	<b>0.66</b>	0.62	1.00	2.91	0.00	0.78	-
183	Moon (2012)	Centaur	CLIA	LC-MS/MS	기타군	157	20	74	2	13	68	0.85	0.97	0.97	0.84	29.77	0.15	0.90	193.5
		Liaison	CLIA					75	0	12	70	0.86	1.00	1.00	0.85	-	0.14	0.92	-
		Elecsys	ECLIA					84	14	3	56	0.97	0.80	0.86	0.95	4.83	0.04	0.89	112.0
188	Nguyen (2014)	Architect	CLIA	LC-MS/MS	특정군	74	20	40	3	12	19	<b>0.77</b>	0.86	0.93	0.61	5.64	0.27	0.80	21.11
		ELISA	ELISA					50	18	2	4	0.96	0.18	0.74	0.67	1.18	0.21	0.73	5.56
276	Wu (2019)	LumipulseG	CLIA	LC-MS/MS	환자군	216	20	107	6	12	91	0.90	0.94	0.95	0.88	14.54	0.11	0.92	135.2
								30	37	4	15	160	<b>0.71</b>	0.98	0.90	0.91	29.17	0.30	0.91
286	Yun (2015)	EIA	EIA	LC-MS/MS	기타군	451	20	192	21	59	179	0.76	0.90	0.90	0.75	7.29	0.26	0.82	27.74
								30	33	4	61	353	0.35	0.99	0.89	0.85	31.33	0.66	0.86
		RIA	RIA	LC-MS/MS	기타군	239	20	165	19	13	42	0.93	0.69	0.90	0.76	2.98	0.11	0.87	28.06
								30	63	28	22	126	0.74	0.82	0.69	0.85	4.08	0.32	0.79
742	Lai (2012)	Liaison1	CLIA	LC-MS/MS	기타군	765	20	406	4	231	124	0.64	0.97	0.99	0.35	20.40	0.37	0.69	54.48
								209	30	133	0	35	41	0.79	1.00	1.00	0.54	-	0.21

RN	1저자 (연도)	중재검사	중재검사 원리	참고표준 검사	검사대상	검체수	임계값 (ng/mL)	2x2				Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AIT	DOR
								TP	FP	FN	TN								
		Liaison2	CLIA	LC-MS/MS	기타군	765	20	135	5	294	331	<b>0.31</b>	0.99	0.96	0.53	21.15	0.70	0.61	30.40
						209	30	55	4	41	109	0.57	0.96	0.93	0.73	16.18	0.44	0.78	36.55
486	de Koning (2013)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	기타군	55	20	-	-	-	-	1	0.7	0.25	1	3.33	0.00	-	-

Sn(민감도), Sensitivity; Sp(특이도), Specificity; PPV(양성예측도), Positive predictive value; NPV, Negative predictive value; LR+(양성우도비), Positive likelihood ratio; LR-(음성우도비), Negative likelihood ratio; Accuracy of index test(진단정확도), DOR(진단교차비), Diagnostic odds ratio; -, not reported.



표 4.2 참고표준검사와의 상관성(상관계수, r) 결과(36개 문헌)

RN	1저자 (연도)	중재검사	중재검사 원리	참고표준검사	검사대상	검체 수(n)	상관계수(r)
7	Ajuria-Morentin (2013)	Architect	CLIA	LC-MS/MS	기타군	178	0.9
		Centaur	CLIA				0.874
		Cobas	ECLIA				0.847
		Liaison	CLIA				0.839
		IDS-iSYS	CLIA				0.917
48	Cavalier (2015)	Lumipulse G	CLIA	LC-MS/MS	혼재군	250	0.98
		Liaison	CLIA				0.93
		IDS-iSYS	CLIA				0.87
		Elecsys	ECLIA				0.89
81	Enko (2014)	cobas	ECLIA	LC-MS/MS	기타군	133	0.63
		IDS-iSYS	CLIA				0.89
		RIA	RIA				0.81
		Liaison	CLIA				0.89
		Centaur	CLIA	HPLC	기타군	133	0.79
		cobas	ECLIA				0.63
		IDS-iSYS	CLIA				0.87
		RIA	RIA				0.78
Liaison	CLIA	0.85					
Centaur	CLIA	0.75					

RN	1저자 (연도)	중재검사	중재검사 원리	참고표준검사	검사대상	검체 수(n)	상관계수(r)
91	Freeman (2015)	Centaur	CLIA	ID-LC-MS/MS	기타군	140	0.94
		Liaison	CLIA				0.79
		Elecsys	ECLIA				0.74
		Architect	CLIA				0.73
109	Hara (2018)	IA(RIA)	RIA	LC-MS/MS	특정군	70	0.73
			RIA		특정군	113	0.81
			RIA		특정군	120	0.86
112	Heijiboer (2012)	Architect	CLIA	ID-XLC-MS/MS	건강군	51	0.94
		Centaur	CLIA				0.94
		IDS-iSYS	CLIA				0.97
		Liaison	CLIA				0.93
		Elecsys	ECLIA				0.92
		RIA	RIA				0.97
		Architect	CLIA				0.96
		Centaur	CLIA				0.88
		IDS-iSYS	CLIA				0.92
		Liaison	CLIA				0.92
		Elecsys	ECLIA				0.92
RIA	RIA	0.91					

RN	1저자 (연도)	중재검사	중재검사 원리	참고표준검사	검사대상	검체 수(n)	상관계수(r)
		Architect	CLIA				0.84
		Centaur	CLIA				0.86
		IDS-iSYS	CLIA	ID-XLC- MS/MS	환자군	50	0.97
		Liaison	CLIA				0.93
		Elecsys	ECLIA				0.93
		RIA	RIA				0.92
		Architect	CLIA				0.82
		Centaur	CLIA				0.83
		Liaison	CLIA	ID-XLC- MS/MS	환자군	50	0.81
		Elecsys	ECLIA				0.91
		RIA	RIA				0.94
		RIA	RIA				0.931
114	Herrmann (2010)	ECLIA	ECLIA	LC-MS/MS	기타군	152	0.784
122	Hsu (2013)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	기타군	107	0.936
		Centaur	CLIA				0.933
127	Ihara (2018)	Architect	CLIA	LC-MS/MS	기타군	20	0.883
		Dxl 800	CLIA				0.952
		Elecsys	ECLIA				0.949
		Liaison	CLIA				0.847
		Centaur	CLIA				0.969

RN	1저자 (연도)	중재검사	중재검사 원리	참고표준검사	검사대상	검체 수(n)	상관계수(r)
		Lumipulse G	CLIA				0.881
144	Koivula (2013)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	기타군	400	0.65
		IDS-iSYS	CLIA			400	0.757
		Architect	CLIA			399	0.721
		Centaur	CLIA			400	0.684
145	Koivula (2012)	Liaison	CLIA	LC-ID-MS/MS		180	0.723
		IDS-iSYS	CLIA				0.799
156	Lee (2016)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	환자군	150	0.949
		Centaur	CLIA				0.876
164	Lim (2019)	Architect	CLIA	ID-LC-MS/MS	기타군	300	0.987
		Elecsys	ECLIA				0.96
		Centaur	CLIA				0.907
183	Moon (2012)	Centaur	CLIA	LC-MS/MS	기타군	157	0.9374
		Liaison	CLIA				0.9455
		Elecsys	ECLIA				0.9102
184	Moreau (2016)	Vidas	FIA	LC-MS/MS	기타군	150	0.93
199	Ozcan (2016)	Dxl 800	CLIA	LC-MS/MS	기타군	160	0.9444
		Liaison	CLIA				0.9405
208	Rahman (2020)	CLIA	CLIA	LC-MS/MS	건강군	410	0.8

RN	1저자 (연도)	중재검사	중재검사 원리	참고표준검사	검사대상	검체 수(n)	상관계수(r)
229	Satoh (2016)	RIA	RIA	LC-MS/MS	건강군	110	0.9335
234	Schottker (2012)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	기타군	100	0.832
		IDS-iSYS	CLIA				0.857
247	Shin (2013)	Elecsys	ECLIA	LC-MS/MS	기타군	300	0.926
260	Thomans (2011)	EIA	EIA	LC-MS/MS	특정군	99	0.9
276	Wu (2019)	Lumipulse G	CLIA	LC-MS/MS	환자군	216	0.92
277	Wyness (2017)	Access2	CLIA	LC-MS/MS	기타군	136	0.94
		Architect	CLIA				0.81
		Centaur	CLIA				0.88
		Dxl 800	CLIA				0.93
		Elecsys	ECLIA				0.78
		Liaison	CLIA				0.9
282	Yis (2019)	Architect	CLIA	LC-MS/MS	기타군	90	0.911
		Access2	CLIA				0.841
283	Yu (2015)	Architect	CLIA	LC-MS/MS	환자군	332	0.859
		Liaison	CLIA				0.911
		IDS-iSYS	CLIA				0.871
		Cobas	ECLIA				0.882
		Centaur	CLIA				0.818

RN	1저자 (연도)	중재검사	중재검사 원리	참고표준검사	검사대상	검체 수(n)	상관계수(r)
286	Yun (2015)	IDS-EIA	EIA	LC-MS/MS	기타군	451	0.843
		RIA	RIA			239	0.8187
437	Cavalier (2013)	Architect	CLIA	LC-MS/MS	기타군	300	0.87
		Liaison	CLIA				0.84
		Centaur	CLIA				0.92
		IDS-iSYS	CLIA				0.91
		Vitros	CLIA				0.9
		Elecsys	ECLIA				0.91
465	Cluse (2012)	IDS-iSYS	CLIA	LC-MS/MS	기타군	119	0.82
486	de Koning (2013)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	기타군	55	0.92
517	Elsenberg (2017)	Lumipulse G	CLIA	LC-MS/MS	혼재군	122	0.949
		Liaison	CLIA				0.856
		Cobas	ECLIA				0.864
		IDS-iSYS	CLIA				0.84
		Access2	CLIA				0.864
518	Emmem (2012)	Elecsys	ECLIA	LC-MS/MS	-	160	0.93
		Elecsus	ECLIA	HPLC		217	0.91
553	Freeman (2014)	Centaur	CLIA	LC-MS/MS	혼재군	106	0.9983
694	Karvaly (2017)	Architect	CLIA	LC-MS/MS	기타군	148	0.832
		Access2	CLIA			161	0.878

RN	1저자 (연도)	중재검사	중재검사 원리	참고표준검사	검사대상	검체 수(n)	상관계수(r)
		Liaison	CLIA			161	0.908
		IDS-iSYS	CLIA			161	0.878
		Elecsys	ECLIA			158	0.821
		ADVIA	CLIA			114	0.747
790	Lu (2020)	CLIA	CLIA	LC-MS/MS	특정군	200	0.74
877	Omi (2015)	Lumipulse G	RIA	LC-MS/MS	기타군	22	0.99
국내564	Cho (2018)	Elecsys	ECLIA	LC-MS/MS	기타군	-	0.9456

표 4.3 참고표준검사와의 상관성(Bland-Altman) 결과(27개 문헌)

RN	1저자 (연도)	중재검사	중재검사원리	참고표준검사	분석대상	검체 수(n)	검사 간 차이 평균(mean difference), (ng/mL)
1	Hassan (2016)	BioPlex	MFI	LC-MS/MS	환자군	137	-2.84*
12	Asif (2019)	Elecsys	ECLIA	LC-MS/MS	기타군	79	-0.84
28	Bjerg (2019)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	기타군	200	2.32*
		Centaur	CLIA				-3.04*
		IDS-iSYS	CLIA				2.72*
		Vitros	CLIA				-3.28*
		Cobas e411	ECLIA				-9.12*
		AIA900	FEIA				-0.8*
81	Enko (2014)	Cobas E170	ECLIA	LC-MS/MS	기타군	133	-9.1*
		IDS-iSYS	CLIA				4.8*
		RIA	RIA				-9.5*
		Liaison	CLIA				-7.4*
		Centaur	CLIA	3.3*			
		Cobas E170	ECLIA	10.2*			
		IDS-iSYS	CLIA	3.8*			
		RIA(Diasorin)	RIA	HPLC	기타군	-10.6*	
		Liaison	CLIA	-8.4*			
Centaur	CLIA	2.2*					



RN	1저자 (연도)	증재검사	증재검사원리	참고표준검사	분석대상	검체 수(n)	검사 간 차이 평균(mean difference), (ng/mL)
120	Holmes (2013)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	기타군	163	0.9
		Centaur	CLIA				-4.5
		Architect	CLIA				5.4
		RIA	RIA				-4.9
127	Ihara (2018)	Architect	CLIA	LC-MS/MS	기타군	20	1.1*
		Dxl 800	CLIA				-0.6*
		Elecsys	ECLIA				0.4*
		Liaison	CLIA				0.8*
		Centaur	CLIA				0.2*
		Lumipulse G	CLIA				0.1*
145	Koivula (2012)	Liaison	CLIA	LC-ID-MS/MS	기타군	180	-1.8*
		IDS-iSYS	CLIA				0.5*
162	Li (2016)	Centaur	CLIA	LC-MS/MS	건강군	53	-4.8*
		Elecsys	ECLIA				-3.7*
209	Rahme (2018)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	특정군	516	2.0*
221	Rueter (2020)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	특정군	120	0.2
222	Sadat-Ali (2014)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	기타군	200	27.7
		IDS-RIA	RIA	LC-MS/MS			24.2
229	Satoh(2016)	RIA	RIA	LC-MS/MS	건강군	110	8.35

RN	1저자 (연도)	증재검사	증재검사원리	참고표준검사	분석대상	검체 수(n)	검사 간 차이 평균(mean difference), (ng/mL)
247	Shin(2013)	Elecsys	ECLIA	LC-MS/MS	기타군	300	0.4*
		Access2	CLIA				-2.1
		Architect	CLIA				-3.1
277	Wyness(2015)	Centaur	CLIA	LC-MS/MS	기타군	136	-0.7
		Dxl 800	CLIA				-1.1
		Elecsys	ECLIA				-6.3
		Liaison	CLIA				-6.8
		Architect	CLIA				-4.3*
		Liaison	CLIA				-5.3*
283	Yu(2015)	IDS-iSYS	CLIA	LC-MS/MS	환자군	332	-2.4*
		Cobas	ECLIA				-4*
		Centaur	CLIA				14.2*
286	Yun(2015)	IDS-EIA	EIA	LC-MS/MS	기타군	451	2.9
		RIA	RIA			239	0.6
465	Cluse(2012)	IDS-iSYS	CLIA	LC-MS/MS	기타군	119	-1.70*
		Cobas	ECLIA				-1*
474	Dafterdar(2014)	E170	ECLIA	HPLC	기타군	33	-4*
		Architect	CLIA				-0.8*
		Liaison	CLIA				3.2*

RN	1저자 (연도)	증재검사	증재검사원리	참고표준검사	분석대상	검체 수(n)	검사 간 차이 평균(mean difference), (ng/mL)
486	de Koning(2013)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	기타군	55	-10.4*
		RIA	RIA				-1.1*
		Abbott	CLIA				4.6*
538	Farrell(2012c)	IDS	CLIA	LC-MS/MS	기타군	170	2.7*
		LIAISON	CLIA				-0.2*
		Siemens	CLIA				0.7*
		Roche	ECLIA				-2.7*
553	Freeman(2014)	Centaur	CLIA	LC-MS/MS	혼재군	106	-0.591
742	Lai(2012)	Liaison1	CLIA	LC-MS/MS	기타군	813	10.4*
		Liaison2	CLIA				4.6*
790	Lu(2020)	CLIA	CLIA	LC-MS/MS	특정군	200	-8.79
832	Meunier(2015)	RIA	RIA	LC-MS/MS	기타군	162	0.3*
		RIA	RIA				0.6*
1067	Ouweland(2010)	ECLIA	ECLIA	LC-MS/MS	기타군	125	4.1*
국내564	Cho(2018)	Elecsys	ECLIA	LC-MS/MS	기타군	-	8.4
국내577	Kwak(2012)	Elecsys	RIA	LC-MS/MS	기타군	-	0.3

\* 표시된 값은 nmol/L을 ng/mL로 변환함(1ng/mL=2.5nmol/L)

표 4.4 참고표준검사와의 상관성(Passing-Bablok 회귀분석) 결과(6개 문헌)

RN	1저자 (연도)	중재검사	중재검사 원리	참고표준검사	분석대상	검체수	설명계수 (R <sup>2</sup> )	기울기(Slope)		절편(Intercept)	
								기울기	95%CI	절편	95%CI
1	Hassan (2016)	Bioplex	MFI	LC-MS/MS	환자군	137	0.937	0.92	0.88, 0.96	0.3	-4.0, 4.7
120	Holmes (2013)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	기타군	163	0.62	0.79	0.69, 0.89	7.7	4.3, 11.1
		Centaur	CLIA				0.76	1.12	1.02, 1.22	-8.3	-11.7, -4.8
		Architect	CLIA				0.41	0.47	0.39, 0.55	11.4	8.4, 14.5
		RIA	RIA				162	0.79	0.70	0.65, 0.76	4.60
337	Avci (2019)	Architect	CLIA	LC-MS/MS	기타군	80	0.87	0.95	0.87, 1.07	-4.25	-7.54, 0.55
377	Binkley (2010)	Liaison1	CLIA	LC-MS/MS	환자군	25	0.9	0.91	0.78, 1.04	2.38	-2.13, 6.89
		Liaison2	CLIA				0.87	0.96	0.80, 1.12	-0.07	-5.50, 5.36
		Liaison3	CLIA				0.93	1.01	0.90, 1.13	1.28	-2.68, 5.24
		Liaison4	CLIA				0.89	0.96	0.80, 1.11	0.55	-4.30, 5.40
1067	Ouweland (2010)	RIA	RIA	LC-MS/MS	기타군	125	0.9	0.98	0.92, 1.03	-3.02	-0.42, 6.46
		Elecsys	ECLIA				0.58	0.95	0.83, 1.07	13.01	5.76, 20.26
국내 577	Kwak (2012)	RIA	RIA	LC-MS/MS	기타군	80	0.74	0.93	0.90, 1.09	0.22	-1.35, 1.48

\*상관성 높음 판정기준: Passing-Bablok regression결과에서 설명계수(R<sup>2</sup>)이 0.8이상이면서, 기울기의 95%CI가 1을 포함하고, 절편의 95%CI가 0을 포함하는 경우, 두 검사 간 일치도가 통계적으로 높다고 판단함 (<https://www.medcalc.org/manual/passing-bablok-regression.php>)

표 4.5 참고표준검사와의 일치도(Kappa value) 결과(15개 문헌)

RN	1저자 (연도)	중재검사	중재검사 원리	참고표준 검사	분석대상	검체 수(n)	임계값(ng/ml)	Kappa value
7	Ajuria-Morentin (2013)	Architect	CLIA	LC-MS/MS	기타군	178	20	0.861
		Centaur	CLIA				-	0.724
		Cobas	ECLIA				20	0.827
		Liaison	CLIA				15	0.633
		IDS-iSYS	CLIA				30	0.548
28	Bjerg (2019)	AIA900	FEIA	LC-MS/MS	기타군	200	100	0.749
		Centaur	CLIA					0.653
		Cobas	ECLIA					0.595
		IDS-iSYS	CLIA					0.743
		Liaison	CLIA					0.791
		Vitros	CLIA					0.478
120	Holmes (2013)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	기타군	163	20	0.626
		Centaur	CLIA					0.467
		Architect	CLIA					0.587
		RIA	RIA					환자군
143	Kocak (2015)	Architect	CLIA	LC-MS/MS	환자군	79	20	0.83
		cobas	ECLIA					0.93
156	Lee (2016)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	기타군	150	20	0.808

RN	1저자 (연도)	중재검사	중재검사 원리	참고표준 검사	분석대상	검체 수(n)	임계값(ng/ml)	Kappa value
		Centaur	CLIA					0.579
		Dxl 800	CLIA					0.71
174	Madenci (2017)	Access2	CLIA	LC-MS/MS	기타군	119	30	0.57
		Elecsys	ECLIA					0.77
		Centaur	CLIA					0.891
183	Moon (2012)	Liaison	CLIA	LC-MS/MS	특정군	157	20	0.848
		Elecsys	ECLIA					0.777
		Architect	CLIA					0.57
188	Nguyen (2014)	ELISA	ELISA	LC-MS/MS	건강군	74	20	0.18
208	Rahman (2020)	CLIA	CLIA	LC-MS/MS	기타군	410	20	0.85
		Access2	CLIA					0.58
		Architect	CLIA					0.66
		Centaur	CLIA					0.51
277	Wyness (2015)	Dxl 800	CLIA	LC-MS/MS	기타군	136	20	0.64
		Elecsys	ECLIA					0.56
		Liaison	CLIA					0.53
		Architect	CLIA					0.44
		Liaison	CLIA					0.46
283	Yu (2015)	IDS-iSYS	CLIA	LC-MS/MS	기타군	111	20	0.58

RN	1저자 (연도)	중재검사	중재검사 원리	참고표준 검사	분석대상	검체 수(n)	임계값(ng/ml)	Kappa value
		Cobas	ECLIA					0.55
		Centaur	CLIA					0.16
286	Yun (2015)	IDS-EIA	EIA	LC-MS/MS	기타군	451	20	0.64
		RIA	RIA			239		0.636
337	Avci (2019)	Architect	CLIA	LC-MS/MS	기타군	80	0-10, 10-20, 20-30, >30	0.738
742	Lai (2012)	Liaison1	CLIA	LC-MS/MS	기타군	813	20	0.35
		Liaison2	CLIA				30	0.6
1143	Yucel (2014)	Architect	CLIA	LC-MS/MS	기타군	141	20	0.89
		Cobas	ECLIA			137		0.7

\*#208, #277은 %로 표기되어 소숫점으로 변경함

**발행일** 2021. 12. 31

**발행인** 한 광 협

**발행처** 한국보건의료연구원

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

---

ISBN : 978-89-6834-857-0