

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-21-001-33 (2022. 1.)



의료기술재평가보고서 2022

동맥경화도검사 [맥파전도속도측정]

의료기술재평가사업 총괄

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

연구진

담당 연구원

김유림 한국보건 의료연구원 재평가 사업 단 연구원

부담당 연구원

이진이 한국보건 의료연구원 재평가 사업 단 부 연구 위원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 의료 기술 재평가 사업 (NECA-R-21-001)의 결과 보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고 문헌, 세미나 등에 인용 할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 수행한 평가 사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가 내용 중 문의 사항이 있을 경우에는 주관 부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문	i
알기 쉬운 의료기술재평가	iv
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술	1
1.2 질환의 특성	5
1.3 국·내외 의료기술평가보고서	6
1.4 관련 가이드라인	6
1.5 체계적 문헌고찰 및 일차문헌 검토	7
2. 평가목적	9
II. 평가 방법	10
1. 선행 체계적 문헌고찰 검토	10
1.1 개요	10
1.2 핵심질문	10
1.3 문헌검색	11
1.4 문헌선정	12
1.5 비돌림위험 평가	12
1.6 자료추출	13
1.7 자료합성	13
1.8 권고등급 결정	13
III. 평가결과	15
1. 문헌선정 결과	15
1.1 문헌선정 개요	15
1.2 선택 문헌 특성	16
1.3 비돌림위험 평가결과	21
2. 분석 결과	23
2.1 안전성	23
2.2 유효성	23
IV. 요약 및 결론	32
1. 평가결과 요약	32
2. 결론	33
V. 참고문헌	34

VI. 부록	37
1. 의료기술재평가위원회	37
2. 소위원회	38
3. 문헌검색현황	39
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	42
5. 최종선택문헌	43

표 차례

표 1.1 맥파계 허가사항(2021년 기준)	3
표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2020년 3월판)	3
표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세	4
표 1.4 미국 행위 등재 현황	4
표 1.5 일반적 특성	7
표 2.1 PICO-T(timing)S(study design)의 세부내용	11
표 2.2 국내 전자 데이터베이스	11
표 2.3 국외 전자 데이터베이스	12
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	12
표 2.5 AMSTAR 2 평가항목	13
표 2.6 권고 체계	14
표 3.1 선택문헌 특성	17
표 3.2 체계적 문헌고찰의 선택연구 중복 여부 검토결과(중복연구 음영표시) ·	20
표 3.3 AMSTAR 2 평가결과	22
표 3.4 연구별 심혈관 질환 발생위험 관련 결과	23
표 3.5 심혈관 질환 발생관련 위험비 요약	25
표 3.6 연구별 심혈관 질환 관련 사망 위험 결과	26
표 3.7 심혈관 질환 관련 사망 위험비 요약	28
표 3.8 연구별 모든 원인 관련 사망위험 결과	29
표 3.9 모든 원인 관련 사망 위험비 요약	31

그림 차례

그림 3.1 문헌선정 흐름도	15
-----------------------	----

요약문 (국문)

평가 배경

동맥경화도검사[맥파전도속도측정](Pulse Wave Velocity, PWV)은 혈압에 의해 발생하는 맥파(Pulse Wave)¹⁾가 동맥을 통해 전파되는 속도를 측정하여 동맥경직도를 측정하는 방법이다. 동맥경직도로 치료대상을 확인하는 것은 아니지만 동맥경직도의 측정은 심혈관 질환의 위험도를 평가하는데 유용한 대리지표(surrogate marker)가 되고 있다. 동 검사는 신의료기술평가제도 이전에 비급여로 등재된 기술(보건복지부 고시 제2007-63호, 2007.07.26.)로 건강보험심사평가원 예비급여부에서 급여화 타당성 검토 등 관련 정책결정에 필요한 근거자료를 확인하기 위해 동 검사의 재평가를 본원에 의뢰하였다(예비급여부-265, 2021.3.23.).

평가 방법

심혈관질환의 위험도를 평가하기 위한 검사로써 동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 임상적 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “동맥경화도검사[맥파전도속도측정] 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 평가의 핵심질문은 “심혈관질환의 위험도를 평가하기 위한 검사로써 동맥경화도검사[맥파전도속도 측정]는 임상적으로 안전하고 효과적인 검사인가?”이었다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 문헌을 검색하여 문헌선정 및 배제기준에 따라 진행하였다. 문헌 선택, 비뮌위험평가, 자료추출은 모두 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였고 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 체계적 문헌고찰 문헌의 비뮌위험은 A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2(AMSTAR 2) 도구를 사용하여 평가하였으며 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 수행하였으며, 자료분석은 정량적 분석(quantitative analysis)이 불가능하여 정성적(qualitative review) 분석을 적용하였다.

1) 혈액이 심장에서 파상을 이루며 전파하는 파장
(<https://www.scienceall.com/%EB%A7%A5%ED%8C%8Cpulse-wave/>)

평가 결과

동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 안전성과 효과성은 총 9편의 체계적 문헌고찰에 근거하여 평가하였다. 동맥경화도검사의 유형별로 경동맥-대퇴부 동맥맥파전도속도검사(carotid-femoral artery pulse wave velocity, cfPWV)는 3편의 문헌에서, aortic PWV, 위팔-발목 맥파전도속도검사(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)는 각각 2편의 문헌에서 확인되었고, cfPWV, baPWV를 모두 사용하여 검사 결과를 보고한 문헌은 1편이었다. 이외 1편의 문헌에서는 구체적 검사방법에 대한 구분없이 PWV 검사로만 보고하였다. aortic PWV의 경우, 체계적 문헌고찰 문헌에서 선택된 일차문헌을 확인한 결과 cfPWV로 측정된 결과를 aortic으로 기술한 것으로 확인되어 본 평가에서는 aortic PWV의 경우 cfPWV로 명명하고 cfPWV와 baPWV검사로 나누어 평가하였다. 포함된 체계적 문헌고찰 연구들의 비뮌림위험을 평가한 결과, 4편의 연구에서 과반수(8개)이상의 항목이 '아니오'로 평가되었고, 1편의 문헌에서만 과반수 이상의 항목이 '예'로 평가되어 선택 문헌들의 비뮌림위험이 중등도 이상으로 높은 것으로 나타났다.

안전성

동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 안전성은 검사 관련 부작용 및 합병증(Side effect)과 이상반응(Adverse event)으로 평가하였으나, 선택된 체계적 문헌고찰들 중 이에 대해 보고한 문헌은 없었다.

효과성

동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 효과성은 심혈관질환 발생(Cardiovascular event), 심혈관질환 사망(Cardiovascular disease mortality), 모든 원인의 사망(All cause mortality)을 지표로 평가하였다.

PWV와 심혈관질환 발생위험의 관련성을 보고한 체계적 문헌고찰은 총 6편으로 확인되었다. 해당 문헌 중 4편에서 cfPWV로 측정된 동맥경직도와 심혈관질환 발생위험 관련성을 보고하였고, 2편에서는 baPWV를 사용한 결과를 보고하였다. 6편 문헌에서 모두에서 PWV의 증가는 심혈관질환 발생위험 증가와 관련이 있다고 보고하였다.

PWV와 심혈관질환 관련 사망률의 관련성을 보고한 문헌은 총 9편으로 확인되었다. cfPWV를 사용하여 측정된 동맥경직도와 심혈관질환 관련 사망위험 관련성을 보고한 문헌이 5편, baPWV에 대한 결과를 보고한 문헌 2편이 확인되었고, cfPWV와 baPWV를 모두 보고한 문헌과 PWV를 보고한 문헌 각각 1편이 확인되었다. 보고된 9편 문헌 모두에서 PWV의 증가는 심혈관질환 관련 사망위험 증가와 관련성이 있다고 보고하였다.

PWV와 모든 원인의 사망률과의 관련성을 보고한 문헌은 총 8편으로 5편에서 cfPWV에 따른 결과를 보고하였고, 3편의 문헌에서 baPWV의 결과를 보고하였다. 1편에서는 PWV로 보고하였다. 보고된 총 8편 문헌에서 모두 PWV의 증가는 모든 원인의 사망위험 증가와 관련성이 있다고 보고하였다.

결론 및 제언

동맥경화도검사[맥파전도속도측정] 소위원회에서는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다. 동 검사와 관련한 부작용 및 합병증을 보고한 문헌은 확인되지 않았는데, 소위원회는 이를 해당 검사가 비침습적 검사로 검사와 관련하여 부작용 및 합병증이 발생하지 않아 보고한 문헌이 없는 것이라고 판단하였다. 이에 소위원회에서는 동 검사가 검사대상자에게 직접적으로 위해를 가하지 않는 안전한 검사라고 판단하였다.

문헌에서 동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 수치가 높을수록 심혈관계 질환 발생 또는 관련 사망 위험이 높은 관련성을 확인할 수 있었다. 그러나 소위원회는 해당 검사는 동맥경직의 상대적 평가 도구로 검사의 임계값이 확립되지 않았고 대상자가 한정되지 않은 검사로, 임상에서 개별적으로 특정 대상에서 심혈관 질환발생 또는 사망 위험도를 평가하기 위한 검사로서의 효과성에 대한 근거가 충분하지 않다고 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 ‘동맥경화도검사[맥파전도속도측정]’에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2022. 01. 14.).

동맥경화도검사[맥파전도속도측정]는 검사대상자에게 직접적으로 위해를 가하지 않는 안전한 검사이지만, 개별 검사대상자의 심혈관질환 발생 및 사망 위험도를 평가하는 검사로서 효과성에 대한 근거가 불충분한 검사로 판단하여 의료기술재평가위원회는 해당 검사를 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.

주요어

동맥경직도, 맥파전도속도, 심혈관질환, 사망률

Arterial stiffness, Pulse wave velocity, cardiovascular disease, mortality

알기 쉬운 의료기술재평가

심혈관질환의 위험도를 평가하기 위한 검사로써 동맥경화도검사[맥파전도속도 측정]는 효과적이고 안전한가요?

질한 및 의료기술

동맥경화도검사[맥파전도속도측정](Pulse Wave Velocity, PWV)은 혈압에 의해 발생하는 맥파(Pulse Wave)²⁾가 동맥을 통해 전파되는 속도를 측정하여 동맥경직도를 측정하는 방법이다. 연령이 증가하면 동맥벽 조직에 변화가 발생하여 탄성이 감소하고 동맥경직도가 증가하며, 고혈압, 흡연, 고지혈증과 같은 위험인자들이 이러한 변화를 가속시킨다. 동맥경화도검사[맥파전도속도측정]를 통해 확인할 수 있는 동맥경직도 증가는 향후 심혈관질환의 발생과 관련한 예측인자로 알려져 있으며, 현재 건강보험 기준 상 비급여로 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

심혈관질환의 위험도를 평가하기 위한 검사로써 동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 안전성 및 효과성을 현재까지 출판된 체계적 문헌고찰 문헌 9편의 종합적 검토를 통해 확인하였다.

동 검사 관련 부작용 및 합병증을 보고한 문헌은 없었으며 소위원회에서는 동 검사를 검사대상자에게 직접적으로 위해를 가하지 않는 안전한 검사라고 판단하였다. 또한 문헌적 근거에서 동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 수치가 높을수록 심혈관계 질환 발생 또는 관련 사망 위험이 높아지는 관련성을 확인할 수 있었지만 소위원회는 동 검사는 동맥경직의 상대적 평가 도구로 검사의 임계값이 아직 확립되지 않았고 검사대상자가 한정되지 않아 임상에서 개인의 심혈관질환 발생 또는 사망 위험도를 평가하기 위한 검사로써는 근거가 부족하다고 판단하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 동맥경화도검사[맥파전도속도측정]는 검사대상에게 직접적으로 위해를 가하지 않는 안전한 검사이지만, 검사대상자에서 심혈관질환 발생 또는 사망위험도를 평가하는 검사로써 효과성에 대한 근거가 불충분한 검사로 판단하여 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.

2) 혈액이 심장에서 파상을 이루며 전파하는 파장
(<https://www.scienceall.com/%EB%A7%A5%ED%8C%8Cpulse-wave/>)

1. 평가배경

동맥경화도검사[맥파전도속도측정]은 신의료기술평가 제도 이전에 비급여로 등재된 기술(보건복지부 고시 제2007-63호, 2007.07.26.)로 건강보험심사평가원 예비급여부에서 해당 검사를 2022년 급여화 타당성 검토 예정건으로 관련 정책결정에 필요한 근거자료를 확인하기 위해 동 검사의 재평가를 본원에 의뢰하였다(예비급여부-265, 2021.3.23.).

이에 본 평가에서는 ‘동맥경화도검사[맥파전도속도측정]’ 의료기술의 적정사용 등 정책적 의사결정을 지원하기 위해 해당 기술의 임상적 안전성, 효과성 등에 대한 과학적 근거를 평가하고자 한다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1. 동맥경화도검사[맥파전도속도측정]

1.1.1.1. 맥파전도속도(Pulse Wave Velocity, PWV)

맥파전도속도는 혈압에 의해 발생하는 압력이 심장에서 파장을 이루며 순환계 즉, 동맥을 통해 전파되는 속도이다(Nabeel et al., 2020). 맥파전도속도가 증가했다는 의미는 동맥의 탄력성 감소에 의해 단단한 정도인 동맥경직도(arterial stiffness)가 증가되었음을 나타낸다. 맥파전도속도는 나이에 따라 다르게 나타나는데, 젊은 사람에서는 동맥이 탄력적이므로 비교적 낮으며, 노인에서는 높게 나타난다(대한심장학회 혈관연구회 임상혈관학).

1.1.1.2. 동맥경직도

동맥벽이 두꺼워지고 탄력성이 상실되는 질환인 동맥경화증에 의해 동맥의 탄성도가 감소하여 동맥벽이 단단해지면 동맥의 경직도가 증가되어 맥파전도속도와 수축기 혈압과 이완기 혈압의 차이인 맥압(pulse pressure)이 증가된다. 동맥경직도의 측정은 임상적 유용성을 보고한 연구들이 확인되고 있으나, 아직까지 동맥경직도의 정도가 어떤 질병을 진단하거나 치료 대상을 확인하는 것은 아니고 단지 동맥경화의 진행정도를 의미하는 것이다(대한심장학회 혈관연구회 임상혈관학).

증가된 동맥경직도는 심혈관질환의 발생 위험도를 예측할 수 있고, 심혈관질환 유발인자를 지닌 환자에서 치료효과를 판단하는 데 도움이 된다는 연구결과들이 있다(Hofmann et al., 2014; Xiong et al., 2012; Nam et al., 2012; Zhang et al., 2011). 또한 심혈관질환의 발생 또는 관련 사망률이 증가하는 기전을 연구하는데 대리지표(surrogate marker)로 사용되면서 관상동맥질환 발생 또는 관상동맥질환의 정도와 뇌혈관 질환과의 관련성을 파악하는데 맥파전도속도가 이용되는 연구들이 보고되었다(McLeod et al., 2004; Laurent et al., 2003; Boutouyrie et al., 2002). 즉, 맥파전도속도 증가는 관상동맥질환의 유무 및 위험도를 예측할 수 있는 요소로 여겨지며 관상동맥의 석회화와 협착 정도 및 좌심실비대증과도 깊은 연관이 있음이 보고되고 있다. 이는 곧 대동맥경직도가 높을 경우, 수축기의 혈압이 증가하여 심장의 부담을 증가시키고 확장기의 혈압을 감소시켜, 심장으로 혈액을 공급하는 관상동맥혈류가 감소함에 따라 협심증 등의 관상동맥 질환이 발생위험도를 높이게 되는 것이다.

1.1.2. 중재방법 및 의료기술 관련 현황

1.1.2.1. 맥파전도속도측정

맥파전도속도측정은 동맥경화의 진행 정도와 심혈관계 질환의 위험도 평가에 이용되는 비침습적인 검사방법(Izzo et al., 2004)으로 압력파의 기록이 가능한 센서(pressure sensitive sensor, tonometry sensor, oscillometry sensor)로 맥파의 기록이 용이한 경동맥-대퇴부동맥(carotid-femoral artery), 위팔-발목(brachial-ankle), 경동맥-요골동맥(carotid-radial artery), 대퇴부동맥-족부동맥(femoral-tibial artery)의 구간에서 맥파전도속도를 측정하거나 대동맥 판막-대퇴부동맥(heart-femoral)에서 측정하기도 한다.

심장 수축시 대동맥에 압력파가 발생하며, 이 압력파는 대동맥을 따라서 말초동맥으로 전달된다. 말초동맥에 도달하는 압력파는 심장에서 말초동맥까지의 거리에 따라서 도달시간에 차이가 있어 이 압력파가 전달되어 온 거리를 도달시간의 차이로 나눈 것으로 표시한다.

$$PWV (m/sec) = \text{두 지점 간의 거리} / \text{시간차}$$

동맥경화가 진행되면 동맥의 탄성도가 감소하고 경직도가 증가하여 혈류 및 맥파전도속도가 빨라지는 것에서 착안한 방법으로 간단하게 측정할 수 있다는 장점이 있다(대한심장학회 혈관연구회 임상혈관학).

1.1.2.2. 경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도(carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV)

경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도는 동맥의 전파 모델에 부합하며, 동맥 경직의 병태생리학적 효과의 대부분을 담당하는 대동맥과 첫 분지동맥에 해당되는 대동맥에서 장골에 이르는 경로에서 측정되므로 임상적으로 가장 적절하다고 보고되고 있다. 경동맥-대퇴동맥 맥파전달속도는 심혈관계 사건에 대한 대동맥 경직의 예측지표로서 많은 연구에서 사용되었다(류동열, 2019).

1.1.2.3. 위팔-발목 맥파전도속도(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)

2005년 일본 연구자들에 의해 위팔-발목 맥파전도속도의 측정이 제시되었다(류동열, 2019). 장점은 경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도에 비해 간편하고 혈압 및 발목상완지수(ankle-brachial index)를 동시에 측정 가능하며, 말초 소동맥의 경화도를 같이 반영할 수 있다는 점이나, 단점은 혈관계가 좁은 하지의 동맥을 포함하므로 경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도에 비해 값이 크고 탄성을 지닌 큰 동맥이 아닌 말초 근육형 동맥의 경화도를 반영할 수 있다는 점이다(Sugawara et al., 2005).

1.1.3. 이용가능한 시스템 및 장비허가 현황

해당 의료기술과 관련하여 식품의약품안전처에 등록된 의료기기는 맥파계(Pulse wave meter)로 27건이 허가되었고, 이 중 5건이 허가를 유지하고 있다.

표 1.1 맥파계 허가사항(2021년 기준)

품목명 (영문)	품목허가번호	분류번호	모델명	업소명
맥파계 (Pulse meter)	제허 08-515 호	A23040(2)	TouchDr.L-0809	(주)락싸
	제허 07-425 호		NeuroStress	(주)락싸
	제허 05-431 호		ABM	무유인스트루먼트
	제허 04-976 호		ABM-6000	무유인스트루먼트
	수허 01-1019 호		SDP-100	(주)유진의료전자

출처: 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구 - 업체/제품정보

1.1.4. 국내 보험 등재 현황

해당 검사는 건강보험심사평가원의 행위 비급여 목록에 노868(EZ868)로 등재되어 있다.

표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2021월 3월판)

분류번호	코드	분류
		제3부 행위 비급여 목록
		제7절 기능검사료
		[순환기 기능검사]
노868	EZ868	동맥경화도검사(맥파전달속도측정) Pulse Wave Velocity Measurement

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	노868	보험EDI코드	EZ868	급여여부	비급여
관련근거	보건복지부 고시 제2007-63호(2007.07.26.)			적용일자	2007-08-01
행위명(한글)	동맥경화도검사(맥파전달속도측정)			선별급여구분	해당없음
행위명(영문)	Pulse Wave Velocity Measurement			예비분류코드 구분	아니오
정의 및 적응증	동맥계의 일정한 두 지점 사이의 거리를 통과하는 맥파속도를 측정하여 동맥의 경직도를 간접적으로 평가하는 검사임.				
실시방법	<실시방법> ① 기준이 되는 심음도·심전도 센서 부착. ② 경동맥·대퇴동맥·요골동맥·발등동맥에 맥파 센서 부착 또는 양쪽 상완과 발목에 혈압측정 cuff를 감음. ③ '키'를 입력하고 측정 버튼을 누르면 각 부위별 Pulse Wave Velocity가 자동 측정됨				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

1.1.5. 국외 보험 및 행위 등재 현황

본 의료기술과 관련하여 미국 행위분류(current procedural terminology, CPT) 코드를 확인하였을 때 중앙 동맥압 파형 평가를 위한 행위 코드와 상지 또는 하지 동맥의 행위 코드는 분리되어 있으며(CPT 93050, CPT93922), 목록에 없는 서비스 제공(CPT 93799)도 행위 등재에서 확인되었다.

이외 일본의 진료보수 점수표에서는 확인되지 않았다.

표 1.4 미국 행위 등재 현황

분류	코드	내용
CPT	93050	Arterial pressure waveform analysis for assessment of central arterial pressures, includes obtaining waveform(s), digitization and application of nonlinear mathematical transformations to determine central arterial pressures and augmentation index, with interpretation and report, upper extremity artery, noninvasive
	93799	Unlisted cardiovascular service or procedure
	93922	Limited bilateral noninvasive physiologic studies of upper or lower extremity arteries

CPT, current procedural terminology

1.1.6. 국내 이용 현황

2021년 5월 기준 건강보험심사평가원 공개자료에 따르면 3,026개의 병원에서 시행 중이고, 최저 10,000원~최고 250,000원까지 보고되고 있다.

1.2 질환의 특성

동맥은 크기에 따라 구분하며, 중간 굵기 이상의 동맥벽은 내막, 중막 및 외막으로 구성되어 있다. 동맥경화(arterial stiffness)는 혈관의 중간층에 퇴행성 변화가 일어나서 섬유화가 진행되고 혈관의 탄성이 줄어드는 노화현상의 일종으로 혈관벽이 결절 모양으로 두꺼워지고 굳어지는 것을 말한다(류동열, 2019).

동맥경직도를 결정하는 가장 주요한 인자는 연령으로, 나이가 들어 노화가 유발되면 동맥벽 조직에 변화가 발생하여서 탄성이 감소하고 경직도가 증가하게 된다. 이러한 상관관계는 70세 미만에서 보여지며, 70세 이상에서는 나이보다는 혈압과 더 밀접한 연관성을 보인다(Avolio et al., 1983). 혈압이 증가하여도 동맥경직도가 증가하며, 이외 다른 질병, 특히 관상동맥질환, 만성심부전, 당뇨, 고지혈증 등의 질병이나 흡연, 비만 등에 의해서도 증가한다고 보고되고 있다(대한심장학회 혈관연구회 임상혈관학). 맥파속도는 고령 환자, 흉통 환자, 본태성 고혈압 환자(Choi et al., 2007)와 말기 신질환을 가진 환자에서 심혈관 질환 및 심혈관 사망의 위험인자임이 보고되고 있다(Meaume et al., 2001; Blacher et al., 1999).

1.2.1. 심혈관질환

심혈관질환은 전 세계적으로 성인의 주요 사망원인이며(Wilson, 2015), 우리나라는 노인 인구의 급속한 증가와 생활양식의 변화로 심혈관질환의 발생률과 사망률이 점차 증가하고 있다(김부연 등, 2019). 2020년 사망원인통계연보에 의하면 심혈관 질환은 우리나라 사망원인 중 암에 이어 두 번째로 높으며, 연령이 증가할수록 심혈관 질환에 의한 사망률도 급격히 증가하는 경향을 보인다(통계청, 2021).

심혈관질환의 대표적인 질환으로는 협심증, 심근경색증 등의 관상동맥질환과 뇌졸중을 포함하며 심혈관질환의 전형적인 위험요인으로는 고혈압, 당뇨, 비만, 고지혈증을 포함한다(Mosca et al., 2011).

더욱이 중년기부터 의료비가 증가하기 시작하여 전체 의료비의 33.3%를 차지하고 65세 이후에서는 남성은 뇌혈관, 치매질환으로 여성은 고혈압, 심장·뇌혈관, 치매질환 순으로 1인당 생애 의료비의 80% 이상을 사용하는 것으로 나타났다(Lim, 2013). 심혈관계 질환의 주요 위험인자로는 수정할 수 없는 유전적 요인과 수정 가능한 요인으로 당뇨병, 낮은 신체 활동, 비만, 고콜레스테롤혈증, 흡연, 스트레스, 식습관 등으로 알려져 있다. 남성은 흡연이 대표적인 위험인자였으며, 여성은 폐경 이후에 심혈관 질환의 유병률이 증가되었다(Barr et al., 2007; Cordero et al., 2009; Fried et al., 2003; He et al., 2007; He et al., 2006; Wong et al., 2010; Yoon et al., 2002).

1.3 국내·외 의료기술평가 보고서

관련 의료기술평가 보고서는 확인할 수 없었다.

1.4 관련 가이드라인

European Society of Hypertension (ESH) 와 European Society of Cardiology (ESC)의 테스크 포스(Task force) 팀은 ‘2013 European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension’을 발표하였다(Mancia et al., 2013). 해당 가이드라인에서는 경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도측정법이 동맥의 경직도를 측정하기 위한 표준검사(gold standard)라고 보고하고, 중년(middle age) 고혈압 환자의 장기 손상징후 임계값을 10m/s 이상으로 제시하였다.

‘Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness’(Townsend et al., 2015)에서는 ‘맥파전도속도로 측정된 동맥경직도는 의미가 있다(Class IIa; Level of Evidence A³⁾’라고 권고하면서 맥파전도속도측정법의 구체적 사항에 대하여 아래와 같이 권고하였다.

- 동맥경화 측정을 위한 맥파전도속도측정은 ‘경동맥-대퇴동맥’측정으로 판단하여야 한다(Class I; Level of Evidence A⁴⁾) 라고 보고하였다.
- 위팔-발목 혹은 심장-발목혈관 지수(cardiac ankle vascular stiffness index) 측정방법은 아시아인들의 심혈관검사에 유용하지만 미국과 유럽인에 관한 종단적 연구가 부족하다(Class I; Level of Evidence B⁵⁾)라고 보고하였다.
- 종단연구에서 심혈관질환을 예측하는 근거가 부족하므로 단일 시점 발생을 예측하기 위한 맥파전도속도는 권고하지 않고, carotid-radial과 같은 부위에서의 측정은 예측 변수(predict outcome)가 아니기 때문에 권고하지 않는다(Class III; Level of Evidence B⁶⁾)라고 보고하였다.
- 앞으로 발생할 심혈관질환을 예측할 때 표준 심혈관질환 위험인자 이상의 정보를 제공하기 위해 동맥경직도를 측정하는 것은 합리적이다(Class IIa; Level of Evidence A⁷⁾)라고 보고하고 있다.

이와 관련된 심혈관질환 위험인자로서 고혈압, 심장병(동맥경화, 심부전), 말초혈관기능장애(죽상경화증), 뇌졸중, 신질환을 보고하고 있다.

3) Recommendation in favor procedure or treatment being useful/effective, Some conflict of evidence from multiple randomized trials or meta-analysis

4) Recommendation that procedure or treatment is useful/effective, Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses

5) Recommendation that procedure or treatment is useful/effective, Evidence from single randomized trials or meta-analyses

6) Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective, Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses

7) Recommendation in favor procedure or treatment being useful/effective, Some conflict of evidence from multiple randomized trials or meta-analysis

1.5 체계적 문헌고찰 및 일차문헌 검토

1.5.1. 체계적 문헌고찰

Sequí-Domínguez등(2020)은 심혈관계 질환 혹은 모든 원인 사망률(all-cause mortality)을 예측하는 방법으로 맥파전달속도측정을 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하였다. 2020년까지 Medline, EMBASE, Web of science를 통하여 문헌검색을 수행하였으며, 선택된 9편 중 위팔-발목 맥파속도측정 방법만 수행한 3편을 제외한 총 6편의 연구가 선정되었다.

표 1.5 일반적 특성

저자, 출판연도	대상자	Index Test (Device)	비고
Blacher et al., 1999	Hypertensive patients	cfPWV (Complior)	
London et al., 2001	End-stage renal failure patients	cfPWV (SPT-301)	
Shokawa et al., 2005	General population	cfPWV (MCG400)	
Pannier et al., 2005	End-stage renal failure patients	cfPWV (SEGA M842 8MHz Doppler unit and Gould 8188 recorder)	
Adragão et al., 2008	Dialysis patients	cfPWV (Complior)	
Miyano et al., 2010	Elderly population	baPWV (BP-203I)	baPWV 방법만 수행 최종 배제
Kawai et al., 2012	Hypertensive patients	baPWV (FCP-4731)	baPWV 방법만 수행 최종 배제
Avramoski et al., 2013	Dialysis patients	cfPWV (pulsed-Doppler ultrasound synchronized with ECG)	
Seo et al. 2014	Post-percutaneous coronary intervention patients	baPWV (BP-203RPE II)	baPWV 방법만 수행 최종 배제

cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; brachial-ankle Pulse Wave Velocity

cfPWV의 예측 성능에 대한 통합 diagnostic odds ratio (dOR) 값은 심혈관 사망의 경우 11.23 (95% CI: 7.29-1.29), 모든 원인의 사망은 6.52 (95% CI: 4.03-10.55)로 나타났다. 결론적으로 경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도(cfPWV) 측정은 심혈관으로 인한 사망 및 모든 원인 사망을 예측하는데 유용하다' 라고 보고하였다.

1.5.2. 일차문헌

Koivistoinen 등(2018)은 정상 성인에서 맥파전달속도가 고혈압 진행과 발병예측 여부를 조사하였다.

2007년과 2011년 핀란드 성인 1,449명(30-40세)을 대상으로 대상자의 수축기와 이완기 혈압을

측정하고, 맥파전도속도 및 기타 심혈관 위험인자를 측정하였다. 2011년 1,449명의 대상자 중 정상혈압군 1,183명의 혈압을 측정하여 맥파전도속도와 혈압 사이의 연관성을 평가하였다. 그 결과 2007년 측정된 맥파전도속도는 2011년 발생한 고혈압과 직접적이고 독립적으로 연관되어 있어(odds ratio, 1.96 per 1-SD increase; 95% CI, 1.51-2.57; $p < 0.001$), 이러한 결과는 맥파전도속도가 혈압의 진행을 예측하고 젊은 성인의 고혈압 위험 예측에 유용한 도구를 제공할 수 있음을 시사한다고 보고하였다.

Hofmann 등(2014)은 관상동맥우회술을 시행할 예정인 환자 155명을 대상으로 경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도를 측정하였다. 건강인의 맥파전도속도를 참조값으로 하여 경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도 값이 관상동맥질환과 상관성이 있는지 분석하였다. 관상동맥질환자의 평균값은 9.3 ± 1.9 m/s 로 건강한 지원자의 7.7 ± 1.1 m/s 보다 높게 나타났다($p < 0.0001$). 다중 회귀 모델에서 연령($p < 0.0001$), 성별($p = 0.006$), 수축기 동맥압($p = 0.04$), 평균 동맥압($p = 0.04$) 및 관상동맥질환의 중증도($p < 0.001$) 관상동맥질환자에서 경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도에 대한 독립적인 예측지표임을 확인하였다. 결론적으로 관상동맥질환자의 경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도에 대한 참조 값을 설정하고 동맥경화와 관상동맥질환의 중증도 사이의 강한 연관성을 확인하였다고 보고하였다.

Zhang 등(2011)의 연구에서는 중국 상하이 지역사회에서 뇌졸중이 이력이 없고, 치료받지 않은 고혈압 환자 270명을 대상으로 고혈압 환자의 동맥경직과 두개내 대동맥질환의 연관성을 평가하였다. 두 개내 대동맥질환은 컴퓨터 단층 혈관 조영술(Computer Tomography)에 의해 검출되었고, 동맥강직도는 경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도, 24시간 ambulatory pulse pressure (PP), Ambulatory arterial stiffness index (AASI)가 동맥경직도 척도로 사용하여 평가하였다. 결과 전체 참가자 중 26명(9.6%)이 두개내 동맥 협착과 석회화를 동시에, 11명(4.1%)이 협착만, 71명(26.3%)이 석회화만 갖고 있었다. 정상 혈관을 갖고 있는 환자($n = 162$), 협착 또는 석회화가 있는 환자($n = 82$), 두 가지 병변이 모두 있는 환자($n = 26$)에서 cfPWV (13.1 vs 13.7 vs 15.0 m/s; $p = 0.0015$)와 24시간 PP (46.7 vs 48.8 vs 55.7 mm Hg; $p = 0.0007$) 값이 유의한 차이가 있었다. 다중 로지스틱 회귀 분석은 경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도와 24시간 PP가 모두 두 개내 대동맥질환과 독립적으로 연관되어 있음을 나타내었다. 결론적으로 증가된 동맥 경화는 두 개내 대동맥질환과 독립적으로 관련이 있었고, cfPWV 및 24시간 PP는 고혈압 환자에서 두 개내 대동맥질환을 가질 가능성이 더 높은 환자를 식별하는 데 유용할 수 있다라고 보고하였다.

Meaume 등(2001)의 연구에서는 70세 이상의 노인에서 심혈관 질환으로 인한 사망을 맥파전도속도가 예측하는지에 관한 코호트 연구를 수행하였다. 대상자 141명(mean \pm SD age, 87.1 ± 6.6 years)을 대상으로 수행한 결과, 30개월 추적기간 동안 심혈관질환으로 사망한 27명을 포함하여 56명의 환자가 사망하였다고 보고하였다. 사망에 대한 원인을 로지스틱회귀분석으로 분석한 결과, 연령($p = 0.005$), 자율성 상실($p = 0.01$), 맥파전도속도($p = 0.016$)가 주요 예측위험인자로 나타났다. 이에 결론적으로 70세에서 100세 사이의 피험자에서 경동맥-대퇴동맥 맥파전도속도는 심혈관 사망의 독립적인 예측요인이라고 보고하였다.

2. 평가목적

동 평가는 동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 한다.

1. 선행 체계적 문헌고찰 검토

1.1. 개요

본 평가에서는 동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 안전성 및 효과성에 대해 현재까지 출판된 선행 체계적 문헌고찰 문헌을 종합적으로 검토하였다. 자세한 평가방법은 아래 기술된 바와 같으며, 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “동맥경화도검사[맥파전도속도측정] 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2. 핵심질문

본 평가의 핵심질문을 다음과 같이 결정하고 이에 따른 요소를 명확히 규명한 모형을 바탕으로 수행하였다.

- 심혈관질환의 위험성을 평가하기 위한 검사로써 동맥경화도검사[맥파전도속도 측정]는 임상적으로 안전하고 효과적인 검사인가?

이에 핵심질문에 따라 확정된 평가범위(PICO-TS)는 표 2.1과 같다.

표 2.1 PICO-T(timing)S(study design) 세부 내용

구분	세부내용	
대상 환자(Patients)	동맥경화 위험인자가 있는 자	
중재검사(Index test)	동맥경화도검사(맥파전도속도측정)	
비교검사(Comparator)	제한하지 않음	
Outcomes(결과변수)	안전성	부작용 및 합병증
	효과성	심혈관 질환(cardiovascular disease event)발생과의 관련성 심혈관 질환 관련 사망(cardiovascular disease mortality)과의 관련성 모든 원인의 사망(all cause mortality)과의 관련성
Time(추적기간)	제한하지 않음	
Study type(연구유형)	체계적 문헌고찰	
연도 제한	제한하지 않음	

1.3. 문헌검색

1.3.1. 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.2).

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
과학기술정보통합서비스	https://scienceon.kisti.re.kr/main/mainForm.do

1.3.2. 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.3). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

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

1.3.3. 검색 기간 및 출판 언어

본 평가의 검색기간은 제한하지 않았고, 출판언어는 한국어와 영어로 제한하였다.

1.3.4. 수기검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

1.4. 문헌선정

문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차, 2차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 평가주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 3차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제기준은 표 2.4와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 맥파전도속도측정을 수행한 연구 • 체계적 문헌고찰(systematic reviews) 연구 • 본 평가의 목적에 맞는 결과를 보고한 연구 	<ul style="list-style-type: none"> • 동물(non-human) 실험 또는 전임상시험 연구(pre-clinical studies) • 한국어나 영어로 출판되지 않은 연구 • 회색문헌(thesis, congress or conference material, abstract, etc.): 초록만 발표된 경우도 포함

1.5. 비뚤림 위험 평가

최종 선정된 체계적 문헌고찰 연구에 대해 A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) 도구를 사용하여 2명의 평가자가 독립적으로 비뚤림 위험을 평가하였다. AMSTAR 2는 총 16개 항목으로 문헌의 비뚤림 위험을 평가하는 도구로, 각 항목에 대하여 ‘예’, ‘아니오’로

판단하고 항목에 따라 ‘일부 예’, ‘메타분석 없음’을 추가하여 판단한다(한국보건의료연구원, 2021).

표 2.5 AMSTAR 2 평가항목(한국보건의료연구원, 2021)

영역	질문
1	체계적 문헌고찰의 연구질문과 포함기준에는 PICO의 구성요소가 포함되었는가?
2	체계적 문헌고찰 방법론이 실제 문헌고찰을 시행하기 전에 확립되었으며, 보고서에는 프로토콜로부터 중대한 이탈이 있는 경우 이에 대한 정당화(합당한 이유)가 제시되었나?
3	문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함될 연구설계 선택에 대해 설명하였나?
4	문헌고찰 저자는 포괄적인 문헌 검색 전략을 사용하였는가?
5	문헌고찰 저자는 연구 선택을 중복으로 수행하였는가?
6	문헌고찰 저자는 자료추출을 중복으로 수행하였는가?
7	문헌고찰 저자는 배제 연구에 대한 목록과 합당한 배제사유를 제공하였는가?
8	문헌고찰 저자는 포함된 연구들의 세부사항을 적절히 기술하였는가?
9	문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함된 개별 연구의 비뚤림위험(ROB)을 평가하기 위해 만족스러운 도구를 사용하였는가?
10	문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함된 연구들의 자금 출처에 대해 보고하였는가?
11	메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 이에 대한 합당한 이유를 제시하였고, 연구결과와 통계학적 결합을 위해 적절한 방법을 사용하였는가?
12	메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 개별 연구의 비뚤림위험이 메타분석 연구결과나 다른 근거 합성에 미칠 잠재적 영향을 평가하였는가?
13	문헌고찰 저자가 문헌고찰 결과를 해석/논의할 때 개별 연구의 비뚤림 위험을 고려하였는가?
14	문헌고찰 저자는 문헌고찰 연구결과에서 발견된 이질성에 대해 만족스러운 설명을 하였는가?
15	양적 합성을 하였다면, 문헌고찰 저자는 출판비뚤림 (소규모연구 비뚤림)에 대한 적절한 조사를 수행하고, 문헌고찰 결과에 미칠 수 있는 영향에 대해 고찰하였는가?
16	문헌고찰 저자는 문헌고찰 수행을 위한 자금지원을 포함하여 잠재적 이해상충에 대해 보고하였는가?

1.6. 자료추출

자료추출은 사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하고, 의견 불일치가 있을 경우 소위원회에서 합의하여 결정하였다. 자료추출 서식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정하였다.

1.7. 자료합성

최종 선택된 문헌은 질적 검토(qualitative review)를 수행하여 평가하였다.

1.8. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래와 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.6 권고체계

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

III

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 634건이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 238건을 제외한 396건이 문헌선택과정에 사용되었다.

중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관 있는 문헌을 1차적으로 선별하였다. 이에 대해 2차적으로 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택·배제 과정을 거쳐 총 9편의 문헌을 선정하였다. 본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 그림 3.1에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 출판연도 순으로 [부록 4]에 자세히 기술하였고, 본 과정에서 배제된 문헌 1,534건은 별첨 2에 기술하였다.

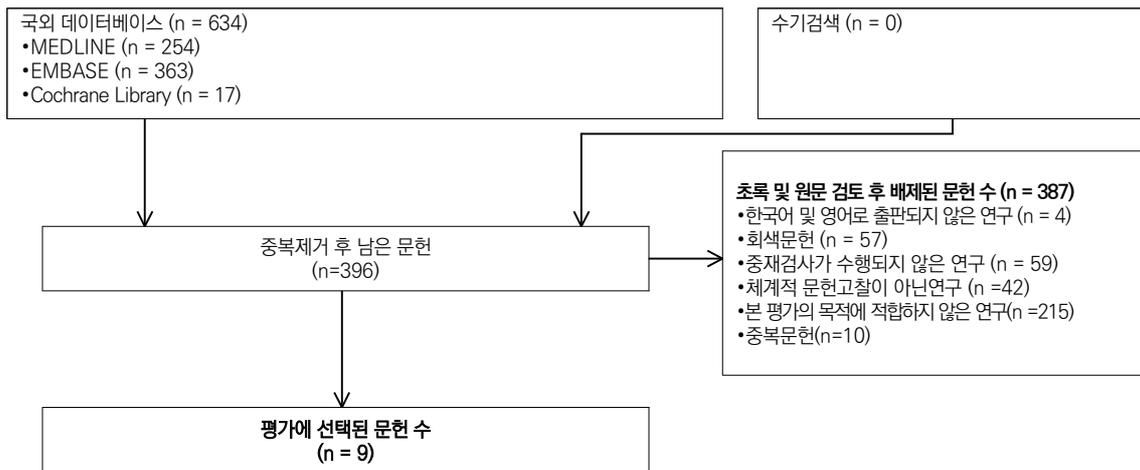


그림 3.1 문헌선정 흐름도

1.2. 선택문헌 특성

평가에 포함된 문헌은 총 9편이었으며, 교신저자의 국가를 기준으로 연구수행 국가를 살펴보면 그리스 2편, 중국 2편, 브라질 1편, 네덜란드 1편, 영국 1편, 칠레 1편, 키프로스 1편이었다. 출판연도 별로는 2021년, 2020년 각 2편, 2018년, 2015년, 2014년 2012년, 2010년 각 1편이었다.

3편의 문헌에서 cfPWV, 2편의 문헌에서 각각 aortic PWV, baPWV로 검사한 것을 확인되었고, 1편의 문헌에서는 cfPWV, baPWV를 모두 사용하여 검사하였다. 그리고 이외 1편의 문헌에서는 구체적인 방법에 대한 언급없이 PWV로 검사하였다고 보고하였다.

aortic PWV의 경우, 개별체계적 문헌고찰에서 선택된 일차문헌을 확인한 결과 cfPWV로 측정된 결과를 aortic으로 기술한 것으로 확인되어 본 평가에서는 aortic PWV의 경우 cfPWV으로 분류하여 cfPWV과 baPWV검사로 나누어 평가하였다.

각 체계적 문헌고찰 연구에서 포함한 일차연구들의 중복 정도를 확인한 결과는 표 3.2에 음영표시한 부분과 같으며, 3편의 문헌에서 선택문헌의 과반수가 중복 문헌인 것으로 확인되었다.

선택문헌의 특성은 표 3.1과 같다.

표 3.1 선택문헌 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구유형(N) /추적관찰기간	대상집단	세부검사	결과변수	주요결과	AMSTAR 2 평가결과*
				포함된 일차문헌 대상자				
1	Sang (2021)	중국	1년이상 추적관찰한 코호트 연구(n=15)의 체계적 문헌고찰	<ul style="list-style-type: none"> • 죽상경화성 심혈관 질환(atherosclerotic cardiovascular disease) 환자 • 급성 관상동맥 증후군 • 관상동맥 질환 • 뇌졸중 • 급성 심근경색증 	baPWV	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular (CV) events • CV mortality • All-cause mortality • Coronary artery disease (CAD) 	<ul style="list-style-type: none"> • 높은 baPWV는 ASCVD 환자의 심혈관 사건, 심혈관 사망률 및 모든 원인 사망률 증가와 독립적으로 관련 있음 	8
2	Vieceli (2021)	브라질	체계적 문헌고찰(n=35)	<ul style="list-style-type: none"> • 대상자의 평균 연령이 65세 이상인자 • 45세~74세의 당뇨가 아닌 환자(고혈압 환자 일부 포함) • 2형 당뇨병환자 • 경피적 관상동맥 중재술을 받은 환자 • 뇌경색, 만성심부전, 최근 수술환자, 뇌졸중, 파킨슨 병환자 • 고혈압 환자 • 65세 이상 공동체 거주환자(당뇨 9명, 뇌졸중 등 24명) • 급성심부전증후군환자 • 뇌경색 환자 • 네덜란드 코호트 연구 대상자 • 입원한 노인환자 	cfPWV	<ul style="list-style-type: none"> • CV mortality • All-cause mortality 	<ul style="list-style-type: none"> • aPWV가 모든 원인의 사망률 예측에 유용함 	11
3	Sequi-Dominguez (2020)	칠레	중단적 연구(n=6)의 체계적 문헌고찰	<ul style="list-style-type: none"> • 외래환자 • 고혈압환자 • 말기신장질환환자 • 경피적 관상동맥 중재술을 받은 환자 • 일반인구집단(General population) 	cfPWV, baPWV	<ul style="list-style-type: none"> • CV mortality • All-cause mortality 	<ul style="list-style-type: none"> • cfPWV가 유용하고 정확한 심혈관 사망률 예측 변수이며 고위험 모집단에서 사용될 수 있음을 입증함. 	6

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구유형(N) /추적관찰기간	대상집단	세부검사	결과변수	주요결과	AMSTAR 2 평가결과*
				포함된 일차문헌 대상자				
4	Kouis (2020)	키프로스	전향적 코호트연구의 체계적 문헌고찰(n=45) - 이 중 PWV(n=15)	<ul style="list-style-type: none"> 만성신장질환 환자 투석환자 투석하지 않는 환자 입원환자 중 3~5단계의 신장질환환자 신장질환환자 경증 혹은 중등도의 신장질환환자 	PWV	<ul style="list-style-type: none"> CV Mortality All-cause mortality * 각 문헌에서 제공하는 CUT off를 기준으로 고위험군과 저위험군 비교 	<ul style="list-style-type: none"> 죽상동맥경화 및 동맥 경직의 비침습적 측정은 모든 단계 CKD환자의 CV사건, 모든 원인 및 CV 사망률과 관련이 있음. 이러한 마커는 CV 발생률 및 사망 위험 평가를 위해 고려될 수 있음 	7
5	Zhong (2018)	중국	환자대조군 연구, 코호트 연구(n=19)의 체계적 문헌고찰	-	cfPWV	<ul style="list-style-type: none"> Total CV events (CV deaths and nonfatal CV events [myocardial infarction, stroke, revascularization, aortic syndromes]) CV mortality 	<ul style="list-style-type: none"> cf-PWV가 높은 환자는 cf-PWV가 낮은 환자에 비해 CVD 이벤트 또는 사망률에 대한 RR이 더 높음 동맥경직 증가의 예측 값은 다른 환자보다 고위험 군의 환자에서 더 크게 나타남 	6
6	Sloten (2015)	네덜란드	코호트 연구(n=10)의 체계적 문헌고찰	-	cfPWV	<ul style="list-style-type: none"> stroke coronary heart disease cardiovascular event CV mortality 	<ul style="list-style-type: none"> 경동맥 경직도는 대동맥 경직과 CV 요인과는 별개로 뇌졸중과 관련 있음 	7

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구유형(N) /추적관찰기간	대상집단	세부검사	결과변수	주요결과	AMSTAR 2 평가결과*
				포함된 일차문헌 대상자				
7	Ben-Shlomo (2014)	영국	코호트 연구(n=16)의 체계적 문헌고찰	<ul style="list-style-type: none"> - 고혈압환자 당뇨가 없는 일반인구집단 지역거주자 신질환환자 신장이식환자 외래환자 	cPWV**	<ul style="list-style-type: none"> All-cause mortality coronary heart disease (CHD) (myocardial infarction or revascularization or as defined by the studies) stroke events stroke combined (cardiovascular events) 	<ul style="list-style-type: none"> aPWV는 CVD위험 요인을 관리하기 위해 높은 위험군을 식별할 수 있음. 	4
8	Vlachopoulos (2012)	그리스	역학데이터 관찰연구(n=18, 원문 16편, 초록 2편)의 체계적 문헌고찰 /평균 3.6년	<ul style="list-style-type: none"> - 급성관상동맥증후군 혈액투석환자 노인 심부전환자 관상동맥질환 지역거주노인 심혈관질환이 없는자 관상동맥질환이 있는 당뇨병환자 3-5 단계의 만성신장질환환자 말기신장질환환자 관상동맥질환 이력이 없는 2형 당뇨병환자 	baEI	<ul style="list-style-type: none"> total CV events CV mortality All-cause mortality 	<ul style="list-style-type: none"> baPWV는 CV event, all cause mortality와 관련되어 있음 	3
9	Vlachopoulos (2010)	그리스	전향적 연구(n=16) 종단적 연구(n=1)의 체계적 문헌고찰	<ul style="list-style-type: none"> - 당뇨가 없는 일반인구집단 초기 단계의 신장질환 고혈압 흉통환자 당뇨환자 70세 이상의 지역거주환자 소수민족 	cfPWV**	<ul style="list-style-type: none"> Total CV events(CV deaths and nonfatal event [infarction, stroke, revascularization, aortic syndromes]) CV mortality total (all-cause) mortality 	<ul style="list-style-type: none"> PWV로 측정된 대동맥 경직도는 CV event 와 all cause mortality의 강한 예측인자임 예측인자로서의 동맥경직도는 위험군에서 더 높게 예측됨 	5

* AMSTAR 평가결과 총 16항목 중 '예(YES)'를 획득한 항목의 개수

**원문에는 aortic PWV로 표기됨

***Brachial-Ankle PWV의 동의어, Brachial-ankle elasticity index

PWV, Pulse Wave Velocity; CV, cardiovascular; baEI, Brachial-ankle elasticity index; , cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity

표 8.2 체계적 문헌고찰의 선택연구 중복 여부 검토결과(중복연구 음영표시)

Sang 2021	viaceli 2021	Sequi-Dominguez 2020	Kouis 2020	Zhong 2018	Sloten 2015	Ben-Shlomo 2014	Vlachopoulos 2012	Vlachopoulos 2010
Kirigaya 2020	Anderson 2009	Adragão 2008	Avramovski 2014	Laurent 2007	Barenbrock 2002	Boutouyrie 2002	Tomiyama 2005	Anderson 2009
Ahn 2017	Cruickshank 2002	Avramoski 2013	Baumann 2014	Boutouyrie 2002	Blacher 2001	BLSA (unpublished)	Amemiya 2011	Blacher 1999
Hwang 2018	Huang 2011	Blacher 1999	Blacher 1999	Claes 2013	Dijk,2005	CaerphillyProspectiveStudy (unpublished)	Chen 2011	Boutouyrie 2002
Ki 2014	Kato 2010	Kawai 2012	Chiu 2016	Cooper 2016	Karras,2012	Cruickshank 2002	Inoue 2011	Choi 2007
Kim 2014	Kato 2012	London 2001	Dimkovic 2018	Ilyas 2009	Leone,2008	Cruickshank 2002a	Kato 2012	Cruickshank 2002
Nakamura 2010	Meaume 2001	Miyano 2010	He 2016	Karras 2012	Mattace-Raso 2006	Ilyas 2009	Kitahara 2005	Laurent 2001
Otsuka 2014	Onuigbo 2013	Pannier 2005	Karras 2012	Korjian 2016	Shoji,2010	Maldonado 2011	Matsuoka 2005	Mattace-Raso 2006
Park 2014	Pini 2008	Seo 2014	Nemcsik 2018	Kozakova 2017	Stork 2004	Mitchell 2010	Meguro 2009	Meaume 2001
Park 2020	Sloten 2014	Shokawa 2005	Othmane 2009	Mattace-Raso 2006	VanSloten,2014	Pannier(unpublished)	Miyano 2010	Mitchell 2010
Saji 2017	Sung 2011		Premuzic 2018	Meaume 2001	Yang,2012	Shokawa 2005	Morimoto 2009	Pannier 2005
Seo 2015	Tziomalos 2014		Sarafidis 2017	Mitchell 2010		Sutton-Tyrrell 2005	Munakata 2011	Shoji 2001
Sugamata 2014	Zhang 2013		Shoji 2001	Niiranen 2017		Terai 2008	Munakata 2012	Shokawa 2005

Tabata 2017	Townsend 2018	Pannier 2005	Verbeke 2011	Nakamura 2010	Sutton-Tyrrell 2005
Tomiyama 2005	Zoungas 2007	Shokawa 2005	Verbeke 2011a	Orlova 2009	Terai 2008
Tomiyama 2019		Sutton-Tyrrell 2005	Wang 2009	Sugamata 2011	Wang 2010
Woo 2014		Verbeke 2011	Willum Hansen 2006	Tanaka 2011	Willum-Hansen 2006

1.1. 비틀림위험 평가결과

체계적 문헌고찰 연구의 비틀림위험 평가 도구인 AMSTAR 2를 이용하여 개별 연구를 평가한 결과는 표 3.3와 같다. 4편(Sequi-Dominguez et al., 2020; Ben-Shlomo et al., 2014; Vlachopoulos et al., 2012; Vlachopoulos et al., 2010)의 연구에서 과반수(8개)이상의 항목이 ‘아니오’로 평가되었고, 1편(Vieceli et al., 2021)의 문헌에서만 과반수 이상의 항목이 ‘예’로 평가되어 중등도 이상의 비틀림 위험으로 나타났다.

표 3.3 AMSTAR 2 평가결과

질문	Sang (2021)	Vieceli (2021)	Sequi-Dominguez (2020)	Kouis (2020)	Zhong (2018)	Sloten (2015)	Ben-Shlomo (2014)	Vlachopoulos (2012)	Vlachopoulos (2010)
1. 체계적 문헌고찰의 연구질문과 포함기준에는 PICO의 구성요소가 포함되었는가?	예	예	예	예	예	예	예	예	예
2. 체계적 문헌고찰 방법론이 실제 문헌고찰을 시행하기 전에 확립되었으며, 보고서에는 프로토콜로부터 중대한 이탈이 있는 경우 이에 대한 정당화(합당한 이유)가 제시되었는가?	예	예	예	예	예	아니오	아니오	아니오	아니오
3. 문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함될 연구설계 선택에 대해 설명하였는가?	아니오	예	예	예	아니오	예	아니오	아니오	아니오
4. 문헌고찰 저자는 포괄적인 문헌 검색 전략을 사용하였는가?	아니오	일부 예	아니오	아니오	일부 예	예	아니오	아니오	아니오
5. 문헌고찰 저자는 연구 선택을 중복으로 수행하였는가?	예	예	아니오	아니오	아니오	예	아니오	아니오	예
6. 문헌고찰 저자는 자료추출을 중복으로 수행하였는가?	예	예	아니오	아니오	예	예	아니오	아니오	예

질문	Sang (2021)	Vieceli (2021)	Sequi-Dominguez (2020)	Kouis (2020)	Zhong (2018)	Sloten (2015)	Ben-Shlomo (2014)	Vlachopoulos (2012)	Vlachopoulos (2010)
7. 문헌고찰 저자는 배제 연구에 대한 목록과 합당한 배제사유를 제공하였는가?	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오
8. 문헌고찰 저자는 포함된 연구들의 세부사항을 적절히 기술하였는가?	아니오	예	아니오	일부 예	아니오	일부 예	아니오	아니오	아니오
9. 문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함된 개별 연구의 비뚤림위험(ROB)을 평가하기 위해 만족스러운 도구를 사용하였는가?	아니오	예	일부 예	일부 예	일부 예	아니오	아니오	아니오	아니오
10. 문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함된 연구들의 자금 출처에 대해 보고하였는가?	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	예	아니오	아니오
11. 메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 이에 대한 합당한 이유를 제시하였고, 연구결과의 통계학적 결합을 위해 적절한 방법을 사용하였는가?	예	예	예	예	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오
12. 메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 개별 연구의 비뚤림위험이 메타분석 연구결과나 다른 근거 합성에 미칠 잠재적 영향을 평가하였는가?	아니오	예	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오
13. 문헌고찰 저자가 문헌고찰 결과를 해석/논의할 때 개별 연구의 비뚤림 위험을 고려하였는가?	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오
14. 문헌고찰 저자는 문헌고찰 연구결과에서 발견된 이질성에 대해 만족스러운 설명을 하였는가?	예	예	예	예	예	아니오	예	예	예
15. 양적 합성을 하였다면, 문헌고찰 저자는 출판비뚤림(소규모 연구 비뚤림)에 대한 적절한 조사를 수행하고, 문헌고찰 결과에 미칠 수 있는 영향에 대해 고찰하였는가?	예	예	아니오	예	예	예	아니오	예	예
16. 문헌고찰 저자는 문헌고찰 수행을 위한 자금지원을 포함하여 잠재적 이해상충에 대해 보고하였는가?	예	아니오	예	예	예	예	예	아니오	아니오

2. 분석결과

2.1. 안전성

동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 안전성은 검사 관련 부작용 및 합병증 혹은 이상반응(Side effect or Adverse event)으로 평가하고자 하였으나, 선택된 체계적 문헌고찰 연구 중 이에 대해 보고한 문헌은 없었다.

2.2. 효과성

동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 효과성은 심혈관질환 발생(Cardiovascular event) 위험, 심혈관질환 관련 사망(Cardiovascular disease mortality)위험, 모든 원인의 사망(All cause mortality)위험 지표로 평가하였다.

2.2.1. 심혈관질환 발생위험

PWV와 심혈관질환 발생위험 관련성을 보고한 문헌은 총 6편으로 확인되었다. 이 중 2편에서 뇌졸중 및 관상동맥질환 발생위험을 보고하였다. 4편에서 cfPWV에 따른 결과를 보고하였고, 2편의 문헌에서 baPWV에 대한 결과를 보고하였다. 6편 문헌에서 모두 PWV의 증가는 심혈관 질환 발생에 대한 위험증가와 관련이 있다고 보고하였다.

표 3.4 연구별 심혈관질환 발생위험 관련 결과

연번	제1저자 (출판연도)	검사지표	결과
1	Sang (2021)	baPWV	<ul style="list-style-type: none"> 총 15편 중 8편 동맥경화성 심혈관질환자에서 높은 baPWV는 낮은 baPWV에 비해 심혈관 질환 심혈관 질환 발생 위험이 2.55배로 나타남(HR: 2.55, 95% CI: 1.61~4.03) baPWV를 연속 변수로 분석했을 때, baPWV의 1 SD 증가할수록 위험도는 1.41배 높음(HR: 1.41, 95% CI: 1.24~1.60) 3년 이상의 추적 그룹(HR:3.36, 95% CI: 1.85~6.10)에서 2년 이하의 추적 그룹(HR: 1.41, 95% CI: 0.80~2.49)보다 더 강한 관련성을 보임 연령과 고혈압(또는 수축기 혈압)에 대한 조정 후, 높은 baPWV와 심혈관 질환 발생 사이의 연관성은 유의미하게 유지됨 높은 baPWV가 향후 심혈관 질환 발생에 미치는 영향은 평균 연령이 65세 이하인 환자(HR 4.88, 95% CI: 2.96~8.05)에서 65세 이상인 환자(HR 2.03, 95% CI: 2.96~8.05)보다 더 높게 나타남 제한점: 아시아인만을 대상으로 연구함
2	Zhong (2018)	cfPWV	<ul style="list-style-type: none"> 총 35편 중 14편 높은 cfPWV는 낮은 cfPWV에 비해 심혈관 질환 발생 위험이 1.8배 유의하게 높게 나타남(RR: 1.80, 95% CI:1.45~2.14) (개별 문헌의 Cut off 기준)

연번	제1저자 (출판연도)	검사지표	결과																
			<ul style="list-style-type: none"> cfPWV가 1 SD 증가할수록 심혈관 질환 발생 위험이 2.5배로 증가함(RR 1.25, 95% CI: 1.19~1.31) cfPWV가 1m/s 증가할수록 심혈관 질환 발생 위험이 1.12배로 증가함(HR 1.12, 95% CI: 1.07~1.18) cfPWV에 대한 위험비(Risk Ratio)는 저위험 집단(각각 RR: 1.23, 95% CI: 1.16~1.30)보다 고위험 집단(RR: 1.32, 95% CI: 1.18~1.46)에서 더 높았음 																
3	Sloten (2015)	cfPWV	<ul style="list-style-type: none"> cfPWV가 1 SD 증가할수록 심혈관질환, 관상동맥질환, 뇌졸중의 위험 비율이 증가함 <table border="1"> <thead> <tr> <th>질환</th> <th>HR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>심혈관 질환</td> <td>1.16 (1.07~1.26)</td> </tr> <tr> <td>관상동맥질환</td> <td>1.03 (0.98~1.10)</td> </tr> <tr> <td>뇌졸중</td> <td>1.18 (1.05~1.33)</td> </tr> </tbody> </table>	질환	HR (95% CI)	심혈관 질환	1.16 (1.07~1.26)	관상동맥질환	1.03 (0.98~1.10)	뇌졸중	1.18 (1.05~1.33)								
질환	HR (95% CI)																		
심혈관 질환	1.16 (1.07~1.26)																		
관상동맥질환	1.03 (0.98~1.10)																		
뇌졸중	1.18 (1.05~1.33)																		
4	Ben-Shlomo (2014)	cfPWV (aPWV)	<ul style="list-style-type: none"> aortic PWV의 1 SD 증가당 위험비율 <table border="1"> <thead> <tr> <th>질환 (n, %)</th> <th>model 1 (HR, 95% CI)</th> <th>model 2 (HR, 95% CI)</th> <th>model 3 (HR, 95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>심혈관 질환 (n = 1,785, 10%)</td> <td>1.45 (1.30~1.61)</td> <td>1.37 (1.23~1.52)</td> <td>1.30 (1.18~1.43)</td> </tr> <tr> <td>관상동맥질환 (n = 1,195, 6.7%)</td> <td>1.35 (1.22~1.50)</td> <td>1.32 (1.18~1.48)</td> <td>1.23 (1.11~1.35)</td> </tr> <tr> <td>뇌졸중 (n=641, 3.6%)</td> <td>1.54 (1.34~1.78)</td> <td>1.37 (1.21~1.54)</td> <td>1.28 (1.16~1.42)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=17,635명 Model 1: 나이와 성별 보정 Model 2: 나이, 성별, 수축기 혈압 보정 Model 3: Model 2+다른 위험요인 보정(cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, smoking status, presence of diabetes, and antihypertensive medication)</p>	질환 (n, %)	model 1 (HR, 95% CI)	model 2 (HR, 95% CI)	model 3 (HR, 95% CI)	심혈관 질환 (n = 1,785, 10%)	1.45 (1.30~1.61)	1.37 (1.23~1.52)	1.30 (1.18~1.43)	관상동맥질환 (n = 1,195, 6.7%)	1.35 (1.22~1.50)	1.32 (1.18~1.48)	1.23 (1.11~1.35)	뇌졸중 (n=641, 3.6%)	1.54 (1.34~1.78)	1.37 (1.21~1.54)	1.28 (1.16~1.42)
질환 (n, %)	model 1 (HR, 95% CI)	model 2 (HR, 95% CI)	model 3 (HR, 95% CI)																
심혈관 질환 (n = 1,785, 10%)	1.45 (1.30~1.61)	1.37 (1.23~1.52)	1.30 (1.18~1.43)																
관상동맥질환 (n = 1,195, 6.7%)	1.35 (1.22~1.50)	1.32 (1.18~1.48)	1.23 (1.11~1.35)																
뇌졸중 (n=641, 3.6%)	1.54 (1.34~1.78)	1.37 (1.21~1.54)	1.28 (1.16~1.42)																
5	Vlachopoulos (2012)	baPWV	<ul style="list-style-type: none"> 높은 baPWV는 낮은 baPWV에 비해 심혈관 질환 발생 위험이 2.89배 유의하게 높게 나타남(RR: 2.89, 95% CI: 1.99~4.20) 메타회귀분석 <ul style="list-style-type: none"> 말기 신장질환 환자(p=0.029)와 심혈관질환 환자(p=0.005)에서 나이가 어릴수록 높은 baPWV는 심혈관 질환 발생의 예측인자로 확인됨 당뇨가 없는 심혈관 질환 환자에서 높은 baPWV는 전체 심혈관 질환 발생의 예측인자로 확인됨(p=0.002) 																
6	Vlachopoulos (2010)	cfPWV	<ul style="list-style-type: none"> 높은 cf PWV는 낮은 aorticPWV에 비해 심혈관질환이 발생할 위험이 2.26배 높은 것으로 나타남(RR: 2.26, 95% CI: 1.89 ~ 2.70) cf PWV는 1 m/s 증가 당 심혈관질환 발생위험 1.14배 증가하는 것으로 나타남(RR 1.14, 95% CI: 1.09~1.20) cf PWV 는 1 SD 증가당 심혈관질환 발생위험 1.47배 증가하는 것으로 나타남(RR 1.47, 95% CI: 1.31~1.64) 고위험 대상자 중 높은 cf PWV일수록 심혈관 질환 발생위험 2.24배 높은 것으로 나타남고(RR: 2.44; 95% CI: 2.01~2.97), 저위험 대상자 중 높은 cf PWV일수록 심혈관 질환 발생위험 1.68배이 높은 것으로 나타남(RR: 1.68, 95% CI: 1.45~1.96, p 0.003) cf PWV가 높을수록 일반 대상자는 심혈관 질환 발생 위험이 1.68배 (RR: 1.68, 95% CI: 1.45~1.96) 높은 반면, 말기 신부전질환 환자에서는 2.81배(RR: 2.81, 95% CI: 1.97~4.02, p=0.001), 고혈압 환자에서는 2.46배(RR: 2.46, 95% CI: 1.93~3.13, p=0.009) 심혈관 질환 발생 위험이 높았다. 																

연번	제1저자 (출판연도)	검사지표	결과
환발생 위험이 높음			

- 1) 개별 문헌에서 cut off를 이용하여 PWV가 높은 그룹과 낮은 그룹으로 나눔
- 2) 질병이 없는 사람 중 검사결과 양성일 오즈에 비해 질병이 있는 사람 중 검사 결과 양성일 오즈
 baPWV, Brachial arterial Pulse Wave Velocity; cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; CI, Confidence Interval; HR Hazard ratio; SD, Standard deviation

심혈관질환 발생위험 결과를 요약하면, cfPWV로 측정된 경우는 낮은 PWV에 비해 높은 PWV에서 심혈관질환 발생위험이 Risk ratio (RR) 1.8, 2.26으로 확인되었고, PWV 1 표준편차 증가당 각각 RR 1.25, 1.47, Hazard ratio (HR) 1.16, 1.3로 확인되었다. 또한 PWV가 1m/s 증가당 각각 RR 1.12, 1.14로 확인되었다. 관상동맥질환 발생의 경우 1 표준편차 증가당 HR 1.03, 1.23으로 확인되었고, 뇌졸중의 경우 각각 HR 1.18, 1.28로 확인되었다. baPWV로 측정된 경우 낮은 PWV에 비해 높은 PWV에서 심혈관질환 발생위험이 HR 2.55, RR 2.89로 확인되었고, 1표준편차 증가당 RR 1.41로 확인되었다.

표 3.5 심혈관 질환 발생관련 위험비 요약

제1저자 (출판연도)	세부질환	기준값	결과지표	HR/RR	95% CI
cfPWV					
Zhong (2018)	심혈관질환	임계값 기준 높음 vs 낮음*	RR	1.8	1.45~2.14
Vlachopoulos (2010)1)	심혈관질환		RR	2.26	1.89~2.70
Zhong (2018)	심혈관질환	1SD 증가당	RR	1.25	1.19~1.31
Vlachopoulos (2010)	심혈관질환		RR	1.47	1.31~1.64
Sloten (2015)	심혈관질환		HR	1.16	1.07~1.26
Ben-Shlomo (2014)	심혈관질환	1m/s 증가당	HR	1.3	1.18~1.43
Zhong (2018)	심혈관질환		RR	1.12	1.07~1.18
Vlachopoulos (2010)1)	심혈관질환		RR	1.14	1.09~1.20
Sloten (2015)	관상동맥		HR	1.03	0.98~1.10
Ben-Shlomo (2014)	관상동맥	1SD 증가당	HR	1.23	1.11~1.35
Sloten (2015)	뇌졸중		HR	1.18	1.05~1.33
Ben-Shlomo (2014)	뇌졸중		HR	1.28	1.16~1.42
baPWV					
Sang (2021)	심혈관질환	1SD 증가당	HR	1.41	1.24~1.60
	심혈관질환	높음 vs 낮음*	HR	2.55	1.61~4.03
Vlachopoulos (2012)	심혈관질환	높음 vs 낮음*	RR	2.89	1.99~4.20

* cutoff points: 각각의 일차문헌에서 제시한 중의수, 사분위수, 특정 cut off포인트로 위험이 높음과 낮음으로 나누어 제시하여 cutoff의 기준이 문헌마다 다름

baPWV, Brachial arterial Pulse Wave Velocity; cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; CI, Confidence Interval; HR, Hazard ratio; RR, Risk ratio; SD, Standard deviation

2.2.2. 심혈관질환 관련 사망률

PWV와 심혈관질환 관련 사망률과의 관련성을 보고한 문헌은 총 9편으로 확인되었다. cfPWV에 따른 결과를 보고한 문헌이 5편, baPWV에 대한 결과를 보고한 문헌 2편이 확인되었고, cfPWV와 baPWV를 모두 보고한 문헌과 PWV를 보고한 문헌 각각 1편이 확인되었다. 9편 문헌에서 모두 PWV의 증가는 심혈관질환 관련 사망위험 증가와 연관성이 있다고 보고하였다.

표 3.6 연구별 심혈관질환 관련 사망위험 결과

제1저자 (출판연도)	검사지 표	결과
Sang (2021)	baPWV	<ul style="list-style-type: none"> • 높은 baPWV는 낮은 baPWV에 비해 심혈관질환 관련 사망위험이 2.66배 유의하게 높게 나타남(HR: 2.66, 95% CI: 1.88-3.76)
Vieceli (2021)	baPWV cfPWV	<ul style="list-style-type: none"> • baPWV 관련 일차문헌 질적 결과 <ul style="list-style-type: none"> - 6건의 연구에서 baPWV와 심혈관 질환관련 사망률의 예측을 평가하는데 사용되었음 - 중국의 일반 인구집단에서 baPWV는 심혈관 사망률과 유의미한 관련이 있음 - 혈액투석 환자의 코호트에서는 baPWV 증가가 관찰되지 않았지만, 혈액 투석을 받고 있는 모집단에 대한 또 다른 연구에서 높은 baPWV인 환자들은 낮은 환자들보다 더 높은 심혈관 사망 위험을 보고함 - 종적 연구에서, 높은 baPWV는 3년 추적관찰시점의 심혈관 질환 관련 사망에 더 높은 위험이 있었음 - 85건의 마지막 시점을 관찰한 일본의 코호트 연구에서는 2분위 baPWV부터 심혈관 사망률이 점진적으로 그리고 유의하게 높았음. - LILAC1) 연구에서 baPWV의 증가는 심혈관 사망 위험 증가와 관련이 있었음 • cfPWV 관련 일차문헌 질적 결과 <ul style="list-style-type: none"> - 4건의 연구에서 cfPWV와 심혈관 질환관련 사망률의 예측을 평가하는데 사용되었음 - 일본계 미국인에 대한 연구에서 높은 PWV 값은 심혈관 사망 위험 증가와 상관관계가 있는 것을 보고함 - 다른 연구는 심혈관 사망률과 유의미한 연관성을 보고함. - 70세 이상의 피험자를 대상으로 한 연구에서는 PWV의 증가는 심혈관 사망 증가와 관련이 있음을 보고함 • 메타분석 결과(20편중 6편) <ul style="list-style-type: none"> - baPWV와 cfPWV는 심혈관 질환으로 인한 사망에 영향을 주는 것으로 나타남(각각 SMD 0.67 (95% CI: 0.40~0.93; I²=0%), SMD 0.51 (95% CI: 0.32~0.69; I²=85%; p=0.010)
Kouis (2020)	PWV	<ul style="list-style-type: none"> • 혈액투석환자 <ul style="list-style-type: none"> - Cut-off²⁾를 기준: 높은 PWV에 비하여 낮은 PWV보다 위험이 8.55배 증가(HR: 8.55, 95% CI: 4.37~94.39, I²=0%) - 1m/s 증가 당 심혈관 관련 사망에 대한 위험이 1.24배 증가(HR: 1.24, 95% CI: 1.16~1.34, I²=15.5%)
Sequi-Dominguez (2020)	cfPWV	<ul style="list-style-type: none"> • cfPWV는 심혈관 질환 관련 사망 예측에 대한 높은 정확도를 갖고 있음(dOR3) 11.23, 95% CI, 7.29~17.29)

제1저자 (출판연도)	검사지 표	결과													
		Sen	Sep	PLR	NLR	dOR	AUC								
		83.00 (71.00 ~ 97.00)	71.00 (66.00 ~ 75.00)	2.68 (0.90~ 8.00)	0.21 (0.07~ 0.65)	11.23 (7.29~ 17.29)	0.780 (0.740 ~ 0.830)								
		<ul style="list-style-type: none"> • Cut off: 선택된 일차문헌의 cut off는 9.9m/s에서 13.0m/s로 다양하였음. 본 연구에서 summary point는 10.7로 나타남 													
Zhong (2018)	cfPWV	<ul style="list-style-type: none"> • 22편 중 8편 - cf-PWV가 1 SD 증가할수록 심혈관 질환 관련 사망의 위험은 1.23배 증가함(HR: 1.23, 95% CI: 1.15~1.31) - cf-PWV가 1 m/s 증가할수록 심혈관 질환 관련 사망의 위험은 1.09배 증가함(HR: 1.09, 95% CI: 1.04~1.14) - 심혈관 질환 관련 사망의 위험은 낮은 cfPWV에 비해 높은 cfPWV에서 1.85배 높음(RR: 1.85, 95% CI: 1.46~2.24) - cfPWV 1 SD의 차이에 대한 위험은 1) 평균 연령이 60세 이하이고, 평균 cfPWV 가 10.9 m/s 이상인 모집단 2) 고위험 남성 환자(성비 > 50%)에서 다른 모집단에 비해 높았음 													
Sloten (2015)	cfPWV	<ul style="list-style-type: none"> • cfPWV가 1 SD 증가할수록 심혈관 질환 관련 사망률의 위험은 1.30배 증가함(HR: 1.30, 95% CI: 1.15~1.46, I²=38%) • cfPWV의 1 SD 증가당 위험비율 													
Ben -Shlomo (2014)	cfPWV	<table border="1"> <thead> <tr> <th>질환(n, %)</th> <th>model 1 (HR, 95% CI)</th> <th>model 2 (HR, 95% CI)</th> <th>model 3 (HR, 95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>심혈관 질환으로 인한 사망 (n=395, 2.2%)</td> <td>1.41 (1.27~1.56)</td> <td>1.35 (1.20~1.53)</td> <td>1.28 (1.15~1.43)</td> </tr> </tbody> </table>				질환(n, %)	model 1 (HR, 95% CI)	model 2 (HR, 95% CI)	model 3 (HR, 95% CI)	심혈관 질환으로 인한 사망 (n=395, 2.2%)	1.41 (1.27~1.56)	1.35 (1.20~1.53)	1.28 (1.15~1.43)	<p>N=17,635명 Model 1: 나이와 성별 보정 Model 2: 나이, 성별, 수축기 혈압 보정 Model 3: Model 2+다른 위험요인 보정(cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, smoking status, presence of diabetes, and antihypertensive medication)</p>	
질환(n, %)	model 1 (HR, 95% CI)	model 2 (HR, 95% CI)	model 3 (HR, 95% CI)												
심혈관 질환으로 인한 사망 (n=395, 2.2%)	1.41 (1.27~1.56)	1.35 (1.20~1.53)	1.28 (1.15~1.43)												
Vlachopoulos (2012)	baPWV	<ul style="list-style-type: none"> • 낮은 baPWV에 비해 높은 baPWV에서 심혈관 질환 관련 사망 위험은 7.68배 증가(RR: 7.68, 95% CI: 3.91~15.07) - 높은 질 문헌(High Quality): RR 5.36 (95% CI: 2.17~13.27, p<0.001) • baPWV가 by 1 m/s 증가할 때 마다 사망위험은 1.12배 증가함(RR 1.12, 95% CI: 1.05~1.19) 													
Vlachopoulos (2010)	cfPWV	<ul style="list-style-type: none"> • 낮은 aortic PWV에 비해 높은 aPWV의 대상자에서 심혈관 질환 관련 사망 위험은 2.02배 높음(RR: 2.02, 95% CI: 1.68~2.42) • PWV by 1 m/s 증가할수록 위험은 1.15배 증가 (RR 1.15, 95% CI: 1.09 ~1.21), 1 SD 증가할수록 1.47배 증가(RR 1.47, 95% CI: 1.29 ~1.66) • 높은 위험군의 PWV 위험비(RR: 2.48; 95% CI: 1.94~3.18)는 낮은 위험군의 PWV 위험비(RR: 1.68, 95% CI: 1.41~2.01)에 비해 더 높음(p=0.013) • 메타회귀분석 결과 - 나이가 어릴수록 고혈압과 만성신장질환자에서 높은 PWV는 심혈관질환 관련 사망에 대한 강력한 예측인자임(p=0.05) 													

1) Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County
 2) 개별 문헌에서 cut off를 이용하여 PWV가 높은 그룹과 낮은 그룹으로 나눔
 3) 질병이 없는 사람 중 검사결과 양성일 오즈에 비해 질병이 있는 사람 중 검사 결과 양성일 오즈
 AUC, Accuracy of index test; baPWV, Brachial arterial Pulse Wave Velocity ; cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; CI Confidence Interval; dOR, Diagnostic odds ratio; HR Hazard ratio; NLR, Negative likelihood

제1저자 (출판연도)	검사지 표	결과
----------------	----------	----

ratio; PLR, Positive likelihood ratio; SD, Standard deviation; Sen, sensitivity; Sep, spasticity

심혈관질환 관련 사망률 결과를 요약하면, cfPWV로 측정된 PWV 1표준편차 증가당 심혈관질환 관련 사망위험은 HR 1.23~1.30, RR 1.47로 확인되었다. 또한 PWV 1m/s 증가당 각각 HR 1.09, RR 1.15 로 확인되었다. 또한 낮은 PWV에 비해 높은 PWV에서 발생 위험이 RR 2.02로 확인되었고, 표준화된 평균차이와 dOR로 측정된 값은 각각 0.51, 11.23으로 확인되었다. baPWV로 측정된 경우 낮은 PWV에 비해 높은 PWV에서 발생 위험이 HR 2.66, RR 7.68로 확인되었고, SMD로 평가한 결과 0.67로 확인되었다.

표 3.7 심혈관 질환 관련 사망 위험비 요약

제1저자 (출판연도)	기준값	결과지표	HR/RR/dOR	95% CI
cfPWV				
Zhong (2018)	1SD 증가 당	HR	1.23	1.15~1.31
Sloten (2015)		HR	1.30	1.15~1.46
Ben-Shlomo (2014)1)		HR	1.28	1.15~1.43
Vlachopoulos (2010)1)		RR	1.47	1.29~1.66
Zhong (2018)	1m/s 증가 당	HR	1.09	1.04~1.14
Vlachopoulos1) (2010)		RR	1.15	1.09~1.21
Vlachopoulos (2010)1)	높음 vs 낮음*	RR	2.02	1.68~2.42
Vieceli (2021)	-	SMD	0.51	0.32~0.69
Sequi-Dominguez (2020)	-	dOR	11.23	7.29~17.29
baPWV				
Sang (2021)	높음 vs 낮음*	HR	2.66	1.88~3.76
Vlachopoulos (2021)		RR	7.68	3.91~15.07
Vieceli (2021)	-	SMD	0.67	0.40~0.93

* cutoff points: 각각의 일차문헌에서 제시한 중의수, 사분위수, 특정 cut off포인트로 위험이 높음과 낮음으로 나누어 제시하여 cutoff의 기준이 문헌마다 다름
baPWV, Brachial arterial Pulse Wave Velocity ; cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; CI, Confidence Interval; HR, Hazard ratio; RR, Risk ratio; SD, Standard deviation; SMD, standardized mean different

2.2.3. 모든 원인 사망률

PWV와 모든 원인 사망률과의 관련성을 보고한 문헌은 총 8편으로 확인되었다. 5편에서 cfPWV에 따른 결과를 보고하였고, 3편의 문헌에서 baPWV의 결과를 보고하였다. 1편에서는 PWV로 보고하였다. 8편 문헌에서 모두 PWV의 증가는 모든 원인 사망위험 증가와 관련성이 있다고 보고하였다.

표 3.8 연구별 모든 원인 관련 사망위험 결과

연 번	제1저자 (출판연도)	검사 지표	결과
1	Sang (2021)	baPWV	<ul style="list-style-type: none"> • 높은 baPWV는 낮은 baPWV에 비해 모든 원인의 사망위험이 1.77배 유의하게 높게 나타남(HR: 1.77, 95% CI: 1.09~2.87, p=0.146)
2	Vieceli (2021)	cfPWV baPWV	<ul style="list-style-type: none"> • cfPWV 관련 일차문헌 질적 결과(12편) <ul style="list-style-type: none"> - 투석환자에서 cfPWV는 퇴원 후 6개월 이내에 모든 원인의 사망을 예측하는 변수임 - 심혈관 질환이 있는 피험자에서 PWV와 사망 사이의 유의미한 경향이 관찰됨 - 일본계 미국인을 대상으로 한 전향적 코호트에서는 높은 PWV 값이 모든 원인에 의한 사망률과 유의하게 관련이 있었음 - 제2형 당뇨병 환자에서 PWV는 사망률에 대한 독립적인 예측 변수였고, 정기적인 혈액투석을 수행하는 집단에서 기준 PWV는 사망한 환자일수록 PWV가 더 높았음 - 비당뇨병 인구에 대한 연구에서 높은 PWV는 모든 원인의 사망률과 유의미하게 관련 있음 • baPWV 관련 일차문헌 질적 결과(10편) <ul style="list-style-type: none"> - 라쿠나 뇌졸중 증후군(Lacunar stroke syndrome) 환자들에 대한 연구에서, 높은 baPWV 값을 가진 사람들은 모든 원인에 의한 사망위험이 더 높았음 - 급성 뇌졸중 환자에 대한 아시아 인종 대상 연구에서 baPWV가 높은 환자는 모든 원인에 의한 사망위험이 높았음 - 제 2형 당뇨 환자를 포함한 고찰 연구에서 발목 쇄골 지수(Ankle-Brachial Index)와 baPWV의 조합은 훨씬 더 높은 모든 원인 사망률을 보였음. - 다른 코호트에서는 baPWV가 높은 대상자에서 전체 대상자에 비해 높은 모든 원인에 대한 사망 발생을 보고함 - 혈액투석을 받은 4편의 연구에서는 높은 baPWV인 환자들은 낮은 환자들에 비해 모든 원인의 사망률이 높았고, 후향적 코호트 연구에서도, baPWV는 모든 원인에 의한 사망 결과의 중요한 예측 변수라고 보고함. 또한 종단 연구에서 높은 baPWV는 모든 원인에 의한 사망률과 유의하게 관련이 있었음 • 메타분석 결과 <ul style="list-style-type: none"> - baPWV는 투석환자에서 cfPWV는 퇴원 후 6개월 이내에 event를 예측하는 변수라고 보고하였고, cfPWV(SMD: 0.85, 95% CI: 0.69~1.01)는 모든 원인으로 인한 사망예측에 영향을 주는 것으로 나타남
3	Kouis (2020)	PWV	<ul style="list-style-type: none"> • 혈액투석환자 <ul style="list-style-type: none"> - Cut-off¹⁾ 기준: 높은 PWV는 낮은 PWV에 비해 모든 원인 관련 사망에 대한 위험이 5.34배 높게 나타남 (HR: 5.34, 95% CI: 3.01~9.47, I²=0%) - 1m/s 증가 당 심혈관 관련 사망에 대한 위험이 1.25배 증가(HR:

연번	제1저자 (출판연도)	검사 지표	결과												
			1.25, 95% CI: 1.17~1.34, I ² =0%) • 혈액투석하지 않는 환자(HR, 95%CI) - Cut-off 기준: 높은 PWV는 낮은 PWV에 비해 모든 원인 관련 사망에 대한 위험이 5.34배 높게 나타남(HR: 5.34, 95% CI: 1.40~4.55, I ² =62.2%) - 1m/s 증가 당 위험비율: 언급없음												
4	Sequi-Dominguez (2020)	cfPWV	• cfPWV는 모든 원인 관련 사망 예측에 대한 높은 정확도를 갖고 있음(dOR2) 6.52, 95% CI, 4.03~10.55) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Sen</th> <th>Sep</th> <th>PLR</th> <th>NLR</th> <th>dOR</th> <th>AUC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>77.00 (65.00 ~91.00)</td> <td>65.00 (59.00 ~71.00)</td> <td>2.33 (0.66 ~8.19)</td> <td>0.34 (0.09 ~1.25)</td> <td>6.50 (4.30 ~9.83)</td> <td>0.750 (0.690 ~0.810)</td> </tr> </tbody> </table> • Cut off: 일차문헌의 cut off는 9.9m/s에서 11.8m/s로 다양하였음. 본 연구에서 summary point는 11.5로 나타남	Sen	Sep	PLR	NLR	dOR	AUC	77.00 (65.00 ~91.00)	65.00 (59.00 ~71.00)	2.33 (0.66 ~8.19)	0.34 (0.09 ~1.25)	6.50 (4.30 ~9.83)	0.750 (0.690 ~0.810)
Sen	Sep	PLR	NLR	dOR	AUC										
77.00 (65.00 ~91.00)	65.00 (59.00 ~71.00)	2.33 (0.66 ~8.19)	0.34 (0.09 ~1.25)	6.50 (4.30 ~9.83)	0.750 (0.690 ~0.810)										
5	Sloten (2015)	cfPWV	• cfPWV가 1 SD 증가할수록 모든 원인 관련 사망률의 위험은 1.22배 증가(HR 1.22, 95% CI 1.12~1.34, I ² : 15%) • aortic PWV의 1 SD 증가당 위험비율												
6	Ben-Shlomo (2014)	cfPWV	<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>질환(n, %)</th> <th>model 1 (HR, 95% CI)</th> <th>model 2 (HR, 95% CI)</th> <th>model 3 (HR, 95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>모든 원인으로 인한 사망 (n=2,041, 11.6%)</td> <td>1.22 (1.16~1.27)</td> <td>1.20 (1.15~1.26)</td> <td>1.17 (1.11~1.22)</td> </tr> </tbody> </table> N=17,635명 Model 1: 나이와 성별 보정 Model 2: 나이, 성별, 수축기 혈압 보정 Model 3: Model 2+다른 위험요인 보정(cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, smoking status, presence of diabetes, and antihypertensive medication)	질환(n, %)	model 1 (HR, 95% CI)	model 2 (HR, 95% CI)	model 3 (HR, 95% CI)	모든 원인으로 인한 사망 (n=2,041, 11.6%)	1.22 (1.16~1.27)	1.20 (1.15~1.26)	1.17 (1.11~1.22)				
질환(n, %)	model 1 (HR, 95% CI)	model 2 (HR, 95% CI)	model 3 (HR, 95% CI)												
모든 원인으로 인한 사망 (n=2,041, 11.6%)	1.22 (1.16~1.27)	1.20 (1.15~1.26)	1.17 (1.11~1.22)												
7	Vlachopoulos (2012)	baPWV	• 낮은 baPWV에 비해 높은 baPWV에서 모든 원인 관련 사망위험은 2.48배 높게 나타남 (RR: 2.48, 95% CI: 1.82~3.37) - 높은 질 문헌(High Quality): RR, 2.45(95% CI: 1.56~13.86, p<0.001)												
8	Vlachopoulos (2010)	cfPWV	• 높은 cfPWV인 사람이 낮은 cfPWV인 사람에 비해 1.90배 유의하게 높게 나타남(RR: 1.90, 95% CI: 1.61~2.24) • PWV by 1 m/s 증가할수록 위험은 1.15배(RR: 1.15, 95% CI: 1.09~1.21), 1 SD 증가할수록 1.42배 높음(RR: 1.42, 95% CI: 1.29~1.58)												

1) 개별 문헌에서 cut off를 이용하여 PWV가 높은 그룹과 낮은 그룹으로 나눔
 2) 질병이 없는 사람 중 검사결과 양성일 오즈에 비해 질병이 있는 사람 중 검사 결과 양성일 오즈
 AUC, Accuracy of index test; baPWV, Brachial arterial Pulse Wave Velocity; cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; CI, Confidence Interval; dOR, Diagnostic odds ratio; HR Hazard ratio; NLR, Negative likelihood ratio; PLR, Positive likelihood ratio; SD, Standard deviation; Sen, sensitivity; Sep, spasticity

모든 원인의 사망위험 결과를 요약하면, cfPWV로 측정된 PWV 1표준편차 증가당 모든 원인의 사망위험이 RR 1.22, 1.17, HR 1.42로 확인되었다. 또한 낮은 PWV에 비해 높은 PWV에서 모든 원인 사망위험이 RR 1.90로 확인되었고, 1m/s 증가당 RR 1.15로 확인되었다. SMD와 dOR로 측정된 값은 각각 0.51, 6.52으로 확인되었다. baPWV로 측정된 경우 낮은 PWV에 비해 높은 PWV에서

모든 원인의 사망위험이 HR 1.77, RR 2.48로 확인되었다. PWV로 측정된 1편(Kouis et al., 2020)의 연구에서는 낮은 PWV에 비해 높은 PWV에서 사망위험이 HR 5.34, 1m/s 증가당 RR 1.25로 확인되었다.

표 3.9 모든 원인 사망 위험비 요약

연번	제1저자 (출판연도)	기준값	결과지표	HR/RR/dOR	(95% CI)
cfPWV					
1	Sloten (2015)		HR	1.22	1.12~1.34
2	Ben-Shlomo (2014) ¹⁾	1SD	HR	1.17	1.11~1.22
3	Vlachopoulos (2010) ¹⁾	높음 vs 낮음*	RR	1.42	1.29~1.58
			RR	1.90	1.61~2.24
		1m/s	RR	1.15	1.09~1.21
4	Vieceli (2021)	-	SMD	0.85	0.69~1.01
5	Sequi-Dominguez (2020)	-	dOR	6.52	4.03~10.55
baPWV					
1	Sang (2021)	높음 vs 낮음*	HR	1.77	1.09~2.87
2	Vlachopoulos (2012)		RR	2.48	1.82~3.37
PWV					
1	Kouis (2020)	높음 vs 낮음*	HR	5.34	1.40~4.55
			HR	1.25	1.17~1.34

* cutoff points: 개별 일차문헌에서 제시한 중의수, 사분위수, 특정 cut off포인트로 위험이 높음과 낮음을 나누어 제시함
baPWV, Brachial arterial Pulse Wave Velocity ; cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; CI, Confidence Interval; HR, Hazard ratio; RR, Risk ratio; SD, Standard deviation; SMD, standardized mean different

1. 평가결과 요약

동맥경화도검사[맥파전도속도측정]는 신의료기술평가 제도 이전에 등되어 신의료기술평가를 시행하지 않고 비급여로 등재된 기술(보건복지부 고시 제2007-63호, 2007.07.26.)로 건강보험심사평가원에서 해당 행위의 급여적용 타당성 판단 등 의사결정에 필요한 근거자료를 도출하기 위해 재평가를 의뢰하여 시행하였다.

본 평가에서 동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 안전성 및 유효성 재평가를 위해 시행한 선행 체계적 문헌고찰 검토에서 해당 검사의 평가를 위해 보고한 문헌 9편을 검토하였다.

동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 안전성에 관한 부작용 및 합병증에 관하여 검토하였지만 관련 지표들을 보고한 문헌은 확인할 수 없었다.

동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 효과성을 보고한 9편의 문헌을 통해 심심혈관질환 발생(Cardiovascular event), 심혈관질환 사망(Cardiovascular disease mortality), 모든 원인의 사망(All cause mortality)을 지표로 평가하였다.

PWV와 심혈관 질환 발생 위험의 연관성을 보고한 문헌은 총 6편으로 확인되었다. cfPWV로 측정된 위험은 낮은 PWV에 비해 높은 PWV에서 발생 위험이 각각 RR 1.8, 2.26으로 확인되었고, 1표준편차 증가당 각각 RR 1.25, 1.47, HR 1.16, 1.3로 확인되었다. 또한 PWV의 1m/s 증가당 각각 RR 1.12, 1.14 로 확인되었다. 관상동맥질환 발생의 경우 PWV의 1표준편차 증가당 HR 1.03, 1.23으로 확인되었고, 뇌졸중의 경우 각각 HR 1.18, 1.28로 확인되었다. baPWV로 측정된 경우 낮은 PWV에 비해 높은 PWV에서 발생 위험이 HR 2.55, RR 2.89로 확인되었고, PWV의 1표준편차 증가당 RR 1.41로 확인되어 보고된 6편 문헌에서 모두에서 PWV의 증가는 심혈관질환 발생위험 증가와 관련이 있다고 보고하였다.

PWV와 심혈관 질환 관련 사망률의 관련성을 보고한 문헌은 총 9편으로 확인되었다. cfPWV로 측정된 위험은 1표준편차 증가당 HR 1.23~1.30, RR 1.47로 확인되었다. 또한 1m/s 증가당 각각 HR 1.09, RR 1.15 로 확인되었다. 또한 낮은 PWV에 비해 높은 PWV에서 발생 위험이 RR 2.02로 확인되었고, SMD 0.51, dOR 11.23으로 확인되었다. baPWV로 측정된 경우 낮은 PWV에 비해 높은 PWV에서 발생 위험이 HR 2.66, RR 7.68로 확인되었고, SMD로 평가한 결과 0.67로 확인되어 보고된 9편 문헌 모두에서 PWV의 증가는 심혈관질환 관련 사망위험 증가와 관련성이 있다고 보고하였다.

PWV와 모든 원인의 사망률과의 관련성을 보고한 문헌은 총 8편으로 확인되었다. cfPWV로 측정된 위험은 1표준편차 증가당 RR 1.22, 1.17, HR 1.42로 확인되었다. 또한 낮은 PWV에 비해 높은 PWV에서 발생 위험이 RR 1.90로 확인되었고, 1m/s 증가당 RR 1.15로 확인되었다. Standard mean difference(SMD)와 diagnosis odds ratio(dOR)로 측정된 값은 각각 0.51, 6.52으로 확인되었다. baPWV로 측정된 경우 낮은 PWV에 비해 높은 PWV에서 발생 위험이 HR 1.77, RR 2.48로 확인되었다. PWV로 측정된 경우 낮은 PWV에 비해 높은 PWV에서 발생 위험이 HR 5.34, 1m/s 증가당 RR 1.25로 확인되어 보고된 모든 문헌에서 PWV의 증가는 모든 원인 관련 사망과 연관성이 있다고 보고하였다.

2. 결론

동맥경화도검사[맥파전도속도측정] 소위원회에서는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다.

안전성으로 검사관련 부작용 및 합병증을 보고한 문헌은 확인되지 않았는데, 이는 동 검사가 비침습적으로 시행되어 이로 인한 특별한 부작용 및 합병증이 발생하지 않아 보고한 문헌이 없는 것이라고 판단하였다. 이에 소위원회에서는 동 검사가 환자에게 직접적으로 위험을 가하지 않는 안전한 검사라고 판단하였다.

효과성은 동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 수치가 높을수록 심혈관계 질환 발생 또는 관련 사망 위험이 높은 관련성을 확인할 수 있었다. 그러나 소위원회는 해당 검사는 동맥경직의 상대적 평가 도구로 검사의 임계값이 확립되지 않았고 대상자가 한정되지 않은 검사로, 임상에서 개별적으로 특정 대상에서 심혈관 질환발생 또는 사망 위험도를 평가하기 위한 검사로서의 효과성에 대한 근거가 충분하지 않다고 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 ‘동맥경화도검사[맥파전도속도측정]’에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2022. 01. 14.).

동맥경화도검사[맥파전도속도측정]는 검사대상자에게 직접적으로 위험을 가하지 않는 안전한 검사이지만, 개별 검사대상자의 심혈관질환 발생 및 사망 위험도를 평가하는 검사로서 효과성에 대한 근거가 불충분한 검사로 판단하여 의료기술재평가위원회는 해당 검사를 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.



1. 류동열. 동맥경화 검사의 이해. *대한내과학회지*, 2019;94(6):500-510.
2. 백상홍. 대한심장학회혈관연구회. 임상혈관학. 제2장 진단, 9. 맥파전달속도 Pulse Wave Velocity (접속일: 2021년 6월 25일)(http://www.kvrwg.org/data/pdf/cvm/cvm_09.pdf).
3. 통계청. 통계청 사망원인. 대전: Statistics Korea, c2020. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT_1B34E01&conn_path=12.
4. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 1983;68:50-8.
5. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Risk of Cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian diabetes, obesity, and lifestyle study (AusDiab). *Circulation* 2007;116:151-157.
6. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7.
7. Boutouyrie P, Tropeano AI, Aamar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: A longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-15.
8. Choi CU, Park EB, Suh SY, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, Seo HS, Oh DJ, Park CG. Impact of aortic stiffness on cardiovascular disease in patients with chest pain: assessment with direct intra-arterial measurement. *Am J Hypertens* 2007;20:1163-1169.
9. Cordero A, Andr?s E, Ordoñez B, et al. Usefulness of triglycerides-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio for predicting the first coronary event in men. *Am J Cardiol* 2009;104:1393-1397.
10. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1364-1372.
11. He Y, Jiang B, Wang J, et al. BMI versus the metabolic syndrome in relation to cardiovascular risk in elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2007;30:2128-2134.
12. Hofmann B, Riemer M, Erbs C, et al. Carotid to femoral pulse wave velocity reflects the extent of coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:629-633.
13. Hofmann, B., Riemer, M., Erbs, C., Plehn, A., Navarrete Santos, A., Wienke, A. Simm, A.. Carotid to Femoral Pulse Wave Velocity Reflects the Extent of Coronary Artery Disease. *The Journal of Clinical Hypertension* 2014;16(9):629-633. doi:10.1111/jch.12382
14. Izzo JL. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19:341-352.
15. Kim BY. A study on the development direction of cause of death [Internet]. Daejeon (KR): Statistics Korea, c1999. Available from <http://www.kostat.go.kr/attach/journal/4-2-3.PDF>.
16. Kim YB, Park KY, Chung PW, Kim JM, Moon HS, Youn YC. Brachial-ankle pulse wave velocity

- is associated with both acute and chronic cerebral small vessel disease. *Atherosclerosis* 2016;245:54-59.
17. Koivisto T. Pulse wave velocity predicts the progression of blood pressure and development of hypertension in young adults. *Hypertension* 2018;71(3):451-456.
 18. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203-1206.
 19. Lim Dae Oh, (2013), Lifetime medical costs estimation and characterization, Korea Health Industry Development Institute, Health Industry Brief 100, <https://www.kihasa.re.kr/common/filedown.do?seq=33421>
 20. Mancia, G. et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of hypertension* 2013;31(10): 1925-1938.
 21. McLeod AL, Uren NG, Wilkinson IB. Non-invasive measures of pulse wave velocity correlate with coronary arterial plaque load in humans. *J Hypertens* 2004;22:363-368.
 22. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2046-50.
 23. Meaume, S. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2001;21(12):2046-2050.
 24. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones, DM, et, al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: A guideline from the American Heart Association. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(12):1404-23.
 25. Nabeel, P. M.; Kiran, V. Raj; Joseph, Jayaraj; Abhidev, V. V.; Sivaprakasam, Mohanasankar . "Local Pulse Wave Velocity: Theory, Methods, Advancements, and Clinical Applications". *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* 2020;13: 74-112. doi:10.1109/RBME.2019.2931587.
 26. Nam HJ, Jung IH, Kim J, et al. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and occult coronary artery disease detected by multi-detector computed tomography. *Int J Cardiol* 2012;157:227-232.
 27. Onat A, Sari I, Yazici M, Can G, Hergenç G, Avci GS. Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2006;108:89-95.
 28. Sequí-Domínguez, I., Cavero-Redondo, I., Álvarez-Bueno, C., Pozuelo-Carrascosa, D. P., Nunez de Arenas-Arroyo, S., & Martínez-Vizcaíno, V. Accuracy of Pulse Wave Velocity Predicting Cardiovascular and All-Cause Mortality. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine* 2020;9(7): 2080.
 29. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens* 2005;19:401-406.
 30. Townsend RR, et al. "Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association." *Hypertension*. 2015;66(3): 698-722.
 31. Wong ND, Lopez VA, Roberts CS, et al. Combined association of lipids and blood pressure in relation to incident cardiovascular disease in the elderly: the cardiovascular health study. *Am J Hypertens* 2010;23:161-167.
 32. Xiong Z, Zhu C, Zheng Z, et al. Relationship between arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity and coronary artery disease severity assessed by the SYNTAX score. *J*

- Atheroscler Thromb 2012;19:970-976.
33. Yoon JW, Lee WY, Kim JY, et al. Relationship between body fat distribution and atherosclerotic risk factors in Korean populations. Korean J Med 2002;63:177-185.
 34. Zhang J, Li Y, Wang Y, et al. Arterial stiffness and asymptomatic intracranial large arterial stenosis and calcification in hypertensive Chinese. Am J Hypertens 2011;24:304-309.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 안전성 및 유효성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2021년 제6차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 6월 11일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2022년 제 1차 의료기술재평가위원회

1.1.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2021년 12월 29일~2022년 1월 6일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.1.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 1월 14일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

동맥경화도검사[맥파전도속도측정]의 소위원회는 의료기술재평가위원회에서 전문분야를 결정하였으며, 연구기획자문단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 6인(순환기내과 2인, 혈관외과, 신장내과, 내분비내과, 근저기반의학 각 1인)으로 구성하였다. 소위원회 활동은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2021년 8월 3일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2021년 10월 6일
- 회의내용: 최종 선택문헌 확정, 자료 추출 서식 확정 및 분석 세부 계획 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2021년 12월 9일
- 회의내용: 자료 추출 내용 및 결과 합성 확인, 결론 논의

3. 문헌검색현황(Overview of Systematic review)

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid-Medline

(검색일: 2021. 07. 27.)

구분	연번	검색어	검색결과
중재	1	exp Pulse Wave velocity/	4,923
	2	pulse wave velocity.mp.	9,993
	3	PWV.mp	5,000
중재 종합	4	1 or 2 or 3	11,433
	5	Meta-Analysis as Topic/	20,106
	6	meta analy\$.tw.	206,985
	7	metaanaly\$.tw.	2,298
	8	Meta-Analysis/	138,667
	9	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	212,498
	10	exp Review Literature as Topic/	17,309
	11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	356,170
	12	cochrane.ab.	101,035
	13	embase.ab.	113,104
	14	(psychlit or psyclit).ab.	915
	15	(psychinfo or psycinfo).ab.	43,448
	16	(cinahl or cinhal).ab.	34,222
	17	science citation index.ab.	3,333
	18	bids.ab.	572
	19	cancerlit.ab.	635
	SR 필터	20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19
21		reference list\$.ab.	19,591
22		bibliograph\$.ab.	19,750
23		hand-search\$.ab.	7,539
24		relevant journals.ab.	1,247
25		manual search\$.ab.	4,986
26		21 or 22 or 23 or 24 or 25	47,644
27		selection criteria.ab.	32,411
28		data extraction.ab.	25,013
29		27 or 28	54,987
30		Review/	2,839,010
31		29 and 30	30,386
32		Comment/	921,244
33		Letter/	1146,126
34		Editorial/	575,962
35		animal/	6,888,466
36		human/	19,554,881
37		35 not (35 and 36)	4,835,726
38		32 or 33 or 34 or 37	6,748,291
39		11 or 20 or 26 or 31	426,451
40		39 not 38	405,296
41		4 and 40	254
Total			254

3.1.2 Ovid-EMBASE

(검색일: 2021. 07. 27.)

구분	연번	검색어	검색결과	
중재	1	exp Pulse Wave velocity/	2,390	
	2	pulse wave velocity.mp.	19,243	
	3	PWV.mp	11,617	
중재 종합	4	1 or 2 or 3	20,140	
	5	exp meta analysis/	222,247	
SR 필터	6	((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.	270,113	
	7	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	260,522	
	8	5 or 6 or 7	449,568	
	9	cancerlit.ab.	737	
	10	cochrane.ab.	129,837	
	11	embase.ab.	142,166	
	12	(psychlit or psyclit).ab.	1,002	
	13	(psychinfo or psycinfo).ab.	41,928	
	14	(cinahl or cinhal).ab.	40,160	
	15	science citation index.ab.	3,850	
	16	bids.ab.	725	
	17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	221,014	
	18	reference lists.ab.	21,042	
	19	bibliograph\$.ab.	25,060	
	20	hand-search\$.ab.	9,209	
	21	manual search\$.ab.	5,993	
	22	relevant journals.ab.	1,485	
	23	18 or 19 or 20 or 21 or 22	56,571	
	24	data extraction.ab.	30,577	
	25	selection criteria.ab.	39,630	
	26	24 or 25	67,818	
	27	review.pt.	2,766,707	
	28	26 and 27	32,100	
	29	letter.pt.	1,183,782	
	30	editorial.pt.	697,994	
	31	animal/	1,520,069	
	32	human/	22,408,083	
	33	31 not (31 and 32)	1,113,821	
	34	29 or 30 or 33	2,977,988	
	35	8 or 17 or 23 or 28	532,722	
	36	35 not 34	518,886	
	37	4 and 36	363	
	Total			363

3.1.3 Ovid-Cochrane

(검색일: 2021. 08. 05.)

구분	연번	검색어	검색결과
중재	1	MeSH descriptor: [Pulse Wave Analysis] explode all trees	0
	2	pulse wave velocity in Cochrane Reviews	17
	3	PWW in Cochrane Reviews	1
중재 종합	4	1 or 2 or 3	17
			17

3.2 국내데이터 베이스

(검색일: 2021. 10. 28.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌 수	비고
KoreaMed	1	Pulse Wave velocity OR PWW	236	advanced search
	소계		236	
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	1	맥파전도속도	2	검색필드의 전체를 이용 학술진흥재단 대한의학회 회원
	2	Pulse Wave velocity OR PWW	565	
	소계		565	
한국학술정보 (KISS)	1	맥파전도속도	4	자료구분: 전체 자료유형: 학술지
	2	Pulse Wave velocity OR PWW	343	
	소계			
한국교육학술정보원 (RISS)	1	맥파전도속도	4	논문명: Pulse Wave velocity (OR) 논문명: PWW 국내학술지
	2	Pulse Wave velocity OR PWW	208	
	소계		210	
한국과학기술정보연구원 (ScienceON)	1	맥파전도속도	16	국내논문, 저널
	2	Pulse Wave velocity	466	
	소계		482	

4. 비뿔림위험 평가 및 자료추출 양식

자료추출 양식(안)_체계적 문헌고찰

연번(Ref ID)	
1저자(출판연도)	
문헌특성 및 방법	<ul style="list-style-type: none"> • 연구수행국: • 검색 DB: • 검색 기간: • 연구유형: • 추적기간: • 최종 선택문헌 수: • 대상질환:
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> • 포함된 일차문헌 대상자
증재법	<ul style="list-style-type: none"> • 증재명:
비교증재법	<ul style="list-style-type: none"> • 증재명
비뿔림위험 평가	<ul style="list-style-type: none"> • 평가도구:
안전성 결과	부작용 및 합병증((sever) Adverse event)
유효성 결과	
결론	
제한점	
funding	
비고	

* 제 1저자 기준

5. 최종 선택문헌

1. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63(7): 636-646.
2. Kouis P, Kousios A, Kanari A, Kleopa D, Papatheodorou SI, Panayiotou AG. Association of non-invasive measures of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness with mortality and major cardiovascular events in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Clinical kidney journal* 2020;13(5): 842-854.
3. Sang T, Lv N, Dang A, Cheng N, Zhang W. Brachial-ankle pulse wave velocity and prognosis in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension Research* 2021;44(9): 1175-1185.
4. Sequí-Domínguez I, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Nunez de Arenas-Arroyo S, Martínez-Vizcaíno V. Accuracy of pulse wave velocity predicting cardiovascular and all-cause mortality. A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine* 2020;9(7): 2080.
5. Van Sloten TT, Sedaghat S, Laurent S, London GM, Pannier B, Ikram MA, Stehouwer CD. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;66(19): 2116-2125.
6. Vieceli T, Brambilla B, Pereira R Q, Dellamea, BS, Stein AT, Grezzana GB. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality using central hemodynamic indices among elderly people: systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Medical Journal* 2021;13(9): 123-126.
7. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C, Christodoulos. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55(13): 1318-1327.
8. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55(13): 1318-1327.
9. Zhong Q, Hu MJ, Cui YJ, Liang L, Zhou MM, Yang YW, Huang F. Carotid-femoral pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events and mortality: an updated systematic review and meta-analysis. *Angiology* 2018;69(7): 617-629.

발행일 2022. 5. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건 의료 연구원

이 책은 한국보건 의료 연구원에 소유권이
있습니다. 한국보건 의료 연구원의 승인 없이
상업적인 목적으로 사용하거나 판매할 수
없습니다.

ISBN : 978-89-6834-938-6