



의료기술재평가보고서 2019

# 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 안전성 및 유효성 평가





의료기술재평가보고서 2019

# 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 안전성 및 유효성 평가



# 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 안전성 및 유효성 평가

2019. 10.



## 주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-15)의 일환으로 수행한 연구 사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.





## **의료기술재평가사업 총괄**

최인순 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 본부장

## **연 구 진**

### **담당연구원**

김유림 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 연구원

### **부담당연구원**

윤지은 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 부연구위원



## 차례

요약문 .....	i
I. 서론 .....	1
1. 평가배경 .....	1
2. 의료기술 개요 및 관련 현황 .....	1
II. 평가 방법 .....	13
1. 체계적 문헌고찰 .....	13
1.1. 개요 .....	13
1.2. PICO-T(timing)S(study design) .....	13
1.3. 문헌검색 .....	14
1.4. 문헌선정 .....	15
1.5. 비폴림 위험 평가 .....	16
1.6. 자료추출 .....	17
1.7. 자료합성 .....	17
1.8. 근거수준 평가 .....	17
III. 평가결과 .....	19
1. 문헌선정 결과 .....	19
1.1. 문헌선정 개요 .....	19
1.2. 선택 문헌 특성 .....	20
1.3. 비폴림 위험 평가 결과 .....	22
2. 분석 결과 .....	24
2.1. 안전성 .....	24
2.2. 유효성 .....	26
IV. 요약 및 결론 .....	39
1. 평가결과 요약 .....	39
1.1. 안전성 결과 .....	39
1.2. 유효성 결과 .....	40
2. 결론 .....	41
V. 참고문헌 .....	43
VI. 부록 .....	47
1. 소위원회 .....	47
2. 문헌검색 전략 .....	48
3. 최종 선택문헌 .....	52
4. 배제문헌 목록 .....	53
5. 신의료기술평가보고서(2010)평가 결과 .....	61

## 표차례

표 1-1. 제 3차 국제합의 회의에서의 패혈증 정의(김재열, 2016) .....	5
표 1-2. Systematic review 문헌 요약 (PubMed 및 구글 수기검색 결과, 검색일. 2019.4.22.) .....	10
표 1-3. 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법 관련 의료기술 평가 .....	11
표 1-4. 선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준 (보건복지부 고시 제2019-102호, 2019.6.5.) .....	12
표 1-5. 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수 (보건복지부 고시 제2019-104호, 2019.6.5.) .....	12
표 2-1. PICO-TS 세부 내용 .....	14
표 2-2. 국내 전자 데이터베이스 .....	14
표 2-3. 국외 전자 데이터베이스 .....	15
표 2-4. 문헌의 선택 및 배제 기준 .....	16
표 2-5. Risk of Bias 평가 도구 .....	16
표 3-1. 선택문헌의 특성 .....	21
표 3-2. 중대한 이상반응 혹은 심각한 이상반응 .....	25
표 3-3. 전체 28일 시점 사망률 .....	26
표 3-4. Per-protocol 28일 시점 사망률 .....	27
표 3-5. 28일 시점 사망률(MODS)9) .....	28
표 3-6. 전체 90일 시점 사망률 .....	29
표 3-7. Per-protocol 90일 시점사망률 .....	29
표 3-8. 90일 시점 사망률(MODS)9) .....	29
표 3-9. 3일 시점 사망률 .....	30
표 3-10. 7일 시점 사망률 .....	31
표 3-11. 평균 동맥압(mmHg)(72시간 후) .....	32
표 3-12. 혈관 수축제 용량 .....	33
표 3-13. 동맥산소부분압/흡기산소분획비(PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio) .....	34
표 3-14. 내독소(endotoxin activity assay, EAA) 수준 .....	35
표 3-15. GRADE 근거 평가 .....	37

## 그림 차례

그림 1. PMX-DHP 작용기전(Ronco, 2014) .....	3
그림 2. PMF-F 카트리지의 종류 및 카트리지 안 폴리믹신-B 고정화 섬유 (Shimizu et al., 2006; Shojiet al., 2003) .....	4
그림 3. PMX-F 카트리지에 의한 내독소 제거를 위한 체외순환 .....	4
그림 4. 패혈증의 병태생리(장지영 등 2013) .....	6
그림 5. 선정 문헌 개요 .....	20
그림 6. 비뿔림 위험 그래프 .....	22
그림 7. 비뿔림 위험에 대한 평가 결과 요약 .....	23
그림 8. [체계적 문헌고찰] 전체 28일 시점 사망률, 숲그림 .....	27
그림 9. [체계적 문헌고찰] Per-protocol 28일 시점 사망률, 숲그림 .....	27
그림 10. [체계적 문헌고찰] 전체 90일 시점 사망률, 숲그림 .....	29
그림 11. [체계적 문헌고찰] 3일 시점 사망률, 숲그림 .....	30
그림 12. [체계적 문헌고찰] 7일 시점 사망률, 숲그림 .....	31



## 요약문 (국문)

### □ 평가배경 및 목적

한국보건의료연구원은 기존 신의료기술평가 완료 항목에 대한 재평가 사업을 수행하고 있다. 이 중 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법은 패혈증 또는 패혈증 쇼크 환자를 대상으로 혈중 내독소를 제거하기 위해 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 체외 직접 혈액관류요법이다. ‘폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법(Hemoperfusion with an Immobilized Polymyxin B Fiber Column; 이하 PMX-DHP)’은 2010년 신의료기술평가결과 신의료기술(제2010-51호)로 평가된 기술이다. 그러나 최근 패혈증이나 패혈증 쇼크환자의 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 적용은 다양한 연구 결과가 보고되고 있다. 이에 전문적·심층적 검토를 통해 임상적 안전성 및 유효성을 확인하고 적합성 평가의 근거 제공을 위하여 평가의 업데이트를 수행하고자 한다.

### □ 위원회 운영

총 6인으로 구성된 소위원회는 2019년 4월 30일부터 2019년 7월 25일까지 약 4개월간 총 3회의 소위원회 운영을 통해 동 기술의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

### □ 평가 방법

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법에 대한 안전성 및 유효성 평가는 체계적 문헌고찰을 통해 수행하였다. 자세한 연구방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 “폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

표. PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	그람음성균에 의한 패혈증(sepsis caused by gram negative bacteria) 패혈증 쇼크환자(septic shock)
Intervention (중재법)	폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법
Comparators (비교치료법)	통상적 의료치료(conventional medical therapy)
Outcomes (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 안전성                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 시술 관련 합병증 또는 부작용(complications or adverse events)</li> <li>: 중대한 이상반응(Serious Adverse event, SAE)</li> </ul> </li> <li>• 유효성                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 사망률(mortality rate)</li> <li>- 임상증상: (clinical symptom)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>· 평균 동맥압(mean arterial pressure)</li> <li>· 혈관 수축제 용량(Inotropic score)</li> <li>· 동맥산소부분압/흡기산소분획비(<math>PO_2/FiO_2</math>)</li> </ul> </li> <li>- 내독소 수준(Endotoxin levels, EAA)</li> </ul> </li> </ul>
Time (추적기간)	제한하지 않음
Study type (연구유형)	무작위배정 임상시험(RCT)
연도 제한	2009년부터 ~ 현재

$PO_2$ : Partial Pressure Of Oxygen,  $FiO_2$ : Fraction of inspired oxygen

체계적 문헌고찰은 위의 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비풀립 위험 평가는 RoBANS를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견합의를 이루었다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료분석은 정량적 분석(quantitative analysis)이 불가능하여 정성적(qualitative review) 분석을 적용하였다.



## □ 평가 결과

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법(PMX-DHP)의 안전성과 유효성은 총 4편(국내 0편, 국외 4편)에 근거하여 평가하였다. 사전에 논의된 프로토콜에 따라 국내/외 데이터베이스를 검색한 결과 기 평가 시 활용된 문헌 1편을 포함한 총 4편의 문헌이 검색되었다. 안전성 및 유효성의 결과를 정리하면 다음과 같다.

### 1. 안전성 결과

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 안전성은 시술관련 합병증 또는 부작용으로 중대한 이상반응(Serious adverse event) 혹은 심각한 이상반응(Severe adverse event)을 지표로 평가하였다.

동 기술의 안전성은 총 2편의 문헌으로 평가하였으며, 1편(Dellinger et al., 2018)의 연구에서는 중대한 이상반응으로 보고하였고, 다른 1편(Payen et al., 2015)의 연구에서는 심각한 이상반응으로 보고하였다.

Dellinger 등(2018)의 연구에서는 전체 중대한 이상반응의 발생 수와 5건 이상 보고된 중대한 이상반응의 세부 항목을 보고하였는데, 전체 중대한 이상반응은 PMX-DHP군과 통상적 치료군 각각 138건(65.1%), 126건(57.3%)으로 보고되었고, 5건 이상 보고된 중대한 이상반응은 발생 빈도 순으로 패혈증 악화, 패혈증 쇼크 악화, 다발성 장기부전 악화, 심정지/심호흡 정지, 호흡 부전, 혈소판 감소증, 급성 신장 손상, 정맥색전증 및 정맥가스색전증이 발생하였다고 보고하였다. 이 중 폴리믹신 B 고정화 섬유 혈액관류요법과 직접적 관련이 있는 중대한 이상반응으로는 정맥색전증 및 정맥가스색전증을 보고하였다.

Payen 등(2015)의 연구에서는 심각한 이상반응을 보고하였는데, PMX-DHP군과 통상적 치료군 각각 6명(65.1%), 3명(57.3%)으로 보고하였고, 문헌에서는 심각한 이상반응과는 별개로 출혈에서의 심각한 이상반응을 보고하였다.

### 2. 유효성 결과

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 유효성은 사망률(28일, 90일, 그 외 시점의 사망률), 임상증상(평균 동맥압, 혈관 수축제 용량, 동맥산소부분압/흡기산소분획비), 내독소 수준의 지표에 대해 평가하였다.

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 유효성을 평가하기 위한 사망률 중 전체 28일 시점의 사망률은 선택된 모든 문헌에서 평가하였다. 4편의 메타분석 결과, PMX-DHP군과 통상적 치료군간에 유의한 차이가 없었다(RR 1.07, 95% CI 0.81 ~ 1.41, p=0.63, I<sup>2</sup>=41%).

전체 90일 시점의 사망률은 총 2편의 문헌을 통해 평가하였다. 2편의 메타분석 결과, PMX-DHP군과 통상적 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.15, 95% CI 0.89 ~ 1.49,  $p=0.28$ ,  $I^2=30\%$ ).

폴리믹신 B고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 유효성을 평가하기 위한 임상증상은 평균 동맥압, 혈관 수축제 용량, 동맥산소부분압/흡기산소분획비의 지표로 평가하였다.

평균동맥압이 보고된 2편의 연구 중 1편에서 군간비교를 통해 PMX-DHP군이 통상적 치료군보다 평균동맥압이 증가하였음을 보고하였고, 다른 1편에서는 중재 전·후 비교를 통해 PMX-DHP군이 중재 전 보다 중재 후에 평균동맥압이 상승되었음을 보고하였다.

혈관수축제용량은 총 2편을 통해 평가하였다. 1편의 연구에서 PMX-DHP군과 통상적 치료군의 군간 비교와 중재 전·후 비교를 평가했는데 두 비교 모두 유의미한 감소를 확인 할 수 없었다. 다른 1편에서는 군간비교는 보고되지 않았고, PMX-DHP군에서 중재 전 보다 중재 후에 유의미하게 감소하였다고 보고하였다.

동맥산소부분압/흡기산소분획비는 평가된 2편의 연구 중 1편에서 PMX-DHP군이 중재 전보다 중재 후에 유의하게 증가하였다고 보고하였고, 다른 한편에서는 전·후 변화량에서 PMX-DHP군과 통상적 치료군 간의 차이가 나타나지 않았음을 보고하였다.

내독소 수준을 평가한 2편의 문헌에서는 PMX-DHP군과 통상적 치료군의 군간비교와 중재 전·후 비교 시 통계적 유의성은 없었다고 보고하였다.

## □ 결론 및 제언

본 평가에서는 그람음성균에 의한 패혈증 또는 패혈증 쇼크 환자를 대상으로 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 안전성 및 유효성 결과를 제시하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 동 기술의 안전성은 2편에서 보고된 중대한 이상반응으로 평가하였다. 중대한 이상반응은 PMX-DHP군과 통상적 치료군 모두에서 발생하였으나 본 기기와 직접적인 관련이 있는 중대한 이상반응은 정맥색전증 및 정맥가스색전증 2건이 보고 되었다. 동 기술의 유효성은 4편의 연구를 통해 평가한 결과, PMX-DHP군에서 평균 동맥압의 향상을 보고하였고, 28일 시점 사망률, 90일 시점 사망률 및 내독소 수준은 감소시키지 못하였다. 또한 혈관 수축제 용량과 동맥산소부분압/흡기산소분획비는 2편의 연구 중 1편에서 효과를 보고하였다. 본 연구는 무작위배정 임상시험연구를 활용하여 평가하였는데, 본 평가에 포함된 전체 대상자수 804명의 표본크기(Sample Size)는 임상적 효과를 발견하기에 작은 표본크기 일 수 있으나, 패혈증의 임상적 특성상 대규모 단위의

무작위 대조군 비교연구를 진행하기가 어렵다는 점을 감안하면 이 결과는 중요한 의미를 지닌다. 또한 본 기술을 평가한 선행 체계적 문헌고찰 문헌에서도 패혈증 혹은 패혈증 쇼크 환자에게 적용한 PMX-DHP는 사망률 감소에 영향을 미치지 못하였다고 평가하였고, 2018년 일본 집중치료학회에서 출판된 임상가이드라인에서도 본 기술을 패혈증 환자에서 표준치료로 제안하지 않는다(suggest against)라고 제시하였다.

이전 신의료기술평가위원회(2010)에서 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법은 그람음성균에 의한 패혈증 또는 패혈증 쇼크 환자에 통상적 치료에 추가하여 시행되는 보조치료로 안전하고 유효한 치료로 평가하였다.

본 평가결과, 안전성 측면에서는 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법은 직접적인 관련성이 있는 심각한 합병증이 거의 보고되지 않아 안전성에 문제가 없는 기술로 평가하였다. 유효성 측면에서는 PMX-DHP군의 평균 동맥압 향상을 보고 하였으나, 가장 중요한 변수인 모든 시점 및 하위군 분석에서 보고된 사망률에 차이가 없었으므로 해당기술은 유효성이 없는 것으로 판단하였다.

따라서 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다.

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법기술의 안전성은 직접적인 관련성이 있는 합병증이 거의 보고되지 않아 안전성에 문제가 없는 기술이며, 유효성 측면에서는 가장 중요한 변수인 모든 시점 및 하위군 분석에서 보고된 사망률에 차이가 없었으므로 유효하지 않은 기술로 판단하였다. 이에 그람음성균에 의한 패혈증 또는 패혈증 쇼크환자에 적용한 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법은 보조치료로 적합하지 않는 기술로 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 “폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법기술”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019. 09. 20.).

## 주요어

패혈증, 패혈증 쇼크, 폴리믹신 B 고정화 섬유, 혈액관류요법



# I

## 서론

### 1. 평가배경

한국보건의료연구원은 기존 신의료기술평가 완료 항목에 대한 재평가 사업을 수행하고 있다. 이 중 ‘폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법(Hemoperfusion with an Immobilized Polymyxin B Fiber Column; 이하 PMX-DHP)’은 패혈증 또는 패혈증 쇼크 환자를 대상으로 혈중 내독소를 제거하기 위해 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 체외 직접 혈액관류요법으로 2010년 신의료기술(제2010-51호)로 평가된 기술이다.

최근 패혈증이나 패혈증 쇼크환자의 PMX-DHP의 적용은 다양한 연구결과가 보고되고 있다. 이에 전문적·심층적 검토를 통해 임상적 안전성 및 유효성을 확인하고 적합성 평가의 근거의 제공을 위하여 안전성 및 유효성 평가의 업데이트를 수행하고자한다.

### 2. 의료기술 개요 및 관련 현황

#### 2.1. 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법 개요

##### 가. 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법(Hemoperfusion with an Immobilized Polymyxin B Fiber Column; 이하 PMX-DHP)의 정의

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법은 그람음성균에 의한 패혈증 또는 패혈증 쇼크 환자를 대상으로 그람음성균 패혈증 쇼크를 유발하는 주요한 생물학적 물질중의 하나인 내독소를 혈액에서 제거하기 위해 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 체외 직접 혈액관류요법이다(Sakamoto et al., 2008).

## 나. PMX-DHP의 목적

폴리믹신 B로 코딩된 폴리스틸렌 섬유(Immobilized Polymyxin B Fiber; 이하 PMX-F)로의 직접적인 PMX-DHP의 목적은 내독소혈증이나 그람음성균 감염이 의심되는 환자에 적용시켜 흡착에 의해 순환하는 내독소를 제거시키고, 패혈증과 패혈증 쇼크를 발달시키는 황색포도상구균 지질타이코산 유도 INF- $\alpha$  생성을 억제시킴으로써(Cruz et al., 2007) 체온, 혈압, 혈류역학적 지표들을 의미 있게 향상시킨다(Sato et al., 2003). 궁극적으로는 패혈증으로 인한 사망률을 감소시키기 위해(Cruz et al., 2007) 기존의 통상적 치료에 보조치료로 사용되기 위한 치료법이다(Ronco, 2005).

## 다. PMX-F의 정의

폴리믹신 B 고정화 섬유는 폴리스틸렌에 폴리믹신 B를 화학적으로 고정시킨 혈액관류 컬럼을 제작하여 내독소를 제거시키기 위한 체외 시스템으로 고안되었다. 폴리믹신 B는 그람 음성균 특히 녹농균종에 대한 살균능력을 갖고 있다(Shoji, 2003). PMX-F는 그람 음성균의 세포벽 구성요소인 내독소의 lipid A 부분과 결합하는 것으로 알려진 polycationic 항균제이다(Ruberto et al., 2007).

## 라. PMX-DHP 작용기전

PMX-DHP의 가장 중요한 메커니즘은 지질다당류 [Lipopolysaccharide]의 직접적인 흡수이다. 이차적으로 폴리믹신 섬유가 단핵백혈구 혹은 중성구 같은 염증세포를 직접적으로 제거한다는 보고도 있다(Ronco, 2014). 또한 그람음성균의 바깥막에 존재하는 내독소가 혈액 내로 유리되는데 이를 폴리믹신 B가 고정된 폴리에틸렌섬유가 흡착하여 제거시키는 역할을 하며 또한 패혈증에서 저혈압을 유도하는 혈중 아난다마이드(Wang et al., 2000) 또는 전신적인 혈관 저항을 감소시키고 저혈압의 매개체로서 중요한 역할을 하는 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드(CGRP)를 흡착시켜(Arnalich et al., 1996) 제거하는 것도 작용기전으로 연구 보고된 바 있다(Kohro et al., 2006; Cruz et al., 2007).

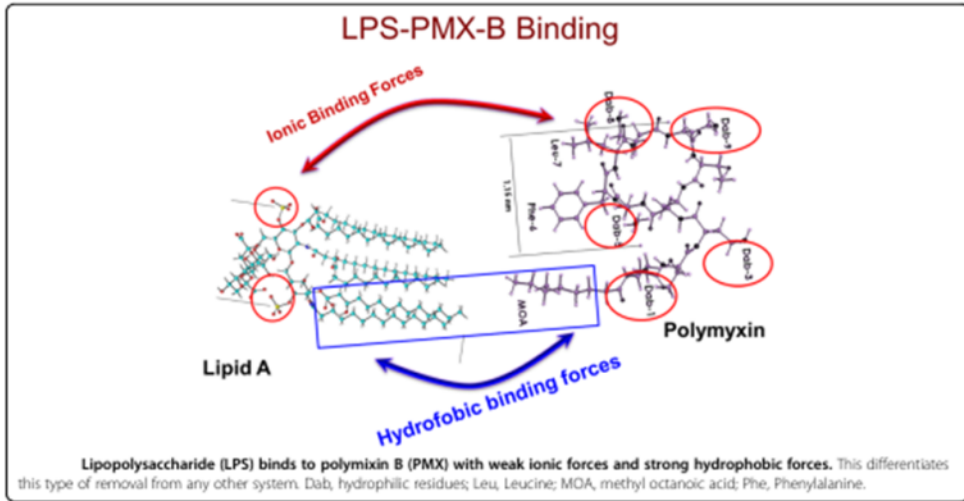


그림 1. PMX-DHP 작용기전(Ronco, 2014)

**마. 적응증 및 시술방법**

동 시술은 다음 3가지 조건에 해당되는 환자에게만 수행한다(Sato et al., 2003).

**1) 내독소혈증 또는 의심되는 그람음성균 감염**

**2) 아래 2가지 이상의 조건에 해당될 경우**

- 구강체온시 >38℃ 혹은 <36 ℃
- 빈맥(>90회/min)
- 빈호흡(>20회/min) 또는 PaCO<sub>2</sub><32mmHg
- 백혈구수치(>12,000개/mm<sup>3</sup> 또는 <4,000개/mm<sup>3</sup> 또는 10% 이상의 간상 핵 호중구)

**3) 혈관 수축제를 필요로 하는 패혈증 쇼크**

PMX-F 카트리지 종류는 성인용 PMX-20R과 소아 또는 노인용 PMX-05R 두 가지가 있으며, 항응고제와 함께 80-100mL/min의 혈류 속도에서 2시간 동안 직접 혈액관류 시키며 최대 2~3회 수행한다. 항응고제는 보통 반감기가 짧은 헤파린이 사용되며 주입 용량은 40- 60U/kg이며(Shimizu et al., 2006), 3회의 시술로 효과를 얻지 못한 경우는 다른 치료법으로 변환을 권유한다(Cruz et al., 2009).

- 시술순서는 다음과 같다.

- ① 대퇴정맥과 같은 경로를 통하여 체외순환을 형성하고 PMX-F를 연결함
- ② 항응고제를 한번 투여 또는 지속적으로 투여하고 혈류량은 서서히 올려 정상 상태에서 분당 80-120mL로 체외순환을 수행함
- ③ PMX-F 카트리지를 수직으로 유지하고 혈액이 카트리지의 아래에서 위로 흐르도록 함

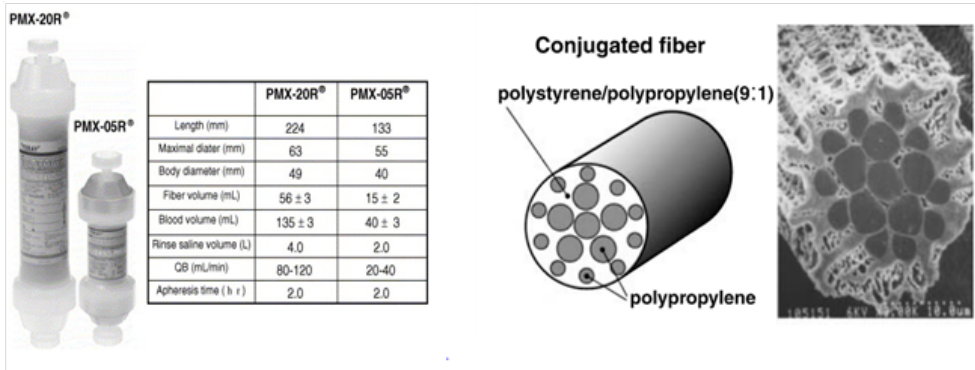


그림 2. PMF-F 카트리지의 종류 및 카트리지 안 폴리믹신-B 고정화 섬유(Shimizu et al., 2006; Shojiet al., 2003)

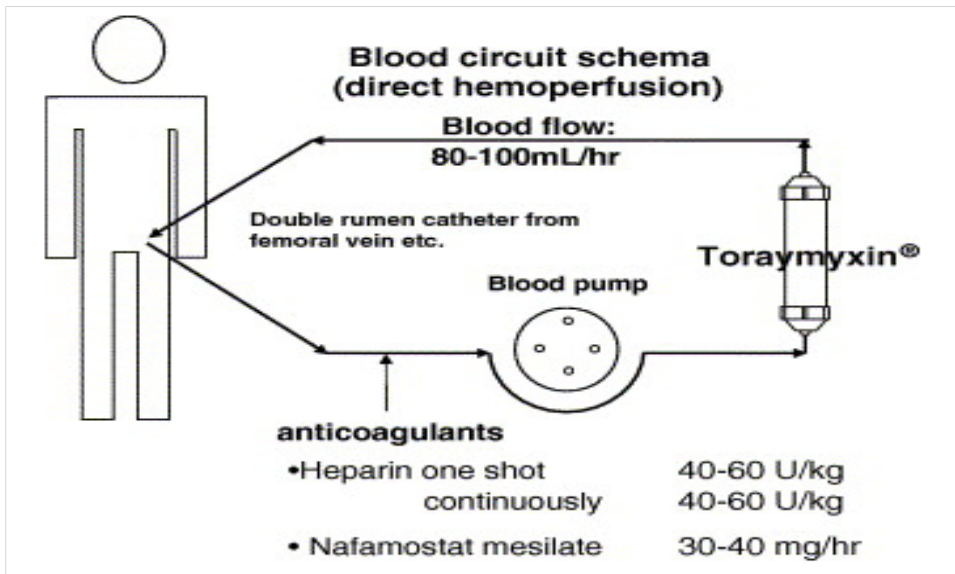


그림 3. PMX-F 카트리지에 의한 내독소 제거를 위한 체외순환(Shimizu et al., 2006)



**바. 현황**

그람음성균에 의한 패혈증 또는 패혈증 쇼크 환자 치료에 사용되는 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법에 사용되는 PMX-F 카트리지는(Toraymyxin, Toray industries Inc., Tokyo, Japan) 1983년 일본에서 개발되기 시작하여(Shoji et al., 1998), 1994년 일본에서 내독소 제거를 위한 혈액관류의료장비로 해당조건을 충족시키는 환자에 대해 의료급여항목이 되었다(Shoji, 2003). PMX-F 카트리지는 2008년 6월 10일 식품의약품안전청 의료기기 수입 허가를 받았다.

**2.2. 패혈증과 패혈증 쇼크**

패혈증과 패혈증 쇼크의 정의를 위한 제 3차 국제합의 회의에서 패혈증은 “감염에 대한 개체의 조절되지 않은 반응에 의해 유발된 생명을 위협하는 장기부전”으로 정의하였다. 그리고 장기부전이 동반된 패혈증을 중증 패혈증으로 정의하는 기준에 대해 중증 패혈증이라는 용어 자체를 폐기하였으며, 패혈증 쇼크는 “패혈증의 한 부분으로 혈액순환, 세포, 그리고 대사상의 이상으로 인하여 패혈증보다 높은 사망률을 보이는 장애”로 정의되었다. 또한 패혈증 쇼크에 대하여 다양한 정의와 기준이 있는 문제를 해결하기 위해 패혈증 쇼크의 새로운 진단기준을 제시하였다(표 1-1)(김재열, 2016).

표 1-1. 제 3차 국제합의 회의에서의 패혈증 정의(김재열, 2016)

정의	내용
<b>Sepsis</b>	
Definition	Life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection
Diagnostic criteria	qSOFA (at least two of below three criteria) . Altered mental status . Systolic blood pressure ≤100 mmHg . Respiratory rate ≥22/min
<b>Organ dysfunction</b>	
Diagnostic criteria	Acute change of SOFA score greater than 2 points because of infection (see Table 2 for scoring)
<b>Septic shock</b>	
Definition	A subset of sepsis in which underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality
Diagnostic criteria	Below two criteria despite adequate volume resuscitation . Persisting hypotension requiring vasopressors to maintain MAP ≥65 mmHg . Serum lactate level >2 mmol/L (18 mg/dL)

qSOFA, quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment

### 가. 패혈증의 병태생리

패혈증은 감염 원인균과 숙주의 면역, 염증, 그리고 응고계통 사이의 복잡한 상호작용의 결과로 발생하는 것으로 이해된다. 숙주의 반응 정도와 감염 원인균의 특성 모두 패혈증의 예후에 중대한 영향을 미친다. 패혈증에서 관찰되는 장기부전은 숙주의 감염 원인균에 반응이 부적절한 경우에 발생한다. 만일 숙주의 감염 원인균에 대한 반응이 지나치게 증폭된다면 숙주 자체의 장기손상을 유발할 수도 있다. 이때 작용하는 주된 사이토카인은 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 등이다(김재열, 2007). 이는 직간접적으로 정상 세포에 손상을 유발하게 된다. 또한 패혈증이 일어나면 유도성 산화질소합성효소(inducible nitric oxide synthase, iNOS)가 증가하게 되며, 이는 강력한 혈관확장제인 산화질소(nitric oxide, NO)를 합성하는 효소로 작용한다. 이 산화질소는 패혈증 환자에서 말초혈액순환을 저해시키는 작용을 한다. 염증반응에 의해 분비되는 단백질분해효소(protease), 활성산소, 프로스타글란딘, 류코트리엔 등의 여러 물질들도 내피세포 및 주변 세포의 손상을 유발하는 작용을 한다(그림 4)(장지영 등, 2013)

그람음성균의 세포외막의 구성요소인 내독소는(Ueno et al., 2005) 패혈증 합병증인 다발성 장기부전 발생의 주요 요인으로, 대식세포를 활성화시켜 사이토카인의 과다 생성을 유도하며, 생성된 사이토카인들은 중성구를 활성화시켜 조직을 손상시키는 것으로 알려져 있다(Kojika et al., 2006).

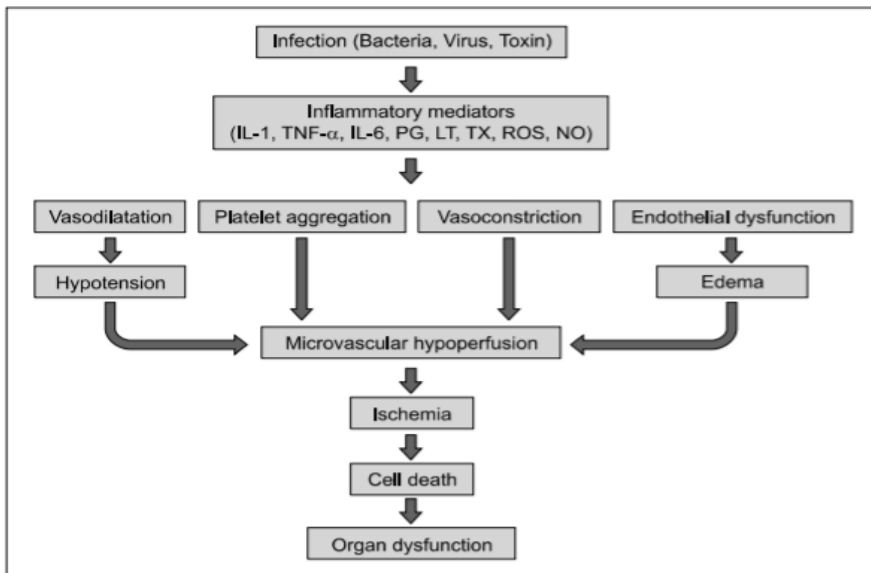


그림 4. 패혈증의 병태생리(장지영 등 2013)

## 나. 역학

패혈증은 중환자실에 입원하는 환자의 약 25~30%를 차지하는 흔한 감염성질환으로, 30~50%의 사망률을 나타내는 위험한 질환이다(Angus DC et al., 2001; vencent JL et al., 2006; Padkin A et al., 2003). 1995년부터 2015년 사이 유병률을 조사한 관찰연구에 따르면 전 세계적인 패혈증의 유병률은 연간 10만 명당 437명, 중증 패혈증의 유병률은 연간 10만 명당 270명으로 추산된다(Fleischmann C et al., 2016). 패혈증의 발생률은 매년 증가하고 있는데, 미국에서 1998년과 2009년의 패혈증의 발생률은 10만 명당 각각 13명과 78명으로 약 10년 사이에 4배 이상 증가하였으며, 2011년 전체의료비용의 5.2%인 200억 달러가 패혈증의 진단과 치료에 든 것으로 추산된다(Walkey AJ et al., 2013; Gaieski DF et al., 2013). 국내에서도 패혈증 환자가 연간 4만명 정도로 추정되고 있으며, 패혈증의 사망률은 약 25%에서 50%에 이를 정도로 높다. 또한 패혈증 발생이 연 8% 정도로 증가(1979~2000년)하고 있는 실정이며, 이로 인한 의료비용은 년 900억 이상이 들고 있다고 알려져 있다.

## 다. 패혈증 치료

치명적인 질환인 패혈증에 대한 치료법은 기본적인 항생제 치료를 포함한 보존적 치료 외에 조기 목표지향적 치료(early goal-directed therapy), 항내독소 약물치료(anti-endotoxin drug therapy), 스테로이드 치료(steroid therapy), 활성 단백질 C (activated protein C), 면역글로불린(immunoglobulin), 중탄산나트륨(bicarbonate), 셀레늄(selenium)투여 등이 있으며 급성 호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome)으로 진행된 경우에는 저일호흡량(low tidal volume ventilation)을 이용한 기계 환기 치료가 시행된다(김재열, 2007; 김운성, 2013).

지난 2003년부터 범세계적으로 펼쳐지고 있는 ‘Surviving Sepsis Campaign Guideline’은 11개의 국제적 중환자 관리학회와 감염학회 관계자들로 구성된 위원회에서 중증 패혈증과 패혈증 쇼크의 표준이 되는 치료 18가지(A~R)를 증거에 근거하여 추천(Dellinger et al., 2008)하였다. 이 지침서에는 스테로이드 요법, 혈액 제제, 재조합 활성단백 C 투여, 신장 대체요법, 항생제 등의 역할에 대하여 세심한 내용을 포함하고 있다(이영주, 2006).

## 2.3. 국내외 임상진료지침

국내에는 아직 관련 주제에 대한 임상진료지침이 개발되어 있지 않다. 국외 임상진료지침은 2017년 유럽(Rhodes 등 2017)과 2018년 일본(Nishida 등 2018) 및 2019년 미국(Tsuji et al., 2019)에서 발표되었다.

2017년 유럽 집중치료의학회(Intensive care medicine)에서 발표된 「Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016」에서는 “혈액정화 기술에 대해 어떠한 권고도 하지 않는다”라고 발표하였다. 본 가이드라인에서는 혈구흡착(Hemoadsorption)의 한 방법으로 PMX-DHP를 언급하고 있으며, 패혈증 환자를 대상으로 혈액 정화 기술의 효과를 연구한 Zhou 등(2013)의 체계적 문헌고찰 연구에서 PMX-DHP를 포함한 혈구흡착방법은 사망률을 감소시키는 결과가 나타났다고 제시하였다. 그러나 Payen 등(2015)의 연구에서는 사망률과 장기부전을 감소시키지 못하였다고 언급하면서 다기관에서 수행되는 RCT가 진행중이며, 높은 수준의 근거 제시 필요성을 언급하고 있다.

2018년 일본 집중치료학회(Journal of Intensive care)에서 발표된 「The Japanese Society of Intensive Care Medicine and the Japanese Association for Acute Medicine」에 따르면 “패혈성 쇼크 환자에 대한 표준 치료로 PMX-DHP 수행을 하지 않는 것이 좋다.”고 발표하였다. 이는 3편의 문헌(Vincent 등 2005 ; Cruz 등 2009; Payen 등 2015)을 이용하여 체계적 고찰을 수행한 결과, PMX-DHP 중재 후 생존율과 혈압이 개선되지 않았다고 발표하였다. 그리고 무작위 배정 임상시험연구(Randomized controlled trial, RCT) 연구인 독성혈증 및 패혈증 쇼크에 대해 처리된 성인의 무작위 통제 실험에서 Polymyxin B Hemoperfusion 사용 평가(Evaluation of Polymyxin B Hemoperfusion in the Randomized controlled trials for End, EUPHRATES)의 연구결과에 대한 여지를 두고 있다.

2019년 미국 약물학회(Pharmacotherapy)에서 발표된 「Optimal Use of Polymyxin Antibiotics Clinical Practice Guidelines」은 최적의 임상 사용을 안내하기 위한 것으로 미국 임상 약국 대학(the American College of Clinical Pharmacy, ACCP), 유럽 임상 미생물학회와 감염병학회(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID), 미국 전염병 협회(Infectious Diseases Society of America, IDSA), 국제 항바이러스 협회(International Society for Antiinfective Pharmacology, ISAP), 감염약학(Society of Critical Care Medicine, SCCM), 감염질환약사협회

(Society of Infectious Diseases Pharmacists, SIDP)로부터 지지되었다. 이는 폴리믹신 B 요법에 대해 발표된 최초의 합의 권고사항이라고 밝히고 있다.

본 지침은 폴리믹신 B의 특성, 패혈증 환자에 대한 폴리믹신 B 적절한 용량, 폴리믹신 약품 선택, 복용, 복용량 조정 및 모니터링, 폴리믹신 기반 복합요법, 카테고리 내 치료법 등에 관한 치료적 권고를 하고 있다.

## 2.4. 체계적 문헌고찰 연구 현황

현재까지 출판된 체계적 문헌고찰 문헌을 찾기 위하여 PubMed 및 구글에서 관련된 문헌을 수기 검색하였다.

Fujii 등(2018)의 연구는 패혈증 및 패혈증 쇼크환자의 PMX-DHP 적용의 안전성과 유효성에 관한 체계적 문헌고찰 연구로 무작위배정 임상시험연구(RCT) 6편을 포함하였다. PMX-DHP 적용 후 패혈증 및 패혈증 쇼크 환자의 28일 시점의 사망률 혹은 장기 기능부전 감소나 중대한 이상반응(SAE)에 대하여 평가하였다. 그 결과, 28일 시점의 사망률 감소와 장기 기능부전 감소 그리고 중대한 이상반응은 나타나지 않았다고 보고하였다. 또한 선택된 문헌들을 근거로 28일 사망률, 중대한 이상반응, 24-72시간 후 장기 기능장애를 보고한 문헌의 근거수준을 평가한 결과, 각 항목의 근거수준은 낮은 것으로 평가되었다.

Kuriyama A 등(2018)의 연구에서는 RCT연구 7편을 포함하였다. 본 연구에서는 패혈증 혹은 패혈증 쇼크 환자에게 PMX-DHP의 증제는 28일 사망률을 낮추는 것과는 관련이 없다고 평가하였다.

반면 Terayama T 등(2017), Chang T 등(2017), Mitaka C 등(2011), Cruz 등(2009)의 연구에서는 패혈증 혹은 패혈증 쇼크 환자에게 PMX-DHP의 증제는 사망률(28일)을 낮추는 것과 관련되어 있다고 평가하였다. 자세한 내용을 보고하면 다음과 같다.

표 1-2. Systematic review 문헌 요약 (PubMed 및 구글 수기검색 결과, 검색일. 2019.4.22.)

Systematic study 및 Meta analysis study 연구(6편)					
저자	연도	국가	제목	선택문헌 (검색일)	결론
Fujii, T	2018	일본	Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis	RCT 6개 (2017년 10월)	본 연구에서 패혈증 혹은 패혈증 쇼크 환자에게 PMX-HP의 중재는 유효성과 안정성을 지지하는 데 충분한 근거가 되지 못함
Kuriyama A	2018	일본	Impact of polymyxin B hemoperfusion in the treatment of patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials	RCT 7개 (2017년 7월 30일)	본 연구에서 패혈증 혹은 패혈증 쇼크 환자에게 PMX-DHP의 중재는 28일 사망률을 낮추는 것과는 관련이 없음.
Teajama T	2017	일본	Polymyxin B Hemoperfusion for Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis	RCT 7개 (2015년 2월)	본 연구에서 패혈증 혹은 패혈증 쇼크 환자에게 PMX-DHP의 중재는 사망률(28일)을 낮추는 것과 관련되어 있음. 낮은 질의 연구 결과를 바탕으로 평가하였으므로 부가적으로 큰 RCT연구가 필요할 것으로 보임
Chang T	2017	대만	Effects of Polymyxin B Hemoperfusion on Mortality in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Systemic Review, Meta-Analysis Update, and Disease Severity Subgroup Meta-Analysis.	RCT 6개 Non-RCT 12개 (2016년 5월)	본 연구에서 패혈증 혹은 패혈증 쇼크 환자에게 PMX-DHP의 중재는 사망률(28일)을 낮추는 것과 관련되어 있음. 고위험군과 중위험군의 사망률에 효과가 있고, 저위험군에는 효과가 없음.
Mitaka, C	2011	일본	Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion therapy for septic shock	17개의 연구 (2011년 2월)	본 연구는 PMX-DHP의 혈액역학, 폐 산소화(pulmonary oxygenation), 사망률에 긍정적 효과가 있음
Cruz	2009	일본	Direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized fiber for abdominal sepsis in Europe	RCT 9개 Non-RCT 7개 전-후 비교연구 12개 (2006년 4월)	본 연구는 평균 동맥압, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio(흡입 공기에서 산소의 비율), 사망률에서 긍정적인 효과가 나타났음. 선택된 문헌들의 출판편향과 눈가림의 부족이 나타나므로 추후 더 견고한 연구가 필요할 것으로 보임.

## 2.5. 기존 의료기술평가

본 기술은 2009년 신의료기술평가가 시행되었으나 근거 부족으로 잘 설계된 무작위 임상 시험 연구가 필요한 “연구단계의 기술”로 판정되었고, 2010년 무작위 임상 시험 연구가 1편 추가되어 다시 신의료기술평가를 시행하여 신의료기술(제2010-51호)로 평가된 기술이다.

표 1-3. 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법 관련 의료기술 평가

구분	평가에 포함된 문헌	평가결과	비고
신의료기술평가 (2009.6.)	SR문헌 1편 (Cruz et al., 2007)	잘 설계된 무작위 임상 시험 연구가 필요한 <b>연구단계의 기술</b>	본 평가목적과 동일한 체계적 문헌고찰 (Cruz et al 2007)이 존재하여, 이 문헌 에서 검색한 시기(2006) 이후에 출판된 RCT연구를 포함하고자 함 당시 연구유형은 RCT까지 제한하였으나, RCT문헌이 없었음
신의료기술평가 (2010.7.)	SR문헌 1편 (Cruz et al., 2007) RCT문헌 1편 (Cruz et al., 2009)	<b>신의료기술</b> (제2010-51호)	연구유형은 체계적 문헌고찰, 임상시험연 구, 비교(관찰)연구까지 제한하였음 RCT문헌 1편이 확인됨

## 2.6. 국내 급여현황

### 가. 현행 수가 및 기준

현재 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법은 선별급여로 적용되고 있으며, 이와 관련한 현행 수가 및 기준은 다음과 같다.

표 1-4. 선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준(보건복지부 고시 제2019-102호, 2019.6.5.)

분 류 (장, 절)	분류번호	항 목	본인 부담률	시행일
제9장 처치 및 수술료	자-709-가	폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법 -카테터삽입 당일 [카테터 삽입료 포함]	90%	2019-07-01
제9장 처치 및 수술료	자-709-나	폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법 -익일부터 [1회당]	90%	2019-07-01

표 1-5. 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수(보건복지부 고시 제2019-104호, 2019.6.5.)

분류번호	코 드	분 류	점 수
		제1절 처치 및 수술료 [투 석]	
자-709		폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법 Hemoperfusion with an Immobilized Polymyxin B Fiber Column	
		주: 1. 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용 2. 사용된 카트리지, 혈액회로 재료 및 약제(Heparin, 생리식염수)는 별도 산정한다.	
	07091	가. 카테터삽입 당일 [카테터 삽입료 포함]	7,124.42
	07092	나. 익일부터 [1회당]	1,064.03



# II

## 평가방법

### 1. 체계적 문헌고찰

#### 1.1. 개요

본 연구에서는 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 업데이트 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 업데이트 체계적 문헌고찰의 핵심질문 및 방법은 신의료기술평가방법을 그대로 적용하되, 기 평가 검색일을 기준으로 검색기간 1년이 중복 되도록 출판 연도를 제한하여 2009년부터 검색일까지 발표된 문헌을 포함하였다. 자세한 연구방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 “폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법에 대한 안전성 및 유효성 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

#### 1.2. PICO-T(timing)S(study design)

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

- 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법은 안전한가?
- 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법은 유효한가?

문헌검색에 사용된 검색어는 각 구성요소에 따른 세부사항은 표 2-1과 같다. 문헌 검색에 사용된 검색어는 PICO 형식에 의해 그 범위를 명확히 하여 초안을 작성한 후 제1, 2차 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다.

표 2-1. PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	그람음성균에 의한 패혈증(sepsis caused by gram negative bacteria) 패혈증 쇼크환자(septic shock)
Intervention (중재법)	폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법
Comparators (비교치료법)	통상적 의료치료(conventional medical therapy)
Outcomes (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 안전성                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 시술 관련 합병증 또는 부작용(complications or adverse events)</li> <li>: 중대한 이상반응(Serious Adverse event, SAE)</li> </ul> </li> <li>• 유효성                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 사망률(mortality rate)</li> <li>- 임상증상: (clinical symptom)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>· 평균 동맥압(mean arterial pressure)</li> <li>· 혈관 수축제 용량(Inotropic score)</li> <li>· 동맥산소부분압/흡기산소분획비(PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)</li> </ul> </li> <li>- 내독소 수준(Endotoxin levels, EAA)</li> </ul> </li> </ul>
Time (추적기간)	제한하지 않음
Study type (연구유형)	무작위배정 임상시험(RCT)
연도 제한	2009년부터 ~ 현재

PO<sub>2</sub>: Partial Pressure Of Oxygen, FiO<sub>2</sub>: Fraction of inspired oxygen

### 1.3. 문헌검색

#### 가. 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용한다(표 2-2).

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>

## 나. 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함한다(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]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)	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Ovid EMBASE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Cochrane Central Register of Controlled Trials	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">http://www.thecochranelibrary.com</a>

## 다. 검색 기간 및 출판 언어

기 평가된 신의료기술평가 검색일을 기준으로 검색기간 1년이 중복 되도록 출판 연도를 제한하여 2009년부터 검색일까지 발표된 문헌으로 제한하였고, 출판 언어는 제한하지 않았다.

## 라. 수기검색

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

## 1.4. 문헌선정

문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 연구의 연구주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 연구진 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>• 패혈증 또는 패혈증 쇼크 환자를 대상으로 한 연구</li> <li>• PMX-DHP를 수행한 연구</li> <li>• 적절한 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구</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>• 증례보고</li> </ul>

### 1.5. 비뚤림 위험 평가

무작위 배정 임상시험 연구(RCT)의 질평가는 Cochrane의 Risk of Bias(RoB)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다(Higgins et al 2011). 무작위 배정 임상시험 연구에 사용되는 Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. Risk of Bias 평가결과 'low'이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단하였다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가하였다. RoB 도구의 구체적인 평가 항목은 표 2-5와 같다.

표 2-5. Risk of Bias 평가 도구

비뚤림 유형	Cochrane RoB 평가항목	평가 결과
선택 비뚤림 (Selection bias)	무작위배정 순서생성 (Sequence generation)	낮음 /불확실 /높음
	배정은폐 (Allocation concealment)	
실행 비뚤림 (Performance bias)	눈가림 수행 (Blinding of participants, personnel)	
	결과확인 비뚤림 (Detection bias)	
탈락 비뚤림 (Attrition bias)	불완전한 결과자료 (Incomplete outcome data)	
보고 비뚤림 (Reporting bias)	선택적 결과보고 (Selective outcome reporting)	
기타 비뚤림 (Other bias)	기타 잠재적 비뚤림 (Other bias) : 병용치료법, Industrial funding source	

## 1.6. 자료추출

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

자료추출양식은 연구자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정되었다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행기술, 안전성 결과, 유효성 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.

효과추정치는 이분형 변수에는 risk ratio (RR)로 분석하였다. 이 경우 관심사건 환자수는 멘텔-헨젤 방법(Mantel-Haenszel method)을 사용한 변량효과모형(random effect model)으로 분석하였다.

메타분석 시, 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 확인하고 Cochran Q statistic ( $p < 0.10$  일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과  $I^2$  statistic을 사용하여 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다.  $I^2$  통계량 50% 이상일 경우를 실제적으로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로(Higgins et al., 2008) 동 연구에서는 이를 기준으로 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다.

통계적 분석은 RevMan 5.3을 이용하며, 구간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

## 1.8. 근거수준 평가

본 연구에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다(김수영 등, 2011). 이 과정을 통해 우리나라의 임상 현실 및 치료현황을 고려한 주요 결과지 표에 대한 근거수준 제시 및 향후 연구와 관련한 의미를 제시하고자 하였다.



# III

## 평가결과

### 1. 문헌선정 결과

#### 1.1. 문헌선정 개요

연구주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 922건이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 304건을 제외한 618건이 문헌선택과정에 사용되었다.

중복 제거 후 문헌은 제목을 검토하여 연구주제와 연관 있는 227건의 문헌을 1차적으로 선별하였으며, 초록을 검토한 후 68건의 문헌을 연구주제와 관련 있는 문헌으로 선정하였다. 69건의 문헌은 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 2편의 문헌을 선택하였고, 2편의 문헌은 구글 스콜라를 통한 수기검색으로 선택되어 최종적으로 4편을 선정하였다(국내 0, 국외 4). 본 연구의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 [그림 5]에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 출판연도 순으로 [부록]에 자세히 기술하였다.

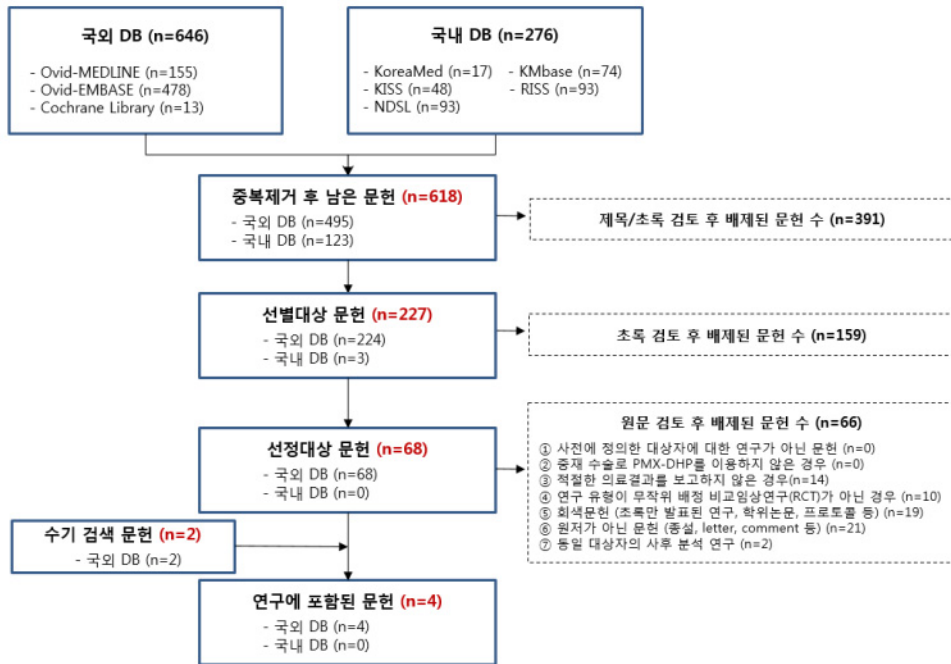


그림 5. 선정 문헌 개요

## 1.2. 선택문헌 특성

최종 선택 문헌은 무작위 배정 임상연구 4편 이었고, 포함된 환자의 수는 총 805명, PMX-DHP군 406명, 통상적 치료군 399명이였다.

교신저자의 국가를 기준으로 연구수행 국가를 살펴보면, 유럽인 프랑스와 이탈리아가 각각 1편, 미국 1편, 태국 1편이였고, 출판연도 별로는 2018년 2편, 2015년 1편, 2009년 1편이였다.

문헌들의 대상자 수는 59~450명 범위였으며, 100명 미만이 2편, 100명 이상이 2편이였다. 1편의 연구에서 전체 패혈증 대상자와 다기능 부전 점수(Multiple Organ Dysfunction Score, MODS)가 9이상인 대상자의 하위분석을 실시하였다.

선택문헌의 특성은 다음과 같다.



표 3-1. 선택문헌의 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구국가	연구설계	대상질환	대상자수 (PMX-DHP군 /통상적 치료군)	중재치료	비교치료	안전성	유효성	비고
1	Dellinger (2018)	미국	RCT	패혈증 쇼크, EAA ≥ 0.6 - MODS)9: 295 (147/148)	전체: 450 (224/226) 패혈증 쇼크, EAA ≥ 0.6 - MODS)9: 295 (147/148)	PMX (90-120 minutes) + 통상적 치료	sham hemoperfusion + 통상적 치료	- Serious adverse event	- 28일 사망률 - MODS)9 인 대상자의 28일 사망률	The EUPHRATES trial - 대상자 중 MODS)9 인 대상자의 사망률을 제시함
2	Srisawat (2018)	태국	RCT	중증 패혈증 혹은 패혈증 쇼크, EAA ≥ 0.6	59 (29/30)	PMX-HP (2h) + 통상적 치료	통상적 치료	- no adverse event	- mHLA-DR expression - 내독소 수준 - 3일, 7일, 28일 사망률 - 28일 신장 기능 (MAKE)	
3	Payen (2015)	프랑스	RCT	패혈증 쇼크	232 (119/113)	PMX HP (2 sessions) + 통상적 치료	통상적 치료	- Serious adverse event - Hemorrhagic adverse event	- 3, 7, 4, 28, 90일 사망률	- ABDOMIX study
4	Cruz (2009)	이탈리아	RCT	중증 패혈증 혹은 패혈증 쇼크	64 (34/30)	PMX HP (2 sessions) + 통상적 치료	통상적 치료	- Cartridge clot - Hypotension - Tachycardia	- 28일 사망률 - 평균 동맥압 - 동맥산소분압/ 혈기산소분압비 - 장기기능장애(SOF A scores)	The EUPHAS Randomized Controlled Trial

EAA: Endotoxin activity assay  
 EUPHRATES: Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized Controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic Shock  
 EUPHAS: Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Sepsis  
 mHLA-DR: Monocyte human leukocyte antigen  
 MAKE: Major adverse kidney events on day 28  
 MODS: Multiple Organ Dysfunction Score  
 PMX-DHP: Polymyxin B-direct hemoperfusion  
 PMX-HP: Polymyxin B hemoperfusion  
 PMX: Polymyxin B  
 RCT: Randomized controlled trial  
 SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

### 1.3. 비뚤림 위험 평가 결과

연구에 최종적으로 선택된 4편의 문헌에 대한 비뚤림 위험 평가가 수행되었다. 무작위 배정 임상시험 연구(RCT)의 비뚤림 평가를 위해 개발된 코크란 그룹의 Risk of bias (RoB)도구를 사용하여 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림에 관하여 평가하였다. 이 중 그 외 비뚤림은 연구수행 지원 여부에 따라 비뚤림을 평가하였다. 문헌 별 평가결과 및 평가 요약 그래프는 그림 6과 그림 7에 제시하였다.

무작위 배정순서 생성은 3편의 연구에서 시행하였지만, 한편의 연구에서는 명확한 기술이 없어 불확실로 평가하였다. 배정순서 은폐는 4편의 연구에서 눈가림 하에 무작위 배정 순서를 은폐하였다고 언급하였다. 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림은 1편의 연구에서만 가짜 혈액관류요법을 시행하여 눈가림을 하였다고 보고하였고, 다른 3편의 연구에서는 중재특성상 눈가림이 불가능하다고 보고하였다. 결과 평가에 대한 눈가림은 2편의 문헌에서는 비뚤림이 낮았으며 나머지 2편에서는 구체적인 언급이 없었다. 불충분한 결과자료와 선택적 보고에 대한 비뚤림 위험은 4편 모두 낮았다. 본 평가에서 그 외 비뚤림 위험으로 연구비 지원에 관하여 평가하였는데, 4편 모두 민간업체로부터 지원이 확인되어 비뚤림 위험이 높다고 평가하였다.

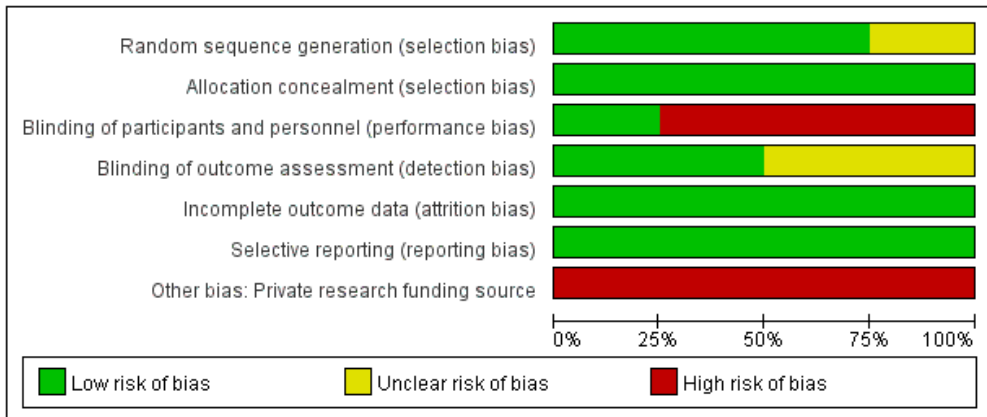


그림 6. 비뚤림 위험 그래프

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias: Private research funding source
Cruz 2009	+	+	-	?	+	+	-
Dellinger 2018	+	+	+	+	+	+	-
payen 2015	+	+	-	+	+	+	-
Srisawat 2018	?	+	-	?	+	+	-

그림 7. 비뚤림 위험에 대한 평가 결과 요약

## 2. 분석결과

### 2.1. 안전성

폴리믹신 B고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 안전성은 시술관련 합병증 또는 부작용으로 평가하였다. 소위원회의 논의를 통해 시술관련 합병증 또는 부작용의 지표로 중대한 이상반응(Serious Adverse event) 혹은 심각한 이상반응(Severe Adverse event)을 보고한 총 2편의 문헌에서 평가하였다. Dellinger 등(2018)의 연구에서는 중대한 이상반응을 보고하였고, Payen 등(2015)의 연구에서는 심각한 이상반응을 보고하였다.

#### 가. 중대한 이상반응(Serious Adverse event) 혹은 심각한 이상반응(Severe Adverse event)

폴리믹신 B고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 안전성을 중대한 이상반응과 심각한 이상반응으로 보고한 문헌은 2편 (Dellinger et al., 2018; Payen et al., 2015)이었다.

Dellinger 등(2018)의 연구에서는 전체 중대한 이상반응의 발생 수 등을 보고하였다.

전체 중대한 이상반응으로 PMX-DHP군에서는 138건(65.1%), 통상적 치료군에서는 126건(57.3%)이 발생하였다고 보고하였다. 이 중 폴리믹신 B 고정화 섬유 혈액관류요법과 직접적으로 관련이 있는 중대한 이상반응으로 정맥색전증 및 정맥가스색전증이 PMX-DHP군에서만 2건(0.9%) 발생하였다고 보고하였다.

Payen 등(2015)의 연구에서는 심각한 이상반응(Severe Adverse event)을 보고하였는데, 심각한 이상반응과 출혈에서의 심각한 이상반응을 나누어 보고하였다. 심각한 이상반응의 경우, PMX-DHP군에서는 6명(5.0%), 통상적 치료군에서는 3명(2.7%) 발생하였다고 보고하였고, 출혈에서의 심각한 이상반응은 PMX-DHP군에서는 4명(3.4%), 통상적 치료군에서는 1명(0.9%) 발생하였다고 보고하였다. 본 기기와 직접적으로 관련된 이상반응 여부는 언급하지 않았다. 연구별 세부내용은 다음과 같다.

표 3-2. 중대한 이상반응 혹은 심각한 이상반응

제 1저자 (출판연도)	연구국가	세부항목	PMX-DHP군(212명)	통상적 치료군(220명)	
<b>중대한 이상반응(Serious Adverse event)(건)</b>					
Dellinger (2018)	미국	전체 중대한 이상반응	138(65.1%)	126(57.3)	
		<b>5건 이상 보고된 중대한 이상반응</b>			
		패혈증 악화	23(10.8%)	20(9.1%)	
		패혈증 쇼크 악화	14(6.6%)	17(7.7%)	
		다발성 장기부전 악화	14(6.6%)	12(5.5%)	
		심정지/심호흡 정지	8(3.8%)	20(9.0%)	
		호흡 부전	8(3.8%)	9(4.1%)	
		혈소판 감소증	6(2.8%)	4(1.8%)	
		급성 신장 손상	3(1.4%)	6(2.7%)	
		정맥색전증 및 정맥가스색전증*	2(0.9%)	-	
<b>심각한 이상반응(Severe Adverse event)(명)</b>			<b>중재군(119명)</b>	<b>비중재군(113명)</b>	
Payen (2015)	프랑스	심각한 이상반응	6(5.0%)	3(2.7%)	
		출혈의 심각한 이상반응	4(3.4%)	1 <sup>†</sup> (0.9%)	

\* 폴리믹신 B 혈액관류요법과 직접적으로 관련된 영향, †: 2건의 이상반응이 1명에서 나타남

## 2.2. 유효성

폴리믹신 B고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 유효성은 기존 신의료기술평가 지표를 바탕으로 소위원회의 논의를 통하여 사망률(28일, 90일, 그 외 다른 시점), 평균동맥압, 혈관 수축제, 동맥산소부분압/흡기산소분획비, 내독소 수준의 지표에 대해 평가하였다.

### 가. 28일 시점 사망률

#### 1) 전체 28일 시점 사망률

전체 28일 시점 사망률을 보고한 문헌은 총 4편(Dellinger et al., 2018; Sriswat et al., 2018; Payen et al., 2015; Cruz et al., 2009)이었다.

연구 대상자 총 804명 중에서 PMX-DHP군은 405명이었고, 통상적 치료군은 399명이었다. 그 중 28일 시점 사망률은 PMX-DHP군이 145명(35.8%), 통상적 치료군이 131명(32.8%)으로 나타났다.

양적 합성이 가능한 4편의 메타분석 결과, 전체 28일 시점 사망률은 PMX-DHP군과 통상적 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.07, 95% CI 0.81 ~ 1.41,  $p=0.63$ ,  $I^2=41%$ ).

표 3-3. 전체 28일 시점 사망률

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	PMX-DHP군		통상적 치료군		RR (95% CI)	<i>p-value</i>
		Event (%)	Total	Event (%)	Total		
Dellinger (2018)	미국	84(37.7)	223	78(34.5)	226	1.09 (0.85, 1.04)	0.49
Srisawat (2018)	태국	17(58.6)	29	15(50.0)	30	1.17 (0.73, 1.88)	0.51
Payen (2015)	프랑스	33(27.7)	119	22(19.5)	113	1.42 (0.89, 2.29)	0.14
Cruz (2009)	이탈리아	11(32)	34	16(53)	30	0.61 (0.34, 1.09)	0.10

(95%) CI: confidence interval, RR: risk ratio

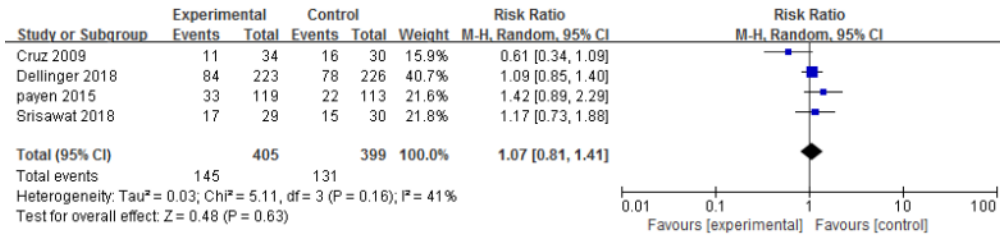


그림 8. [체계적 문헌고찰] 전체 28일 시점 사망률, 숲그림

## 2) Per-protocol 28일 시점 사망률

프로토콜을 잘 수행(Per-protocol)한 대상자의 28일 시점 사망률을 보고한 문헌은 총 2편(Dellinger et al., 2018; Payen et al., 2015)이었다.

양적 합성이 가능한 2편의 메타분석 결과, 28일 시점 사망률은 PMX-DHP군과 통상적 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.07, 95% CI 0.82 ~ 1.39, p=0.64, I<sup>2</sup>=0%).

표 3-4. Per-protocol 28일 시점 사망률

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	PMX-DHP군		통상적 치료군		RR (95% CI)	p-value
		Event (%)	Total	Event (%)	Total		
Dellinger (2018)	미국	50(28.9)	173	59(29.2)	202	0.99 (0.63, 1.54)	0.95
Payen (2015)	프랑스	28*(24.8)	113	22*(19.5)	113	1.36 (0.72, 2.56)	0.34

(95%) CI: confidence interval, RR: risk ratio

\* 계산된 수임.

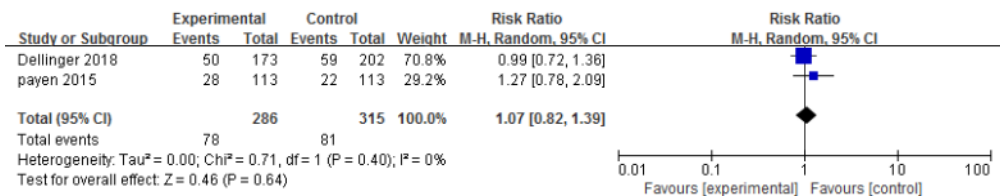


그림 9. [체계적 문헌고찰] Per-protocol 28일 시점 사망률, 숲그림

### 3) Multiple Organ Dysfunction Score(MODS)가 9이상인 환자와 MODS>9이면서 Per-protocol 28일 시점 사망률

1편의 문헌(Dellinger et al., 2018)에서 Multiple Organ Dysfunction Score(MODS)가 9이상인 대상자의 28일 시점 사망률과 MODS가 9이상이면서 프로토콜을 잘 수행(Per-protocol)한 대상자의 28일 시점 사망률을 보고하였다. MODS가 9이상인 대상자와 MODS가 9이상이면서 프로토콜을 잘 수행(Per-protocol)한 대상자의 PMX-DHP군과 통상적 치료군 간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

표 3-5. 28일 시점 사망률(MODS)9

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	PMX-DHP군		통상적 치료군		RR (95% CI)	p-value
		Event (%)	Total	Event (%)	Total		
<b>전체</b>							
Dellinger (2018)	미국	65(44.5)	146	65(43.9)	148	1.02 (0.65, 1.62)	0.92
<b>Per-protocol</b>							
Dellinger (2018)	미국	38(33.0)	115	47(36.4)	129	0.91 (0.64, 1.28)	0.58

(95%) CI: confidence interval, RR: risk ratio

#### 나. 90일 시점 사망률

##### 1) 전체 90일 시점 사망률

전체 90일 시점 사망률을 보고한 문헌은 총 2편(Dellinger et al., 2018; Payen et al., 2015)이었으며 양적 합성이 가능한 2편의 메타분석 결과, PMX-DHP군과 통상적 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.15, 95% CI 0.89 ~ 1.49, p=0.28, I<sup>2</sup>=30%).



표 3-6. 전체 90일 시점 사망률

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	PMX-DHP군		통상적 치료군		RR (95% CI)	p-value
		Event (%)	Total	Event (%)	Total		
Dellinger (2018)	미국	95(43.6)	223	91(40.3)	226	1.06 (0.85, 1.32)	0.62
Payen (2015)	프랑스	40(33.6)	119	27(24.0)	113	1.41 (0.93, 2.13)	0.11

(95%) CI: confidence interval, RR: risk ratio

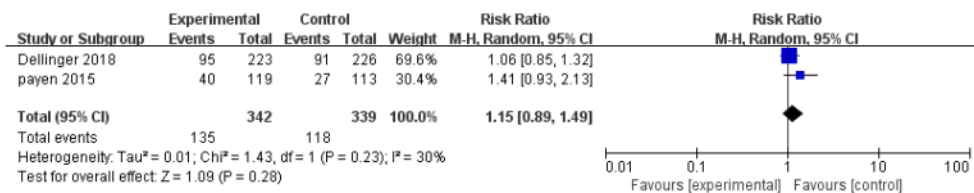


그림 10. [체계적 문헌고찰] 전체 90일 시점 사망률, 숲그림

## 2) Per-protocol 90일 시점 사망률

프로토콜을 잘 수행한 대상자의 90일 시점 사망률을 보고한 문헌은 총 1편(Payen et al., 2015)이었다. 프로토콜을 잘 수행한 PMX-DHP군과 통상적 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

표 3-7. Per-protocol 90일 시점사망률

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	PMX-DHP군		통상적 치료군		RR (95% CI)	p-value
		Event (%)	Total	Event (%)	Total		
Payen (2015)	프랑스	35*(31.0)	113	27*(23.9)	113	1.30 (0.84, 1.99)	0.24

(95%) CI: confidence interval, RR: risk ratio

\*문헌에 백문율만 보고되어 명수를 계산함

## 3) Multiple Organ Dysfunction Score(MODS) 9이상인 환자의 90일 시점 사망률

1편의 문헌(Dellinger 등, 2018)에서 MODS가 9이상인 환자의 90일 시점 사망률을 보고 하였고, MODS가 9이상인 환자에서 PMX-DHP군과 통상적 치료군 간의 사망률은 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

표 3-8. 90일 시점 사망률(MODS>9)

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	PMX-DHP군		통상적 치료군		RR (95% CI)	p-value
		Event (%)	Total	Event (%)	Total		
Dellinger (2018)	미국	71(48.6)	149	72(48.7)	148	1.00 (0.79, 1.26)	1.00

(95%) CI: confidence interval, RR: risk ratio

### 다. 그 외 다른 시점의 사망률

#### 1) 3일 시점 사망률

3일 시점 사망률을 보고한 문헌은 총 2편(Srisawat et al., 2018; Payen et al., 2015)이었으며, 양적 합성이 가능한 2편의 메타분석 결과, PMX-DHP군과 통상적 치료군 간에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 0.64, 95% CI 0.18 ~ 2.24, p=0.49, I<sup>2</sup>=69%).

표 3-9. 3일 시점 사망률

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	PMX-DHP군		통상적 치료군		RR (95% CI)	p-value
		Event (%)	Total	Event (%)	Total		
Srisawat (2018)	태국	3(10.3)	29	10(33.3)	30	0.31 (0.09, 1.01)	0.05
Payen (2015)	프랑스	13(10.9)	119	11(9.7)	113	1.12 (0.52, 2.40)	0.77

(95%) CI: confidence interval, RR: risk ratio

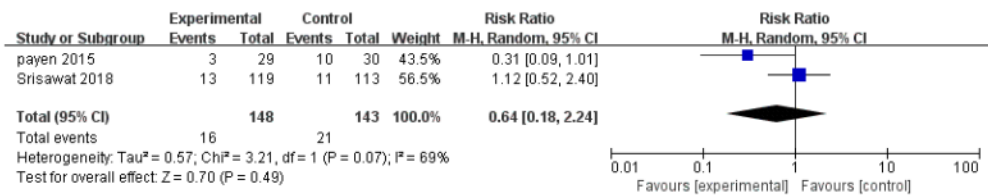


그림 11. [체계적 문헌고찰] 3일 시점 사망률, 숲그림

2) 7일 시점 사망률

7일 시점 사망률을 보고한 문헌은 총 2편(Srisawat et al., 2018; payen et al., 2015)이었으며, 양적 합성이 가능한 2편의 메타분석 결과, PMX-DHP군과 통상적 치료군 간에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 0.85, 95% CI 0.35 ~ 2.08,  $p=0.72$ ,  $I^2=65\%$ ).

표 3-10. 7일 시점 사망률

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	PMX-DHP군		통상적 치료군		RR (95% CI)	p-value
		Event (%)	Total	Event (%)	Total		
Srisawat (2018)	태국	6(20.7)	29	12(40.0)	30	0.52 (0.22, 1.19)	0.12
Payen (2015)	프랑스	19(16.0)	119	14(12.4)	113	1.29 (0.68, 2.45)	0.44

(95%) CI: confidence interval, RR: risk ratio

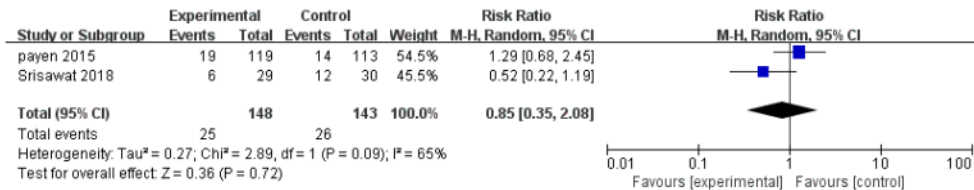


그림 12. [체계적 문헌고찰] 7일 시점 사망률, 숲그림

3) 6개월과 1년 시점의 사망률

1편의 연구(Dellinger et al., 2018)에서 6개월 사망률(전체환자:  $p=0.35$ , MODS >9 환자:  $p=0.77$ )과 1년 사망률(전체환자:  $p=0.10$ , MODS >9 환자:  $p=0.52$ )을 보고하였으나 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

라. 임상증상

1) 평균 동맥압(mmHg)(72시간 후)

평균 동맥압을 보고한 문헌은 총 2편(Dellinger et al., 2018; Cruz et al., 2009)이었다. Dellinger 등(2018)의 연구에서는 전체 대상자와 MODS>9 인 대상자의 중재 전 평균

동맥압과 평균동맥압 전·후 변화량을 보고하였다. 전체 대상자 평균 동맥압의 전·후 변화량은 PMX-DHP군이 평균 9.4±17.3 통상적 치료군이 평균 4.1±14.4로 PMX-DHP군이 통계적으로 유의미하게 높게 나타났다고 보고하였다(p<0.005). MODS>9인 대상자에서도 전체 대상자와 마찬가지로 PMX-DHP군이 8.1±16.0, 통상적 치료군이 3.9±14.1로 PMX-DHP군 통상적 치료군 보다 통계적으로 유의미하게 높게 나타났다고 보고하였다(p=0.02).

Cruz 등(2009)의 연구에서는 PMX-DHP군과 통상적 치료군의 시술 전, 시술 후 72시간의 평균 동맥압을 비교하였다. 통상적 치료군에서는 시술 전, 시술 후 72시간의 평균 동맥압이 74mmHg, 77mmHg으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=.37). 그러나 PMX-DHP군에서 시술 전, 시술 후 72시간의 평균 동맥압은 76mmHg, 84mmHg으로 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다(p<0.01). 자세한 내용은 아래와 같다.

표 3-11. 평균 동맥압(mmHg)(72시간 후)

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	측정 시점/ 결과값	PMX-DHP군		통상적 치료군		군간 p-value	
			N	결과 (mean±SD)	N	결과 (mean±SD)		
Dellinger (2018)	미국	전체 대상자						
		전	224	71.8±9.9 <sup>a</sup>	226	73.3±10.5	-	
		전·후 변화량	224	9.4±17.3	226	4.1±14.4	<0.005	
		군내 p-value	-		-			
		MODS >9						
		전	147	71.0±9.7	148	72.9±10.6	-	
		전·후 변화량	147	8.1±16.0	148	3.9±14.1	0.02	
군내 p-value	-		-					
Cruz (2009)	이탈리아	전	34	76(72-80)*	30	74(70-78)*	-	
		후	34	84(80-88)*	27	77(72-82)*	-	
		군내 p-value	0.01		0.37			

SD: Standard deviation, \*: Mean(95% CI)

**2) 혈관 수축제 용량(inotropic score)**

혈관 수축제 용량은 도파임, 도부타민, 아드레날린(adrenalin), 노르에피네프린(noradrenalin), 페닐에프린(phenylephrine) 용량의 합을 혈관 수축제 점수(inotropic score)로 제시하였다.

혈관 수축제 용량을 보고한 문헌은 총 2편(Sriswat et al., 2018; Cruz et al., 2009)이었다.

Srisawat 등(2018)의 연구에서는 혈관 수축제 용량을 PMX-DHP군과 통상적 치료군의 전·후 비교와 군간 비교하여 평가한 결과, PMX-DHP군과 통상적 치료군 내 전·후 차이가 없었고, 72시간 후 PMX-DHP군과 통상적 치료군 간에 대한 차이가 없었다.

Cruz 등(2009)의 연구에서 PMX-DHP군과 통상적 치료군 전·후 비교를 시행하였는데 PMX-DHP군에서 중재전 혈관수축제 용량은 29.9에서 중재 후 6.8로 통계적으로 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$ ). 통상적 치료군은 중재 전 28.6, 중재 후 22.4로 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p = 0.14$ ).

표 3-12. 혈관 수축제 용량

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	측정 시점	PMX-DHP군		통상적 치료군		군간 <i>p-value</i>	
			N	결과 (median(Q1, Q3))	N	결과 (median(Q1, Q3))		
Srisawat (2018)	태국	전체 대상자, EAA)0.6						
		전	29	36(6.6, 70)	30	30(2, 83)	-	
		72시간 후	26	11(1, 49.2)	20	14(0, 36)	0.57	
		군내 <i>p-value</i>	0.13		0.94			
Cruz (2009)	이탈리아	전	34	29.9(20.4-30.4)*	30	28.6(16.6-40.7)*	-	
		72시간후	34	6.8(2.9-10.7)*	27	22.4(9.3-35.5)*	-	
		군내 <i>p-value</i>	<0.01		0.14			

EAA: Endotoxin activity assay, Q1: 25th percentile, Q3: 75th percentile \*: Mean(95% CI)

### 3) 동맥산소부분압/흡기산소분획비(PO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> ratio)

동맥산소부분압/흡기산소분획비를 보고한 문헌은 총 2편(Dellinger et al., 2018; Cruz et al., 2009)이었다.

Dellinger 등(2018)의 연구에서 전체 대상자와 MODS>9인 대상자의 중재 전 동맥산소부분압/흡기산소분획비와 동맥산소부분압/흡기산소분획비 전·후 변화량을 보고하였다. 전체 대상자의 동맥산소부분압/흡기산소분획비의 변화량은 PMX-DHP군이 평균 47±104, 통상적 치료군이 평균 24±129로 PMX-DHP군의 변화량이 높게 나타났지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다고 보고하였다(p=0.22). MODS>9인 대상자에서도 전체 대상자와 마찬가지로 PMX-DHP군이 통상적 치료군 보다 변화량이 높게 나타났지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다고 보고하였다(p=0.54).

Cruz 등(2009)의 연구에서는 PMX-DHP군과 통상적 치료군의 전·후를 각각 비교하였는데, PMX-DHP군에서 중재 전 235, 중재 후 72시간에 264으로 중재 후가 중재 전보다 통계적으로 유의하게 향상되었다고 보고하였다(p=0.49). 그러나 통상적 치료군은 중재 전 217, 중재 후 72시간에 228으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.79).

표 3-13. 동맥산소부분압/흡기산소분획비(PO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> ratio)

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	측정 시점/ 결과값	PMX-DHP군		통상적 치료군		군간 p-value	
			N	결과 (mean±SD)	N	결과 (mean±SD)		
Dellinger (2018)	미국	전체대상자						
		전	224	71.8±9.9 <sup>a</sup>	226	73.3±10.5	-	
		전·후 변화량	224	47±104	226	24±129	0.22	
		군내 p-value	-		-			
		>9 MODS						
		전	147	71.0±9.7	148	72.9±10.6	-	
		전·후 변화량	147	40±104	148	24±129	0.54	
		군내 p-value	-		-			
Cruz (2009)	이탈리아	전	34	235(206-265)*	30	217(188-247)*	-	
		후	34	264(236-292)*	27	228(199-258)*	-	
		군내 p-value	0.049		0.79			

SD: Standard deviation, \*: Mean(95% CI)

**마. 내독소(endotoxin activity assay, EAA) 수준**

내독소 수준을 보고한 문헌은 총 2편(Dellinger et al., 2018; Srisawat et al., 2018)이었다. Dellinger 등(2018)의 연구에서 내독소 수준을 프로토콜을 잘 수행한 대상자(per protocol)에 한하여 보고하였는데, 전체 대상자와 MODS>9인 대상자 모두에서 PMX-DHP군과 통상적 치료군의 차이가 없었다고 보고하였다. 그리고 Srisawat 등(2018)의 연구에서는 내독소 수준을 PMX-DHP군과 통상적 치료군으로 나누어 전·후 비교와 군간 비교하여 평가한 결과, PMX-DHP군과 통상적 치료군 내 전·후 차이가 없었고, 3일후 PMX-DHP군과 통상적 치료군의 간의 대한 차이도 없었다.

표 3-14. 내독소(endotoxin activity assay, EAA) 수준

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	측정 시점/ 결과값	PMX-DHP군		통상적 치료군		군간 <i>p-value</i>	
			N	결과 (mean±SD)	N	결과 (mean±SD)		
Dellinger (2018)	미국	<b>전체 대상자, Per-protocol</b>						
		전	173	0.79±0.13	202	0.77±0.17	-	
		72시간 후	158	0.66±0.21	226	0.65±0.22	0.81*	
		군내 <i>p-value</i>	-		-			
		<b>MODS&gt;9, Per-protocol</b>						
		전	115	0.79±0.12	148	0.77±0.12	-	
		72시간 후	147	0.67±0.19	148	0.65±0.20	0.93*	
		군내 <i>p-value</i>	-		-			
Srisawat (2018)	태국	전	29	0.8(0.7, 1.0) <sup>†</sup>	30	0.7(0.7, 0.9) <sup>†</sup>	-	
		72시간 후	26	0.7(0.6, 0.9) <sup>†</sup>	20	0.6(0.5, 0.9) <sup>†</sup>	0.84	
		군내 <i>p-value</i>	0.11		0.14			

SD: Standard deviation, \*: 전·후 변화량에 따른 군간 유의수준, †: median(25th percentile, 75th percentile)

## 2.3. GRADE 근거 평가

본 연구에서는 GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 결과지표는 중요도에 따라 ‘핵심적(Critical)’ 결과지표와 ‘중요하지만 핵심적이지 않은 (Important but not critical)’ 결과지표, ‘덜 중요한(limited importance)’ 결과지표로 분류하였다. ‘핵심적 결과지표’는 전체 28일 사망률이었고, ‘중요하지만 핵심적이지 않은’ 결과지표는 전체 90일 시점 사망률, 평균 동맥압(72시간 후), 혈관 수축제 용량, 내독소 수준, 중대한 이상반응 혹은 심각한 이상반응이었다. ‘덜 중요한’ 결과지표는 동맥산소 부분압/흡기산소분획비로 GRADE 평가에는 핵심적 결과지표와 중요하지만 핵심적이지 않은 결과지표로 평가하였다. 각각의 항목은 소위원회를 거쳐 확정하였다.

평가 결과 중대한 이상반응 혹은 심각한 이상반응, 전체 28일 시점 사망률, 전체 90일 시점 사망률, 평균 동맥압(72시간 후), 혈관수축제 용량, 내독소 수준, 동맥산소부분압/흡기산소분획비의 근거수준은 ‘Moderate’로 평가되었다. 비뿔림 위험에서 민간 연구 비지원에 관한 비뿔림이 4편 모두 높았고, 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림에 비뿔림 위험이 높아 모든 평가지표에서 1등급을 낮추었다. 근거수준 평가 및 근거요약표는 표 3-15와 같다.



표 3-15. GRADE 근거 평가

문헌 수	연구 유형	비탈림 위험	질평가		합자수		효과 (95% CI)	근거 수준	중요도		
			비 일관성	직접성	비 정밀성	출판 비탈림				PMX-DHP군	통상적 치료군
전체 28일 시점 사망률											
4	RCT	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	145/405	131/399	RR 1.07 (0.81, 1.41)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>중대한 이상반응 혹은 심각한 이상반응</b>											
2	RCT	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	144/331	129/333	- 문헌(2)에서 PMX-DHP군과 통상적치료군의 발생 비율이 각각 65.1%, 57.3%과 5%, 2.7%로 보고됨	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>전체 90일 시점 사망률</b>											
2	RCT	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	135/342	118/339	RR 1.15 (0.89, 1.49)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>평균 동맥압(72시간 후)</b>											
2	RCT	serious <sup>a,b</sup>	not serious	not serious	not serious	none	258	253	- 두 군간 전·후 변화량의 차이를 보고함 - 중재 전·후 비교시 중재 전보다 중재 후 유의한 증가를 보고함	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>혈관수축제 용량</b>											
2	RCT	serious <sup>a,b</sup>	not serious	not serious	not serious	none	60	47	- 중재 전·후 비교 시 중재 전보다 중재 후 유의한 감소를 보고함	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>내독소 수준</b>											
2	RCT	serious <sup>a,b</sup>	not serious	not serious	not serious	none	184	215	- 두 군간 비교와 중재 전·후 비교 시 유의한 차이를 보고하지 않음	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

<sup>a</sup>: 출판 비탈림 중 Sponsorship에 관한 비탈림 위험이 4건 모두 높았음.  
<sup>b</sup>: 각 평가 영역별 총합 고려시, 연구자에 대한 눈가림에 비탈림 위험이 높아 연구 결과에 제한적 영향을 미치는 것으로 판단됨.



# IV

## 요약 및 결론

### 1. 평가결과 요약

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법(PMX-DHP)은 그람 음성균에 의한 패혈증 또는 패혈증 쇼크환자를 대상으로 그람 음성균 패혈증 쇼크를 유발하는 내독소를 혈액에서 제거하기 위한 체외 직접 혈액관류요법이다. 본 연구는 2009년 연구단계의 기술에 이어 2010년 신의료기술로 평가받았고, 2019년 현재 선별급여로 적용되었다. 동 기술은 신의료기술평가 완료 항목에 대한 의료기술재평가 사업의 일환으로 근거 업데이트를 수행하였다. 평가에 활용된 문헌은 총 4편이며, 사전에 논의된 프로토콜에 따라 국내/외 데이터베이스를 검색한 결과 기 평가 시 활용된 문헌 1편(Cruz et al., 2009)을 포함한 총 4편의 문헌(Dellinger et al., 2018, Sarisawat et al., 2018, Payen et al., 2015, Cruz et al., 2009)이 재평가를 수행하면서 검색되었다. 안전성 및 유효성의 결과를 정리하면 다음과 같다.

#### 1.1. 안전성 결과

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 안전성은 시술관련 합병증 또는 부작용으로 중대한 이상반응(Serious adverse event) 혹은 심각한 이상반응(Severe adverse event)을 지표로 평가하였다.

동 기술의 안전성은 총 2편의 문헌으로 평가하였으며, 1편(Dellinger et al., 2018)의 연구에서는 중대한 이상반응으로 보고하였고, 다른 1편(Payen et al., 2015)의 연구에서는 심각한 이상반응으로 보고하였다.

Dellinger 등(2018)의 연구에서는 전체 중대한 이상반응의 발생 수와 5건 이상 보고된 중대한 이상반응의 세부 항목을 보고하였는데, 전체 중대한 이상반응은 PMX-DHP군

과 통상적 치료군 각각 138건(65.1%), 126건(57.3%)으로 보고되었고, 5건 이상 보고된 중대한 이상반응은 발생 빈도 순으로 패혈증 악화, 패혈증 쇼크 악화, 다발성 장기부전 악화, 심정지/심호흡 정지, 호흡 부전, 혈소판 감소증, 급성 신장 손상, 정맥색전증 및 정맥가스색전증이 발생하였다고 보고하였다. 이 중 폴리믹신 B 고정화 섬유 혈액관류요법과 직접적 관련이 있는 중대한 이상반응으로는 정맥색전증 및 정맥가스색전증을 보고하였다.

Payen 등(2015)의 연구에서는 심각한 이상반응을 보고하였는데, PMX-DHP군과 통상적 치료군 각각 6명(65.1%), 3명(57.3%)으로 보고하였고, 문헌에서는 심각한 이상반응과는 별개로 출혈에서의 심각한 이상반응을 보고하였다.

## 1.2. 유효성 결과

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 유효성은 사망률(28일, 90일, 그 외 시점의 사망률), 임상증상(평균 동맥압, 혈관 수축제 용량, 동맥산소부분압/흡기산소분획비), 내독소 수준의 지표에 대해 평가하였다.

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 유효성을 평가하기 위한 사망률 증 전체 28일 시점의 사망률은 선택된 모든 문헌에서 평가하였다. 4편의 메타분석 결과, PMX-DHP군과 통상적 치료군 간에 유의한 차이가 없었다(RR 1.07, 95% CI 0.81 ~ 1.41,  $p=0.63$ ,  $I^2=41\%$ ).

전체 90일 시점의 사망률은 총 2편의 문헌을 통해 평가하였다. 2편의 메타분석 결과, PMX-DHP군과 통상적 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.15, 95% CI 0.89 ~ 1.49,  $p=0.28$ ,  $I^2=30\%$ ).

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 유효성을 평가하기 위한 임상증상은 평균 동맥압, 혈관 수축제 용량, 동맥산소부분압/흡기산소분획비의 지표로 평가하였다.

평균동맥압이 보고된 2편의 연구 중 1편에서 군 간 비교를 통해 PMX-DHP군이 통상적 치료군 보다 평균동맥압이 증가하였음을 보고하였고, 다른 1편에서는 중재 전·후 비교를 통해 PMX-DHP군이 중재 전 보다 중재 후에 평균동맥압이 상승되었음을 보고하였다.

혈관수축제용량은 총 2편을 통해 평가하였다. 1편의 연구에서 PMX-DHP군과 통상적 치료군의 군 간 비교와 중재 전·후 비교를 평가했는데 두 비교 모두 유의미한 감소를 확인할 수 없었다. 다른 1편에서는 군 간 비교는 보고되지 않았고, PMX-DHP군에서 중재 전 보다 중재 후에 유의미하게 감소하였다고 보고하였다.

동맥산소부분압/흡기산소분획비는 평가된 2편의 연구 중 1편에서 PMX-DHP군이 중

재 전보다 중재 후에 유의하게 증가하였다고 보고하였고, 다른 한편에서는 전·후 변화량에서 PMX-DHP군과 통상적 치료군 간에 차이가 나타나지 않았음을 보고하였다.

내독소 수준을 평가한 2편의 문헌에서는 PMX-DHP군과 통상적 치료군의 군 간 비교와 중재 전·후 비교 시 통계적 유의성은 없었다고 보고하였다.

## 2. 결론

본 평가에서는 그람음성균에 의한 패혈증 또는 패혈증 쇼크 환자를 대상으로 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 안전성 및 유효성 결과를 제시하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 동 기술의 안전성은 2편에서 보고된 중대한 이상반응으로 평가하였다. 중대한 이상반응은 PMX-DHP군과 통상적 치료군 모두에서 발생하였으나 본 기기와 직접적인 관련이 있는 중대한 이상반응은 정맥색전증 및 정맥가스색전증 2건이 보고되었다. 동 기술의 유효성은 4편의 연구를 통해 평가한 결과, PMX-DHP군에서 평균 동맥압의 향상을 보고하였지만 각 문헌의 보고 형식이 달라 양적 합성은 불가능하였고, 28일 시점 사망률, 90일 시점 사망률 및 내독소 수준은 감소시키지 못하였다. 또한 혈관 수축제 용량과 동맥산소부분압/흡기산소분획비는 2편의 연구 중 1편에서 효과를 보고하였지만, 각각 군 간 비교와 군 내 비교로 보고함으로써 보고 형식이 달라 기술된 그대로 제시하였다. 본 연구는 무작위배정 임상시험연구를 활용하여 평가하였는데, 본 평가에 포함된 전체 대상자수 804명의 표본크기(Sample Size)는 임상적 효과를 발견하기에 작은 표본크기 일 수 있으나, 패혈증의 임상적 특성상 대규모 단위의 무작위 대조군 비교연구를 진행하기가 어렵다는 점을 감안하면 이 결과는 중요한 의미를 지닌다. 또한 본 기기를 평가한 선행 체계적 문헌고찰 문헌에서도 패혈증 혹은 패혈증 쇼크 환자에게 적용한 PMX-DHP는 사망률 감소에 영향을 미치지 못하였다고 평가하였고, 2018년 일본 집중치료학회에서 출판된 임상가이드라인에서도 본 기술을 패혈증 환자에서 표준치료로 제안하지 않는다(suggest against)라고 제시하였다.

이전 신의료기술평가위원회(2010)에서 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법은 그람음성균에 의한 패혈증 또는 패혈증 쇼크 환자에 통상적 치료에 추가하여 시행되는 보조 치료로 안전하고 유효한 치료로 평가하였다.

본 평가결과, 안전성 측면에서는 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법은 직접적인 관련성이 있는 심각한 합병증이 거의 보고되지 않아 안전성에 문제가 없는 기술

로 평가하였다. 유효성 측면에서는 PMX-DHP군의 평균 동맥압 향상을 보고 하였으나, 가장 중요한 변수인 모든 시점 및 하위군 분석에서 보고된 사망률에 차이가 없었으므로 해당기술은 유효성이 없는 것으로 판단하였다.

따라서 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법기술의 안전성은 직접적인 관련성이 있는 합병증이 거의 보고되지 않아 안전성에 문제가 없는 기술이며, 유효성 측면에서는 가장 중요한 변수인 모든 시점 및 하위군 분석에서 보고된 사망률에 차이가 없었으므로 유효하지 않은 기술로 판단하였다. 이에 그람음성균에 의한 패혈증 또는 패혈증 쇼크환자에 적용한 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법은 보조치료로 적합하지 않는 기술로 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 “폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법기술”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019. 09. 20.).



## 참고문헌

- 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
- 김운성, 이현정. 패혈증의 치료. *Journal of the Korean Medical Association*, 2013;56(9): 819-826.
- 김재열. 패혈증. *대한결핵 및 호흡기학회지* 2007;63:13-16.
- 김재열. 패혈증과 패혈증 쇼크의 제 3 차 국제적 합의에 따른 정의 (패혈증-3). 근거와 가치, 2016;2:111-118.
- 이영주. 중환자 관리 - 중증 패혈증 환자 생존을 위한 치료 지침-. *대한외과학회지* 2006;71: 1-11.
- 장지영, 심홍진, 이재길. 패혈증의 정의와 병태생리. *Journal of Acute Care Surgery*, 2013;3(1):1-5.
- Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Critical Care Medicine* 2001; 29:109-116.
- Arnalich F, Hernanz A, Jiménez M, López J, Tato E, Vázquez JJ, Montiel C. Relationship between circulating levels of calcitonin gene-related peptide, nitric oxide metabolites and hemodynamic changes in human septic shock. *Regulatory Peptides* 1996;65:115-121.
- Chang, T., Tu, Y. K., Lee, C. T., Chao, A., Huang, C. H., Wang, M. J., & Yeh, Y. C. Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis. *Critical care medicine*. 2017;45(8):e858.
- Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, Malcangi V, Petrini F, Volta G, Bobbio Pallavicini FM, Rottoli F, Giunta F, Ronco C. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2009; 301:2445-2452.
- Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, Lentini P, Nalesso F, Ueno T, Ranieri VM, Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Critical Care* 2007; 11:R47.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, BrunBuisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of CriticalCare

- Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving sepsis campaign management guidelines committee surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine* 2008;36:296-327.
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016;193(3):259-272.
- Fujii T., Ganeko R., Kataoka Y., Furukawa T. A., Featherstone R., Doi K., Vincent JL., Pasero D., Robert R., Ronco D., Bagshaw SM. Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive care medicine*. 2018;44(2):167-178.
- Gaieski DF., Edwards JM., Kallan MJ., Carr, B. G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Critical care medicine* 2013; 41(5):1167-1174.
- Kohro S, Imaizumi H, Yamakage M, Masuda Y, Namiki A, Asai Y, Maruyama I. Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis. *Journal of Anesthesia* 2006;20:11-16.
- Kojika M, Sato N, Yaegashi Y, Suzuki Y, Suzuki K, Nakae H, Endo S. Endotoxin adsorption therapy for septic shock using polymyxin B-immobilized fibers (PMX): evaluation by high-sensitivity endotoxin assay and measurement of the cytokine production capacity. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2006;10: 12-18.
- Kuriyama A., Katsura M., Urushidani S., Takada T. Impact of polymyxin B hemoperfusion in the treatment of patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of translational medicine*, 2018;6(11).
- Mitaka C., & Tomita, M. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion therapy for septic shock. *Shock* 2011;36(4):332-338.
- Nishida O., Ogura H., Egi M., Fujishima S., Hayashi Y., Iba T. et al., The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2016 (J-SSCG 2016). *Journal of intensive care* 2018;6(1):7.
- Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003;31(9):2332-8.



- Payen DM, Guilhot J, Launey Y, ABDOMIX Group et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 2015;41:975-984.
- Ronco C. The place of early haemoperfusion with polymyxin B fibre column in the treatment of sepsis. *Critical Care* 2005;9:631-633.
- Ruberto F, Pugliese F, D'Alio A, Martelli S, Bruno K, Marcellino V, Perrella S, Cappannoli A, Mazzarino V, Tosi A, Novelli G, Rossi M, Ginanni Corradini S, Ferretti G, Berloco PB, Pietropaoli P. Clinical effects of use polymyxin B fixed on fibers in liver transplant patients with severe sepsis or septic shock. *Transplantation Proceedings* 2007;39:1953-1955.
- Sakamoto Y, Mashiko K, Obata T, Matsumoto H, Hara Y, Kutsukata N, Yamamoto Y. Effectiveness of continuous hemodiafiltration using a polymethylmethacrylate membrane hemofilter after polymyxin B-immobilized fiber column therapy of septic shock. *American Society for Artificial Internal Organs* 2008;54:129-132.
- Sato T, Shoji H, Koga N. Endotoxin adsorption by polymyxin B immobilized fiber column in patients with systemic inflammatory response syndrome: the Japanese experience. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2003;7:252-258.
- Shimizu T, Endo Y, Tsuchihashi H, Akabori H, Yamamoto H, Tani T. Endotoxin apheresis for sepsis. *Transfusion and Apheresis Science* 2006;35(3):271-282.
- Shoji H, Tani T, Hanasawa K, Kodama M. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. *Therapeutic Apheresis* 1998;2:3-12.
- Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2003;7: 108-14.
- Terayama, T., Yamakawa, K., Umemura, Y., Aihara, M., & Fujimi, S. Polymyxin B hemoperfusion for sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Surgical infections* 2017;18(3):225-233.
- Tsuji, B. T., Pogue, J. M., Zavascki, A. P., Paul, M., Daikos, G. L., Forrest, A., ... & Kaye, D. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2019;39(1):10-39.
- Ueno T, Sugino M, Nemoto H, Shoji H, Kakita A, Watanabe M. Effect over time of endotoxin adsorption therapy in sepsis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2005;9:128-136.
- Vincent JL, Claudi CM, Bruhn A. *Novel Therapies in critically ill septic patients*. 2nd edition. Springer New York 2006:25-32.
- Vincent JL, Laterre PF, Cohen J et al A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 2005;23:400-405.

- Walkey, A. J., Greiner, M. A., Heckbert, S. R., Jensen, P. N., Piccini, J. P., Sinner, M. F., ... & Benjamin, E. J. Atrial fibrillation among Medicare beneficiaries hospitalized with sepsis: incidence and risk factors. *American heart journal* 2013;165(6):949-955.
- Wang Y, Liu Y, Sarker KP, Nakashima M, Serizawa T, Kishida A, Akashi M, Nakata M, Kitajima I, Maruyama I. Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. *FEBS letters* 2000;470(2):151-155.
- Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013;41(9):2209-2220.

# VI

## 부록

### 1. 소위원회

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 소위원회는 기존 신의료기술평가 당시 참여했던 소위원회 위원 2인(신장내과, 응급의학과)과 신의료기술평가 전문평가위원회 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 3인(호흡기내과, 신장내과, 감염내과 각 1인), 그리고 학회의 추천을 받아 선정된 전문의 1인(감염내과)로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

#### 1.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2019년 4월 30일 (화)
- 회의내용: 연구계획 및 방법 논의

#### 1.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2019년 6월 10일 (월)
- 회의내용: 최종 선택문헌 확정, 자료 추출 서식 확정 및 분석 세부 계획

#### 1.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2019년 7월 25일 (목)
- 회의내용: 질평가 결과와 자료합성 및 평가 결과 보고, 최종 보고서 검토 및 결론논의

## 2. 문헌 검색 전략

### 2.1. 국외 데이터베이스

#### 2.1.1. Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to April 15, 2019

(검색일: 2019. 05. 02.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)	
대상자	1	exp sepsis/	115944	
	2	exp Gram-Negative Bacterial Infection/	352975	
대상자 종합	3	1 or 2	451182	
중재	4	exp Hemoperfusion/	3350	
	5	endotoxin apheresis.mp.	2	
	6	exp Blood Component Removal/	18806	
	7	apheresis.mp.	6657	
	8	exp Hemadsorption/	959	
	9	exp Hemodiafiltration/	2211	
	10	exp Renal Dialysis/	109054	
	11	exp Extracorporeal Circulation/	66499	
	12	or/4-11	190215	
	13	exp Polymyxins/	8880	
	14	(Polymyxin B adj2 (column or fiber\$1)).mp.	269	
	15	or/13-14	8943	
	16	12 AND 15	392	
	17	toraymyxin.mp.	30	
	18	PMX-DHP.mp.	105	
	19	or/17-18	132	
	중재 종합	20	16 OR 19	422
	대상자 & 중재	21	3 AND 20	278
	연도제한	22	limit 50 to yr="2009 - current"	155

## 2.1.2. Ovid-Embase

검색기간: 2009년~현재

(검색일: 2019. 05. 02.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	sepsis/exp OR sepsis.mp.	274420
	2	septic shock/exp OR septic shock.mp.	52882
	3	gram negative sepsis/exp OR gram negative sepsis.mp.	4042
	4	endotoxemia/exp OR endotoxemia.mp.	12998
대상자 종합	5	OR/1-4	285067
중재검사	6	hemoperfusion/exp OR hemoperfusion.mp.	5067
	7	hemadsorption/exp OR hemadsorption.mp.	1018
	8	hemodiafiltration/exp OR hemodiafiltration.mp.	5411
	9	hemodialysis/exp OR hemodialysis.mp.	137776
	10	extracorporeal circulation/exp OR extracorporeal circulation.mp.	65881
	11	OR/6-10	209215
	12	polymyxin/exp OR polymyxin.mp.	17216
	13	11 AND 12	836
	14	toraymyxin.mp.	136
	15	pmx*1 dhp.mp.	212
중재 종합 대상자 & 중재 연도제한	16	OR/14-15	320
	17	13 OR 16	884
	18	5 AND 17	650
	19	limit 18 to yr="2009 -Current"	478
EMBASE			478

### 2.1.3. CENTRAL

검색기간: 2009년~현재

(검색일: 2019. 05. 02.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	MeSH descriptor: [sepsis] explode all trees	4028
	2	MeSH descriptor: [Gram-Negative Bacterial Infection] explode all trees	6508
대상자 종합	3	1 or 2	10342
중재	4	MeSH descriptor: [Hemoperfusion] explode all trees	77
	5	endotoxin apheresis*:ti,ab,kw	1
	6	MeSH descriptor: [Blood Component Removal] explode all trees	740
	7	apheresis*:ti,ab,kw	1076
	8	MeSH descriptor: [Hemadsorption] explode all trees	6
	9	MeSH descriptor: [Hemodiafiltration] explode all trees	225
	10	MeSH descriptor: [Renal Dialysis] explode all trees	4939
	11	MeSH descriptor: [Extracorporeal Circulation] explode all trees	3889
	12	or/4-11	9913
	13	MeSH descriptor: [Polymyxins] explode all trees	381
	14	Polymyxin B near2 column or fiber*:ti,ab,kw	12581
	15	or/13-14	22488
	16	12 AND 15	9913
	17	toraymyxin*:ti,ab,kw	11
18	PMX-DHP*:ti,ab,kw	9	
19	or/17-18	17	
중재종합	20	16 OR 19	203
대상자 & 중재	21	3 AND 20	29
연도제한	22	limit 50 to yr="2009 - current"	13

## 2.2. 국내데이터 베이스(연도제한: 2009~2019)

(검색일: 2019. 05. 02.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	Polymyxin B	17	advanced search
	소계		17	
한국학술논문데이터베이스(KMbase)	1	폴리믹신 B	2	검색필드의 전체를 이용
	2	Polymyxin B	72	
	소계		74	
한국학술정보(KISS)	1	폴리믹신 B	0	상세검색이용
	2	Polymyxin B	48	
	소계		48	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	폴리믹신 B	0	상세검색 이용 국내학술지
	2	Polymyxin B	93	
	소계		93	
한국과학기술정보연구원(NDL)	1	폴리믹신 B	0	국내검색
	2	Polymyxin B	44	국내검색
	소계		44	

### 3. 최종 선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Dellinger, R.	Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial.	Jama 2018; 320(14):1455-63.
2	Srisawat	The effect of polymyxin B hemoperfusion on modulation of human leukocyte antigen DR in severe sepsis patients.	Critical Care 2018;22(1):279.
3	Payen	Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial	Intensive care medicine, 2015; 41(6):975-984.
4	Cruz	Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial.	Jama 2009; 301(23):2445-52.



## 4. 배제문헌 목록

### 문헌배제사유

1. 사전에 정의한 대상자에 대한 연구가 아닌 문헌
2. 중재 수술로 PMX-DHP를 이용하지 않은 경우
3. 적절한 의료결과를 보고하지 않은 경우
4. 사전에 정의한 연구디자인이 아닌 연구 (비무작위배정비교연구, 증례보고)
5. 회색문헌 (초록만 발표된 연구, 학위논문, 프로토콜 등)
6. 원저가 아닌 문헌 (종설, letter, comment 등)
7. 인간대상 연구가 아닌 문헌 (cadaver 등)
8. 동일 대상자의 사후분석 문헌

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
1	Amaral	Polymyxin B Hemoperfusion and Mortality in Abdominal Septic Shock. [3]	JAMA. 2009;302:1968-1969	6
2	Anonymous	Erratum: Impact of Prothrombin Time-International Normalized Ratio on Outcome of Patients with Septic Shock Receiving Polymyxin B Cartridge Hemoperfusion. (Surgery (United States) (2014) 156 (168-75))	Surgery (United States). 2015;157:408	3
3	Antonelli	Polymyxin B Hemoperfusion in Septic Shock: Just Look at the Evidence!	Intensive Care Medicine. 2015;41:1731-1732	6
4	Antonelli	Polymyxin B Hemoperfusion in Sepsis: Growing Body of Evidence and Occasional Conflicting Results.	Blood Purification. 2015;39(1-3):001-II.	6
5	Cavaillon	Polymyxin B for Endotoxin Removal in Sepsis.	The Lancet Infectious Diseases. 2011;11(6):426-427.	6

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
6	Cerezo-Arias	[Hemoperfusion with Polymyxin B in Septic Shock Secondary to Klebsiella Pneumoniae Induced Liver Abscesses]	Medicina Intensiva. 2012;36(4):309-310.	6
7	Coudroy	Modulation of Inflammatory Response Related to Severe Peritonitis by Polymyxin-B Haemoperfusion.	Intensive Care Medicine Experimental 2015;3 (Supplement 1) (no pagination).	5
8	Coudroy	Modulation by Polymyxin-B Hemoperfusion of Inflammatory Response Related to Severe Peritonitis	Shock 2017;47:93-99.	8
9	Crusio	Epidemiology and Outcome of Infections with Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria Treated with Polymyxin B-Based Combination Therapy	Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2014;46:1-8.	3
10	Cruz	Polymyxin B Hemoperfusion: Matching the Cure to the Disease	Critical Care Medicine 2014;42:1309-10.	6
11	Duque	Preliminary Results of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock	Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion 2017, 64(9):537-539.	6
12	Ebihara	Angiopietin Balance in Septic Shock Patients Treated by Direct Hemoperfusion with Polymyxin B-Immobilized Fiber	Therapeutic apheresis and dialysis. 2009;13:520-527.	3
13	Edamoto	Direct Hemoperfusion with Polymyxin B-Immobilized Fiber Column (Pmx-Dhp) Can Improve the Prognosis and Medical Expense	Inflammation Research. 2010;1:S35	5
14	Hashiguchi	Is Postoperative Polymyxin B Hemoperfusion for Abdominal Septic Shock Really Ineffective?	Critical Care Medicine. 2014;42:e596-e597.	6
15	Honore	Efficacy of Polymyxin B Hemoperfusion in and Beyond Septic Shock: Is an "Endotoxin Severity Score" Needed?	Critical Care. 2018; 22 (1):(no pagination).	6

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
16	Honore	Eliminating Endotoxin by Polymyxin B Hemoperfusion and/or Continuous Renal Replacement Therapy: Should the Focus Be on Timing, Dosing, and Type of Renal Eparation?	Annals of Intensive Care. 2019;9(1):(no pagination).	6
17	Hoshino	The Polymyxin B Immobilized Fiber Column Direct Hemoperfusion Has an Effect for Septic Shock but Has No Effect on Sepsis: A Cohort Study and Propensity-Matched Analysis	Critical Care. Conference: 38th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine ISICEM 2018;22.	5
18	Ilia	Polymyxin B Hemoperfusion in Septic Shock: Nothing Overmuch (Meden Agan)!	Journal of Thoracic Disease 2017;9: 2716-2719.	6
19	Ishizuka	Impact of Prothrombin Time-International Normalized Ratio on Outcome of Patients with Septic Shock Receiving Polymyxin B Cartridge Hemoperfusion.	Surgery (United States). 2014;156:168-175.	3
20	Ishizuka	Exacerbation of Prothrombin Time-International Normalized Ratio before Second Polymyxin B Cartridge Hemoperfusion Predicts Poor Outcome of Patients with Severe Sepsis and/or Septic Shock	Journal of Surgical Research 2016;200:308-314.	3
21	Iwagami	Erratum: Potential Survival Benefit of Polymyxin B Hemoperfusion in Septic Shock Patients on Continuous Renal Replacement Therapy: A Propensity-Matched Analysis (Blood Purification.	Blood Purification 2016;41:1.	4
22	Iwagami	Postoperative Polymyxin B Hemoperfusion and Mortality in Patients with Abdominal Septic Shock: A Propensity-Matched Analysis	Critical Care Medicine 2014;42:1187-1193.	4
23	Iwagami	Potential Survival Benefit of Polymyxin B Hemoperfusion in Septic Shock Patients on Continuous Renal Replacement Therapy: A Propensity-Matched Analysis	Blood Purification 2016;42:9-17.	4

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
24	Javeri	Study of the Role of Polymyxin B Direct Hemoperfusion as an Adjuvant Therapy in Severe Sepsis of Varied Etiology	Intensive Care Medicine 2011;1:S41.	5
25	Kaneda	Successful Treatment of Enterohemorrhagic Escherichia Coli-Induced Acute Encephalopathy and Hemolytic-Uremic Syndrome with Polymyxin-B Direct Hemoperfusion	Therapeutic Apheresis & Dialysis. 2017;21(4): 419-421.	5
26	Kawazoe	Effect of Pmx-Dhp Longer Than 2 Hours on Mortality in Patients with Septic Shock: A Sub-Analysis of Multicenter Randomized Controlled Trial	Intensive Care Medicine Experimental. 2017;5.	5
27	Kida	Polymyxin B Hemoperfusion and Mortality in Abdominal Septic Shock [4]	JAMA 2009;302:1969.	6
28	Klein	Polymyxin B Hemoperfusion in Endotoxemic Septic Shock Patients without Extreme Endotoxemia: A Post Hoc Analysis of the Euphrates Trial	Intensive Care Medicine 2018;44:2205-2212.	8
29	Koga	Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Hemoperfusion Therapy for Septic Shock	Shock 2013;40:233.	6
30	Kumagai	Apheresis of Activated Leukocytes with an Immobilized Polymyxin B Filter in Patients with Septic Shock	Shock 2010;34:461-466.	3
31	Lee	Effects of Polymyxin B Hemoperfusion on Hemodynamics and Prognosis in Septic Shock Patients	Journal of Critical Care 2018;43:202-206.	4
32	Lee	Corrigendum to "Effects of Polymyxin B Hemoperfusion on Hemodynamics and Prognosis in Septic Shock Patients	Journal of Critical Care 2018; 43:202-206	4
33	Maekawa	Extended Sessions of Polymyxin-B Immobilized Fiber Column Hemoperfusion Ameliorate Renal Outcome and Mortality in Septic Shock with Acute Kidney Injury	Blood Purification 2018;46:81-89.	3
34	Maynar	Direct Hemoperfusion with Polymyxin B-Immobilized Cartridge in Severe Sepsis Due to Intestinal Perforation: Hemodynamic Findings and Clinical Considerations in Anticoagulation Therapy	Revista Espanola de Quimioterapia 2013;26:151-158.	3

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
35	Mitaka	A Longer Duration of Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Hemoperfusion Improves Pulmonary Oxygenation in Patients with Septic Shock	Shock 2009;32:478-483.	3
36	Nakamura	Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein in Septic Shock: Effect of Polymyxin B-Immobilized Fiber Hemoperfusion	Shock 2009;31:454-459.	3
37	Nakamura	Suppression of High-Mobility Group Box-1 and Receptor for Advanced Glycation End-Product Axis by Polymyxin B-Immobilized Fiber Hemoperfusion in Septic Shock Patients.	Journal of Critical Care 2011;26:454-459.	4
38	Nakamura	The Efficacy of the Polimyxin B Immobilized Fiber Column Direct Hemoperfusion for Septic Shock	Critical Care Medicine 2015;1:266.	5
39	Nakamura	Potential Survival Benefit of Polymyxin B Hemoperfusion in Patients with Septic Shock: A Propensity-Matched Cohort Study	Critical Care 2017;21:134.	4
40	Narumiya	The Combination of An69st-Crrt and Pmx-Dhp Reduces the Dosage of Vasopressors Needed and Fluid Infusion in Patients with Septic Aki	Intensive Care Medicine Experimental 2018;6.	5
41	Nishizaki	Evaluation of Urinary Il-6 in Neonates with Septic Shock Treated with Polymyxin B-Immobilized Fiber Column	Pediatrics International 2017;59:1032-1033.	6
42	Novelli	Endotoxin Activity Assay and Polimyxyn-B in Early Management of Endotoxemia	Transplantation 2010;1:657.	5
43	Novelli	Clinical Results of Treatment of Postsurgical Endotoxin-Mediated Sepsis with Polymyxin-B Direct Hemoperfusion	Transplantation 2010;42:1021-1024.	3
44	Novelli	Early Management of Endotoxemia Using the Endotoxin Activity Assay and Polymyxin B-Based Hemoperfusion	Contributions to nephrology 2010;167:91-101.	3
45	Novelli	Endotoxemia Activity in Post-Surgical Patients. Role of Endotoxin Activity Assay and Polymyxin-B in Early Management	International Journal of Artificial Organs 2010;33(7):428-429.	5

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
46	Novelli	Erratum: Clinical Results of Treatment of Postsurgical Endotoxin-Mediated Sepsis with Polymyxin-B Direct Hemoperfusion	Transplantation Proceedings 2011; 42(4):1021-1024.	6
47	Oishi	Prognostic Factors Analysis of Patients with Acute Exacerbation of Idiopathic Interstitial Pneumonias Treated by Polymyxin B Hemoperfusion	European Respiratory Journal. Conference: European Respiratory Society Annual Congress. 2013:42.	5
48	Ono	Removal of Increased Circulating Cd4+Cd25+Foxp3+ Regulatory T Cells in Patients with Septic Shock Using Hemoperfusion with Polymyxin B-Immobilized Fibers.	Surgery 2013;153:262-271.	3
49	Osaka	To Reduce the Mortality in Septic Shock Could Require Not Only Polimyxin B Immobilized Fiber Column Direct Hemoperfusion Therapy Also Other Treatment	Intensive Care Medicine Experimental Conference: Sepsis. 6.	5
50	Paternoster	Predictive Factors of Survival in Patients Treated with Polymyxin-B Haemoperfusion for Endotoxic Shock Following Cardiac Surgery.	Applied Cardiopulmonary Pathophysiology 2013;17(2):173.	5
51	Payen	Haemoperfusion with Polymyxin B Membrane: Recent Results for an Old Debate!	Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine 2019;38:3-4.	6
52	Saito	Effectiveness of Polymyxin B Immobilized Fiber Hemoperfusion in Patients with Septic Shock Due to Gram-Negative Bacillus Infection: The Pmxhp Study	Critical Care 2015;1):S45.	5
53	Saito	Efficacy of Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Direct Hemoperfusion for Non-Endotoxin-Associated Severe Septic Shock	Pediatrics International 2016;58:1346-1347.	6
54	Saito	Efficacy of Polymyxin B-Immobilized Fiber Hemoperfusion for Patients with Septic Shock Caused by Gram-Negative Bacillus Infection	PLoS ONE 2017;12: e0173633.	4

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
55	Sakamoto	Best Choice of Acute Blood Purification Therapy Based on the Severity Score and Blood Lactic Acid Values in Septic Shock Patients	Critical Care 2009;1:S117.	5
56	Shime	Polymyxin B Haemoperfusion in Septic Shock Patients	Intensive Care Medicine 2015; 41:2033.	6
57	Shimizu	The Clinical Significance of Serum Procalcitonin Levels Following Direct Hemoperfusion with Polymyxin B-Immobilized Fiber Column in Septic Patients with Colorectal Perforation	European Surgical Research 2009;42:109-117.	3
58	Srisawat	The Immunomodulation Effect of Polymyxin-B Hemoperfusion in Severe Sepsis/Septic Shock: A Randomized Controlled Trial	Intensive Care Medicine Experimental. Conference: 29th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine, ESICM. 2016;4.	5
59	Tacone	Polymyxin B Hemoperfusion in Sepsis: Perseverance Is the Key	Minerva Anestesiologica 2010;76:387-388.	6
60	Takahashi	Effectiveness of Polymyxin B-Direct Hemoperfusion (Pmx-Dhp) Therapy Using a Polymyxin B-Immobilized Fiber Column in Patients with Post-Esophagectomy Sepsis	Esophagus 2014;11:189-196.	4
61	Takeyama	Beneficial Effects of Early Hemoperfusion with a Polymyxin B Fibre Column on Septic Shock.	Critical Care 2009;1):S119.	5
62	Tanaka	A Retrospective Investigation of the Pmx-Dhp's Efficacy in 88 Severe Sepsis Cases.	Intensive Care Medicine Experimental 2015; 3(Supplement 1) (no pagination).	5
63	Vincent	Clinical Trial Report-Polymyxin B Hemoperfusion: Effective, or Not?	Current Infectious Disease Reports 2010;12:318-320.	6

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
64	Yamato	Efficacy of Continuous Long-Duration Pmx-Dhp for Septic Shock: Propensity Score Analyses	Critical Care Medicine 2013;1):A280.	5
65	Yaroustovsky	Endotoxin Adsorption Using Polymyxin B Immobilized Fiber Cartridges in Severe Sepsis Patients Following Cardiac Surgery	International Journal of Artificial Organs 2014;37:299-207.	4
66	Yeh	The Effect of Endotoxin Adsorber Hemoperfusion on Microcirculation in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock	Intensive Care Medicine 2015; 3 (Supplement 1) (no pagination).	5
66	Yuan	Efficacy of Postoperative Polymyxin B Hemoperfusion in Secondary Peritonitis Patients with Septic Shock: A Propensity-Matched Analysis	International Journal of Artificial Organs 2016; 39:603-610.	4



## 5. 신의료기술평가보고서(2010) 평가 결과

### 5.1. 신청기술 : 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법은 그람음성균에 의한 패혈증 또는 패혈증 쇼크 환자를 대상으로 하여 그람음성균 패혈증 쇼크를 유발하는 주요한 생물학적 물질 중의 하나인 내독소를 혈액에서 제거하기 위하여 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 체외 직접혈액관류요법이다. 동 기술은 의료법 제53조 및 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조의 규정에 따라 “폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법”이란 명칭으로 2009년 9월 30 일 신청되었다.

### 5.2. 신의료기술평가위원회 및 소위원회 운영

제11차 신의료기술평가위원회(2009.11.27)에서는 동 기술에 대한 안전성·유효성을 평가할 만한 문헌이 확인됨에 따라 체계적 문헌고찰 방법을 이용하여 감염내과, 신장내과, 응급의학과, 호흡기내과 전문의 총 4인으로 구성된 소위원회에서 평가하도록 심의하였다.

총 4인으로 구성된 소위원회는 2010년 1월 21일부터 2010년 4월 8일까지 약 3개월에 걸쳐 총 3회의 소위원회 운영을 통해 문헌적 근거에 따라 동 기술을 평가하고 검토 결과를 제출 하였으며, 2010년 제4차 신의료기술평가위원회(2010.4.23)에서 동 내용을 토대로 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 안전성·유효성 평가 결과를 최종 심의하였다.

### 5.3. 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 평가

#### 평가 목적

그람음성균에 의한 패혈증 또는 패혈증 쇼크 환자에 대하여 동 기술을 수행함으로써 혈중 내독소를 제거하여 임상 증상을 향상시키고 사망률을 낮추고자 수행되는 중재법에 대한 안전성·유효성을 평가하였다.

### 평가 방법

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 안전성 및 유효성 평가는 본 평가 목적과 동일한 체계적 문헌고찰(Cruz et al., 2007)이 존재하여 이 문헌에서 검색한 시기 이후에 출판된 문헌을 검색하여 이 중 무작위 임상시험 연구 결과를 추가하여 체계적 문헌고찰을 업데이트하였다.

그람음성균에 의한 패혈증 또는 패혈증 쇼크를 대상으로 기존의 통상적 치료군(대조군)과 이에 더해 동 기술을 수행한 실험군을 비교하였다. 이를 위해 시술 관련 합병증 및 부작용, 사망률, 평균 동맥압, 혈관수축제 사용량, 동맥산소부분압/흡기산소분획비, 내독소 수준을 주요 의료 결과로 선정하였다.

국내문헌은 KoreaMed를 중심으로 8개 데이터베이스, 국외문헌은 Ovid-MEDLINE과 EMBASE 및 다른 나라의 의료기술평가자료를 중심으로 검색하였다. 총 316개 문헌이 검색되었고 중복 검색된 문헌 123개를 제외한 총 193개 문헌을 토대로 선택 및 배제기준을 적용하여 총 1개(국외 1개) 문헌이 추가되어 최종 평가에는 기존의 체계적 문헌고찰 1편과 추가된 무작위 임상시험연구 1편, 총 2편이 포함되었다.

표 1. 폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 평가에 선택된 문헌

연구 유형	출판 년도	1저자	연구 국가	연구 대상	대상수 (명)		근거 수준
					중재군 (PMX-DH P+통상적 치료)	대조군 (통상적 치료)	
체계적 문헌 고찰	2007	Cruz	이탈리아	중증 패혈증 또는 패혈증 쇼크	978	447	1+
RCT	2009	Cruz	이탈리아	중증 패혈증 또는 패혈증 쇼크	34	30	1+
기타	-	제조사	일본	-	필터 145,541 개	-	-

표 2. 기존 체계적 문헌고찰 연구에 선택된 문헌 (Cruz et al 2007)

연구 유형	출판 년도	1저자	연구 국가	대상수(명)	
				실험군	대조군
RCT	2005	Vincent	벨기에, 영국, 독일, 네덜란드, 스페인	17	18
	2004	Nakamura	일본	70	50
	2004	Nakamura	일본	15	10
	2003	Nakamura	일본	35	25
	2003	Nakamura	일본	10	10
	2002	Nakamura	일본	9	9
	2002	Suzuki	일본	24	24
	2001	Nemoto	일본	54	44
	1999	Nakamura	일본	30	20
non-RCT	2005	Nakamura	일본	14	12
	2004	Ono	일본	10	13
	2004	Tsujimoto	일본	7	10
	2004	Nakamura	일본	206	108
	2003	Tsugawa	일본	31	51
	2002	Tsushima	일본	24	10
	2002	Tani	일본	37	33
전-후 비교	2006	Casella	이탈리아	14	-
	2006	Kojija	일본	24	-
	2005	Kushi	일본	36	-
	2005	Ueno	일본	16	-
	2004	Ikeda	일본	66	-
	2004	Nakamura	일본	12	-
	2004	Tojimbara	일본	24	-
	2002	Uriu	일본	24	-
	2001	Tani	일본	88	-
	2000	Shimada	일본	40	-
1998	Nakamura	일본	17	-	
1998	Nakamura	일본	24	-	

표 3. 부작용 사례(후생성 자료)

사례	부작용 종류	중증도	결과
1	아나필락시스양 반응	중함	회복됨
2	쇼크	중함	사망 (원인: 급성호흡부전증후군)
3	혈압 감소, 빈맥, 구토	중함	회복
4	알레르기	중함	회복
5	아나필락시스양 반응	중함	회복
6	과민성 쇼크 의심	중등도	회복
7	쇼크 (혈압 감소)	중함	회복
8	혈압 감소, 맥박 증가	중함	회복
9	혈압 감소, 오심, 구토	중등도	회복
10	심실성 빈맥	중함	회복 후, 패혈증 쇼크에 의한 사망
11	혈압 감소	경함	회복
12	혈소판감소증	중등도	회복
13	혈압 감소	경함	회복
14	범혈구감소증 (특히, 백혈구)	중함	사망 (원인: 패혈증)
15	혈소판감소증	경함	회복
16	혈소판감소증, 백혈구 감소, 감 기능 저하	중등도	회복
17	혈소판감소증	중등도	회복

문헌 검색부터 선택기준 적용 및 자료추출까지 각 단계는 모두 소위원회와 아울러 2명의 평가자가 각 과정을 독립적으로 수행하였다. 문헌의 질 평가는 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)의 도구를 이용하였으며 이에 따라 근거의 수준과 권고의 등급을 선정하여 평가 결과를 기술하였다.

### 안전성

플리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 안전성은 시술 관련 합병증 및 부작용으로 평가하였다. 플리믹신 B 필터 사용으로 인한 신독성, 신경독성 및 시술로 인한 사망은 발생하지 않은 것으로 확인되었다. 일부 문헌 및 후생성 자료에서 시술 관련 합병증 및 부작용으로 과민반응, 혈압 감소, 맥박 증가 및 필터 카트리지 응고 등이 보고되었으나 대부분 치료 후 회복이 가능하였으며, 이는 실제 임상에서 시행되고 있는 체외순환 시술에서도 흔히 나타날 수 있는 부작용으로 판단된다. 따라서 소위원회에서는 플리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법의 안전성은 기존 체외순환 시술과 유사하며, 안전하다고 평가 하였다.

## 유효성

유효성에 대한 평가는 사망률, 평균 동맥압, 혈관수축제 사용량, 동맥산소부분압/흡기산소분획비, 내독소 수준으로 평가하였다.

동 시술의 사망률에 대한 통합된 상대 위험도는 0.52 (95% CI 0.43-0.64)으로 통상적 치료군에 비해 중재군이 사망을 감소시키는 것으로 확인되었다. 그러나 추가된 무작위 임상시험 연구 결과를 볼 때, 연구 대상 및 연구 대상수의 제한이 있으며, 대부분의 문헌에서 28일 단기 사망률을 제시하고 있어 동 시술로 인한 장기 사망률의 감소 효과를 분명화 하기는 어렵다고 판단하였다. 따라서 소위원회에서는 현재 문헌적 근거에 의해 동 시술은 사망률의 감소 효과를 기대할 수 있는 기술로 판단되며, 추후 잘 설계된 무작위 임상시험 연구에 의한 장기 사망률에 대한 확인이 필요할 것으로 제언하였다.

평균 동맥압, 혈관 수축제 용량, 동맥산소부분압/흡기산소분획비는 기존의 체계적 문헌고찰 에서 중재 시술이 평균 동맥압을 19mmHg 증가시키고, 이와 더불어 혈관 수축제 용량을 분당 1.8 $\mu$ g/kg 감소시키며, 동맥산소부분압/흡기산소분획비를 32단위 증가시키는 효과가 있다고 보고하였다. 추가된 무작위 임상시험 연구 1편에서도 기존의 체계적 문헌고찰 결과와 동일하게 통상적 치료군에 비해 중재군에서만 통계적으로 유의한 임상 지표들의 향상이 확인되었다.

내독소 수준은 중재 시술을 시행함으로써 평균 21.2pg/ml 감소하여 시술 전에 비해 33~80%까지 내독소 수준을 감소시키는 효과가 있었다.

## 제언

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법 소위원회는 “폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법”에 대해 현재 문헌에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법은 그람음성균에 의한 패혈증 또는 패혈증 쇼크 환자에서 통상적 치료에 추가하여 시행되는 보조 치료로 내독소 수준을 의미 있게 감소시킴으로써 평균 동맥압, 혈관 수축제 용량, 동맥산소부분압/흡기산소분획비의 임상 증상을 향상시키고, 사망률의 감소를 기대할 수 있는 안전성 및 유효성이 있는 의료기술이라고 평가하였다(권고등급 B).

신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조제6항에 의거 “폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법”에 대해 소위원회의 검토 결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다.

폴리믹신 B 고정화 섬유를 이용한 혈액관류요법은 그람음성균에 의한 패혈증 또는 패

혈증 쇼크 환자에서 통상적 치료에 추가하여 시행되는 보조 치료로 내독소 수준을 의미 있게 감소시킴으로써 평균 동맥압, 혈관 수축제 용량, 동맥산소부분압/흡기산소분획비의 임상 증상을 향상시키고, 사망률의 감소를 기대할 수 있는 안전성 및 유효성이 있는 의료기술이라고 평가한 소위원회 권고안에 동의한다.

신의료기술평가위원회의 심의 결과는 소위원회의 검토 결과와 함께 2010년 5월 10일 보건 복지부장관에게 보고되었고, 보건복지부 고시 제2010-51호(2010년 7월 12일)로 개정·고시 되었다.



**발행일** 2019. 12. 31.

**발행인** 이 영 성

**발행처** 한국보건의료연구원

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

**ISBN : 978-89-6834-598-2**



의료기술재평가보고서 2019