NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-22-001-34 (2023. 1.)

의료기술재평가보고서 2023

M2BPGi[정밀면역검사]

NECA
한국보건의료연구원

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업단 단장

연 구 진

담당연구원

이지연 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

부담당연구원

전미혜 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-22-001)의 결과보고서입니다.

2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

차례

요약문 (국문) ····· i
알기 쉬운 의료기술재평가 ····· I

Ⅰ. 서론 ····· 1
1. 평가배경 ····· 1
1.1 평가대상 의료기술 개요 ····· 1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황 ····· 3
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술 ····· 5
1.4 국내외 임상진료지침 ····· 10
1.5 기존 의료기술평가 ····· 11
1.6 체계적 문헌고찰 현황 ····· 13
2. 평가목적 ····· 15

Ⅱ. 평가 방법 ····· 16
1. 체계적 문헌고찰 ····· 16
1.1 개요 ····· 16
1.2 핵심질문 ····· 16
1.3 문헌검색 ····· 17
1.4 문헌선정 ····· 18
1.5 비뚤림위험 평가 ····· 18
1.6 자료추출 ····· 18
1.7 자료합성 ····· 19
2. 권고등급 결정 ····· 19

Ⅲ. 평가결과 ····· 20
1. 문헌선정 결과 ····· 20
1.1. 문헌선정 개요 ····· 20
1.2. 선택문헌 특성 ····· 21
1.3. 비뚤림위험 평가결과 ····· 30
2. 분석결과 ····· 32
2.1. 안전성 ····· 32
2.2. 효과성 ····· 32

Ⅳ. 결과요약 및 결론 ····· 67
1. 평가결과 요약 ····· 67
1.1 안전성 ····· 67
1.2 효과성 ····· 67

2. 결론 ····· 68

Ⅴ. 참고문헌 ····· 70

Ⅵ. 부록 ····· 72

1. 의료기술재평가위원회 ····· 72
2. 소위원회 ····· 73
3. 문헌검색현황 ····· 74
4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식 ····· 77
5. 최종선택문헌 ····· 80

표 차례

표 1.1 M2BPGi[정밀면역검사]에 대한 진료행위 통계 ····· 3
표 1.2 국내 식품의약품안전처 시약허가사항 ····· 3
표 1.3 국내 식품의약품안전처 기기허가사항 ····· 4
표 1.4 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수 ····· 4
표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세 ····· 5
표 1.6 국외 보험 및 행위 등재현황 ····· 5
표 1.7 만성 간 질환 및 간경변증의 원인 ····· 6
표 1.8 연도별 간의 섬유증 및 경변증 국내 환자 수 및 요양급여비용총액 통계 ····· 7
표 1.9 간섬유화의 등급화 ····· 8
표 1.10 간섬유화의 비침습적 진단 방법 ····· 9
표 1.11 간섬유화 진단 관련 등재 급여 및 비급여 항목의 고시 및 비용 정보 ····· 10
표 1.12 M2BPGi 간 섬유화 검사[화학발광효소면역측정법] 신의료기술평가 ····· 11
표 1.13 선행 체계적 문헌고찰 문헌 요약 1 ····· 13
표 1.14 선행 체계적 문헌고찰 문헌 요약 2 ····· 15
표 2.1 PIC(R)OTS-SD 세부 내용 ····· 16
표 2.2 국외 전자 데이터베이스 ····· 17
표 2.3 국내 전자 데이터베이스 ····· 17
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준 ····· 18
표 2.5 권고등급 체계 ····· 19
표 3.1 선택문헌의 특성 ····· 22
표 3.2 참고표준검사 기준에 따른 중재검사의 임계값 ····· 27
표 3.3 임계값을 제시하지 않은 문헌에서 ≥F2 진단정확성 ····· 32
표 3.4 진단정확성 (≥F2) ····· 34
표 3.5 임계값을 제시하지 않은 문헌에서 ≥F3 진단정확성 ····· 40
표 3.6 진단정확성 (≥F3) ····· 42
표 3.7 임계값을 제시하지 않은 문헌에서 F4 진단정확성 ····· 49
표 3.8 진단정확성 (F4) ····· 51
표 3.9 중재검사의 통합 진단정확성 요약표 ····· 65
표 3.10 비교검사의 통합 진단정확성 요약표 ····· 65
표 3.11 임계값 1.0을 기준으로 진단정확성을 제시한 문헌 ····· 66

그림 차례

그림 1.1 2-단계 샌드위치 화학발광 효소 면역분석법을 통한 M2BPGi의 측정 ····· 2
그림 1.2 최근 5년 연도별 국내 간경변증 환자 수 추이 ····· 7
그림 1.3 비알코올성 지방간이 간섬유화로 진행하는 과정 ····· 7
그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌 ····· 20
그림 3.2 비뚤림위험 그래프 ····· 30
그림 3.3 비뚤림위험 평가결과 요약 ····· 31
그림 3.4 출판비뚤림위험 평가결과 ····· 31
그림 3.5 ≥F2 진단정확도 Forest Plot ····· 33
그림 3.6 ≥F2 진단정확도 SROC 곡선 ····· 33
그림 3.7 ≥F2 진단의 원인(etiology)에 따른 하위군별 통합 민감도, 통합 특이도 ····· 39
그림 3.8 ≥F3 진단정확도 Forest Plot ····· 41
그림 3.9 ≥F3 진단정확도 SROC 곡선 ····· 41
그림 3.10 ≥F3 진단의 원인(etiology)에 따른 하위군별 통합 민감도, 통합 특이도 ····· 48
그림 3.11 F4 진단정확도 Forest Plot ····· 50
그림 3.12 F4 진단정확도 SROC 곡선 ····· 50
그림 3.13 F4 진단의 원인(etiology)에 따른 하위군별 통합 민감도, 통합 특이도 ····· 56
그림 3.14 Fibroscan 검사의 ≥F2 진단 메타분석결과 ····· 58
그림 3.15 Fibroscan 검사의 ≥F3 진단 메타분석결과 ····· 58
그림 3.16 Fibroscan 검사의 F4 진단 메타분석결과 ····· 59
그림 3.17 ELF 검사의 ≥F3 진단 메타분석결과 ····· 60
그림 3.18 MRE 검사의 ≥F2 진단 메타분석결과 ····· 61
그림 3.19 MRE 검사의 ≥F3 진단 메타분석결과 ····· 62
그림 3.20 MRE 검사의 F4 진단 메타분석결과 ····· 62
그림 3.21 SWE 검사의 ≥F2 진단 메타분석결과 ····· 63
그림 3.22 SWE 검사의 ≥F3 진단 메타분석결과 ····· 64
그림 3.23 SWE 검사의 F4 진단 메타분석결과 ····· 64

요약문 (국문)

평가배경

'M2BPGi (Mac-2 binding protein glycosylation isomer) [정밀면역검사]'는 만성 간 질환에서 간섬유화 선별진단을 위한 검사이다. 2017년 'M2BPGi 간 섬유화 검사[화학발광효소면역측정법]'으로 신의료기술평가 결과, 만성 간 질환에서 간섬유화를 진단하는데 간생검 이전 선별검사로 안전성과 효과성이 있는 기술로 평가되었다. 이후 2018년 선별급여 80%로 등재되었으며(보건복지부 고시 제2017-57호, 2017. 3. 28.), 2023년 상반기 적합성평가위원회 평가 예정으로 내부 모니터링을 통해 발굴되었다. 2022년 제6차 의료기술재평가위원회(2022. 6. 10.)에서 동 기술의 평가계획서 및 소위원회 구성안에 대해 심의를 받아 재평가를 수행하였다.

본 평가목적은 만성 간 질환에서 M2BPGi[정밀면역검사]의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

평가방법

만성 간 질환에서 M2BPGi[정밀면역검사]의 안전성 및 효과성을 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적을 고려하여 "M2BPGi[정밀면역검사] 소위원회(이하 '소위원회'라 한다)"의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 소화기내과 3인, 진단검사의학과 2인, 영상의학과 1인, 근거기반의학 1인의 전문가 7인으로 구성하였다.

핵심질문은 "M2BPGi[정밀면역검사]는 만성 간 질환에서 간섬유화 선별진단에 임상적으로 안전하고 효과적인가?"이었으며, 안전성은 검사 관련 합병증과 위음성으로 인한 치료지연 및 위양성으로 인한 과잉 진단을 지표로 하였고, 효과성은 진단정확성과 의료결과에 미치는 영향(치료 방법의 변화, 간생검 감소율)을 지표로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌 선정과정은 선택 및 배제기준에 따라 두 명의 평가자가 독립적으로 수행하고, 의견이 불일치한 경우 평가자간 합의를 통해 최종 선택문헌을 결정하였다. 비뚤림위험 평가는 QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2)를 사용하여 최종 선택문헌을 대상으로 두 명의 평가자가 독립적으로 평가하였고, 의견이 불일치한 경우 평가자간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 사전에 정한 자료추출 서식을 활용해 자료를 추출하고, 참고표준검사 기준에 따른 간섬유화 단계를 구별하여 결과지표를 제시하고, 양적 분석이 가능한 경우 메타분석을 하였다.

평가결과

총 45편의 진단법평가연구를 최종 선택하였다. 비뚤림위험 평가 결과 절반 이상의 문헌(58.7%)이 후향적 연구로 환자선택 비뚤림위험은 '높음'으로 평가하였고, 대부분 문헌(95.7%)에서 ROC (Receiver Operating Characteristic) 곡선에 따른 최적 임계값을 사용하여 결과를 제시하여 중재검사 비뚤림위험을 '높음'으로 평가하였다. 선택적 보고의 비뚤림위험 평가결과, '높음'이 33.3% 였다.

안전성

안전성은 검사 관련 합병증과 위음성으로 인한 치료 지연 및 위양성으로 인한 과잉 진단을 지표로 평가하였는데, 이를 보고한 문헌은 없었다. 이에 소위원회에서는 M2BPGi[정밀면역검사]가 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않고, 간섬유화 진단의 보조검사인 점을 고려했을 때, 동 검사로 인한 치료 지연이나 과잉 진단이 발생할 우려는 낮아 안전한 기술로 평가하였다.

효과성

효과성은 의료결과에 미치는 영향과 간섬유화 진행 단계를 평가하는 진단정확성을 평가하였다. 의료결과에 미치는 영향은 치료 방법의 변화와 간생검 감소율로 정의하였는데, 이를 보고한 문헌은 없었다. 간섬유화 단계 평가에 대한 진단정확성은 총 45편에서 보고하였으며, 섬유화 진행 단계에 따라 Fibrosis stage 2 이상(≥F2), Fibrosis stage 3 이상(≥F3), Fibrosis stage 4(F4)의 세 가지로 구분하여 평가하였다.

F2 이상 상태를 진단한 문헌은 33편, F3 이상 상태를 진단한 문헌은 37편, F4 상태를 진단한 문헌은 28편이었다. 간섬유화 단계에 대한 임계값이 문헌별로 다양하였는데, F2 이상 진단의 임계값 범위는 0.25~2.2, F3 이상은 0.45~5.35, F4는 0.7~3.9였다. 제조사에서 제시한 임계값 1.0을 기준으로 결과를 제시한 문헌은 세 단계를 통틀어 4편으로 적었다.

섬유화 진행 단계별 메타분석 결과, M2BPGi[정밀면역검사]의 F2 이상 상태에 대한 진단정확성은 통합 민감도 0.71, 통합 특이도 0.75, 통합 AUC (area under the curve) 0.79였다. F3 이상 상태 진단정확성은 통합 민감도 0.74, 통합 특이도 0.75, 통합 AUC 0.81이었고, F4 상태 진단정확성은 통합 민감도 0.78, 통합 특이도 0.81, 통합 AUC 0.86이었다.

결론 및 제언

소위원회에서는 체계적 문헌고찰 결과를 바탕으로 M2BPGi[정밀면역검사]의 진단정확성이 기존 검

사보다 우수하지 않았고, 대부분 연구들이 최적 임계값(다양한 임계값)을 활용한 결과로 동일한 임계값을 적용할 경우 진단정확성은 더 낮을 가능성이 있다고 평가하였다. 이에 따라 본 검사는 선별검사나 기존 검사의 대체검사로 임상에서 활용하기 어렵고, 기존 검사결과에서 명확하게 판단내리기 어렵거나 기존 검사가 불가능할 때 보조검사로 활용할 수 있다고 판단하였다. 아울러 대부분 문헌에서 다양한 임계값을 사용하였는데 이는 제조사가 제시한 임계값과도 차이가 있어 결과해석에 주의가 필요하며, 이부분이 한계점이라는 의견이 있었다.

2023년 제1차 의료기술재평가위원회(2023. 1. 13.)에서는 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “M2BPGi[정밀면역검사]”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황이나 가치에 따라 만성 간 질환의 간 섬유화 진단에서 M2BPGi[정밀면역검사]는 간 생검 이전 선별검사 목적으로 활용하기 어렵고 보조검사 목적 사용에 대해 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

주요어

M2BPGi, 만성 간 질환, 간섬유화
Mac-2 binding protein glycosylation isomer, Chronic liver disease, Fibrosis

알기 쉬운 의료기술재평가

만성 간 질환에서 M2BPGi[정밀면역검사]가 효과적이고 안전한가요?

질환 및 의료기술

만성 간 질환은 간의 염증, 파괴, 재생이 반복되며 간 기능의 악화가 6개월 이상 지속되는 상태를 의미한다. 만성 간 질환은 B형 및 C형간염 바이러스 감염, 알코올 과다섭취 등 다양한 원인으로 인해 발생하고, 투병기간이 오래될수록 간이 딱딱해지는 간경변증으로 이어진다. 국내 간경변증 환자 수는 지속적으로 증가하고 있으며, 2021년 기준 약 12만 명이다.

M2BPGi (Mac-2 binding protein glycosylation isomer) [정밀면역검사]는 만성 간 질환에서 간섬유화의 진행 상태를 확인하기 위한 검사이다. 혈액검사로 측정하며 현재 건강보험기준으로 **선별급여로 사용**되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

만성 간 질환에서 M2BPGi[정밀면역검사]가 효과적이고 안전한지를 평가하기 위해 45편의 문헌을 검토하였다. 혈액을 채취하여 체외에서 이뤄지고, 간섬유화 진단에 보조적으로 사용하는 검사로 거짓음성, 거짓양성으로 인한 치료지연이나 과잉 진단이 발생할 우려가 낮아 안전한 검사로 판단하였다. 그러나 진단정확성이 기존 검사보다 우수하지 않아 선별검사나 기존 검사의 대체검사로 활용하기 어렵고 보조적으로 활용될 수 있다고 판단하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 M2BPGi[정밀면역검사]가 채혈을 통한 체외 검사로 안전하지만, 간섬유화 진단의 선별검사나 기존 검사의 대체검사로 임상에서 활용하기 어렵고, 기존 검사결과에서 명확하게 판단내리기 어렵거나 기존 검사가 불가능할 때 보조 검사로 활용할 수 있다고 판단하여 “조건부 권고함”으로 결정하였다.

I 서론

1. 평가배경

'M2BPGi (Mac-2 binding protein glycosylation isomer) [정밀면역검사]'는 만성 간 질환에서 간섬유화 선별진단을 위한 검사이다. 2017년 'M2BPGi 간 섬유화 검사[화학발광효소면역측정법]'으로 신의료기술평가 결과, 만성 간 질환에서 간섬유화를 진단하는데 간생검 이전 선별검사로서 안전성과 효과성이 있는 기술로 평가되었다. 이후 2018년 선별급여 80%로 등재되었으며(보건복지부 고시 제2017-57호, 2017.3.28.), 2023년 적합성평가위원회 평가 예정인 기술이다.

내부 모니터링을 통해 재평가 대상 항목으로 발굴되었으며, 2022년 제6차 의료기술재평가위원회(2022. 6. 10.)에서는 동 기술의 평가계획서 및 소위원회 구성안(소화기내과 3인, 진단검사의학과 2인, 영상의학과 1인, 근거기반의학과 1인)을 심의하였다.

본 평가는 M2BPGi[정밀면역검사]의 전문적·심층적 검토를 통해 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 근거를 제공하고자 하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 M2BPGi[정밀면역검사](Mac-2 binding protein glycosylation isomer; 이하 M2BPGi)

M2BPGi[정밀면역검사]는 면역분석법(immunoassay)을 이용하여 간 섬유화의 진행을 감별하는 검사이다. 간섬유화가 진행되면 간세포의 세포외 기질(extracellular matrix)에 존재하는 정상 단백인 M2BP (Mac-2 binding protein)의 당쇄(sugar chain) 구조에 변화가 일어난다. M2BP의 변성된 정도와 섬유화의 진행은 유의한 관계가 있으며, 이를 이용하여 M2BPGi를 간섬유화 진행의 표시자로 사용할 수 있다 (Inoue & Tanaka, 2020).

M2BPGi와 특이적으로 결합하는 물질인 WFA (Wisteria floribunda agglutinin)를 이용하여 이를 검출하는데, 이에 M2BPGi를 WFA-positive M2BP (WFA^+-M2BP)라고도 지칭한다. 알칼리성 인산분해효소 (Alkaline phosphatase, ALP)로 표시된(연결된) anti-M2BPGi 항체가 결합 산물과 반응하는 과정에서 발생한 화학발광 강도를 측정함으로써, 간섬유화의 진행을 진단하고 추적 관찰할 수 있는 것이다(이경훈 등, 2020).

1.1.2 검사 방법

환자의 혈액을 채취한 후 2-단계 샌드위치 화학발광 효소 면역분석법(2-step sandwich chemi-luminescence enzyme immunoassay method)을 통해 M2BPGi를 정성적으로 측정한다.

검체는 -20℃ 이하에서 동결하여 보관된 혈청이 사용되며, 구체적인 검사방법 및 원리는 다음과 같다.

① 검체를 R1 시약(R1: a reaction buffer)에 희석한다.

② R2 시약(R2: a WFA-coated magnetic bead solution) 내의 WFA가 코팅된 자기입자(magnetic particles)와 검체 내의 M2BP의 당쇄이성체(glycosylation isomer)와 특이적으로 반응한다.

③ B/F(bound/free) 분리 후, R3 시약(R3: ALP-αM2BPmAb solution) 내의 ALP가 라벨링된 anti-M2BP monoclonal antibodies가, 자기입자 상의 M2BPGi와 특이적으로 결합한다.

④ B/F 분리 후, 자기입자상의 알카라인 포스파타제가 R5 시약(R5: CDP-Star® substrate solution) 내의 CDP-Star® 기질을 분해하여 발광신호를 생성한다. 이 신호의 강도는 M2BPGi의 농도에 비례하므로, 알려진 농도의 M2BPGi를 포함하는 검체의 판정기준치(cut-off value, C.O.I.)에 기초하여 광도(light intensity)를 측정·평가한다.

분석 장비에서 판정기준치를 자동으로 계산하며, 결과 판정 기준은 아래와 같다.

- 검체의 판정기준치(C.O.I) 계산
  Cut-off index (C.O.I.) = (S-N)/(C-N)
  (S: 검체의 광도, C: 판정기준치(Cut-off value),
  N: HISCL M2BPGi Negative Control의 광도)
- 결과 판정
  C.O.I 〈 1.00 ⇒ Negative (-)
  1.00 ≤ C.O.I 〈 3.00 ⇒ Positive (+)
  C.O.I ≧3.00 ⇒ Positive (2+)

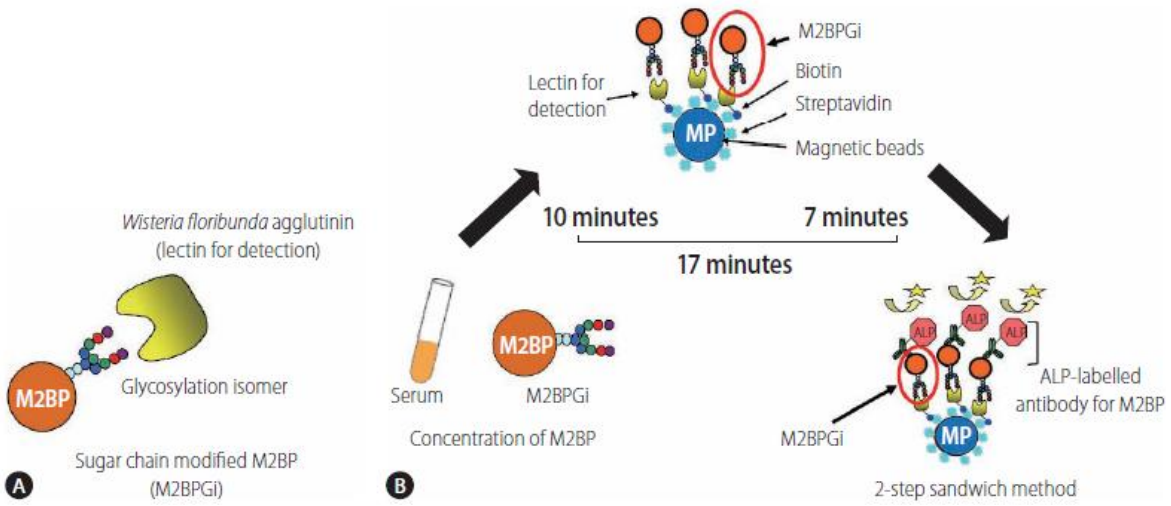


그림 1.1 2-단계 샌드위치 화학발광 효소 면역분석법을 통한 M2BPGi의 측정

출처: Inoue & Tanaka, 2020

1.1.3 검사 현황

보건의료빅데이터개방시스템에서 M2BPGi[정밀면역검사] 이용과 관련하여 검색하였을 때, 2018년부터 2021년까지 환자 수, 총사용량, 진료금액이 계속 증가하고 있는 경향을 확인할 수 있다(표 1.1). 요양기관 종별로는 2021년 기준 총사용량이 종합병원과 상급종합병원이 각각 5,759회, 5,592회로 유사하였고, 이후 의원급 3,375회, 병원급 339회로 확인되었다.

표 1.1 M2BPGi[정밀면역검사]에 대한 진료행위 통계

구분	2018	2019	2020	2021
환자수(명)	79	3,855	7,691	12,228
총사용량(회)	87	4,470	9,310	15,066
진료금액(천원)	4,282	224,169	478,627	794,522

출처: 보건의료빅데이터개방시스템, 진료행위코드 D1980로 조회

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 식품의약품안전처 허가사항

의료기기전자민원창구 홈페이지에서 식품의약품안전처 허가를 받은 동 기술 관련 시약 및 장비로 시약 1건(품목코드 K02050.01)과 기기 3건(품목코드 K01030.01)이 확인되었다.

2016년 5월 18일 M2BPGi의 측정을 위한 시약인 HISCL M2BPGi Assay Kit가 식품의약품안전처 수입 허가를 받았다. 기기의 경우 발광치의 강도에 따라 특정 성분을 분석하는 의료용면역발광측정장치가 2012년 1월 26일 식품의약품안전처 의료기기 품목 허가를 받았다. 상세 내용은 아래 〈표 1.2〉, 〈표 1.3〉과 같다.

표 1.2 국내 식품의약품안전처 시약허가사항(검색일: 2022. 7. 21.)

품목코드(등급)	K02050.01(2)	품목허가번호	체외 수허 16-275호
품목명	일반면역검사시약	허가/신고일	2016-05-18
모델명	HISCL M2BPGi Assay Kit		
명칭	시스멕스코리아(주) 일반면역검사시약, HISCL M2BPGi Assay Kit		
사용목적	사람의 혈청에서 Mac-2와 결합하는 단백의 글리코실화된 이성질체(glycosylation isomer of Mac-2 binding protein)를 화학발광효소면역분석법(chemiluminescence enzyme immunoassay)으로 정성하여 간섬유화 진단에 도움을 줌		

출처: 식품의약품안전처-의료기기 전자민원창구-정보마당-업체/제품정보-제품정보(https://emed.mfds.go.kr/)

표 1.3 국내 식품의약품안전처 기기허가사항(검색일: 2022. 7. 21.)

구분	내용		
HISCL-800 (시스멕스코리아(주)·의료용면역발광측정장치, HISCL-800)			
품목허가일자	2014-11-17	품목코드(등급)	K01030.01(1)
품목명	의료용면역발광측정장치	품목허가번호	서울 체외 수신 14-2846 호
사용목적	체액 또는 혈액 중의 특정 성분과 발광물질이 결합된 항원 또는 항체를 반응시킨 후, 전기 또는 화학물질을 가하여 발생되는 발광치의 강도에 따라 특정 성분을 분석함		
HISCL-5000 (시스멕스코리아(주)·의료용면역발광측정장치, HISCL-5000)			
품목허가일자	2013-12-17	품목코드(등급)	K01030.01(1)
품목명	의료용면역발광측정장치	품목허가번호	서울 체외 수신 13-2715 호
사용목적	체액 또는 혈액 중의 특정 성분과 발광물질이 결합된 항원 또는 항체를 반응시킨 후, 전기 또는 화학물질을 가하여 발생되는 발광치의 강도에 따라 특정 성분을 분석함		
HISCL-2000i (시스멕스코리아(주)·의료용면역발광측정장치, HISCL-2000i)			
품목허가일자	2012-01-26	품목코드(등급)	K01030.01(1)
품목명	의료용면역발광측정장치	품목허가번호	서울 체외 수신 12-130 호
사용목적	체액 또는 혈액 중의 특정 성분과 발광물질이 결합된 항원 또는 항체를 반응시킨 후, 전기 또는 화학물질을 가하여 발생되는 발광치의 강도에 따라 특정 성분을 분석함		

출처: 식품의약품안전처-의료기기 전자민원창구-정보마당-업체/제품정보-제품정보(https://emed.mfds.go.kr/)

1.2.2 국내 보험등재 현황

현재 M2BPGi[정밀면역검사]는 선별급여로 적용되고 있다. 「건강보험 행위급여·비급여 목록표」에서 〈표 1.4〉와 같이 확인되며, 고시항목 정의에 따른 세부 내용은 〈표 1.5〉와 같다.

표 1.4 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수(보건복지부 고시 제2018-183호, 2018.8.27.)

분류번호	코드	분류	점 수
		제2부 행위 급여 목록	
		제2장 검사료	
		제1절 검체검사료	
		[일반화학검사]	
		〈간기능〉	
누-198	D1980	M2BPGi[정밀면역검사]	587.42

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	누198	보험EDI코드	D1980	급여여부	급여
관련근거	보건복지부 고시 제2018-183호(2018.8.27.)			적용일자	2018-10-01
행위명(한글)	M2BPGi[정밀면역검사]			선별급여구분	80%
행위명(영문)	Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer(M2BPGi) [High Quality Immunoassay]				
정의 및 적응증	〈목적〉 간섬유화 선별진단 〈대상〉 만성 간 질환자				
실시방법	환자의 혈액을 채취한 후 화학발광효소면역측정법을 통해 M2BPGi를 정성적으로 측정함 ※ 구체적 검사법: CIA(Chemiluminescence immunoassay), 정성				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

1.2.3 국외 보험 및 행위등재 현황

M2BPGi[정밀면역검사]와 관련하여 미국 행위분류 코드(current procedural terminology code, CPT code)에서는 관련 내용이 확인되지 않았다. M2BPGi를 이용하여 간섬유화를 평가하는 방법은 일본에서 개발되었고(Inoue & Tanaka, 2020), HISCL 기기(Sysmex, Kobe, Japan)를 이용한 분석 및 간섬유화 검사에 사용되는 시약인 HISCL M2BPGi Assay Kit가 2015년부터 일본에서 보험 적용되었다(표 1.6).

표 1.6 국외 보험 및 행위 등재현황

국가	분류	내용	점수
일본	진료보수 점수표	D007 혈액화학검사 46 Mac-2 결합단백당쇄수식이성체	194점

출처: 일본 후생성 홈페이지-의료보험-진료보상관련정보 (https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000603751.pdf)

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 간섬유화 및 간경변증

1.3.1.1. 원인 및 환자 현황

만성 간 질환(chronic liver disease)은 간 실질(liver parenchyma)의 염증, 파괴, 재생이 반복되며 간 기능의 악화가 6개월 이상 지속되는 상태를 의미한다. 만성 간 질환은 다양한 원인(etiology)으로 인해 발생하는데, 원인과 관계없이 결국 간경변증에 이르게 된다(Sharma & Nagalli, 2021).

즉 간경변증은 반복된 간 손상에 따른 상처 회복 과정의 결과로 나타나는 질환으로, 간 손상이 반복되어 간세포 재생이 감소하고 교원질(collagen) 같은 세포외 기질(extracellular matrix)이 과도하게 침착하여 간 내 구조가 변형되고 간세포수(effective hepatocyte cell mass)가 감소하는 질환이다(김정룡 등, 2016).

만성 간 질환과 간경변증의 원인은 바이러스 감염으로부터 자가면역에 이르기까지 다양하다. 그 중 가장

흔한 원인은 만성B형 및 C형간염 바이러스 감염이며, 알코올 과다섭취로 인한 알코올 관련 간 질환도 간경변증의 흔한 원인 중 하나이다(표 1.7).

표 1.7 만성 간 질환 및 간경변증의 원인

바이러스성 (Viral)	- Hepatitis B* - Hepatitis C* - Hepatitis D (usually superimposed on a hepatitis B infection)
알코올 관련 (Alcohol-related)	- Alcohol-related liver disease*
대사성 및 유전성 (Metabolic and genetic)	- Non-alcoholic fatty liver disease* - Haemochromatosis - Wilson's disease - α-1 antitrypsin deficiency - Cystic fibrosis - Lysosomal acid lipase deficiency - Progressive familial intrahepatic cholestasis - Tyrosinaemia type 1 - Type Ⅳ glycogen storage disease
자가면역성 (Autoimmune)	- Autoimmune hepatitis - Primary biliary cholangitis - Primary sclerosing cholangitis
담즙성 (Biliary)	- Biliary atresia - Biliary strictures
혈관성 (Vascular)	- Budd-Chiarl syndrome - Veno-occlusive disease - Fontan-associated liver disease - Cardia cirrhosis
약물 관련 (Drug-related, long-term use)	- Methotrexate - Amiodarone - Methyldopa - Vitamin A
Cryptogenic cirrhosis	(cause uncertain)

*흔한 원인, 출처: Gines 등, 2021

국내 간경변증 환자의 63~73%가 B형간염 바이러스 항원 양성이며, 다음으로 C형간염에서 기인한 간경변증이 10~15%를 차지하고, 나머지는 알코올 및 그 외 여러 원인(자가면역성 간염, 선천적 대사이상, 비알코올성 지방간 등)에 의해 발생한다(김정룡 등, 2016).

국내 간경변증 환자 수 추이는 아래 〈그림 1.2〉와 같이 나타나, 최근 5년 동안 지속적으로 증가하고 있다. 또한 2017년부터 2021년까지 최근 5년간 '간의 섬유증 및 경변증'(질병코드 K74)의 국내 환자 현황 또한 꾸준히 증가하는 경향을 확인할 수 있다(표 1.8).

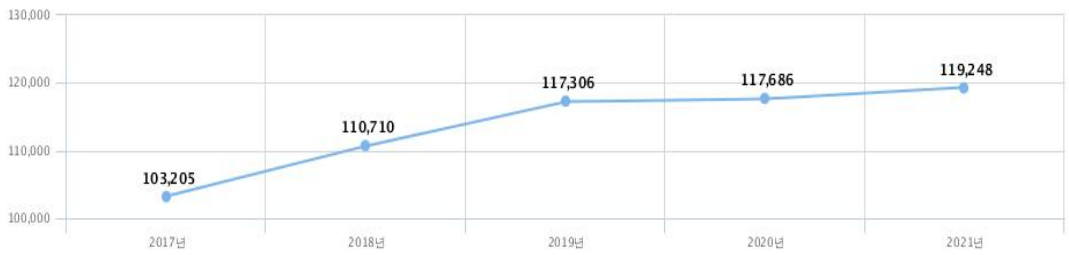


그림 1.2 최근 5년 연도별 국내 간경변증 환자 수 추이(단위: 명)

출처: 보건의료빅데이터개방시스템, 통계항목명 '간경변증'으로 조회

표 1.8 연도별 간의 섬유증 및 경변증 국내 환자 수 및 요양급여비용총액 통계

구분	2017	2018	2019	2020	2021
환자수(명)	82,722	89,366	95,397	95,452	97,418
요양급여비용총액(천원)	92,747,620	102,197,933	110,803,190	112,364,719	112,030,594

출처: 보건의료빅데이터개방시스템, 질병코드 K74로 조회

1.3.1.2. 원인간섬유화 병태생리

간섬유화는 섬유화의 진행(fibrogenesis)과 형성된 섬유화가 용해(fibrolysis)되는 상반된 과정이 충돌하는 역동적인 과정이다(권영오 등, 2011, 재인용). 여러 원인에 의하여 장기간 간 손상이 일어나면, 간세포 재생이 감소하여 섬유화가 발생하고, 손상이 반복되며 비가역적 상태로 진행된다. 괴사된 간세포가 교원질에 싸여 결절이 생기고 간의 구조가 손상되어 간경변증으로 진행되고, 이에 원인에 상관없이 최종적인 조직 변화는 거의 비슷하다(김정룡 등, 2016).

그 예로 아래 〈그림 1.3〉은 비알코올성 지방간이 간섬유화로 진행되는 과정을 보여준다. 건강하지 않은 생활습관 등으로 인해 단순한 지방증(steatosis) 단계인 비알코올성 지방간(nonalcoholic fatty liver, NAFL) 상태가 되고, 지속적인 지방간의 축적이 염증을 일으켜 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)에 이르게 되며, 그 결과 간섬유화에 이르게 된다(Heyens 등, 2021).

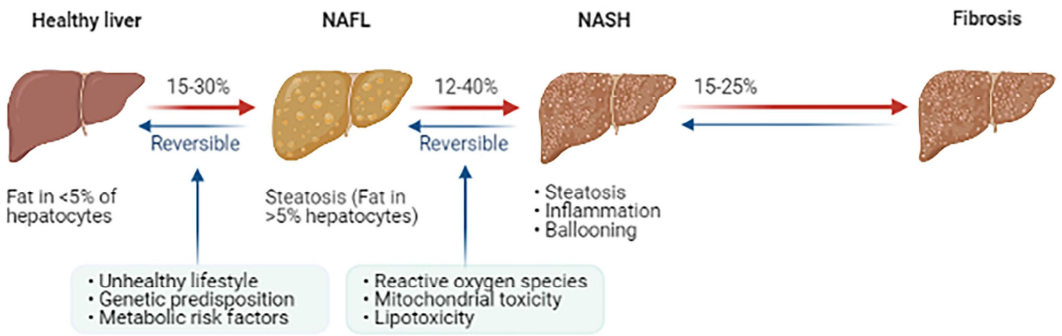


그림 1.3 비알코올성 지방간이 간섬유화로 진행하는 과정

출처: Heyens 등, 2021

섬유화 과정의 상대적인 중증도를 측정함으로써 간 조직 검사 결과를 반정량화하는 방법으로 Knodell score, Scheuer score, METAVIR (meta-analysis of histological data in viral hepatitis) score, Ishak score 등이 있다(김동준 등, 2005). 대한병리학회 소화기병리연구회는 1999년 만성 간염의 등급체계를 No fibrosis (섬유화 없음, score 0), Portal fibrosis (문맥역 섬유화, score 1), Periportal fibrosis (문맥주변부 섬유화, score 2), Septal fibrosis (섬유성 격막, score 3), Cirrhosis (간경변증, score 4)의 5등급으로 정한 바 있다(Park 등, 1999).

표 1.9 간섬유화의 등급화

단계	간섬유화 반정량화 방법			
	Knodell HAI	Scheuer HAI	METAVIR	Ishak HAI
Grade 0	섬유화 없음	섬유화 없음	섬유화 없음	섬유화 없음
Grade 1	섬유성 문맥 확장	확장된 섬유성 문맥로	문맥로의 별모양 확장, 중격 형성은 없음	짧은 섬유성 중격을 동반하거나 하지 않은, 몇몇 문맥 부위의 섬유성 확대
Grade 2	-	문맥 주위 또는 P-P 중격, 구조에는 손상 없음	문맥로의 확장, 드물게 중격 형성	짧은 섬유성 중격을 동반하거나 하지 않은, 대부분의 문맥 부위의 섬유성 확대
Grade 3	연결 섬유화 (P-P 또는 P-C)	구조 왜곡이 있는 섬유화, 그러나 경화는 없음	섬유화는 없으며 중격 많음	가끔 P-P 연결을 동반한, 몇몇 문맥 부위의 섬유성 확대
Grade 4	경화	경화, 있을 수 있거나 혹은 뚜렷	경화	뚜렷한 연결(P-C뿐 아니라 P-P)과 함께 몇몇 문맥 부위의 섬유성 확대
Grade 5	-	-	-	가끔 결절을 동반한 뚜렷한 연결 (P-P and/or P-C) (불완전한 경화)
Grade 6	-	-	-	경화, 있을 수 있거나 혹은 뚜렷

HAI, histologic activity index; METAVIR, meta-analysis of histological data in viral hepatitis; P-P, portal to portal(문맥에서 문맥으로); P-C, portal-central(문맥에서 중추로)

출처: Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology. 1981 Sep;1(5):431-5.; Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. Journal of hepatology. 1991 Nov 1;13(3):372-4.; Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. Hepatology. 1996 Aug;24(2):289-93.; Ishak K. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J hepatol. 1995;22:696-9.; Arjmand A, Tsipouras MG, Tzallas AT, Forlano R, Manousou P, Giannakeas N. Quantification of liver fibrosis—A comparative study. Applied Sciences. 2020 Jan;10(2):447.; Soresi M, Giannitrapani L, Cervello M, Licata A, Montalto G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. World journal of gastroenterology: WJG. 2014 Dec 28;20(48):18131., 재구성

1.3.1.3. 간섬유화 진단

현존하는 간섬유화 유무 및 진행 정도를 파악하기 위한 최적 표준 검사는 간생검법이다. 그러나 간생검을 통한 조직검사는 침습적이고 고비용이며, 반복 측정이 어렵다는 단점이 있다(이종한 등, 2018). 또한 환자의 약 30%에서 검사 후 통증을 경험하고, 드물게는 기흉과 출혈 등의 합병증이 발생하기도 한다(권영오 등, 2011). 이에 간생검을 대체하기 위해 비침습적 검사에 대한 연구들이 진행되고 있는데, 비침습적 간섬유화 검사는 크게 혈청에서 섬유화와 관련된 특정 물질을 검사하는 혈청검사와 물리학적 특성인 탄성력을 측정하는 영상검사법으로 나눌 수 있다(표 1.10).

혈청 표지자는 크게 세포외 기질의 대사를 직접 반영하지 못하는, 일반적인 생화학적 검사에 이용되는 혈소판, 콜레스테롤,트랜스아미나제(transaminase) 등과 같은 간접 표지자(indirect marker), 세포 외 기질의 합성과 분해 산물인 제3형 프로콜라겐의 아미노산 말단 프로펩타이드(procollagen III aminoterminal peptide, PIIINP), 라미닌(laminin) 등과 같은 직접 표지자(direct markers), 그리고 직접 표지자와 간접 표지자를 묶은 복합 표지자로 나눌 수 있다. 대부분의 혈청 표지자는 섬유화 정도를 정확히 단계별로 구별하기 어려워 임상적으로 의미있는 섬유화(METAVIR 분류에서 F2 이상 또는 Ishak 분류에서 F3 이상)를 구별하는데 주안점을 두고 있다(권영오 등, 2011).

영상 진단 방법은 간의 형태학적 변화와 혈역학적 변화를 확인하는 것으로 나뉘며(정재연 등, 2008), 복부 초음파검사, 간섬유화스캔(Transient elastography, TE), 횡파 탄성 초음파 영상(Shear wave elastography, SWE), 자기공명 탄성도 검사(Magnetic resonance elastography, MRE) 등이 있다(신정우&박능화, 2016).

표 1.10 간섬유화의 비침습적 진단 방법

혈청 표지자	- ALT/AST ratio (alanine transaminase/aspartate transaminase ratio) - AST to platelet ratio index (APRI) - Fibrosis-4 (FIB-4) - Fibrotest - Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score (NFS) - Hyaluronic acid (HA) - N-terminal pro-peptide of collagen type III (P3NP) - Tissue inhibitor of metalloprotease-1 (TIMP-1) - YKL-40 - Enhanced liver fibrosis (ELF)
영상학적 검사	- 복부 초음파검사 - 간섬유화스캔(순간탄성측정법) (Transient elastography, TE) (FibroScan®) - 음향 복사력 임펄스 (Acoustic radiation force imaging, ARFI) - 횡파 탄성 초음파 영상 (Supersonic shear wave imaging, SSWI) - 자기공명 탄성도 검사 (Magnetic resonance elastography, MRE)

출처: 신정우 & 박능화, 2016

간섬유화 진단 목적으로 국내 급여 및 비급여 항목으로 등재된 혈청학적 검사법 및 영상학적 검사법의 고시 및 비용 정보는 아래 〈표 1.11〉과 같다.

표 1.11 간섬유화 진단 관련 등재 급여 및 비급여 항목의 고시 및 비용 정보

분류	급여 여부	분류번호 (코드)	행위명	상대가치 점수	단가(의원) 단가(병원)
조직 검사	급여	나-862 (C8620)	경정맥 간생검(Transjugular Intrahepatic Liver Biopsy)	5156.54	474,920원 410,980원
혈청 검사	선별급여 (80%)	누-198 (D1980)	M2BPGi[정밀면역검사] - 사용목적: 간섬유화 선별진단 - 사용대상: 만성 간 질환자	587.42	52,990원 46,050원
	비급여	노-248 (CZ248)	혈청 간섬유화 검사(Serum Liver Fibrosis Test) - 실시목적: 간섬유화 평가, 예후예측, 치료효과 평가 - 적응증: 만성 간질환의 징후나 증상을 보이는 환자	-	-
영상 검사	비급여	노-829 (EZ829)	간섬유화검사(Liver Fibroscan) - 정의 및 적응증: 간 섬유화검사는 비침습적이며 신속하게 간의 탄력도를 측정함으로써 간 섬유화의 정도를 평가할 수 있는 진단방법으로 만성 간질환에서 간섬유화검사로 측정한 간 탄력도를 간조직검사에 의한 간 섬유화의 정도와 유의한 상관관계를 보였으며 만성 간질환의 임상질환별로 간 탄력도의 유의한 차이를 보임에 따라 간 섬유화의 정도를 평가하는데 유용한 검사방법임	-	-
	비급여	노-981 (EZ981)	횡파 탄성 초음파 영상(Shear Wave Elastography) - 사용목적: 간섬유증 진단, 유방병변의 진단보조 - 사용대상: 간섬유증 의심환자, 유방 초음파 결과 유소견자	-	-
	비급여	도-163 (HZ163)	자기공명 탄성도 검사(Magnetic Resonance Elastography) - 사용목적: 간섬유화의 진단 및 평가 - 사용대상: 만성 간질환 (의심)환자	-	-

1.4 국내외 임상진료지침

2021년 대한간학회에서 발간한 「2021 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인」에서 간섬유화 진단을 위한 혈청 표지자로 M2BPGi가 언급된 바 있다. 간섬유화스캔, FIB-4 (Fibrosis-4) 등을 통해 중간 위험군(intermediate risk) 이상으로 분류된 경우, M2BPGi 검사를 추가시행함으로써 진행된 간섬유화를 감별할 수 있다고 하였다. 그러나 국내 환자 대상 연구가 충분하지 않아 추가 연구가 필요하다고 하였다(대한간학회, 2021).

또한 최근 개정된(2022년 6월) 대한간학회의 「2022 대한간학회 만성B형간염 진료 가이드라인」에 간섬유화 검사항목으로 M2BPGi 검사가 기재되어있다. 이는 간섬유화 진단을 위해 침습적 방법인 간생검의 대안으로 비침습적 혈청 표지자 검사 중 하나로 언급되었다. 간생검에 비해 정확도는 낮을 수 있으나 섬유화가 없는 것을 배제하거나 진행성 섬유화가 있는 것을 확인하는 선별검사로써 유용하게 활용될 수 있음이 제시되었다(대한간학회, 2022).

한편 2021년 유럽간학회(European Association for the Study of Liver, EASL)에서 간 질환의 평가를

위한 비침습적 검사들에 관해 발간한 최신의 가이드라인인 'EASL 간 질환의 중증도와 예후 평가를 위한 비침습적 검사들에 대한 임상실무지침(Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis)'에서 M2BPGi는 언급되지 않았고, 유사 검사인 AST (aspartate aminotransferase, 아스파르테이트 아미노전이효소) to Platelet Ratio Index (APRI), FIB-4 index, enhanced liver fibrosis (ELF) 등의 혈청 표지자와 간 탄력도 검사(transient elastography), 횡파 탄성 초음파 영상(shear wave elastography) 등의 영상 검사가 제시되어 있다(EASL CPG Panel, 2021). 영국의 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 가이드라인에서도 간섬유화와 관련하여 혈청 간섬유화 검사(ELF test), 간 탄력도 검사(trasient elastography) 등이 제시되었으나 M2BPGi는 언급되지 않았다.

1.5 기존 의료기술평가

M2BPGi[정밀면역검사]는 2017년 'M2BPGi 간 섬유화 검사 [화학발광효소면역측정법]'이란 기술명으로 신의료기술평가를 받았고, 평가결과 만성 간섬유화를 진단하는데 간생검 이전에 선별검사로서 안전성 및 유효성에 대한 근거가 있는 기술로 인정되었다(보건복지부 고시 제2017-57호(2017.3.28.). 상세 내용은 아래 〈표 1.12〉와 같다.

표 1.12 M2BPGi 간 섬유화 검사[화학발광효소면역측정법] 신의료기술평가

제목	M2BPGi 간 섬유화 검사[화학발광효소면역측정법] Liver Fibrosis test using Mac-2 Binding Protein Glycosylation isomer [Chemiluminescence enzyme immunoassay]
발행	보건복지부, 신의료기술평가위원회
국가(연도)	한국(2017)
평가목적	M2BPGi 간 섬유화 검사[화학발광효소면역측정법]의 안전성과 유효성을 평가함
연구방법	핵심질문의 세부내용 • 대상환자: 만성 간 질환 환자 - 바이러스성 간 질환: 주로 C형간염, B형간염 - 알코올성 간 질환: 지방간, 간염, 간경화(간경변) - 비알코올성 간 질환: 지방간, 간염, 간경화 - 기타: 자가 면역, 윌슨병(Wilson's disease), 원발성 담즙성 간경화(primary biliary cirrhosis), 혈청색소증, 원인 불명, 간세포암 • 중재검사(index test): M2BPGi 간 섬유화 검사 • 비교검사(comparators): - 혈액 검사: 혈청 간 섬유화 검사(ELF), 단순 섬유화 점수; 실험실 검사(APRI, FIB-4 index) - 영상의학 검사: 간 섬유화 스캔(FibroScan), (실시간) 전단파 탄성측정법(shear wave elastography, SWE), 자기공명 탄성도 검사(magnetic resonance elastography, MRE) • 참고표준검사(reference standard): 간 생검(Liver biopsy) • 의료결과(outcomes) - 안전성: 검사 관련 합병증 및 부작용 - 유효성:

	〈1차 의료결과〉 • 간 섬유화에 대한 진단정확성 : 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도, 양성 우도비, 음성 우도비, 검사 정확도, 진단 교차비, 수신자 동작특성 곡선하면적(AUC) 〈2차 의료결과〉 • 예후예측 정확성 : 간암 발병, 사망과의 관련성 • 비교검사와의 상관성 • 의료결과에 미치는 영향 : 적절한 치료방침 결정에 도움, 간생검 감소율
선택문헌	총 14편(코호트연구 3편, 진단법 평가연구 11편)

제1저자(연도)	국가	연구대상자
코호트연구		
Hasegawa(2016)	일본	간경화 환자 165명
Tamaki(2015)	일본	만성 C형간염 환자 중 간암 발병 14명, 간암 발병하지 않은 대조군 52명
Yamasaki(2014)	일본	C형간염환자 707명
진단법 평가연구		
Heo(2016)	한국	만성 B형간염 환자 95명
Ichikawa(2016)	일본	만성 B형간염 환자 112명
Ishii(2016)	일본	만성 B형간염 환자 189명
Nagata(2016)	일본	만성 C형간염 환자 119명
Nishikawa(2016)	일본	비알코올성 지방간염 환자 134명
Ura(2016)	일본	C형간염 환자 159명
Yamada(2016)	일본	간 이식을 받은 환자 64명
Zou(2015)	중국	만성 B형간염 환자 774명
Hanai(2015)	일본	간경변 환자 59명(B형간염 6명, C형간염 19명, 알콜성 22명, 기타 12명)
Toshima(2015)	일본	만성 간염환자 160명, 정상대조군 40명
Umemura(2015)	일본	일차성 담즙성 간경화 환자 137명, 제1형 자가면역성 간염환자 40명, 정상대조군 45명

평가 결과

- 안전성: 대상자의 체외에서 이루어지는 검사이며, 검체 채취 이외에는 인체에 직접적인 위해를 가하지 않아 검사 수행에 있어 안전한 검사임
- 유효성

ⅰ) 진단정확성(임계값 1.0 기준)

지표	결과
단순 섬유화 지표 (APRI, FIB-4 index)와 비교(2편)	- 민감도: 1편에서 0.47로, 비교검사(0.67, 1.00)보다 낮았음 - 특이도: 0.79, 0.93로, 비교검사(0.04, 0.64)보다 높음 - AUC: 0.66, 0.98로, 비교검사(0.36~0.75)보다 높음
단일군 연구(1편)	- 민감도 0.85, 특이도 0.48, AUC 0.70

ⅱ) 예후예측 정확성

지표	결과
간암 발병(6편)	- 위험비 1.19~8.32
전체 생존, 사망 또는 이식(2편)	- 위험비 2.87, 18.59

ⅲ) 비교검사와의 상관성

	지표 / 결과 간 섬유화 스캔(2편) / - 상관계수 0.60, 0.61 단순 섬유화 지수 중 APRI(6편) / - 상관계수 0.27~0.69 단순 섬유화 지수 중 FIB-4 index(5편) / - 상관계수 0.32~0.66 iv) 의료결과에의 영향 의료결과에 미치는 영향을 보고한 문헌은 없었음
검토결과	만성 간 질환자를 대상으로 간 섬유화를 진단하는데 간 생검 이전에 선별검사로서 안전성 및 유효성이 있는 검사로 평가함(근거의 수준 C)

출처: 김석현 등, 2017

1.6 체계적 문헌고찰 현황

PubMed 및 구글에서 관련된 체계적 문헌고찰 문헌을 수기 검색한 결과, 총 2편이 확인되었다.

Feng 등(2020)의 연구는 선택문헌 36편을 포함하여 간섬유화 및 간암 진단에서 M2BPGi의 예측정확도(predictive accuracy) 분석결과, 섬유화 초기 단계보다는 후기 단계를 진단하기에 적절하였다. 또한 다른 비침습적 검사 지표들과 비교했을 때 간경변 진단에서는 혈청 히알루론산 및 간 탄력도 검사(transient elastography, FibroScan)와 유사한 예측력(predictive performance)을, 간암 진단에서는 AFP(α-fetoprotein)와 유사한 예측력을 보고하였다.

Ito 등(2017)의 연구는 선택문헌 21편을 포함하여 간 섬유화의 등급화(staging)와 간암의 진행 및 전체 생존율(overall survival) 예측에서 M2BPGi의 효과성을 평가하였다. 그 결과 M2BPGi가 간섬유화의 후기 단계 및 간경변을 진단하는데 적합한 지표로 간생검을 대체할 수 있으며 만성 간 질환에서 간암의 진행 및 전체 생존율 예측에 유용하다고 보고하였다. 체계적 문헌고찰 2편의 세부 내용은 아래 〈표 1.13〉, 〈표 1.14〉와 같다.

표 1.13 선행 체계적 문헌고찰 문헌 요약 1

제목	Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein as a diagnostic biomarker in liver cirrhosis; an updated meta-analysis
제1저자(연도)	Feng 등(2020)
국가	중국
연구목적	간섬유화와 간암의 진단에서 WFA+-M2BP의 예측정확도를 조사하기 위함
선정/배제기준	• 선정기준: 1) 간섬유화 환자 또는 간암 환자를 대상으로 한 연구; 2) 간섬유화의 정도를 평가하는 참고표준검사로 간생검을 수행한 연구; 3) 간암의 진단을 위해 이미지 검사나 조직병리학적 검사를 수행한 연구; 4) WFA+-M2BP 검사를 수행했으며 APRI, FIB-4, AST/ALT, HA, PLT, FibroScan, AFP 값을 통해 간섬유화 또는 간암을 예측한 연구; 5) 진양성, 진음성, 위양성, 위음성 결과를 제시하거나 문헌을 통해 계산할 수 있는 연구 • 배제기준: 1) 중복된 연구; 2) 종설, letters, 임상시험, 증례연구 등 실험연구가 아닌 연구; 3) 영어로 출판되지 않은 연구; 4) 인간을 대상으로 하지 않는 연구; 5) 데이터가 접근 불가능하거나 불명확한 연구

선택문헌	총 36편(7,362명)

연구결과

- 간섬유화 진단(29편) 및 간암 진단(8편)

	Mild fibrosis	Significant fibrosis	Advanced fibrosis	Cirrhosis	HCC
Sensitivity	0.70	0.71	0.75	0.77	0.77
Specificity	0.68	0.75	0.76	0.86	0.80
AUSROCs	0.75	0.79	0.82	0.88	0.85

- 다른 검사와 비교한 진단정확성

– 간섬유화의 단계별 예측

	Significant fibrosis		Advanced fibrosis		Cirrhosis	
	문헌수 (환자수)	AUSROC (95% CI)	문헌수 (환자수)	AUSROC (95% CI)	문헌수 (환자수)	AUSROC (95% CI)
M2BPGi	20 (3,602)	0.79 (0.75–0.82)	28 (4,427)	0.82 (0.78–0.85)	21 (3,449)	0.88 (0.85–0.91)
APRI	9 (1,563)	0.77 (0.74–0.81)	18 (2,552)	0.78 (0.74–0.81)	11 (1,720)	0.79 (0.75–0.82)
FIB-4	10 (1,723)	0.76 (0.72–0.79)	18 (2,512)	0.79 (0.75–0.82)	11 (1,616)	0.83 (0.79–0.86)
AST/ALT	5 (746)	0.74 (0.70–0.77)	8 (960)	0.67 (0.63–0.71)	4 (444)	0.79 (0.75–0.82)
HA	6 (1,230)	0.83 (0.79–0.86)	15 (2,332)	0.82 (0.79–0.85)	10 (1,608)	0.88 (0.85–0.91)
PLT	7 (1,177)	0.73 (0.68–0.76)	14 (1,971)	0.69 (0.65–0.73)	8 (1,221)	0.83 (0.80–0.86)
FibroScan	1 (165)	0.83 (0.77–0.89)	1 (151)	0.81 (0.71–0.88)	2 (235)	0.87 (0.84–0.90)

– 간암 예측

	문헌수 (환자수)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Weighted Mean cutoff	AUSROC (95% CI)
M2BPGi	8 (2,240)	0.77 (0.60–0.89)	0.80 (0.71–0.86)	1.55(COI)	0.85 (0.82–0.88)
APRI	1 (119)	0.67	0.81	0.55	0.74
FIB-4	1 (119)	0.67	0.81	2.95	0.78
AFP	3 (1,340)	0.61 (0.42–0.77)	0.94 (0.82–0.98)	18.54 (ng/mL)	0.84 (0.80–0.87)

결론

- WFA+-M2BP 검사는 간섬유화의 후기 단계(특히 간경변)를 진단하는 데에 적합함
- 다른 비침습적 검사 지표들과 비교하였을 때 동 검사는, 간경변의 진단에서 HA 및 FibroScan과 유사한 예측력(predictive performance)을 보였으나 간암의 진단에서는 AFP와 유사하였음
- 동 검사의 정확성이 질병의 병인(etiology)에 영향을 받으므로, 각 병인에 따른 임계값(cut-off value)이 적용되어야 함

AFP, α-fetoprotein; APRI, Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; AST/ALT, AST to ALT ratio; AUSROCs, Areas under the summary receiver operating characteristic curves; CI, confidence interval; FIB-4, Fibrosis-4 index; HA, hyaluronic acid; M2BPGi, Mac-2-binding protein glycosylation isomer; PLT, platelet count; WFA+-M2BP, Wisteria floribunda agglutinin-positive M2BP

표 1.14 선행 체계적 문헌고찰 문헌 요약 2

<table>
<tr><td>제목</td><td>Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein levels and liver fibrosis: A meta-analysis</td></tr>
<tr><td>제1저자(연도)</td><td>Ito 등(2017)</td></tr>
<tr><td>국가</td><td>일본</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>간섬유화의 등급화(staging)와 간암의 진행 및 전체 생존율(overall survival) 예측에서 WFA+-M2BP의 효과성을 측정하기 위함</td></tr>
<tr><td>선정/배제기준</td><td>• 선정기준: 1) 만성 간 질환자를 대상자로 한 연구; 2) 간생검과 WFA+-M2BP level 측정률 모두 수행하였으며 WFA+-M2BP의 진단적 성능이 평가된 연구; 3) 간섬유화를 METAVIR 기준에 따라 등급화(staging)하는 민감도와 특이도를 제시하였거나, 간암 진행 및 전체 생존율의 위험비(hazard ratio)를 제시한 연구
• 배제기준: 1) 영어로 출판되지 않은 연구; 2) 증례연구, 3) 종설(reviews), 4) 대상자가 간 질환 이외의 질환을 가진 경우, 관련 데이터를 추출할 수 없는 경우, 동료심사 되지 않은 경우</td></tr>
<tr><td>선택문헌</td><td>총 21편(4,772명)</td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>• 간섬유화 정도에 따른 M2BPGi의 통합 민감도, 특이도
<table>
<tr><td></td><td>Mean Sensitivity (95% CI)</td><td>Mean Specificity (95% CI)</td></tr>
<tr><td>Significant fibrosis (F≧2) (12편)</td><td>0.690 (0.646-0.732)</td><td>0.778 (0.742-0.811)</td></tr>
<tr><td>Advanced fibrosis (F≧3) (16편)</td><td>0.764 (0.732-0.793)</td><td>0.758 (0.734-0.781)</td></tr>
<tr><td>Cirrhosis (F=4) (15 cohorts)</td><td>0.818 (0.759-0.865)</td><td>0.839 (0.808-0.865)</td></tr>
</table>
• 간암 진행 예측 및 전체 생존율의 예측 관련 M2BPGi의 위험비
<table>
<tr><td></td><td>Overall HR</td><td>Lower limit</td><td>Upper limit</td><td>p-value</td></tr>
<tr><td>HCC</td><td>5.946</td><td>3.095</td><td>11.424</td><td>〈0.0001</td></tr>
<tr><td>Overall survival</td><td>1.088</td><td>1.025</td><td>1.155</td><td>0.006</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>결론</td><td>• 혈청 WFA+-M2BP는 간섬유화의 후기 단계 및 간경변의 진단에 적합한 지표이며 간생검을 대체할 수 있음
• 혈청 WFA+-M2BP는 만성 간 질환 환자에서 간암의 진행 및 전체 생존율의 예측에 유용함</td></tr>
</table>

CI, confidence interval; FIB-4, Fibrosis-4 index; HR, hazard ratio; M2BPGi, Mac-2-binding protein glycosylation isomer; METAVIR, meta-analysis of histological data in viral hepatitis; WFA+-M2BP, Wisteria floribunda agglutinin-positive M2BP

2. 평가목적

본 평가는 만성 간 질환에서 M2BPGi[정밀면역검사]의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거 평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

II 평가방법

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

M2BPGi[정밀면역검사]의 안전성 및 효과성을 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 자세한 평가 방법은 아래와 같으며, 모든 평가 방법은 평가목적을 고려하여 "M2BPGi[정밀면역검사] 소위원회(이하 '소위원회'라 한다)"의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

다음의 핵심질문을 기반으로 PIC(R)OTS-SD 등을 확정하였다.

• **M2BPGi[정밀면역검사]는 만성 간 질환에서 간섬유화 선별진단에 임상적으로 안전하고 효과적인가?**

상기 핵심질문의 각 구성 요소를 정하는데 있어 고려된 사항은 다음과 같다.

대상자와 관련하여 만성 간 질환의 발생 원인(etiology)이 다양한 만큼 다양한 원인으로 인한 만성 간 질환을 모두 포함하기로 하였다. 참고표준검사와 관련하여, 간섬유화스캔(Fibroscan), 자기공명 탄성도 검사(Magnetic Resonance Elastography) 등의 검사를 참고표준으로 선정한 연구들이 확인되었으나, 표준검사방법인 간생검을 참고표준검사로 한 연구가 많아 간생검을 참고표준검사로 정하였다. 결과지표는 동 검사의 목적이 간섬유화의 선별진단임을 고려하여, 진단정확성과 더불어 치료방법의 변화나 간생검 감소율 등 의료결과에 미치는 영향도 포함하기로 하였다. 한편, 간암 등의 예후·예측을 평가한 연구는 제외하기로 하였다.

표 2.1 PIC(R)OTS-SD 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	만성 간 질환자
Index test (중재검사)	M2BPGi[정밀면역검사]
Comparators (비교검사)	• 혈액검사 - (노-248) 혈청 간섬유화 검사(Serum Liver Fibrosis Test) • 영상의학검사 - (노-829) 간섬유화검사(Liver Fibroscan) - (노-981) 횡파 탄성 초음파 영상(Shear Wave Elastography) - (도-163) 자기공명 탄성도 검사(Magnetic Resonance Elastography)

구분	세부내용
Reference standard (참고표준검사)	• 간 생검
Outcomes (결과변수)	• 안전성 - 검사 관련 합병증 - 위음성으로 인한 치료 지연, 위양성으로 인한 과잉 진단 • 효과성 - 진단정확성 - 의료결과에 미치는 영향: 치료 방법의 변화, 간 생검 감소율
Time (추적관찰기간)	제한하지 않음
Setting (세팅)	제한하지 않음
Study designs (연구유형)	제한하지 않음

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL (Central Register of Controlled Trials)을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid- Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH (Medical Subject Headings) term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 최종 검색일은 2022년 8월 11일로 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 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

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.3). 최종 검색일은 2022년 8월 11일로 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medric.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
과학기술 지식인프라(ScienceON)	https://scienceon.kisti.re.kr/

1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 평가자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록 및 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이뤘다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 〈표 2.4〉와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
- 만성 간 질환자를 대상으로 한 연구 - M2BPGi[정밀면역검사]를 수행한 연구 - 적절한 의료결과를 하나 이상 보고한 연구	- 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) - 원저가 아닌 연구(종설, letter, comment 등) - 회색문헌으로 동료심사(peer-review)된 학술지에 게재되지 - 않은 문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등) - 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 - 중복 출판된 문헌(대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구) - 원문 확보 불가

1.5 비뚤림위험 평가

진단법평가 문헌의 비뚤림위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하여 두 명의 평가자가 독립적으로 시행하였다. QUADAS-2는 일차 연구에 대한 개별 항목의 질을 평가하기 위한 도구로, 환자선택(patient selection), 중재검사(index test), 참고표준검사(reference standard), 연구진행과 시점(flow and timing)의 네 가지 주요 영역으로 구성되어 있다. 영역별 핵심 질문들은 연구의 특성에 따라 추가하거나 생략 가능하며, 비뚤림위험 및 적용성에 대한 우려에 대하여 평가하였다(박동아 등, 2014).

한편 진단법을 평가한 문헌 중 연구자의 설계에 따르면 진단적 환자-대조군 연구에 해당하여도, 본 평가의 목적에 따른 연구결과가 중재군에서만 추출되는 경우 진단적 코호트 연구로 정의하였다. 비뚤림위험 평가의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

출판비뚤림위험을 확인하기 위해 간섬유화 단계별로 구분하여 전체 메타분석에 포함된 연구의 깔대기 그림(funnel plot)을 살펴보고 딕스 깔때기 그림 대칭성 검증(Deek's Funnel plot asymmetry test)을 통해 통계적 유의성을 확인하였다(Deeks 등, 2005).

1.6 자료추출

사전에 정한 자료추출 서식을 활용하여 한 명의 평가자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 평가자가 추출된 결과를 검토하고, 두 평가자가 논의를 통해 의견일치를 이뤄 완성하였다.

자료추출에 포함된 주요 내용은 연구의 일반적 특성(출판연도, 저자명, 연구국가, 연구설계 등), 연구대상, 중재검사(검사방법, 임계값), 참고표준검사, 비교검사, 결과지표(진단정확성, 의료결과의 영향)였다.

분석에 포함된 대상자의 수가 연구 자체의 대상자 수와 차이가 있는 경우, 자료추출 시 분석에 포함된 대상자 수를 추출하였다. 자세한 내용은 [별첨 1]에 제시하였다.

1.7 자료합성

자료합성은 참고표준검사 기준에 따른 간 섬유화 단계를 구별하여(≥F2, ≥F3, F4) 진단정확성을 표로 제시하고 양적 분석이 가능한 경우 메타분석을 수행하였다. 또한 만성 간 질환의 원인(etiology)에 따라 4개군으로 구분하여(만성B형간염, 만성C형간염, 비알코올성 간 질환, 기타) 분석을 하였다. 진단정확성은 민감도(sensitivity, 이하 Sn), 특이도(specificity, 이하 Sp), 양성예측도(positive predictive value, 이하 PPV), 음성예측도(negative predictive value, 이하 NPV), 곡선하면적(area under the curve, AUC)을 연구별로 정리하여 메타분석한 후 통합 민감도, 통합 특이도, 통합 AUC를 중심으로 제시하였다.

문헌에서 진단정확도 관련 2X2표를 보고하지 않고 정확도 값(민감도, 특이도 등)을 직접 보고한 경우, 이를 바탕으로 환자수를 계산하여 2X2표를 구성하여 메타분석을 하였다. 한편 중재검사의 임계값이 제시되지 않고 Sn, Sp, AUC를 전체 또는 일부 제시하거나, 진단교차비를 보고한 문헌은 별도 표로 진단진확성 결과를 정리하였다.

메타분석은 STATA 14 버전과 R 4.2.2 버전을 이용하였고, 일부 하위군 분석은 MetaDTA 2.01버전 웹페이지를 이용하였다(MetaDTA 사이트, 2021.8.17.).

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회에서 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 한 후 아래와 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.5 권고등급 체계

권고등급	설명
권고함 (recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함 (conditional recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건 하 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음 (not recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분 (insufficient)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의하여 결정문에 기술할 수 있음

III 평가결과

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스에서 검색된 문헌은 총 823편이었으며 중복 문헌 297편을 제외한 526편을 검토하였다.

문헌의 제목을 검토하여 평가주제 관련 문헌 451편을 선별하였다. 451편의 문헌의 초록 및 원문을 선택배제 기주에 따라 검토하여 최종 45편의 문헌을 선택하였다. 본 평가의 문헌선정 흐름도는 배제 사유를 포함하여 〈그림 3.1〉에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 출판연도 역순, 저자명 순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였다. 배제문헌목록은 [별첨 2]에 기술하였다.

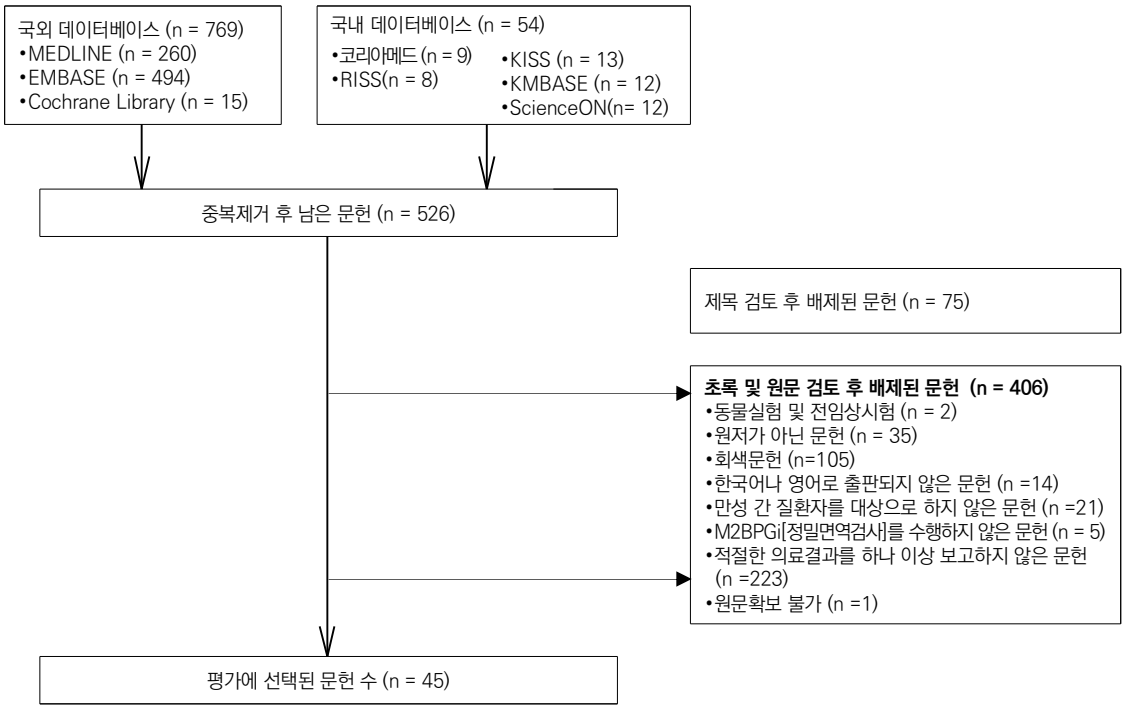


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌

1.2. 선택문헌 특성

최종 선택문헌은 진단적 코호트 연구 45편이었다. 교신저자의 국가를 기준으로 연구수행 국가를 살펴보면 일본이 30편으로 가장 많았고, 이후 대만 5편, 한국 4편, 중국 2편, 그리고 태국과 이집트, 호주, 말레이시아 각 1편 순서로 확인되었다. 출판연도는 2015년 5편, 2016년 5편, 2017년 11편, 2018년 7편, 2019년 4편, 2020년 4편, 2021년 7편, 2022년 2편이었다. 대상자 수는 37~593명 범위였으며, 만성B형간염 환자 대상 문헌이 10편, 만성C형간염 환자 대상 문헌이 8편, 비알코올성 지방간(non-alcoholic fatty liver diseases, NAFLD) 환자 대상 문헌이 9편으로 다양한 만성 간 질환 환자 대상 문헌이 확인되었다.

중재검사의 검사방법과 관련하여 선택문헌 45편 중 43편은 HISCL 기기(Sysmex, Hyogo, Japan)를 이용하여 화학발광효소면역측정법(Chemiluminescence immunoassay, CIA)으로 M2BPGi를 측정하였고, 2편(Behairy 등, 2021; Ueno 등, 2018)은 sandwich ELISA(효소 결합 면역 흡착 분석법)로 혈청 M2BPGi를 측정하였다.

비교검사로 간섬유화검사(transisent elastography, Fibroscan)이 6편으로 가장 많았고, 혈청 간섬유화 검사(enhanced liver fibrosis test, 4편), 자기공명 탄성도 검사(magnetic resonance elastograpgy, 4편), 횡파 탄성 초음파 영상(shear wave elastography, 4편) 등이 있었다.

선택문헌의 특성은 아래 〈표 3.1〉과 같으며, 또한 참고표준검사 기준에 따른 중재검사의 임계값을 〈표 3.2〉에 제시하였다.

표 3.1 선택문헌의 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	대상자(수)	중재검사 (검사방법)	참고표준검사		비교검사	결과지표
					분석단계	등급체계		
1	Jang (2022)	대만	NASH(80)	CIA	• F≥1 • F≥2 • F≥3	METAVIR scores	없음	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV, accuracy
2	Tangvoraphonkchai (2022)	태국	만성C형간염(100)	CIA	• F0-1 vs F2 • F0-1 vs F3	METAVIR scores	없음	AUROC
3	Behairy (2021)	이집트	만성 간 질환(100)	ELISA	• F1-2/6 • F3-6/6	Ishak scoring system	없음	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV
4	Fujinaga (2021)	일본	원발성 담즙성 담관염(102)	CIA	• ≥ Scheuer stage III	Scheuer stage	ELF score	Sn, Sp, PPV, NPV, accuracy
5	Jang (2021)	한국	NAFLD(113)	CIA	• F>0 • F>1 • F>2 • F>3	Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network	없음	AUC, Sn, Sp
6	Kimura (2021)	일본	간 이식 수여자(233)	CIA	• F≥1 • F≥2 • F≥3	METAVIR scores	SWE (ARFI)	AUROC, Sn, Sp, PPV, NPV, PLR, NLR
7	Numao (2021)	일본	만성C형간염(141)	CIA	• ≥F2 • ≥F3 • F4	METAVIR score	SWE, MRE	Sn, Sp, AUROC
8	Sasaki (2021)	일본	간 이식 수여자(94)	CIA	• ≥F2	METAVIR classification	Fibroscan	AUROC, Sn, Sp, PPV, NPV
9	Sato (2021)	일본	간 절제술(77)	CIA	• F0 vs F1-4 • F0-1 vs F2-4 • F0-2 vs F3-4 • F0-3 vs F4	METAVIR scores	MRE	Sn, Sp
10	Lee (2020)	한국	만성B형간염에 의한 간세포암(312)	CIA	score 0-5	대한병리학회 소화기병리연구회 만성간염 등급체계	Fibroscan	M2BPGi 1+: OR=2.57 M2BPGi 2+: OR=8.35 (음성에 비해) 위 OR만큼 간경변 위험 증가함

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	대상자(수)	중재검사 (검사방법)	참고표준검사		비교검사	결과지표
					분석단계	등급체계		
11	Tsuji (2020)	일본	만성B형간염(96)	CIA	• F0 vs F1-4 • F0-1 vs F2-4 • F0-2 vs F3-4 • F0-3 vs F3-4	METAVIR score	ELF score	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV, accuracy
12	Ueda (2020)	일본	간암 수술 만성C형간염 (94), 간 전이 환자(14), (총 108)	CIA	All patients 그룹과 non-SVR 그룹 각각에서 • F0-1 vs F2-4 • F0-2 vs F3-4 • F0-3 vs F4	METAVIR score	Fibroscan, SWE(VTQ)	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV
13	Wu (2020)	대만	간암으로 인한 간 절제술(238) - 만성B형간염(135) - 만성C형간염(75)	CIA	• F0-1 vs F2-4, • F0-2 vs F3-4, • F0-3 vs F4	METAVIR score	MRE	AUC, Sn, Sp
14	Chen (2019)	대만	간암으로 인한 간 절제술(70) - 만성B형간염(33) - 만성C형간염 (27 또는 28)	CIA	• F0-1 vs. F2-4, • F0-2 vs. F3-4, • F0-3 vs. F4	METAVIR score	SWE (ARFI)	AUC, Sn, Sp
15	Hiyoshi (2019)	일본	간암(53)[a)]	CIA	• stage 4 hepatic fibrosis	Knodell	없음	AUROC, Sn, Sp
16	Yamada (2019)	일본	간 이식 수여자(116)	CIA	• ≥F1 • ≥F2 • ≥F3	METAVIR score	없음	AUC, Sn, Sp
17	Yeh (2019)	대만	만성B형간염(160)	CIA	• ≥F1 • ≥F2 • ≥F3 • F4	METAVIR score	없음	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV, accuracy
18	Alkhouri (2018)	호주	NAFLD(137)[b)]	CIA	• F0-1 vs F2-4	NAFLD classification according to EASL guidelines	없음	AUC

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	대상자(수)	중재검사 (검사방법)	참고표준검사		비교검사	결과지표
					분석단계	등급체계		
19	Atsukawa (2018)	일본	NAFLD(213)	CIA	• ≥stage 2 • ≥stage 3 • stage 4	Brunt's criteria	없음	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV, predictive accuracy
20	Fujita (2018)	일본	만성C형간염(122)	CIA	• F1-2 vs F3-4	METAVIR score	ELF score	AUROC, Sn, Sp, PLR, NLR,
21	Jekarl (2018)	한국	만성B형간염(151)	CIA	• F≥2* • F3*	Knodell histologic activity index*	ELF test, Fibroscan	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV, Accuracy
22	Mak (2018)	중국	만성B형간염 (554)**	CIA	• ≥F2 • ≥F3 • F4	Ishak scoring system	없음	AUROC, Sn, Sp, PPV, NPV
23	Ogawa (2018)	일본	NAFLD(165)	CIA	• ≥Stage 1 • ≥Stage 2 • ≥Stage 3 • Stage 4	Brunt's criteria	Fibroscan, MRE	AUROC, Sn, Sp, PPV, NPV
24	Ueno (2018)	일본	담도폐쇄(37)	ELISA	• ≥F2 • ≥F3 • F4		없음	AUC, Sn, Sp
25	Huang (2017)	대만	만성C형간염(229)	CIA	• F≥1 • F≥2 • F≥3 • F≥4	METAVIR score	없음	AUC, Sn, Sp, PPF, NPV, accuracy
26	Ichikawa (2017)	일본	만성B형간염(112)	CIA	• F2-4 • F3-4 • F4	revised Inuyama classification of chronic hepatitis	없음	AUROC
27	Ishii (2017)	일본	만성B형간염(189)	CIA	• ≥F2 • ≥F3 • F4		없음	AUROC, Sn, Sp
28	Kamada (2017)	일본	NAFLD(116)[c)]	CIA	• ≥F2	NASH Clinical Research Network scoring system	없음	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	대상자(수)	중재검사 (검사방법)	참고표준검사		비교검사	결과지표
					분석단계	등급체계		
29	Lai (2017)	말레이시아	NAFLD(220)	CIA	• F≥1 • F≥2 • F≥3 • F4	Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Scoring System	없음	AUROC, Sn, Sp, PPV, NPV
30	Nakamura (2017)	일본	만성B형간염(90), 만성C형간염(108)	CIA	• F3 or F4		없음	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV, accuracy
31	Nishikawa (2017)	일본	만성C형간염(386)	CIA	• F3 or F4		없음	AUROC, Sn, Sp, PPV, NPV, Accuracy
32	Noguchi (2017)	일본	만성B형간염(70)	CIA	• ≥F2 • ≥F3	METAVIR score	없음	≥F2: AUC, Sn, Sp, PPV, NPV, accuracy ≥F3:AUC, Sn, Sp
33	Yamada (2017)	일본	간 이식을 받은 담도폐쇄 환자(64)	CIA	• F4	METAVIR score	없음	AUC, Sn, Sp
34	Yamazaki (2017)	일본	만성C형간염(593)	CIA	• ≥F1(vs controls) • ≥F2 • ≥F3 • F4	METAVIR score	없음	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV
35	Zou (2017)	중국	만성B형간염(774)	CIA	• F0-1 vs F2-4	METAVIR score	없음	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV, accuracy
36	Heo (2016)	한국	만성B형간염(95)	CIA	• ≥F2 • ≥F3 • F4	Batts and Ludwig criteria	Fibroscan	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV
37	Nishikawa (2016a)	일본	원발성 담즙성 간경변(57)	CIA	• F3 or F4 • F4		없음	AUROC, Sn, Sp
38	Nishikawa (2016b)	일본	NASH(134)	CIA	• ≥F2 • ≥F3 • F4	Brunt's criteria	없음	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV, Accuracy
39	Nishikawa (2016c)	일본	만성B형간염(249)	CIA	• ≥F3		없음	AUROC, Sn, Sp, PPV, NPV, Accuracy

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	대상자(수)	중재검사 (검사방법)	참고표준검사		비교검사	결과지표
					분석단계	등급체계		
40	Ura (2016)	일본	만성C형간염(146)[d)]	CIA	• ≥F2 • ≥F3	METAVIR score	없음	AUROC, Sn, Sp, PPV, NPV, LR+, LR-
41	Abe (2015)	일본	NAFLD(289)	CIA	• ≥Stage 1 • ≥stage 2 • ≥stage3 • stage 4	Brunt's criteria	없음	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV, predictive accuracy
42	Fujiyoshi (2015)	일본	간암(376)	CIA	• ≥F2 • F4	Inuyama classification of chronic hepatitis	없음	AUROC
43	Nishikawa (2015)	일본	자가면역성 간염(84)	CIA	• F3 or F4 • F4		없음	AUC, Sn, Sp
44	Toshima (2015)	일본	만성 간 질환(200)	CIA	• F≥1 • F≥2 • F≥3 • F≥4	METAVIR score	없음	AUROC, Sn, Sp, PPV, NPV
45	Umemura (2015)	일본	원발성 담즙성 간경변(137)	CIA	• F≥1 • F≥2 • F≥3 • F≥4	METAVIR score	없음	AUC, Sn, Sp, PPV, NPV

* 간 섬유화 단계를 Knodell histologic activity index에 따라 F0, none; F1, fibrous portal expansion; F2, bridging fibrosis; and F3, cirrhosis로 제시함. 이를 METAVIR score에 matching 하기 위해 해당 문헌의 F2는 METAVIR score의 F3로, 해당 문헌의 F3은 METAVIR score의 F4로 정의함

** 대상자 수가 아닌 샘플 수임(327명의 환자에 대한 554개의 샘플)

a) 연구 대상자 115명 중 조직검사 결과가 있는 환자 53명; b) 연구 대상자 198명 중 조직검사 결과가 있는 환자 137명; c) 조직검사를 수행한 510명의 대상자 중 M2BPGi 검사 결과가 있는 환자 116명; d) 연구 대상자 159명 중 조직검사 결과가 있는 환자 146명

AUC, area under the curve; AUROC, area under the ROC(receiver operating characteristic) curve; ARFI, acoustic radiation force imaging; CIA, Chemiluminescence immunoassay; ELF, Enhanced Liver Fibrosis; F1~F4, fibrosis stage 1~4; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; LSM, liver stiffness measurement; METAVIR, meta-analysis of histological data in viral hepatitis; MRE, magnetic resonance elastography; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, Non-alcoholic steatohepatitis; NLR, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; PLR, positive likelihood ratio; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp,specificity; TE, transient elastography; 2D SWE, Two-dimensional shear wave elastography

표 3.2 참고표준검사 기준에 따른 중재검사의 임계값

연번	제1저자 (출판연도)	F1		F2		F3		F4	
		참고표준검사 기준	M2BPGi 임계값	참고표준검사 기준	M2BPGi 임계값	참고표준검사 기준	M2BPGi 임계값	참고표준검사 기준	M2BPGi 임계값
1	Jang(2022)	≥F1	1.5	≥F2	1.63	≥F3	1.37		
2	Tangvoraphonkchai(2022)*								
3	Behairy(2021)			F(1-2/6)	1.6	F(3-6/6)	5.35		
4	Fujinaga(2021)					F3	0.9		
5	Jang(2021)	F>0	0.54	F>1	0.65	F>2	0.71	F>3	0.90
6	Kimura(2021)	≥F1	1.13	≥F2	1.15	≥F3	1.16		
7	Numao(2021)			≥F2	2.20	≥F3	2.99	F4	2.99
8	Sasaki(2021)			≥F2	1.08				
9	Sato(2021)	F0 vs F1-4	0.81	F0-1 vs F2-4	0.84	F0-2 vs F3-4	0.90	F0-3 vs F4	0.86
10	Lee(2020)**								
11	Tsuji(2020)*			≥F2	0.890				
12	Ueda(2020)			F0-1 vs F2-4	1.63	F0-2 vs F3-4	2.15	F0-3 vs F4	2.70
13	Wu(2020)			F0-1 vs F2-4	(전체) 1.11 (HBV) 1.11 (HCV) 2.21	F0-2 vs F3-4	(전체) 1.32 (HBV) 1.19 (HCV) 2.21	F0-3 vs F4	(전체) 1.32 (HBV) 1.07 (HCV) 2.45
14	Chen(2019)*					≥F3	(total) 1.32 (HBV) 0.96 (HCV) 2.21		
15	Hiyoshi(2019)							stage 4	0.78
16	Yamada(2019)	≥F1	0.98	≥F2	1.02	≥F3	1.04		
17	Yeh(2019)	≥F1	0.960	≥F2	1.345	≥F3	1.535	F4	1.665
18	Alkhouri(2018)*								
19	Atsukawa(2018)			≥stage 2	0.940	≥stage 3	1.230	stage 4	1.370

연번	제1저자 (출판연도)	F1		F2		F3		F4	
		참고표준검사 기준	M2BPGi 임계값	참고표준검사 기준	M2BPGi 임계값	참고표준검사 기준	M2BPGi 임계값	참고표준검사 기준	M2BPGi 임계값
20	Fujita(2018)					F1-2 vs F3-4	(중앙값) 2.19 (75 percentile) 4.25		
21	Jekarl(2018)					≥F2***	0.7	F3***	0.7
22	Mak(2018)			≥F2	0.25	≥F3	0.45	F4	0.96
23	Ogawa(2018)			F2-4	0.83	F3-4	0.83	F4	1.26
24	Ueno(2018)			≥F2	1.59	≥F3	1.67	F4	1.84
25	Huang(2017)	≥F1	1.42	≥F2	1.61	≥F3	1.42	F4	2.67
26	Ichikawa(2017)			≥F2	0.94	≥F3	1.26	≥F4	1.26
27	Ishii(2017)			≥F2	1.4	≥F3	1.4	F4	1.9
28	Kamada(2017)			≥F2	1				
29	Lai(2017)	≥F1	0.57	≥F2	0.66	≥F3	0.69	F4	0.70
30	Nakamura(2017)					F3 or F4	1		
31	Nishikawa(2017)					F3 or F4	(학습)† 1.82 (검증)† 1.82		
32	Noguchi(2017)			≥F2	0.81	≥F3	0.82		
33	Yamada(2017)							F4	3.53
34	Yamazaki(2017)	≥F1 (vs. controls)	(전체) 0.9 (남성) 0.8 (여성) 0.9	≥F2	(전체) 1.2 (남성) 1.1 (여성) 1.7	≥F3	(전체) 1.5 (남성) 1.3 (여성) 1.8	F4	(전체) 1.7 (남성) 1.7 (여성) 2.0
35	Zou(2017)			F0-1 vs F2-4	(학습)† 1.06 (검증)† 1.06				
36	Heo(2016)			≥F2	0.8	≥F3	1.6	F4	2.0
37	Nishikawa(2016a)					F3 or F4	3.4	F4	3.7

연번	제1저자 (출판연도)	F1		F2		F3		F4	
		참고표준검사 기준	M2BPGi 임계값	참고표준검사 기준	M2BPGi 임계값	참고표준검사 기준	M2BPGi 임계값	참고표준검사 기준	M2BPGi 임계값
38	Nishikawa(2016b)			≥F2	1.0	≥F3	1.1	F4	1.6
39	Nishikawa(2016c)					≥F3	(학습)† 1.42 (검증)† 1.42		
40	Ura(2016)			≥F2	2.14	≥F3	2.17		
41	Abe(2015)	≥stage 1	0.59	≥stage 2	0.90	≥stage 3	0.94	stage 4	1.46
42	Fujiyoshi(2015)*								
43	Nishikawa(2015)					F3 or F4	3.7	F4	3.9
44	Toshima(2015)	≥F1	1.00	≥F2	1.86	≥F3	2.21	≥F4	2.64
45	Umemura(2015)	≥F1	0.7	≥F2	1.0	≥F3	1.4	F4	2.0

* 일부 또는 전체 stage에 대해 중재검사의 임계값이 제시되지 않음. 별도로 결과 제시 예정임
** 진단교차비로 결과 제시함. 별도로 결과 제시 예정임
*** 간 섬유화 단계를 Knodell histologic activity index에 따라 F0, none; F1, fibrous portal expansion; F2, bridging fibrosis; and F3, cirrhosis로 제시함. 이에 METAVIR score에 따라 해당 문헌의 F2는 METAVIR score의 F3에, 해당 문헌의 F3은 METAVIR score의 F4에 대응하는 것으로 정의함
†학습: training set; 검증: validation set

F1~F4, fibrosis stage 1~4; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; M2BPGi, Mac-2 binding protein glycosylation isomer

1.3. 비뚤림위험 평가결과

최종 선택문헌 45편은 모두 진단법평가연구로 QUADAS-2를 사용하여 개별 문헌의 질을 평가하였으며, 출판비뚤림위험은 깔대기그림을 통해 확인하였다. 환자선택, 중재검사, 참고표준검사, 연구진행과 시점의 네 가지 주요 영역을 평가하며 고려된 사항은 다음과 같다.

환자선택(patient selection) 영역에서 절반 이상(58.7%)의 문헌이 후향적 연구로 환자군 선택에서 비뚤림위험이 높았다. 또한 28.3%의 문헌에서 환자를 연속적 또는 무작위로 선택했는지에 대해 보고하지 않아 비뚤림위험을 불확실로 판단하였다.

중재검사(index test) 영역에서 사전에 명시된 판정기준치인 1.00을 임계값으로 하여 결과를 제시한 이경훈 등(2020)의 문헌, 중간값과 3분위수(75 percentile)를 임계값으로 하여 결과를 제시한 Fujita 등(2018)의 문헌을 제외한 문헌에서 ROC 곡선에 따른 최적 임계값을 사용하여 결과를 제시하여 비뚤림위험 평가결과, '높음'이 95.7%였다.

참고표준검사(reference standard) 영역은 눈가림에 대한 언급이 없어도 기기를 통해 결과가 나오므로 중재검사결과가 참고표준검사결과에 영향을 미치지 않을 것으로 판단하여 비뚤림위험이 낮다고 평가하였다.

연구진행과 시점(flow and timing) 영역에서는 대부분이(95.7%) 참고표준검사인 조직검사가 이루어지는 시점과 채혈을 하는 시간이 명시되어 적절한 시간 간격이 있는 것으로 판단하여 비뚤림위험이 낮다고 평가하였다. 그러나 두 편의 문헌(Chen 등, 2019; Toshima 등, 2015)에서 대상자 수를 명확하게 보고하지 않아 탈락률 위험이 높다고 판단하였는데, 간암으로 간 절제술을 받은 환자 70명이 대상인 Chen 등(2019) 연구는 만성 C형 간염 환자 수가 불분명하여(27명인지, 28명인지 확인 불가능) 환자 탈락률 위험이 있음을 반영하였다. 또한 만성 간 질환 대상 연구 Toshima 등(2018)은 총 200명 중 간 절제술 혹은 간 이식을 받은 160명 외 40명을 건강한 지원자로 보고하는 등 대상자가 불분명하여 비뚤림위험을 높음으로 평가하였다. 선택문헌에 대한 비뚤림위험 그래프 및 문헌별 비뚤림위험 평가결과 요약표는 〈그림 3.2〉와 〈그림 3.3〉에 제시하였다.

출판비뚤림위험의 경우, 깔대기 그림을 살펴본 결과 F2 이상인 상태와 F3 이상인 상태를 진단하는 문헌들의 비대칭 정도는 통계적으로 유의한 차이가 없어 출판비뚤림위험이 낮았으나, F4 진단 문헌에서는 결과값의 분포가 비대칭적이고, 비대칭 정도에 대한 p값이 유의하였다(p=0.000)(그림 3.4).

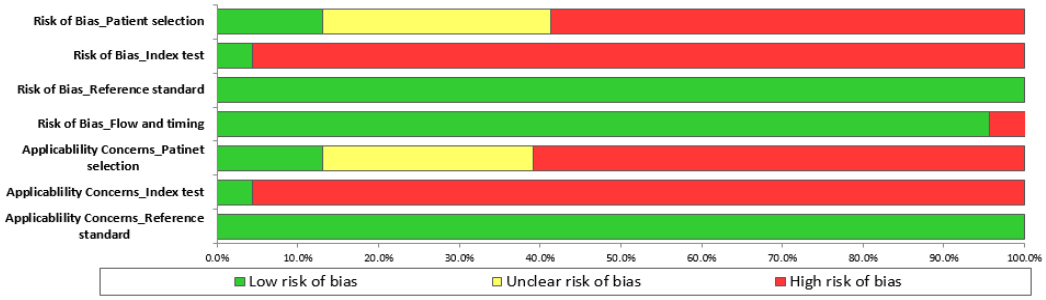
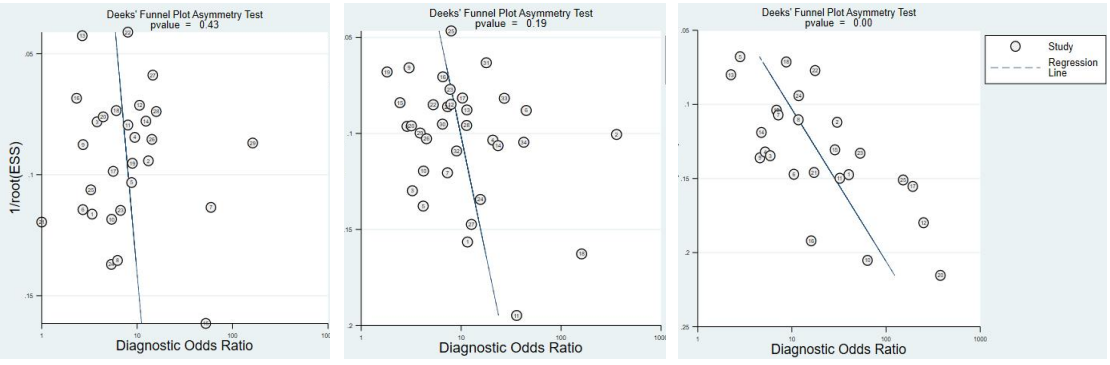


그림 3.2 비뚤림위험 그래프

Author (year)	Risk of Bias				Applicablility Concerns		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patinet selection	Index test	Reference standard
Jang(2022)	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음
Tajiri(2022)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Tangvoraphonkchai(2022)	불확실	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음
Behairy(2021)	불확실	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음
Fujinaga(2021)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Jang(2021)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Kimura(2021)	불확실	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Numao(2021)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Sasaki(2021)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Sato(2021)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Lee(2020)	불확실	낮음	낮음	낮음	불확실	낮음	낮음
Tsuji(2020)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Ueda(2020)	불확실	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음
Wu(2020)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Chen(2019)	높음	높음	낮음	높음	높음	높음	낮음
Hiyoshi(2019)	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음
Yamada(2019)	불확실	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음
Yeh (2019)	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음
Alkhouri(2018)	불확실	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음
Atsukawa(2018)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Fujita(2018)	불확실	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음
Jekarl(2018)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Mak(2018)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Ogawa(2018)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Ueno(2018)	불확실	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음
Huang(2017)	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음
Ichikawa(2017)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Ishii(2017)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Kamada(2017)	불확실	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음
Lai(2017)	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음
Nakamura(2017)	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음
Nishikawa(2017)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Noguchi(2017)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Yamada(2017)	불확실	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음
Yamazaki(2017)	불확실	높음	낮음	낮음	불확실	높음	낮음
Zou(2017)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Heo(2016)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Nishikawa(2016a)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Nishikawa(2016b)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Nishikawa(2016c)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Ura(2016)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Abe(2015)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Fujiyoshi(2015)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음
Nishikawa(2015)	높음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음
Toshima(2015)	불확실	높음	낮음	높음	불확실	높음	낮음
Umemura(2015)	높음	높음	낮음	낮음	높음	높음	낮음

낮음 불확실 높음

그림 3.3 비뚤림위험 평가결과 요약



F2 이상 F3 이상 F4

그림 3.4 출판비뚤림위험 평가결과

2. 분석결과

2.1. 안전성

M2BPGi[정밀면역검사]의 안전성은 검사 관련 합병증, 검사결과 위음성으로 인한 치료 지연 및 위양성으로 인한 과잉 진단을 평가하고자 하였으나 이를 보고한 문헌은 없었다.

2.2. 효과성

M2BPGi[정밀면역검사]의 효과성은 간섬유화 진행 단계 평가에 대한 진단정확성과 의료결과에 미치는 영향으로 평가하였다. 의료결과에 미치는 영향은 치료 방법에 변화를 일으키거나 간생검이 감소하는 경우로 정의하였으나, 이를 보고한 문헌은 없었다. 간섬유화 평가의 진단정확성은 섬유화 진행 단계에 따라 F2 이상, F3 이상, F4 3개의 범주로 구분하여 분석하였다. 각 연구에서 제시한 민감도와 특이도, 곡선하면적을 메타분석하였으며, 만성 간 질환의 발생 원인(etiology)별로 분류하여 하위군 분석을 하였다.

2.2.1. M2BPGi[정밀면역검사] 진단정확성 결과

2.2.1.1. F2 이상 상태 진단정확성

2X2표 추출이 가능한 29편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석으로 통합 민감도, 통합 특이도를 산출하였다. M2BPGi검사의 F2 이상 상태 진단정확성은 통합 민감도 0.71(95% 신뢰구간(confidence interval, CI) 0.65-0.75), 통합 특이도 0.75(95% CI 0.70-0.79), 통합 양성우도비 2.8(95% CI 2.3-3.4), 통합 음성우도비 0.39(95% CI 0.33-0.47), 통합 진단교차비 7(95% CI 5-10)였다(그림 3.5). 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC (summary receiver operating characteristic) 곡선에서 AUC는 0.79(95% CI 0.75-0.83)였다(그림 3.6).

F2 이상 상태를 진단한 33편에서 제시한 임계값 범위는 0.25~2.2였으며, 이에 따른 진단정확성 범위는 AUROC 0.56~0.98, 민감도 0.31~0.93, 특이도 0.44~1.00, 양성예측도 0.38~1.00, 음성예측도 0.24~0.97, 양성우도비 0.98~13.29, 음성우도비 0.08~1.02, 검사정확도 0.49~0.93 범위였다(표 3.4). 임계값을 제시하지 않은 문헌 4편에서 제시한 진단정확성은 아래 〈표 3.3〉과 같다.

표 3.3 임계값을 제시하지 않은 문헌에서 ≥F2 진단정확성

제1저자(출판연도)	대상자	N(≥F2)	N(F0-1)	Sn	Sp	AUC
Tangvoraphonkchai(2022)	만성C형간염	65	35	NR	NR	0.73
Chen(2019)	간암으로 인한 간 절제술	53	17	73.58	52.94	0.6
Alkhouri(2018)	NAFLD	NR	NR	NR	NR	0.866
Fujiyoshi(2015)	간암	305	71	NR	NR	0.741

AUC, area under the curve; F1~F4, fibrosis stage 1~4; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NR: Not reported; Sn, sensitivity; Sp,specificity

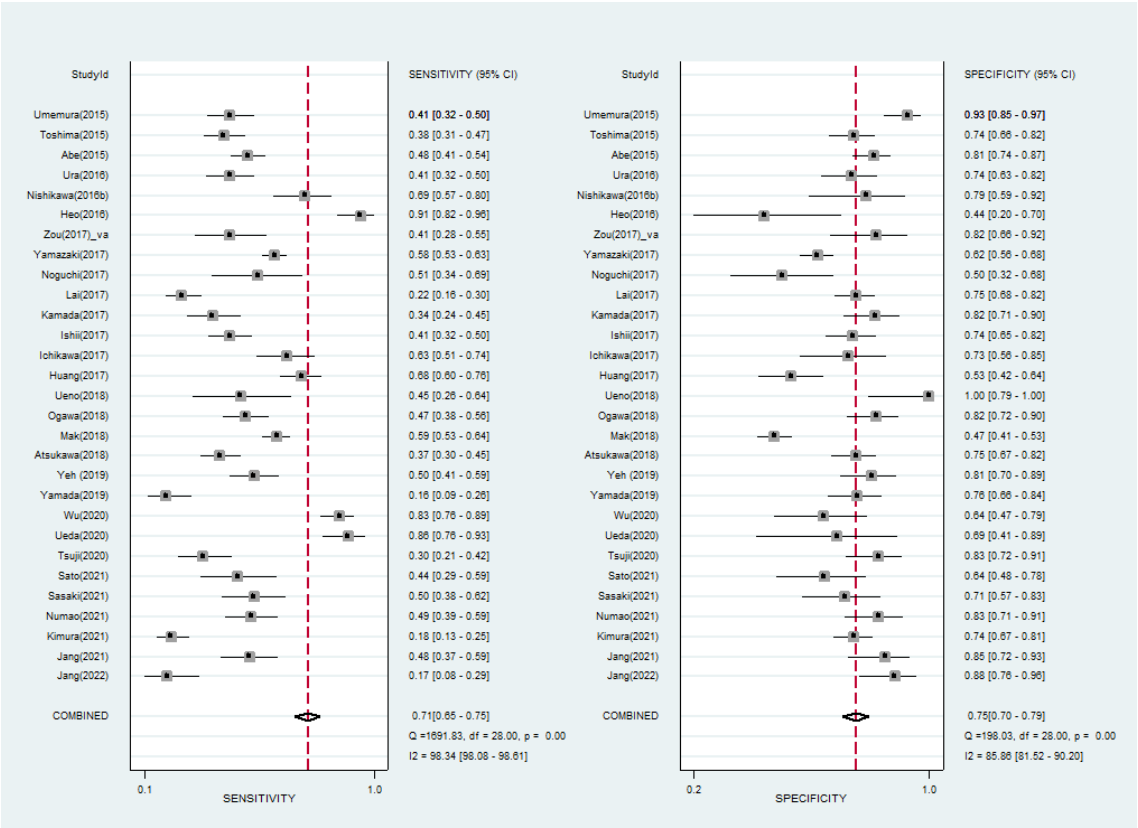


그림 3.5 ≥F2 진단정확도 Forest Plot

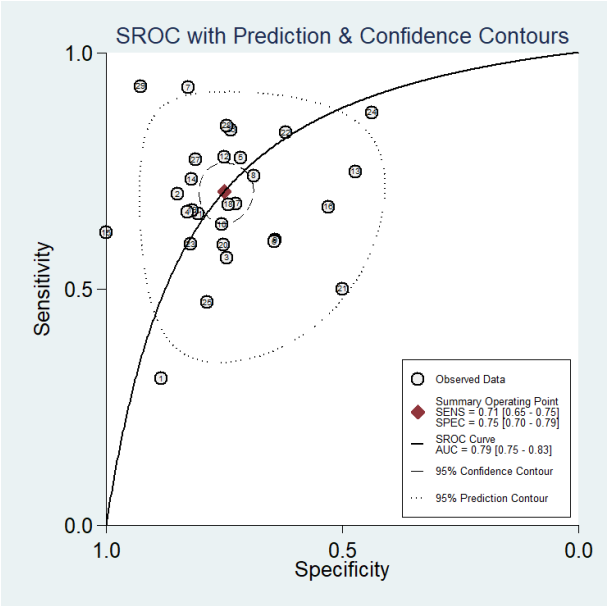


그림 3.6 ≥F2 진단정확도 SROC 곡선

표 3.4 진단정확성 (≥F2)

연번	제1저자 (출판연도)	검사법	대상자(수)	임계값 (단위)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC	OR
1	Jang (2022)	M2BPGi	NASH(80)	1.63	9	6	20	45	0.31	0.882	0.599	0.6921	2.6271	0.7823	0.6747	0.56	3.358
2	Tangvoraphonkchai (2022)	M2BPGi	만성C형간염(100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.73	-
5	Jang (2021)	M2BPGi	NAFLD(113)	0.65	42	8	18	45	0.705	0.846	0.8383	0.717	4.5779	0.3487	0.7711	0.819	13.129
6	Kimura (2021)	M2BPGi	간 이식 수여자(233)	1.15	30	46	23	134	0.566	0.744	0.3943	0.8534	2.2109	0.5833	0.7035	0.66	3.790
		SWE	간 이식 수여자(233)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.67	-
7	Numao (2021)	M2BPGi	만성C형간염(141)	2.2	51	11	26	53	0.658	0.823	0.8173	0.6667	3.7175	0.4156	0.7329	0.79	8.946
		MRE	만성C형간염(141)	3.4 (kPa)	60	9	17	55	0.781	0.855	0.8663	0.7644	5.3862	0.2561	0.8146	0.88	21.028
		SWE	만성C형간염(141)	1.71 (m/s)	61	12	16	52	0.795	0.807	0.832	0.766	4.119	0.254	0.8	0.86	16.215
8	Sasaki (2021)	M2BPGi	간 이식 수여자(94)	1.08	35	14	10	35	0.776	0.711	0.7115	0.7756	2.6851	0.315	0.7421	0.778	8.523
		Fibroscan	간 이식 수여자(94)	10.7 (kPa)	32	17	13	32	0.83	0.82	0.4628	0.9627	4.6111	0.2073	0.8216	0.701	22.242
9	Sato (2021)	M2BPGi	간 절제술(77)	1.06	21	15	14	27	0.6	0.643	0.5834	0.6586	1.6807	0.6221	0.6235	0.778	2.702
		MRE	간 절제술(77)	2.9 (kPa)	27	11	8	31	0.771	0.738	0.7103	0.7945	2.9427	0.3103	0.753	NR	9.484
11	Tsuji (2020)	M2BPGi	만성B형간염(96)	0.89	25	12	2	57	0.926	0.824	0.6731	0.9661	5.2614	0.0898	0.8527	0.902	58.586

연번	제1저자 (출판연도)	검사법	대상자(수)	임계값 (단위)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC	OR
		ELF	만성B형간염(96)	9.25 (score)	21	18	6	51	0.778	0.739	0.5384	0.8948	2.9808	0.3004	0.75	0.816	9.923
12	Ueda (2020)	M2BPGi	간암 수술 만성C형간염 (94), 간 전이(14), (총 108)	1.63	68	5	24	11	0.74	0.71	0.9362	0.322	2.5517	0.3662	0.7356	0.81	6.968
		Fibroscan	간암 수술 만성C형간염 (94), 간 전이(14), (총 108)	5.6 (kPa)	87	2	5	14	0.88	0.788	0.6923	0.9237	4.1509	0.1523	0.8203	0.95	27.258
		SWE	간암 수술 만성C형간염 (94), 간 전이(14), (총 108)	1.26 (m/s)	80	2	12	14	0.87	0.86	0.9728	0.535	6.2143	0.1512	0.8685	0.93	41.110
13	Wu (2020)	M2BPGi	간암으로 인한 간 절제술(238)	1.11	120	14	79	25	0.603	0.641	0.8955	0.2404	1.6797	0.6193	0.6092	0.579	2.712
			만성B형간염(135)	1.11	-	-	-	-	0.53	0.76	-	-	-	-	-	0.566	-
			만성C형간염(75)	2.21	-	-	-	-	0.46	0.9	-	-	-	-	-	0.622	-
		MRE	간암으로 인한 간 절제술(238)	3.158 (kPa)	154	4	45	35	0.7739	0.8974	0.9747	0.4375	7.5429	0.252	0.7941	0.898	29.938
			만성B형간염(135)	2.768 (kPa)	-	-	-	-	0.93	0.76	-	-	-	-	-	0.879	-
			만성C형간염(75)	3.432 (kPa)	-	-	-	-	0.72	1	-	-	-	-	-	0.912	-
14	Chen (2019)	M2BPGi	간암으로 인한 간 절제술(70)	-	-	-	-	-	0.74	0.53	-	-	-	-	-	0.6	-
			만성B형간염(33)	-	-	-	-	-	0.85	0.5	-	-	-	-	-	0.58	-
			만성C형간염(27또는28)	-	-	-	-	-	0.57	1	-	-	-	-	-	0.822	-
		SWE	간암으로 인한 간 절제술(70)	-	-	-	-	-	0.74	0.76	-	-	-	-	-	0.76	-
			만성B형간염(33)	-	-	-	-	-	0.85	0.67	-	-	-	-	-	0.747	-
			만성C형간염(27또는28)	-	-	-	-	-	0.96	0.6	-	-	-	-	-	0.8	-
16	Yamada (2019)	M2BPGi	간 이식 수여자(116)	1.02	14	23	8	71	0.636	0.755	0.3779	0.8986	2.5959	0.4821	0.7324	0.72	5.384

연번	제1저자 (출판연도)	검사법	대상자(수)	임계값 (단위)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC	OR
17	Yeh (2019)	M2BPGi	만성B형간염(160)	1.345	58	14	30	58	0.659	0.806	0.8059	0.6592	3.3969	0.4231	0.7252	0.78	8.029
18	Alkhouri (2018)	M2BPGi	NAFLD(137)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.866	-
19	Atsukawa (2018)	M2BPGi	NAFLD(213)	0.94	60	34	17	102	0.779	0.75	0.6382	0.857	3.116	0.2947	0.7605	0.784	10.575
22	Mak (2018)	M2BPGi	만성B형간염(554)	0.25	196	154	66	138	0.748	0.473	0.5602	0.6766	1.4194	0.5328	0.6031	0.653	2.664
23	Ogawa (2018)	M2BPGi	NAFLD(165)	0.83	60	15	22	68	0.731	0.819	0.7996	0.755	4.0387	0.3284	0.7753	0.832	12.296
		Fibroscan	NAFLD(165)	10 (kPa)	65	18	17	65	0.916	0.679	0.2394	0.9865	2.8536	0.1237	0.7025	0.83	23.066
		MRE	NAFLD(165)	3.2 (kPa)	71	11	11	72	0.866	0.862	0.8611	0.8669	6.2754	0.1555	0.864	0.91	40.368
24	Ueno (2018)	M2BPGi	담도폐쇄(37)	1.59	13	0	8	16	0.61	1	1	0.6614	NA	0.39	0.7786	0.81	NA
25	Huang (2017)	M2BPGi	만성C형간염(229)	1.61	97	40	47	45	0.674	0.529	0.708	0.4892	1.431	0.6163	0.6202	0.624	2.322
26	Ichikawa (2017)	M2BPGi	만성B형간염(112)	0.94	49	11	23	29	0.68	0.72	0.8138	0.5556	2.4286	0.4444	0.6943	0.713	5.464
27	Ishii (2017)	M2BPGi	만성B형간염(189)	1.4	55	28	26	80	0.679	0.741	0.6629	0.7548	2.6216	0.4332	0.7144	0.77	6.052
28	Kamada (2017)	M2BPGi	NAFLD(116)	1	30	13	15	58	0.674	0.814	0.6967	0.7976	3.6237	0.4005	0.7597	0.758	9.048
29	Lai (2017)	M2BPGi	NAFLD(220)	0.66	35	40	24	121	0.593	0.752	0.467	0.8345	2.3911	0.5412	0.7094	0.71	4.418
32	Noguchi (2017)	M2BPGi	만성B형간염(70)	0.81	18	17	18	17	0.5	0.489	0.5088	0.4802	0.9785	1.0225	0.4947	0.717	0.957

연번	제1저자 (출판연도)	검사법	대상자(수)		임계값 (단위)	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC	OR
34	Yamazaki (2017)	M2BPGi	만성C형간염(593)		1.2	250	111	51	181	0.83	0.62	0.6925	0.7796	2.1842	0.2742	0.7266	0.81	7.966
35	Zou (2017)	M2BPGi	만성B형 간염(774)	training set(221)	1.06	54	27	35	105	0.605	0.798	0.6688	0.7498	2.995	0.495	0.7203	0.753	6.051
				validation set(76)	1.06	22	7	15	32	0.595	0.821	0.7592	0.6812	3.324	0.4933	0.711	NA	6.738
36	Heo (2016)	M2BPGi	만성B형간염(95)		0.8	69	9	10	7	0.873	0.438	0.8847	0.4112	1.5534	0.29	0.7997	0.688	5.357
		Fibroscan	만성B형간염(95)		8.5 (kPa)	56	2	23	14	0.714	0.644	0.6481	0.7103	2.0056	0.4441	0.6775	0.823	4.516
38	Nishikawa (2016b)	M2BPGi	NASH(134)		1	50	6	56	22	0.472	0.786	0.893	0.2822	2.2056	0.6718	0.5376	0.663	3.283
40	Ura (2016)	M2BPGi	만성C형간염(146)		2.14	46	24	9	67	0.836	0.736	0.6568	0.8813	3.1667	0.2228	0.7737	0.83	14.211
41	Abe (2015)	M2BPGi	NAFLD(289)		0.9	109	28	32	120	0.773	0.811	0.7958	0.7895	4.0899	0.2799	0.7925	0.838	14.612
42	Fujiyoshi (2015)	M2BPGi	간암(376)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.741	-
44	Toshima (2015)	M2BPGi	만성 간 질환(200)		1.86	60	33	11	96	0.847	0.744	0.6455	0.8983	3.3086	0.2056	0.7806	0.837	16.089
45	Umemura (2015)	M2BPGi	원발성 담즙성 간경변(137)		1	52	6	4	75	0.93	0.93	0.9018	0.9505	13.286	0.0753	0.93	0.979	176.51

-: 보고되지 않음. 임계값이 제시되지 않고 AUC 값만 제시되거나 AUC, Sn, Sp 값만 제시됨, 또는 임계값은 제시되었으나 참고표준검사 기준에 따른 환자 수가 제시되지 않음
NA: 값을 구할 수 없음
AUC, area under the curve; ARFI, acoustic radiation force imaging; ELF, Enhanced Liver Fibrosis; F1~F4, fibrosis stage 1~4; FN, false negative; FP, false positive; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; M2BPGi, Mac-2-binding protein glycosylation isomer; MRE, magnetic resonance elastography; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, Non-alcoholic steatohepatitis; NLR, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; OR, odds ratio; PLR, positive likelihood ratio; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp,specificity; TN, true negative; TP, true positive; TE, transient elastography; 2D SWE, Two-dimensional shear wave elastography

만성 간 질환의 발생 원인(etiology)에 따라 만성B형간염(HBV), 만성C형간염(HCV), 비알콜성 간 질환(NAFLD), 기타의 4개군으로 구분하여 하위군 분석 결과, 통합 민감도의 경우 HBV군은 0.72, HCV군은 0.76, NAFLD군은 0.64, 기타 군은 0.73으로 네 군에서 유의한 차이가 없었다. 통합 특이도에서도 HBV군은 0.69, HCV군은 0.68, NAFLD군은 0.80, 기타 군은 0.76으로 네 군에서 유의한 차이가 없었다. 하위군 분석의 상세 내용은 아래와 같다(그림 3.7).

① HBV

만성B형간염 환자 대상 문헌 8편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석결과, F2 이상 상태 진단에 대한 M2BPGi검사의 임계값 범위는 0.25~1.4였으며, 통합 민감도 0.72(95% CI 0.62-0.80), 통합 특이도 0.69(95% CI 0.57-0.78), 통합 양성우도비 2.3(95% CI 1.6-3.3), 통합 음성우도비 0.41(95% CI 0.29-0.57), 통합 진단교차비 6(95% CI 3-11)이었다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.76(95% CI 0.72-0.80)이었다.

② HCV

만성C형간염 환자 대상 문헌 4편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석결과, F2 이상 상태 진단에 대한 M2BPGi검사의 임계값 범위는 1.2~2.2였으며, 통합 민감도 0.76(95% CI 0.67-0.83), 통합 특이도 0.68(95% CI 0.56-0.78), 통합 양성우도비 2.4(95% CI 1.7-3.4), 통합 음성우도비 0.36(95% CI 0.25-0.51), 통합 진단교차비 7(95% CI 3-13)이었다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.79(95% CI 0.75-0.82)이었다.

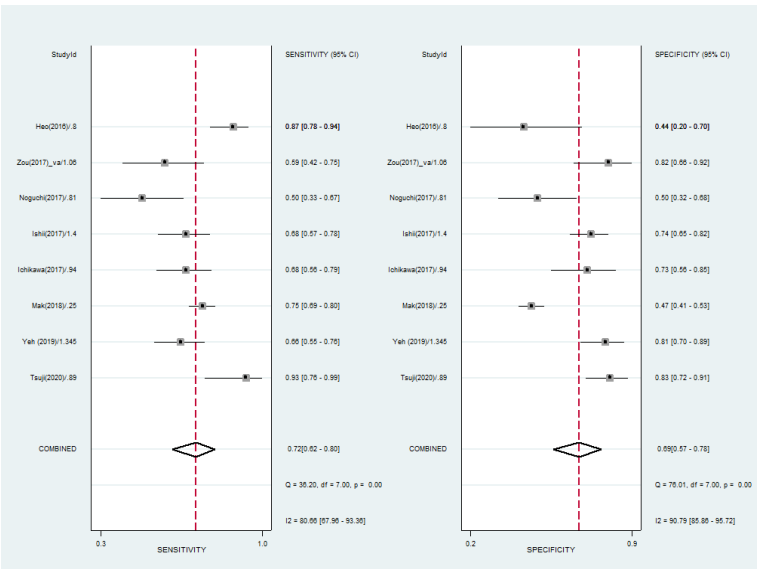
③ NAFLD

비알코올성 간 질환 환자 대상 문헌 8편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석결과, F2 이상 상태 진단에 대한 M2BPGi검사의 임계값 범위는 0.65~1.63이었으며, 통합 민감도 0.64(95% CI 0.54-0.74), 통합 특이도 0.80(95% CI 0.76-0.83), 통합 양성우도비 3.2(95% CI 2.6-4.0), 통합 음성우도비 0.44(95% CI 0.34-0.59), 통합 진단교차비 7(95% CI 5-11)이었다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.81(95% CI 0.78-0.84)였다.

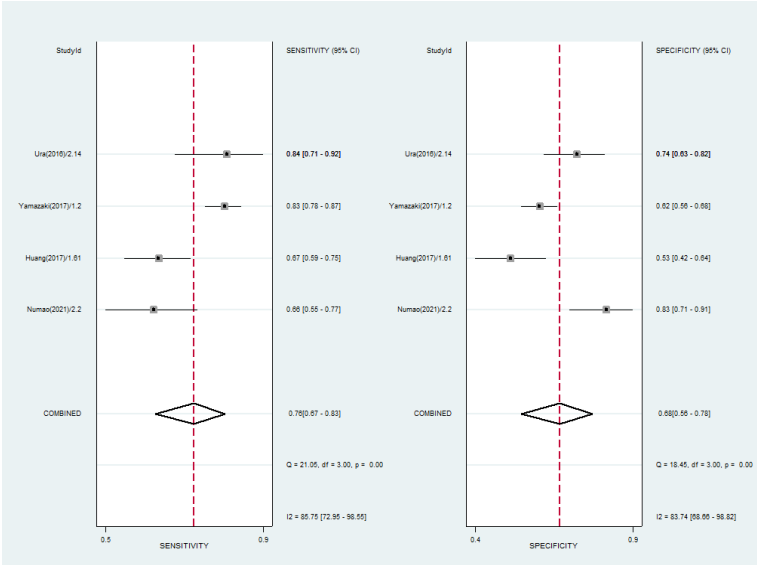
④ 기타

간 이식 수여자, 간암 수술을 받은 만성C형간염 환자 등 기타 만성 간 질환자 대상 문헌 9편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석결과, F2 이상 상태 진단에 대한 M2BPGi검사의 임계값 범위는 1~1.86이었으며, 통합 민감도 0.73(95% CI 0.63-0.81), 통합 특이도 0.76(95% CI 0.69-0.82), 통합 양성우도비 3.1(95% CI 2.2-4.4), 통합 음성우도비 0.36(95% CI 0.24-0.52), 통합 진단교차비 9(95% CI 4-18)였다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.81(95% CI 0.78-0.84)였다.

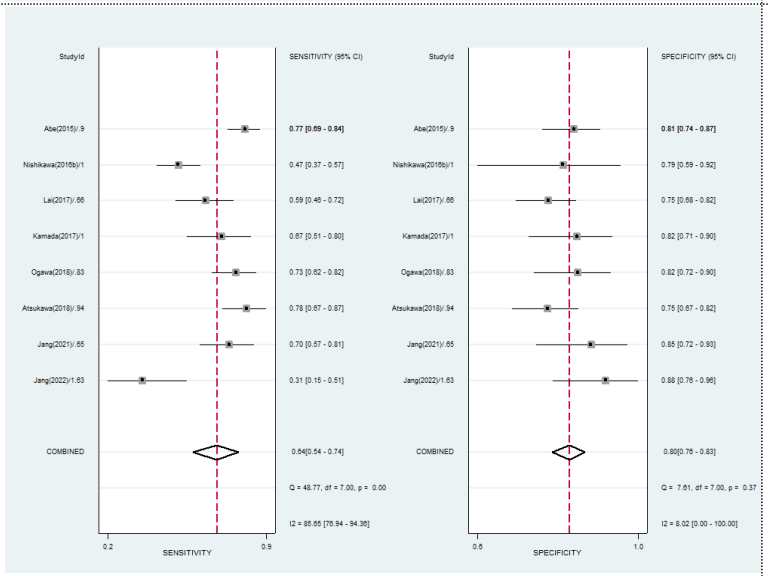
만성
B형간염
(HBV)



만성
C형간염
(HCV)



비알코올성
간질환
(NAFLD)



기타

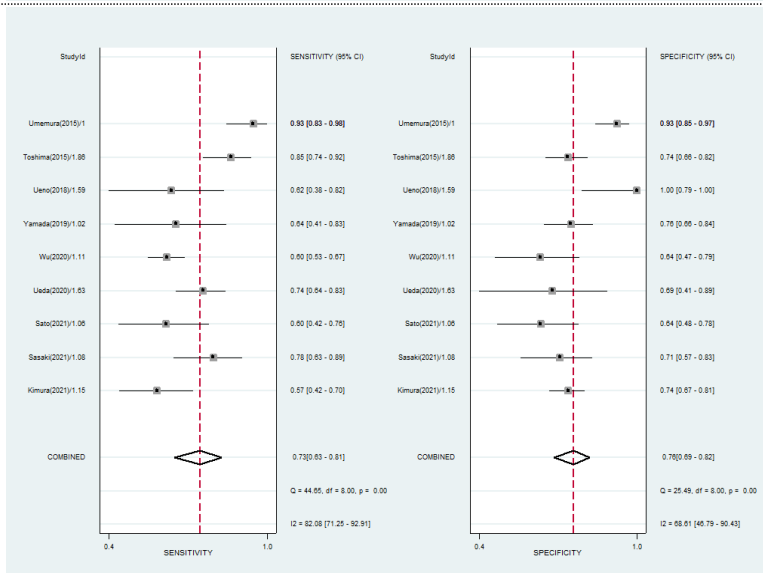


그림 3.7 ≥F2 진단의 원인(etiology)에 따른 하위군별 통합 민감도, 통합 특이도

2.2.1.2. F3 이상 상태 진단정확성

2X2표 추출이 가능한 34편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석을 하였다. 이때 단일한 임계값을 제시한 다른 문헌들과 달리 Fujita 등(2018)은 두 개의 임계값에 따른 진단정확도를 제시하여, 해당 문헌의 경우 민감도와 특이도의 합이 가장 큰 경우를 기준으로 선택하여 메타분석을 하였다. 한편 Nakamura 등(2017)은 만성B형간염 환자와 만성C형간염 환자를 구분하여 분석한 값만 제시하여, 전체 환자를 대상으로 하는 분석에는 포함하지 않고 하위군 분석에서 해당 하위군에만 포함하였다.

분석결과 F3 이상 상태 진단정확성은 통합 민감도 0.74(95% CI 0.69-0.79), 통합 특이도 0.75(95% CI 0.71-0.79), 통합 양성우도비 3.0(95% CI 2.5-3.5), 통합 음성우도비 0.34(95% CI 0.28-0.42), 통합 진단교차비 9(95% CI 6-12)였다(그림 3.8). 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.81(95% CI 0.77-0.84)였다(그림 3.9).

F3 이상 상태를 진단한 37편에서 제시한 임계값 범위는 0.45~5.35였으며, 이에 따른 진단정확성 범위는 AUROC 0.58~0.99, 민감도 0.36~1.00, 특이도 0.42~1.00, 양성예측도 0.12~1.00, 음성예측도 0.54~1.00, 양성우도비 1.23~11.36, 음성우도비 0~0.72, 검사정확도 0.53~0.93 범위에 걸쳐 보고하였다(표 3.6). 임계값을 제시하지 않은 문헌 2편에서(Tangvoraphonkchai 등,2022; Tsuji 등, 2020) 제시한 진단정확성은 아래 〈표 3.5〉와 같다.

표 3.5 임계값을 제시하지 않은 문헌에서 ≥F3 진단정확성

제1저자(출판연도)	대상자	N(≥F2)	N(F0-1)	Sn	Sp	AUC
Tangvoraphonkchai(2022)	만성 C형 간염	32	68	NR	NR	0.84
Tsuji(2020)	만성 B형 간염	13	83	100	63.4	0.865

AUC, area under the curve; F1~F4, fibrosis stage 1~4; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NR: Not reported; Sn, sensitivity; Sp,specificity

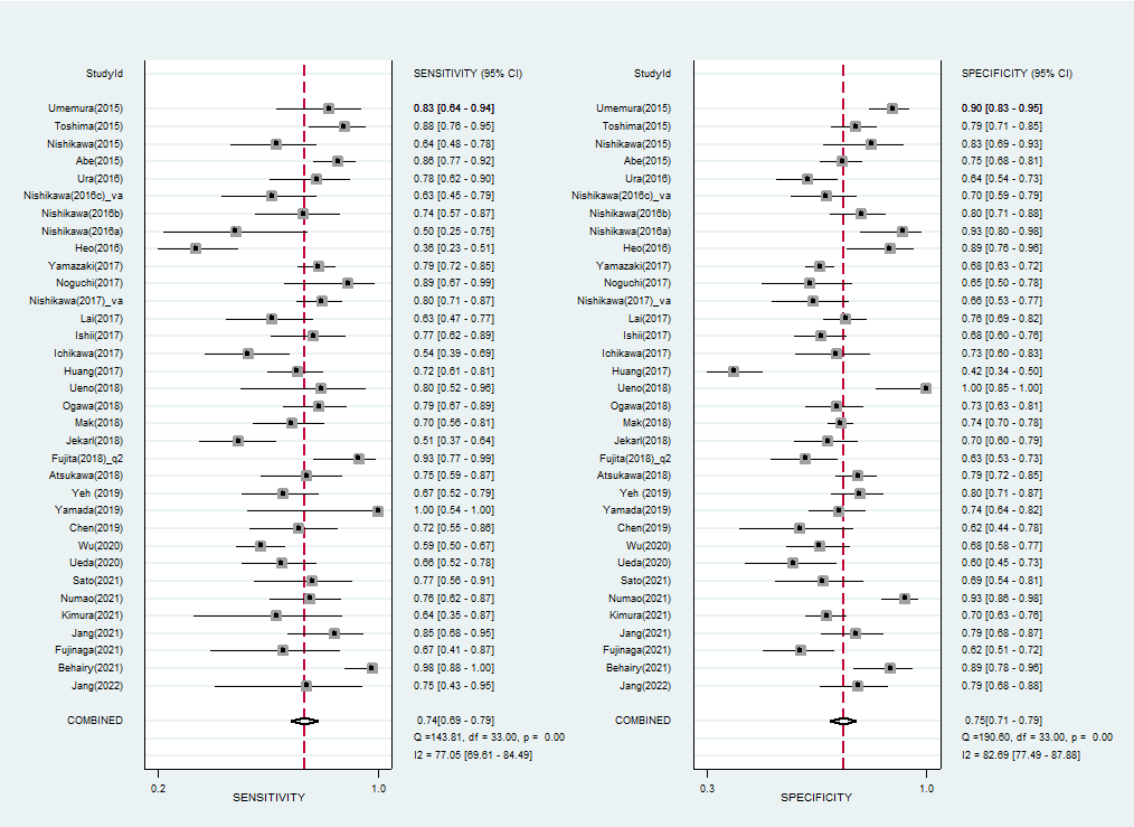


그림 3.8 ≥F3 진단정확도 Forest Plot

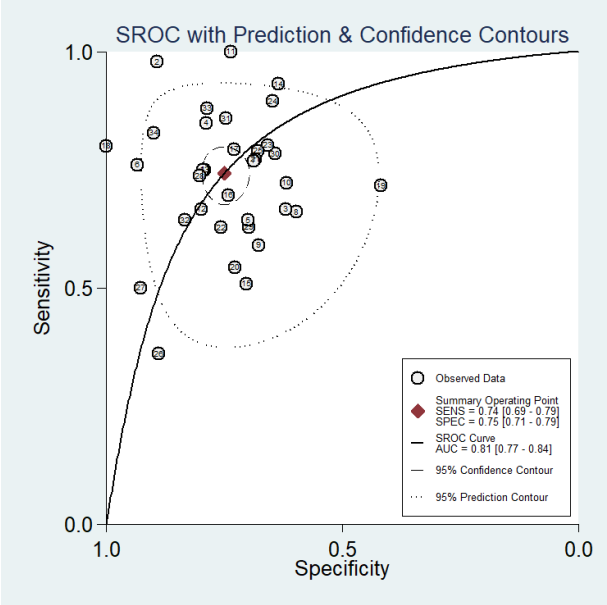


그림 3.9 ≥F3 진단정확도 SROC 곡선

표 3.6 진단정확성 (≥F3)

연번	제1저자 (출판연도)	검사법	대상자(수)	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR−	Accuracy	AUC	OR
1	Jang (2022)	M2BPGi	NASH(80)	1.37	9	14	3	54	0.75	0.794	0.3912	0.9474	3.6408	0.3149	0.7874	0.83	11.563
2	Tangvoraphonkchai (2022)	M2BPGi	만성C형간염(100)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.73	–
3	Behairy (2021)	M2BPGi	만성 간 질환(100)	5.35	44	6	1	49	0.987	0.891	0.8811	0.9882	9.055	0.0146	0.9342	0.987	620.619
4	Fujinaga (2021)	M2BPGi	원발성 담즙성 담관염(102)	0.9	12	32	6	52	0.667	0.614	0.2702	0.8959	1.728	0.5423	0.6234	0.63	3.186
		ELF	원발성 담즙성 담관염(102)	10 (score)	17	28	1	56	0.923	0.667	0.3726	0.9759	2.7718	0.1154	0.7122	0.81	24.01
5	Jang (2021)	M2BPGi	NAFLD(113)	0.71	28	17	5	63	0.853	0.785	0.6207	0.9283	3.9674	0.1873	0.8049	0.866	21.187
6	Kimura (2021)	M2BPGi	간 이식 수여자(233)	1.16	9	66	5	153	0.643	0.699	0.1202	0.9684	2.1362	0.5107	0.6956	0.66	4.183
		SWE	간 이식 수여자(233)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.75	–
7	Numao (2021)	M2BPGi	만성C형간염(141)	2.99	38	6	12	85	0.761	0.933	0.8619	0.8766	11.358	0.2562	0.872	0.86	44.340
		MRE	만성C형간염(141)	3.61 (kPa)	74	16	3	48	0.957	0.753	0.8234	0.9357	3.8745	0.0571	0.8644	0.93	67.849
		SWE	만성C형간염(141)	1.82 (m/s)	62	8	15	56	0.802	0.876	0.886	0.786	6.468	0.226	0.836	0.92	28.615
9	Sato (2021)	M2BPGi	간 절제술(77)	1.06	20	16	6	35	0.769	0.686	0.5553	0.8535	2.449	0.3367	0.714		7.273
		MRE	간 절제술(77)	3.3 (kPa)	21	8	5	43	0.808	0.843	0.724	0.896	5.1465	0.2278	0.8312	NR	22.596

연번	제1저자 (출판연도)	검사법	대상자(수)	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC	OR
11	Tsuji (2020)	M2BPGi	만성B형간염(96)	-	-	-	-	-	1	0.63	-	-	-	-	-	0.865	-
12	Ueda (2020)	M2BPGi	간암 수술 만성C형간염 (94), 간 전이(14), (총 108)	2.15	37	21	19	31	0.66	0.59	0.6342	0.6171	1.6098	0.5763	0.6263	0.67	0.67
		Fibroscan	간암 수술 만성C형간염 (94), 간 전이(14), (총 108)	9.8 (kPa)	49	14	7	38	1	0.771	0.2378	1	4.3668	0	0.7863	0.85	NA
		SWE	간암 수술 만성C형간염 (94), 간 전이(14), (총 108)	1.78 (m/s)	45	10	11	42	0.81	0.81	0.8211	0.7983	4.2632	0.2346	0.81	0.83	18.175
13	Wu (2020)	M2BPGi	간암으로 인한 간 절제술(238)	1.32	82	32	57	67	0.5899	0.6768	0.7193	0.5403	1.8252	0.6059	0.626	0.649	3.012
			만성B형간염(135)	1.19	NR	NR	NR	NR	0.55	0.67	NR	NR	NR	NR	NR	0.593	NR
			만성C형간염(75)	2.21	NR	NR	NR	NR	0.59	0.92	NR	NR	NR	NR	NR	0.755	NR
		MRE	간암으로 인한 간 절제술(238)	3.762 (kPa)	93	4	46	95	0.6691	0.9596	0.9588	0.6738	16.562	0.3448	0.7899	0.886	48.029
			만성B형간염(135)	3.668 (kPa)	-	-	-	-	0.64	0.95	-	-	-	-	-	0.862	-
			만성C형간염(75)	3.768 (kPa)	-	-	-	-	0.69	0.96	-	-	-	-	-	0.879	-
14	Chen (2019)	M2BPGi	간암으로 인한 간 절제술(70)	1.32	26	13	10	21	0.722	0.6176	0.6666	0.6772	1.8881	0.4501	0.6713	0.712	4.195
			만성B형간염(33)	0.96	NR	NR	NR	NR	0.81	0.59	NR	NR	NR	NR	NR	0.651	NR
			만성C형간염(27또는28)	2.21	NR	NR	NR	NR	0.72	1	NR	NR	NR	NR	NR	0.836	NR
		SWE	간암으로 인한 간 절제술(70)	1.88 (m/s)	31	10	5	24	0.861	0.706	0.756	0.828	2.928	0.197	0.786	0.791	14.88
			만성B형간염(33)	-	-	-	-	-	0.875	0.76	-	-	-	-	-	0.816	-
			만성C형간염(27또는28)	-	-	-	-	-	0.778	0.6	-	-	-	-	-	0.694	-
16	Yamada (2019)	M2BPGi	간 이식 수여자(116)	1.04	6	29	0	81	1	0.736	0.1712	1	3.7879	0	0.7497	0.9	NA

연번	제1저자 (출판연도)	검사법	대상자(수)	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC	OR
17	Yeh (2019)	M2BPGi	만성B형간염(160)	1.535	34	22	17	87	0.667	0.798	0.6071	0.8366	3.302	0.4173	0.7562	0.785	7.913
19	Atsukawa (2018)	M2BPGi	NAFLD(213)	1.23	30	36	10	137	0.75	0.792	0.4547	0.932	3.6058	0.3157	0.7841	0.825	11.423
20	Fujita (2018)	M2BPGi	만성C형간염(122)	2.19	27	34	2	59	0.931	0.63	0.4397	0.967	2.5162	0.1095	0.7015	0.842	22.974
				4.25	16	13	13	80	0.552	0.859	0.5497	0.8601	3.9149	0.5215	0.786	0.842	7.506
		ELF	만성C형간염(122)	9.97 (score)	25	36	4	57	0.857	0.615	0.4097	0.9324	2.226	0.2325	0.6725	0.8083	9.573
				11.27 (score)	19	11	10	82	0.643	0.879	0.6236	0.8876	5.314	0.4061	0.8229	0.8083	13.084
21	Jekarl (2018)	M2BPGi	만성B형간염(151)	0.7	29	28	28	66	0.508	0.707	0.5125	0.7032	1.7338	0.6959	0.6319	0.664	2.491
		Fibroscan	만성B형간염(151)	7 (kPa)	51	33	6	61	0.7	0.823	0.742	0.7904	3.9548	0.3645	0.7712	0.805	10.849
		ELF	만성B형간염(151)	9.5 (score)	46	43	11	51	0.811	0.544	0.5189	0.826	1.7785	0.3474	0.6448	0.762	5.12
22	Mak (2018)	M2BPGi	만성B형간염(554)	0.45	39	129	17	369	0.696	0.741	0.2321	0.9559	2.6873	0.4103	0.7365	0.795	6.550
23	Ogawa (2018)	M2BPGi	NAFLD(165)	0.83	46	29	12	78	0.793	0.728	0.6125	0.8665	2.9154	0.2843	0.7508	0.82	10.253
		Fibroscan	NAFLD(165)	11.5 (kPa)	51	23	7	84	0.793	0.78	0.7808	0.7923	3.6045	0.2654	0.7865	0.903	13.582
		MRE	NAFLD(165)	3.3 (kPa)	55	26	3	81	0.952	0.753	0.6763	0.9666	3.8543	0.0637	0.823	0.913	60.464
24	Ueno (2018)	M2BPGi	담도폐쇄(37)	1.67	12	0	3	22	0.8	1	1	0.88	NA	0.2	0.9189	0.93	NA
25	Huang (2017)	M2BPGi	만성C형간염(229)	1.42	63	82	25	59	0.716	0.418	0.4343	0.7022	1.2302	0.6794	0.5325	0.584	1.811

연번	제1저자 (출판연도)	검사법	대상자(수)		임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC	OR
26	Ichikawa (2017)	M2BPGi	만성B형간염(112)		1.26	25	18	21	48	0.54	0.73	0.5823	0.6948	2	0.6301	0.652	0.658	3.174
27	Ishii (2017)	M2BPGi	만성B형간염(189)		1.4	34	46	10	99	0.773	0.683	0.4253	0.9084	2.4385	0.3324	0.704	0.77	7.337
29	Lai (2017)	M2BPGi	NAFLD(220)		0.69	27	43	16	134	0.628	0.757	0.3857	0.8933	2.5844	0.4914	0.7318	0.74	5.259
30	Nakamura (2017)	M2BPGi	만성B형간염(90)		1	20	18	10	42	0.67	0.7	0.5276	0.8092	2.2333	0.4714	0.69	0.68	4.737
			만성C형간염(108)		2	25	19	11	53	0.69	0.74	0.5702	0.8268	2.6538	0.4189	0.7233	0.795	6.335
31	Nishikawa (2017)	M2BPGi	만성C형 간염(386)	training set(210)	1.82	82	23	24	81	0.774	0.779	0.7812	0.7718	3.5023	0.2901	0.7765	0.85	12.072
				validation set(176)	1.82	85	24	21	46	0.802	0.657	0.7798	0.6866	2.3382	0.3014	0.7443	0.81	7.759
32	Noguchi (2017)	M2BPGi	만성B형간염(70)		0.82	17	18	2	33	0.875	0.64	0.4752	0.9322	2.4306	0.1953	0.7038	0.791	12.444
34	Yamazaki (2017)	M2BPGi	만성C형간염(593)		1.5	124	140	33	296	0.79	0.68	0.4706	0.8999	2.4688	0.3088	0.7091	0.788	7.994
36	Heo (2016)	M2BPGi	만성B형간염(95)		1.6	18	5	32	40	0.36	0.889	0.7828	0.5556	3.2432	0.7199	0.6106	0.694	4.505
		Fibroscan	만성B형간염(95)		9.5 (kPa)	41	8	9	37	0.891	0.652	0.6082	0.908	2.5603	0.1672	0.7422	0.863	15.315
37	Nishikawa (2016a)	M2BPGi	원발성 담즙성 간경변(57)		3.4	8	3	8	38	0.5	0.927	0.7277	0.8261	6.8493	0.5394	0.8071	0.73	12.699
38	Nishikawa (2016b)	M2BPGi	NASH(134)		1.1	28	19	10	77	0.737	0.802	0.5957	0.8851	3.7222	0.3279	0.7836	0.842	11.351
39	Nishikawa (2016c)	M2BPGi	만성B형 간염(249)	training set(125)	1.42	18	31	7	69	0.72	0.69	0.3673	0.9079	2.3226	0.4058	0.696	0.7382	5.724
				validation set(124)	1.42	22	27	13	62	0.629	0.697	0.4495	0.8269	2.0759	0.5323	0.6778	0.7157	3.900

연번	제1저자 (출판연도)	검사법	대상자(수)	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC	OR
40	Ura (2016)	M2BPGi	만성C형간염(146)	2.17	29	39	8	70	0.784	0.642	0.4264	0.8975	2.1899	0.3364	0.678	0.74	6.509
42	Abe (2015)	M2BPGi	NAFLD(289)	0.94	79	50	13	147	0.859	0.746	0.6123	0.9189	3.3819	0.189	0.782	0.876	17.893
43	Nishikawa (2015)	M2BPGi	자가면역성 간염(84)	3.7	27	7	15	35	0.643	0.833	0.7938	0.7	3.8503	0.4286	0.738	0.747	8.984
44	Toshima (2015)	M2BPGi	만성 간 질환(200)	2.21	44	32	6	118	0.882	0.787	0.5799	0.9524	4.1408	0.1499	0.8108	0.812	27.617
45	Umemura (2015)	M2BPGi	원발성 담즙성 간경변(137)	1.4	24	11	5	97	0.83	0.9	0.6903	0.9517	8.3	0.1889	0.8852	0.933	43.941

-: 보고되지 않음. 임계값이 제시되지 않고 AUC 값만 제시되거나 AUC, Sn, Sp 값만 제시됨, 또는 임계값은 제시되었으나 참고표준검사 기준에 따른 환자 수가 제시되지 않음
NA: 값을 구할 수 없음
AUC, area under the curve; ARFI, acoustic radiation force imaging; ELF, Enhanced Liver Fibrosis; F1~F4, fibrosis stage 1~4; FN, false negative; FP, false positive; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; M2BPGi, Mac-2-binding protein glycosylation isomer; MRE, magnetic resonance elastography; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, Non-alcoholic steatohepatitis; NLR, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; OR, odds ratio; PLR, positive likelihood ratio; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp,specificity; TN, true negative; TP, true positive; TE, transient elastography; 2D SWE, Two-dimensional shear wave elastography

만성 간 질환의 발생 원인(etiology)에 따라 만성B형간염(HBV), 만성C형간염(HCV), 비알콜성 간 질환(NAFLD), 기타의 4개군으로 구분하여 하위군 분석 결과, 통합 민감도의 경우 HBV군은 0.64, HCV군은 0.78, NAFLD군은 0.78, 기타 군은 0.76으로 네 군에서 유의한 차이가 나타났다(p=0.0325). 통합 특이도의 경우 HBV군은 0.74, HCV군은 0.69, NAFLD군은 0.77, 기타 군은 0.78으로 네 군에서 유의한 차이가 없었다. 하위군 분석의 상세 내용은 아래와 같다(그림 3.10).

① HBV

만성B형간염 환자 대상 문헌 9편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석결과, F3 이상 상태 진단에 대한 M2BPGi검사의 임계값 범위는 0.45~1.6이었으며, 통합 민감도 0.64(95% CI 0.54-0.73), 통합 특이도 0.74(95% CI 0.70-0.77), 통합 양성우도비 2.4(95% CI 2.1-2.8), 통합 음성우도비 0.49(95% CI 0.38-0.63), 통합 진단교차비 5(95% CI 3-7)였다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.76(95% CI 0.72-0.79)였다.

② HCV

만성C형간염 환자 대상 문헌 7편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석결과, F3 이상 상태 진단에 대한 M2BPGi검사의 임계값 범위는 1.42~2.99였으며, 통합 민감도 0.78(95% CI 0.74-0.81), 통합 특이도 0.69(95% CI 0.56-0.80), 통합 양성우도비 2.5(95% CI 1.7-3.8), 통합 음성우도비 0.32(95% CI 0.25-0.42), 통합 진단교차비 8(95% CI 4-15)이었다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.79(95% CI 0.75-0.82)였다.

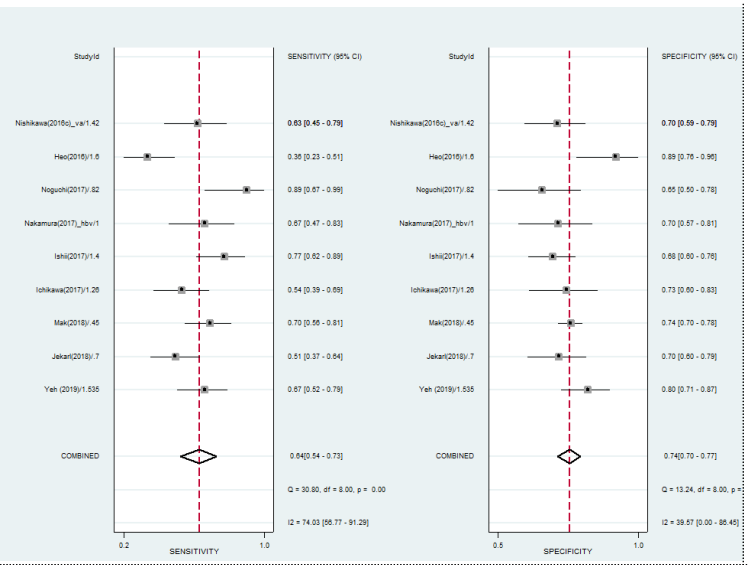
③ NAFLD

비알코올성 간 질환자 대상 문헌 7편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석결과, F3 이상 상태 진단에 대한 M2BPGi검사의 임계값 범위는 0.69~1.37이었으며, 통합 민감도 0.78(95% CI 0.71-0.83), 통합 특이도 0.77(95% CI 0.74-0.80), 통합 양성우도비 3.4(95% CI 2.9-3.9), 통합 음성우도비 0.29(95% CI 0.22-0.38), 통합 진단교차비 12(95% CI 8-17)였다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.79(95% CI 0.75-0.82)였다.

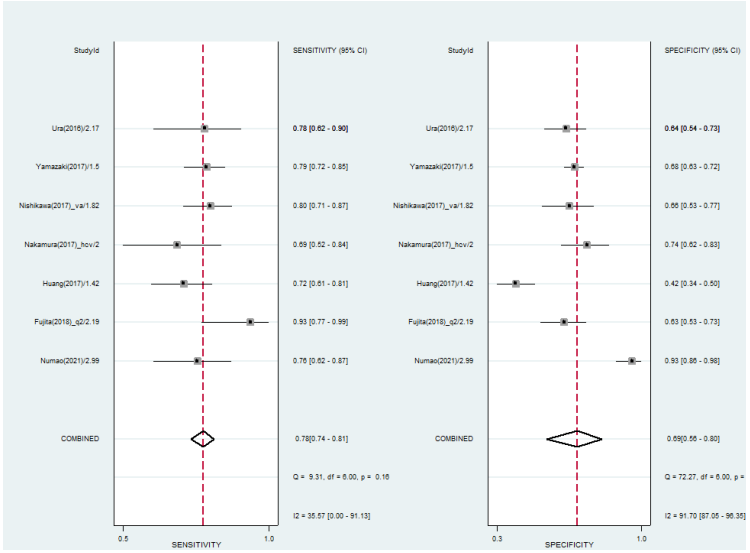
④ 기타

원발성 담즙성 담관염, 간 이식 수여자, 간암 수술을 받은 만성C형간염 환자 등의 기타 만성 간 질환자 대상 문헌 13편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석결과, F3 이상 상태 진단에 대한 M2BPGi검사의 임계값 범위는 0.9~5.35였으며, 통합 민감도 0.76(95% CI 0.67-0.83), 통합 특이도 0.78(95% CI 0.70-0.84), 통합 양성우도비 3.4(95% CI 2.4-5.0), 통합 음성우도비 0.31(95% CI 0.21-0.45), 통합 진단교차비 11(95% CI 5-23)이었다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.84(95% CI 0.80-0.87)였다.

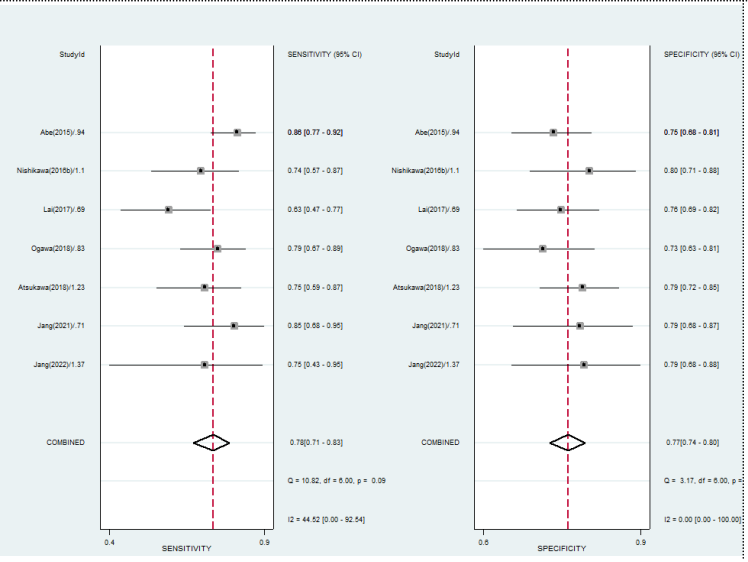
만성
B형간염
(HBV)



만성
C형간염
(HCV)



비알코올성
간질환
(NAFLD)



기타

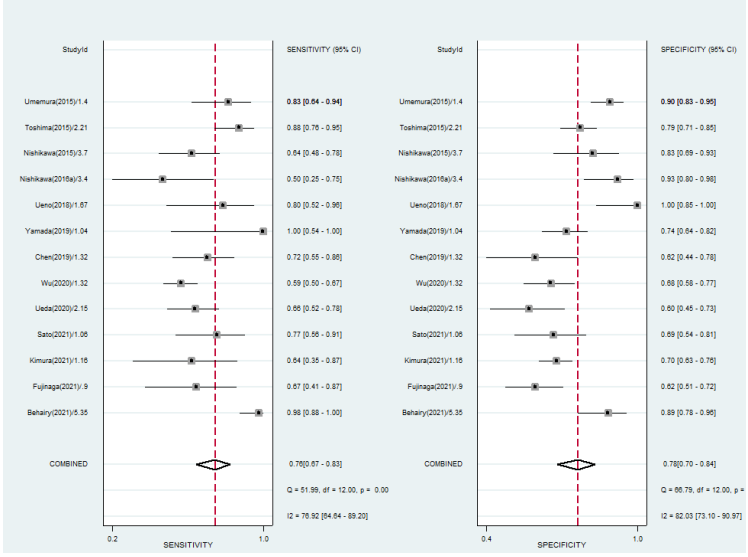


그림 3.10 ≥F3 진단의 원인(etiology)에 따른 하위군별 통합 민감도, 통합 특이도

2.2.1.3. F4 상태 진단정확성

2X2표 추출이 가능한 25편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석으로 통합 민감도, 통합 특이도를 산출하였다. M2BPGi검사의 F4 상태 진단정확성은 통합 민감도 0.78(95% CI 0.70-0.84), 통합 특이도 0.81(95% CI 0.74-0.86), 통합 양성우도비 4.0(95% CI 2.9-5.5), 통합 음성우도비 0.27(95% CI 0.20-0.37), 통합 진단교차비 15(95% CI 9-24)였다(그림 3.11). 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.86(95% CI 0.83-0.89)였다(그림 3.12).

F4 상태를 진단한 28편에서 제시한 임계값 범위는 0.7~3.9였으며, 이에 따른 진단정확성 범위는 AUROC 0.59~0.97, 민감도 0.35~1.00, 특이도 0.58~1.00, 양성예측도 0.009~1.00, 음성예측도 0.66~1.00, 양성우도비 1.63~47.62, 음성우도비 0~0.72, 검사정확도 0.61~0.98 범위에 걸쳐 보고하였다(표 3.8). 임계값을 제시하지 않은 문헌 3편에서(Tsuji 등, 2020; Chen 등 2019; Fujiyoshi 등, 2015) 제시한 진단정확성은 아래 〈표 3.7〉와 같다.

표 3.7 임계값을 제시하지 않은 문헌에서 F4 진단정확성

제1저자(출판연도)	대상자	N(≥F2)	N(F0-1)	Sn	Sp	AUC
Tsuji(2020)	만성B형간염	3	93	100	56.5	0.774
Chen(2019)	간암으로 인한 간 절제술	25	45	84	55.56	0.721
Fujiyoshi(2015)	간암	130	246	NR	NR	0.701

AUC, area under the curve; F1~F4, fibrosis stage 1~4; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NR: Not reported; Sn, sensitivity; Sp,specificity

한편 M2BPGi 검사의 진단정확성을 섬유화 진행 단계에 따른 임계값과 민감도, 특이도, AUC로 제시한 다른 문헌들과 달리, 이경훈 등(2022)은 간경변에 해당하는 조직학적 F4를 판단하는 진단교차비로 결과를 제시하였다. 단순회귀분석 결과 M2BPGi 1+인 경우 음성 결과에 비해 교차비 2.57(95% CI 1.55-4.27), M2BPGi 2+인 경우 음성 결과에 비해 교차비 8.35(95% CI 1.84-37.96)만큼 간경변 위험이 증가하였다.

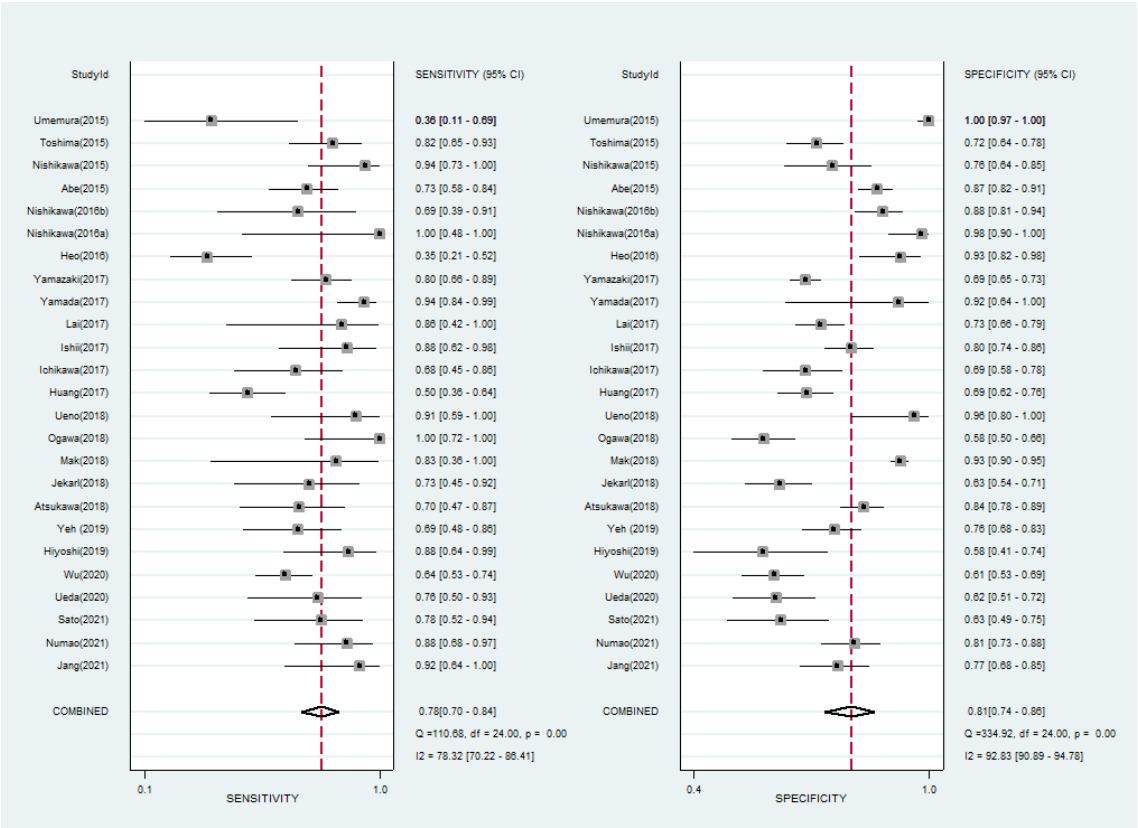


그림 3.11 F4 진단정확도 Forest Plot

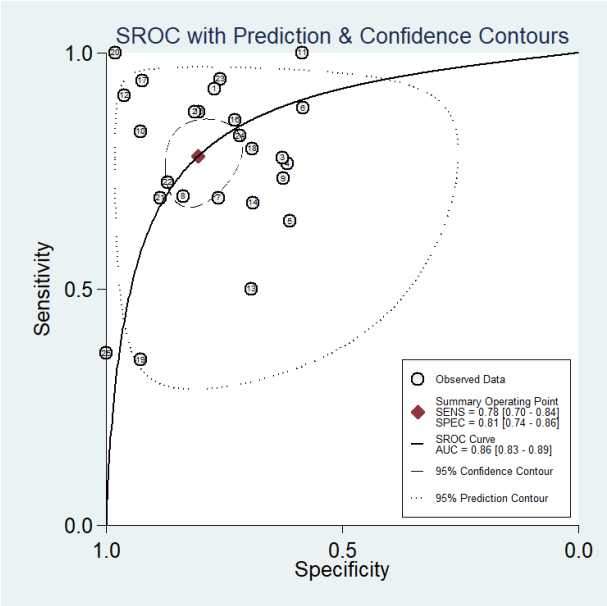


그림 3.12 F4 진단정확도 SROC 곡선

표 3.8 진단정확성 (F4)

연번	제1저자 (출판연도)	검사법	대상자(수)	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR−	Accuracy	AUC	OR
5	Jang (2021)	M2BPGi	NAFLD(113)	0.9	12	23	1	77	0.923	0.77	0.3428	0.9872	4.013	0.1	0.7876	0.9	40.130
7	Numao (2021)	M2BPGi	만성C형간염(141)	2.99	21	22	3	95	0.87	0.813	0.4883	0.9682	4.6524	0.1599	0.8227	0.85	29.095
		MRE	만성C형간염(141)	5.03 (kPa)	67	8	10	56	0.87	0.875	0.8933	0.8484	6.96	0.1486	0.8723	0.97	46.846
		SWE	만성C형간염(141)	1.9 (m/s)	67	8	10	56	0.87	0.875	0.893	0.848	6.96	0.149	0.872	0.91	46.846
9	Sato (2021)	M2BPGi	간 절제술(77)	1.06	14	22	4	37	0.778	0.627	0.3889	0.9025	2.0858	0.3541	0.6623	NR	5.891
		MRE	간 절제술(77)	4 (kPa)	14	9	4	50	0.778	0.847	0.6081	0.926	5.085	0.2621	0.8309	NR	19.401
11	Tsuji (2020)	M2BPGi	만성B형간염(96)	–	–	–	–	–	1	0.57	–	–	–	–	–	0.774	–
12	Ueda (2020)	M2BPGi	간암 수술 만성C형간염(94), 간 전이(14), (총 108)	2.7	13	35	4	56	0.75	0.62	0.269	0.93	1.974	0.403	0.64	0.76	4.895
		Fibroscan	간암 수술 만성C형간염(94), 간 전이(14), (총 108)	16 (kPa)	14	16	3	75	0.95	0.86	0.975	0.7495	6.7857	0.0581	0.9367	0.89	116.714
		SWE	간암 수술 만성C형간염(94), 간 전이(14), (총 108)	1.94 (m/s)	16	27	1	64	0.92	0.7	0.3642	0.9791	3.0667	0.1143	0.7346	0.86	26.833
13	Wu (2020)	M2BPGi	간암으로 인한 간 절제술(238)	1.32	54	60	30	94	0.6429	0.6104	0.4737	0.7581	1.6502	0.585	0.6219	0.657	2.821
			만성B형간염(135)	1.07	–	–	–	–	0.65	0.56	–	–	–	–	–	0.617	–
			만성C형간염(75)	2.45	–	–	–	–	0.59	0.79	–	–	–	–	–	0.728	–

연번	제1저자 (출판연도)	검사법	대상자(수)	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC	OR
		MRE	간암으로 인한 간 절제술(238)	3.983 (kPa)	72	18	12	136	0.8571	0.8831	0.8	0.9189	7.3319	0.1618	0.8739	0.904	45.31
			만성B형간염(135)	3.893 (kPa)	-	-	-	-	0.76	0.87	-	-	-	-	-	0.843	-
			만성C형간염(75)	3.9 (kPa)	-	-	-	-	1	0.88	-	-	-	-	-	0.975	-
14	Chen (2019)	M2BPGi	간암으로 인한 간 절제술(70)	-	-	-	-	-	0.84	0.56	-	-	-	-	-	0.721	-
			만성B형간염(33)	-	-	-	-	-	0.85	0.65	-	-	-	-	-	0.692	-
			만성C형간염(27또는28)	-	-	-	-	-	0.73	0.76	-	-	-	-	-	0.791	-
		SWE	간암으로 인한 간 절제술(70)	-	-	-	-	-	0.96	0.62	-	-	-	-	-	0.827	-
			만성B형간염(33)	-	-	-	-	-	0.92	0.7	-	-	-	-	-	0.813	-
			만성C형간염(27또는28)	-	-	-	-	-	0.91	0.71	-	-	-	-	-	0.856	-
15	Hiyoshi (2019)	M2BPGi	간암(53)	0.78	15	15	2	21	0.9	0.58	0.503	0.9247	2.1429	0.1724	0.6826	0.846	12.429
17	Yeh (2019)	M2BPGi	만성B형간염(160)	1.665	18	32	8	102	0.692	0.761	0.3597	0.9272	2.8954	0.4047	0.7498	0.769	7.154
19	Atsukawa (2018)	M2BPGi	NAFLD(213)	1.37	16	31	7	159	0.696	0.837	0.3408	0.9579	4.2699	0.3632	0.8218	0.832	11.756
21	Jekarl (2018)	M2BPGi	만성B형간염(151)	0.7	11	51	4	85	0.733	0.625	0.1774	0.955	1.9547	0.4272	0.6357	0.721	4.576
		Fibroscan	만성B형간염(151)	8 (kPa)	14	44	1	92	0.88	0.74	0.7847	0.8513	3.3846	0.1622	0.8126	0.867	20.872
		ELF	만성B형간염(151)	10.5 (score)	12	38	3	98	0.786	0.721	0.2371	0.9683	2.8172	0.2968	0.7275	0.84	9.492
22	Mak (2018)	M2BPGi	만성B형간염(554)	0.96	5	40	1	508	0.833	0.927	0.1111	0.998	11.411	0.1802	0.926	0.914	63.341

연번	제1저자 (출판연도)	검사법	대상자(수)	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC	OR
23	Ogawa (2018)	M2BPGi	NAFLD(165)	1.26	11	64	0	90	1	0.584	0.1465	1	2.4038	0	0.6117	0.941	NA
		Fibroscan	NAFLD(165)	15.2 (kPa)	11	35	0	119	0.82	0.822	0.8366	0.8043	4.6067	0.219	0.8209	0.913	21.037
		MRE	NAFLD(165)	5.5 (kPa)	11	15	0	139	1	0.9	0.4167	1	10	0	0.9067	0.957	NA
24	Ueno (2018)	M2BPGi	담도폐쇄(37)	1.84	10	1	1	25	0.91	0.96	0.9059	0.9618	22.75	0.0938	0.9451	0.93	242.667
25	Huang (2017)	M2BPGi	만성C형간염(229)	2.67	25	55	25	124	0.5	0.693	0.3127	0.8323	1.6287	0.7215	0.6509	0.593	2.257
26	Ichikawa (2017)	M2BPGi	만성B형간염(112)	1.26	15	28	7	62	0.68	0.69	0.349	0.8982	2.1935	0.4638	0.688	0.689	4.730
27	Ishii (2017)	M2BPGi	만성B형간염(189)	1.9	14	34	2	139	0.875	0.804	0.2922	0.9858	4.4643	0.1555	0.81	0.87	28.714
29	Lai (2017)	M2BPGi	NAFLD(220)	0.7	6	58	1	155	0.857	0.728	0.0938	0.9936	3.1507	0.1964	0.7321	0.84	16.040
33	Yamada (2017)	M2BPGi	간 이식을 받은 담도폐쇄 환자(64)	3.53	48	1	3	12	0.941	0.923	0.9796	0.7995	12.221	0.0639	0.9373	0.917	191.183
34	Yamazaki (2017)	M2BPGi	만성C형간염(593)	1.7	43	167	11	372	0.79	0.69	0.2034	0.9704	2.5484	0.3043	0.6991	0.796	8.373
36	Heo (2016)	M2BPGi	만성B형간염(95)	2	14	4	26	51	0.35	0.927	0.7771	0.6623	4.7945	0.7012	0.6841	0.704	6.838
		Fibroscan	만성B형간염(95)	11 (kPa)	28	10	12	45	0.709	0.875	0.9655	0.3785	5.672	0.3326	0.737	0.848	17.055
37	Nishikawa (2016a)	M2BPGi	원발성 담즙성 간경변(57)	3.7	5	1	0	51	1	0.979	0.8207	1	47.619	0	0.9808	0.97	NA
38	Nishikawa (2016b)	M2BPGi	NASH(134)	1.6	9	14	4	107	0.692	0.884	0.3906	0.9639	5.9655	0.3484	0.8654	0.854	17.122

연번	제1저자 (출판연도)	검사법	대상자(수)	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC	OR
41	Abe (2015)	M2BPGi	NAFLD(289)	1.46	37	31	14	207	0.726	0.87	0.5448	0.9368	5.5846	0.3149	0.8446	0.879	17.732
42	Fujiyoshi (2015)	M2BPGi	간암(376)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.701	-
43	Nishikawa (2015)	M2BPGi	자가면역성 간염(84)	3.9	17	16	1	50	0.944	0.758	0.5155	0.9802	3.9008	0.0739	0.7979	0.853	52.800
44	Toshima (2015)	M2BPGi	만성 간 질환(200)	2.64	28	47	6	119	0.824	0.719	0.3752	0.9523	2.9324	0.2448	0.7369	0.795	11.979
45	Umemura (2015)	M2BPGi	원발성 담즙성 간경변(137)	2	4	0	7	126	0.39	1	1	0.9494	NA	0.61	0.951	0.965	NA

-: 보고되지 않음. 임계값이 제시되지 않고 AUC 값만 제시되거나 AUC, Sn, Sp 값만 제시됨, 또는 임계값은 제시되었으나 참고표준검사 기준에 따른 환자 수가 제시되지 않음
NA: 값을 구할 수 없음
AUC, area under the curve; ARFI, acoustic radiation force imaging; ELF, Enhanced Liver Fibrosis; F1~F4, fibrosis stage 1~4; FN, false negative; FP, false positive; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; M2BPGi, Mac-2-binding protein glycosylation isomer; MRE, magnetic resonance elastography; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, Non-alcoholic steatohepatitis; NLR, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; OR, odds ratio; PLR, positive likelihood ratio; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp,specificity; TN, true negative; TP, true positive; TE, transient elastography; 2D SWE, Two-dimensional shear wave elastography

만성 간 질환의 발생 원인(etiology)에 따라 만성B형간염(HBV), 만성C형간염(HCV), 비알콜성 간 질환(NAFLD), 기타의 4개군으로 구분하여 하위군 분석을 수행한 결과, 통합 민감도의 경우 HBV군은 0.66, HCV군은 0.75, NAFLD군은 0.84, 기타 군은 0.83으로 네 군에서 유의한 차이가 없었다. 통합 특이도에서도 HBV군은 0.82, HCV군은 0.72, NAFLD군은 0.79, 기타 군은 0.86으로 네 군에서 유의한 차이가 없었다. 하위군 분석의 상세 내용은 아래와 같다(그림 3.13).

① HBV

만성B형간염 환자 대상 문헌 6편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석결과, F4 상태 진단에 대한 M2BPGi 검사의 임계값 범위는 0.7~2였으며, 통합 민감도 0.66(95% CI 0.49-0.80), 통합 특이도 0.82(95% CI 0.70-0.90), 통합 양성우도비 3.7(95% CI 2.3-5.9), 통합 음성우도비 0.41(95% CI 0.27-0.62), 통합 진단교차비 9(95% CI 5-17)였다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.80(95% CI 0.77-0.84)이었다.

② HCV

만성C형간염 환자 대상 문헌 3편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석결과, F4 상태 진단에 대한 M2BPGi 검사의 임계값 범위는 1.7~2.99였으며, 통합 민감도 0.75(95% CI 0.52-0.89), 통합 특이도 0.72(95% CI 0.65-0.78), 통합 양성우도비 2.69(95% CI 1.74-4.16), 통합 음성우도비 0.35(95% CI 0.15-0.80), 통합 진단교차비 7.75(95% CI 2.24-26.85)였다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.77이었다.

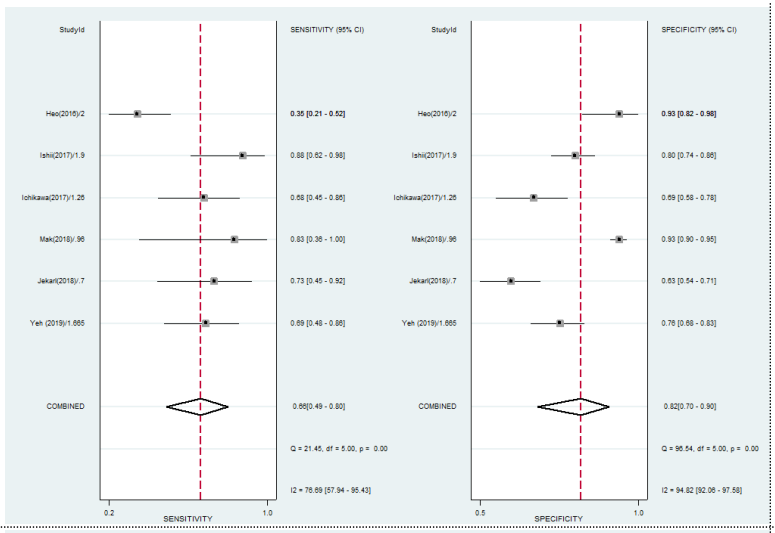
③ NAFLD

비알코올성 간 질환자를 대상 문헌 6편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석결과, F4 상태 진단에 대한 M2BPGi검사의 임계값 범위는 0.7~1.6이었으며, 통합 민감도 0.84(95% CI 0.67-0.93), 통합 특이도 0.79(95% CI 0.70-0.86), 통합 양성우도비 4.1(95% CI 3.0-5.5), 통합 음성우도비 0.20(95% CI 0.09-0.43), 통합 진단교차비 20(95% CI 10-44)이었다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.88(95% CI 0.85-0.91)이었다.

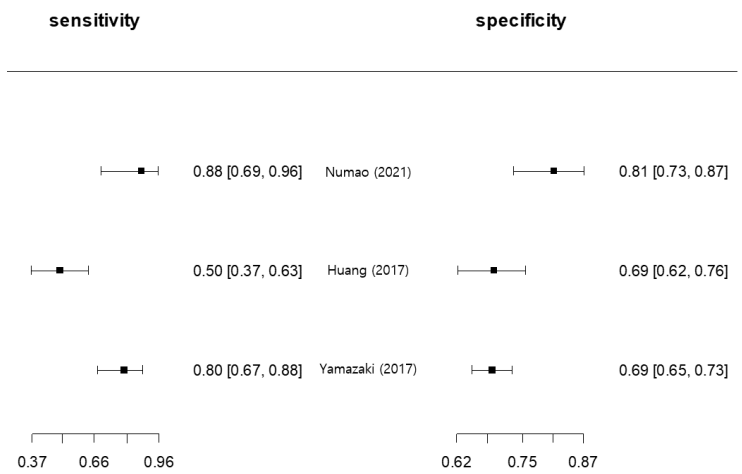
④ 기타

간 종양에 대해 간 절제술을 받은 환자, 담도폐쇄 환자, 간 이식을 받은 담도폐쇄 환자 등의 기타 만성 간 질환자 대상 문헌 10편에 대해 계층적 모형을 이용한 메타분석결과, F4 상태 진단에 대한 M2BPGi검사의 임계값 범위는 0.78~2였으며, 통합 민감도 0.83(95% CI 0.70-0.91), 통합 특이도 0.86(95% CI 0.67-0.95), 통합 양성우도비 6.0(95% CI 2.3-15.5), 통합 음성우도비 0.20(95% CI 0.11-0.36), 통합 진단교차비 29(95% CI 9-100)였다. 민감도와 특이도를 바탕으로 추정한 SROC 곡선에서 AUC는 0.90(95% CI 0.87-0.92)이었다.

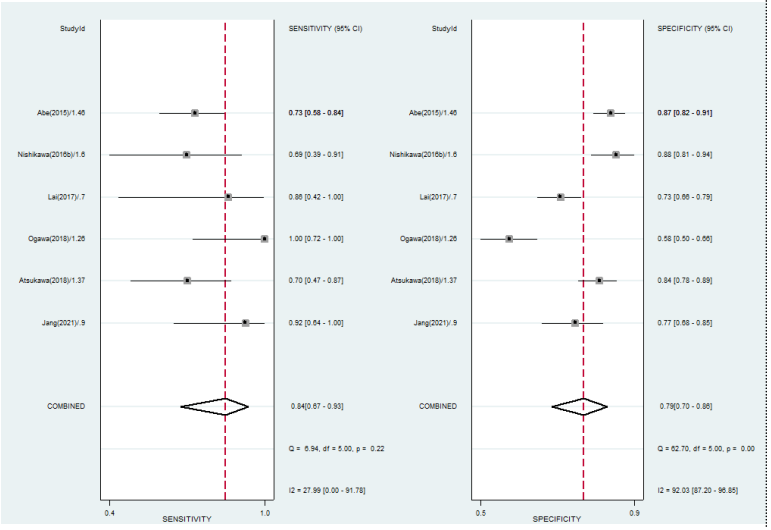
만성
B형간염
(HBV)



만성
C형간염
(HCV)



비알코올성
간질환
(NAFLD)



기타

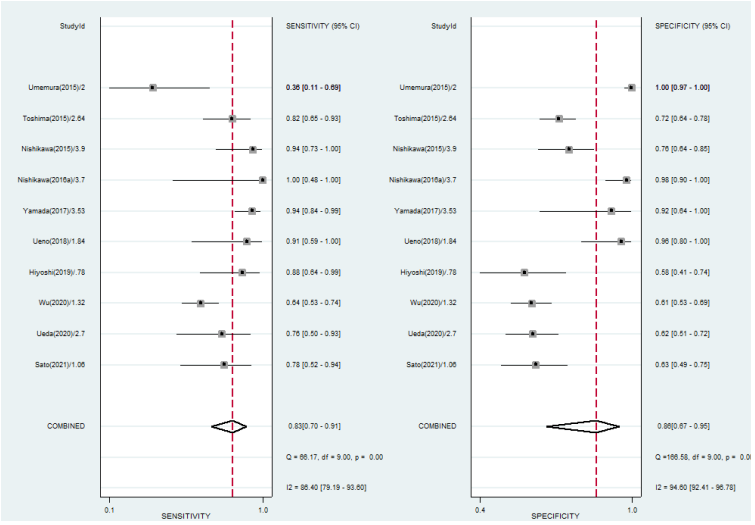


그림 3.13 F4 진단의 원인(etiology)에 따른 하위군별 통합 민감도, 통합 특이도

2.2.2. 비교검사별 진단정확도 메타분석

네 가지 비교검사(간섬유화검사(transient elastorgraphy, Fibroscan), 혈청 간섬유화 검사(enhanced liver fibrosis test, ELF test), 자기공명 탄성도 검사(magnetic resonance elastograpgy, MRE), 횡파 탄성 초음파 영상(shear wave elastography, SWE))의 진단정확성을 간섬유화 진행 정도에 따라(≥F2, ≥F3, F4) 메타분석을 통해 합성하였다.

2.2.2.1. 간섬유화검사

F2 이상 상태에 대한 간섬유화검사(transient elastorgraphy, Fibroscan)의 진단정확성을 보고한 문헌 4편(Sasaki 등, 2021; Ueda 등, 2020; Ogawa 등, 2018; Heo 등, 2016)을 대상으로 랜덤모델을 이용한 메타분석을 하였다. 그 결과 통합 민감도 0.811(95% CI 0.668-0.901), 통합 특이도 0.781((95% CI 0.667-0.864), 통합 양성우도비 3.699((95% CI 2.132-6.417), 통합 음성우도비 0.243(95% CI 0.121-0.487), 통합 진단교차비 15.25(95% CI 4.589-50.676)였다. 이를 바탕으로 추정한 AUC는 0.853이었으며 통합 민감도와 통합 특이도, SROC 곡선은 아래 〈그림 3.14〉와 같다.

F3 이상 상태에 대한 간섬유화검사의 진단정확성을 보고한 문헌 4편(Ueda 등, 2020; Jekarl 등, 2018; Ogawa 등, 2018; Heo 등, 2016)을 대상으로 이변량 랜덤모델을 이용한 메타분석을 수행하였다. 그 결과 통합 민감도 0.869(95% CI 0.815-0.909), 통합 특이도 0.745(95% CI 0.67-0.808), 통합 양성우도비 3.408(95% CI 2.609-4.452), 통합 음성우도비 0.176(95% CI 0.124-0.25), 통합 진단교차비 19.403(95% CI 11.834-31.813)였다. 이를 바탕으로 추정한 AUC는 0.888이었으며, 통합 민감도와 통합 특이도, SROC 곡선은 아래 〈그림 3.15〉와 같다.

F4에 대한 간섬유화검사의 진단정확성을 보고한 문헌 4편(Ueda 등, 2020; Jekarl 등, 2018; Ogawa 등, 2018; Heo 등, 2016)을 대상으로 이변량 랜덤모델을 이용한 메타분석을 수행하였다. 그 결과 통합 민감도 0.862(95% CI 0.669-0.951), 통합 특이도 0.775(95% CI 0.705-0.833), 통합 양성우도비 3.836(95% CI 2.961-4.971), 통합 음성우도비 0.178(95% CI 0.069-0.456), 통합 진단교차비 21.558(95% CI 7.725-60.162)이었다. 이를 바탕으로 추정한 AUC는 0.846이었으며, 통합 민감도와 통합 특이도, SROC 곡선은 아래 〈그림 3.16〉과 같다.

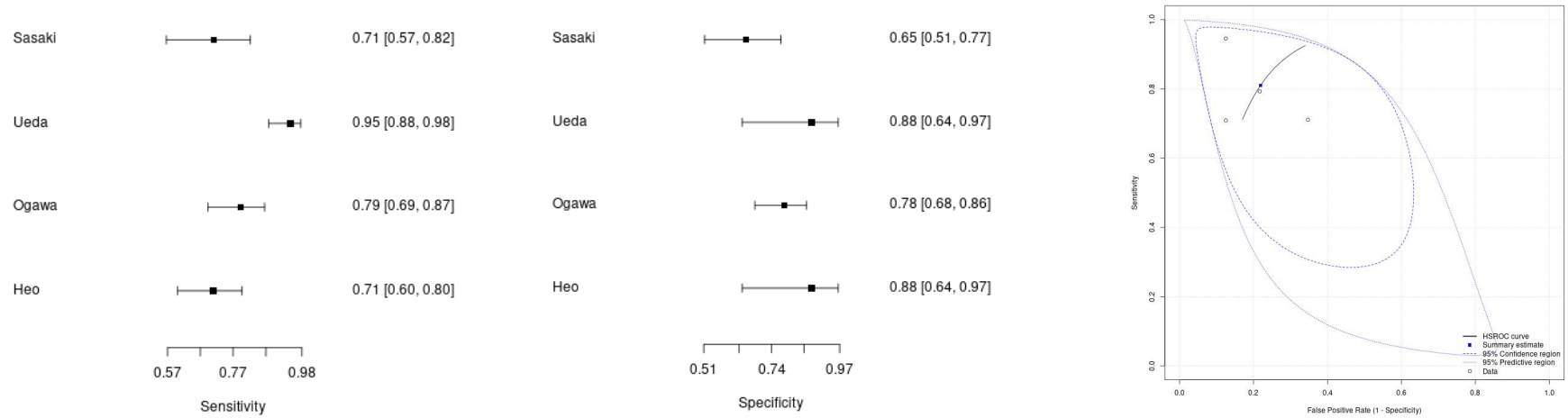


그림 3.14 Fibroscan 검사의 ≥F2 진단 메타분석결과

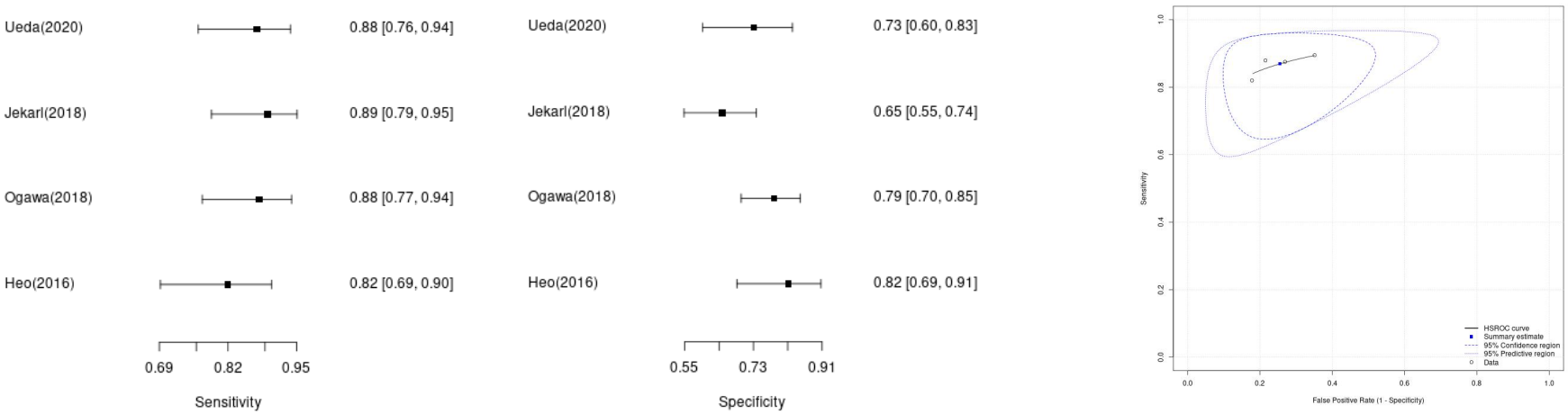


그림 3.15 Fibroscan 검사의 ≥F3 진단 메타분석결과

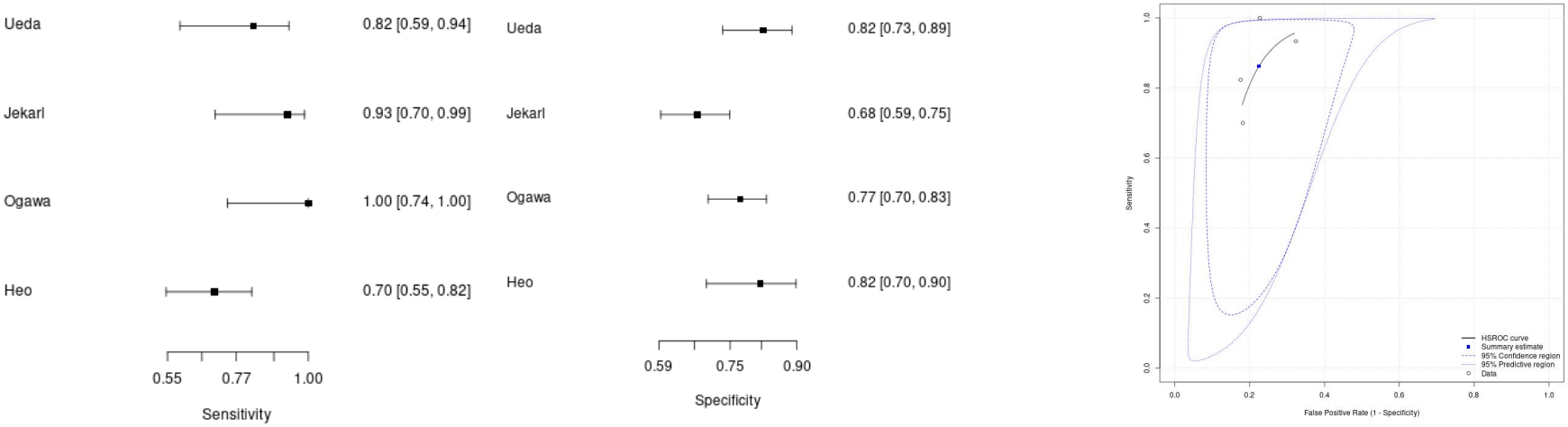


그림 3.16 Fibroscan 검사의 F4 진단 메타분석결과

2.2.2.2. 혈청 간섬유화 검사

F2 이상, F4에 대한 혈청 간섬유화 검사(enhanced liver fibrosis test, ELF test)의 진단정확성을 보고한 문헌은 각 1편으로 메타분석을 수행하지 않았다. F3 이상 상태 진단에 대한 문헌 3편(Fujinaga 등, 2021; Fujita 등, 2018; Jekarl 등, 2018)을 대상으로 이변량 랜덤모델을 이용한 메타분석을 수행한 결과 통합 민감도 0.858(95% CI 0.748-0.925), 통합 특이도 0.606(95% CI 0.536-0.673), 통합 양성우도비 2.181(95% CI 1.748-2.72), 통합 음성우도비 0.234(95% CI 0.122-0.447), 통합 진단교차비 9.322(95% CI 4.07-21.351)였다. 이를 바탕으로 추정한 AUC는 0.757이었으며, 통합 민감도와 통합 특이도, SROC 곡선은 아래 〈그림 3.17〉과 같다.

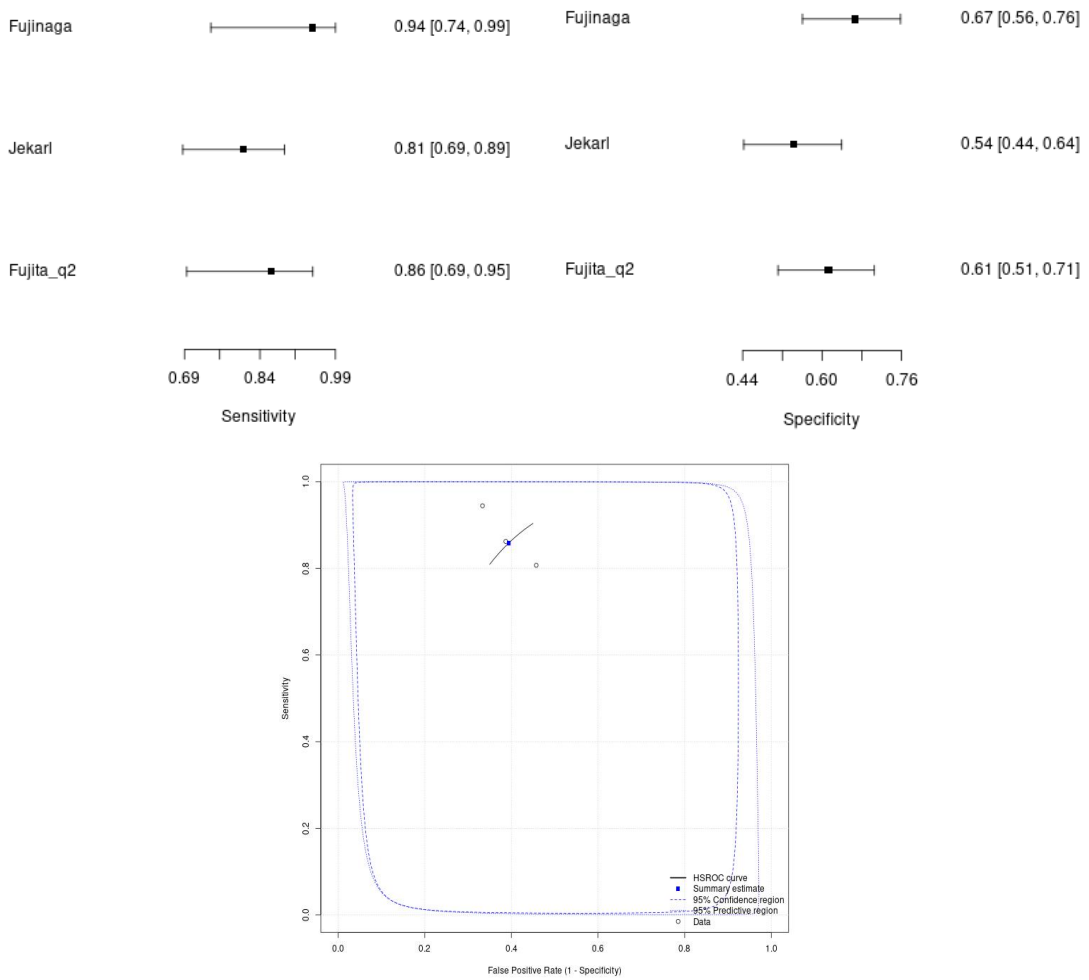


그림 3.17 ELF 검사의 ≥F3 진단 메타분석결과

2.2.2.3. 자기공명 탄성도 검사

4편의 문헌(Numao 등, 2021; Sato 등, 2021; Wu 등, 2020; Ogawa 등, 2018)에서 보고한 자기공명 탄성도 검사(magnetic resonance elastograpgy, MRE)의 F2 이상, F3 이상, F4 상태별 진단정확성을 이변량 랜덤모델을 이용하여 통합하였다. 그 결과 F2 이상에서는 통합 민감도 0.794(95% CI 0.75-0.832), 통합 특이도 0.846(95% CI 0.792-0.889), 통합 양성우도비 5.165(95% CI 3.749-7.116), 통합 음성우도비 0.244(95% CI 0.198-0.3), 통합 진단교차비는 21.195(95% CI 13.442-33.42)였으며 이를 바탕으로 추정한 AUC는 0.843이었다(그림 3.18).

F3 이상에서는 통합 민감도 0.888(95% CI 0.74-0.957), 통합 특이도 0.852(95% CI 0.724-0.926), 통합 양성우도비 5.98(95% CI 3.356-10.657), 통합 음성우도비 0.132(95% CI 0.058-0.299), 통합 진단교차비는 45.416(95% CI 24.474-84.279)이었으며 이를 바탕으로 추정한 AUC는 0.927이었다(그림 3.19).

F4에서는 통합 민감도 0.863(95% CI 0.807-0.905), 통합 특이도 0.884(95% CI 0.85-0.911), 통합 양성우도비 7.44(95% CI 5.699-9.714), 통합 음성우도비 0.155(95% CI 0.108-0.222), 통합 진단교차비는 48.065(95% CI 28.92-79.883)였으며 이를 바탕으로 추정한 AUC는 0.879였다(그림 3.20).

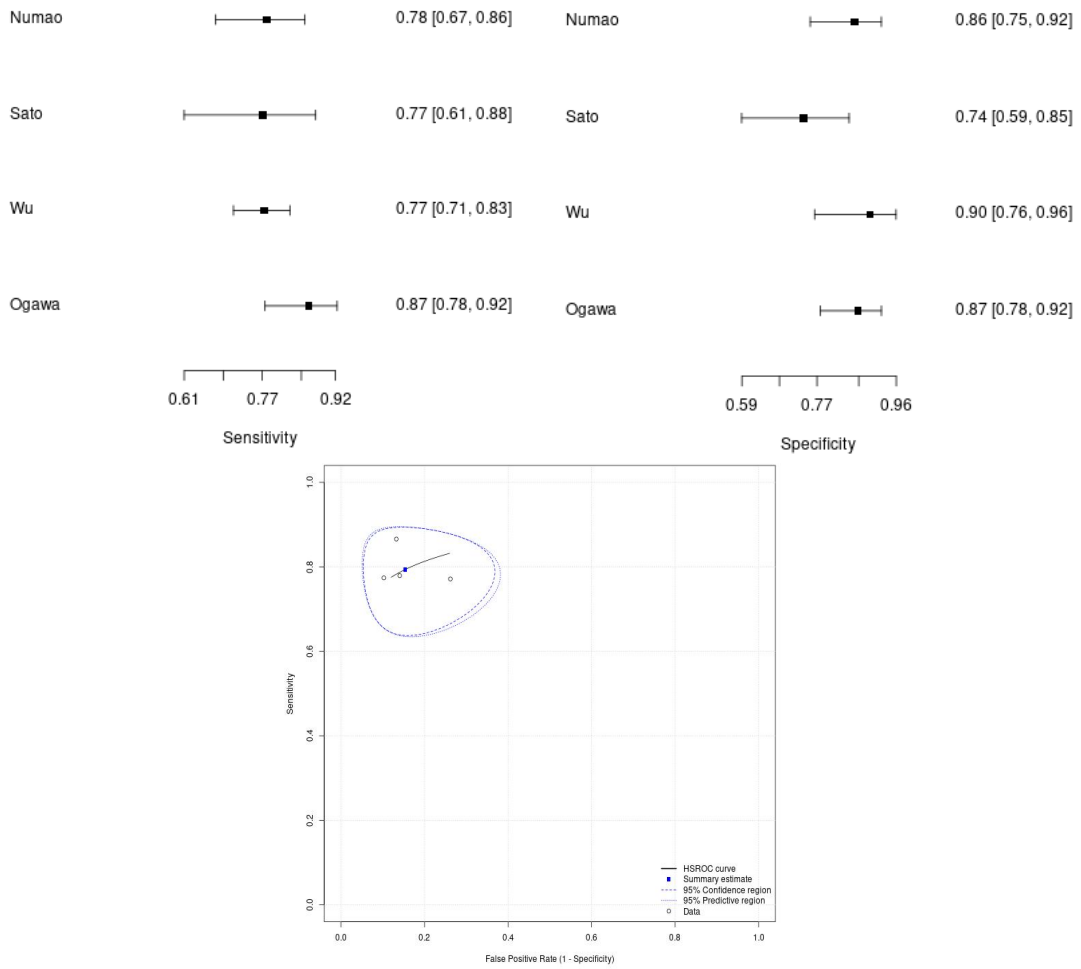


그림 3.18 MRE 검사의 ≥F2 진단 메타분석결과

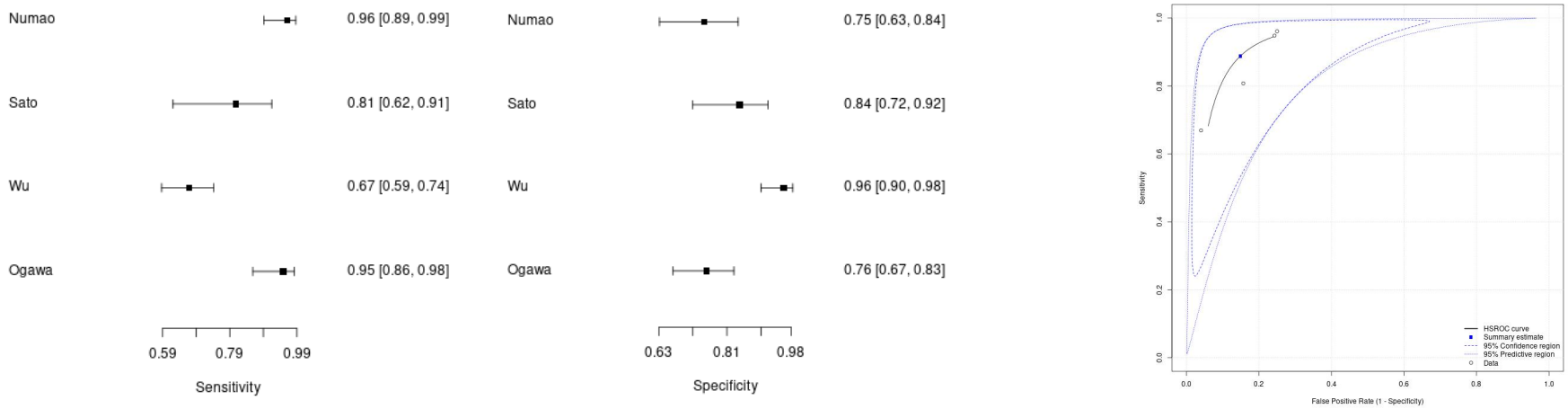


그림 3.19 MRE 검사의 ≥F3 진단 메타분석결과

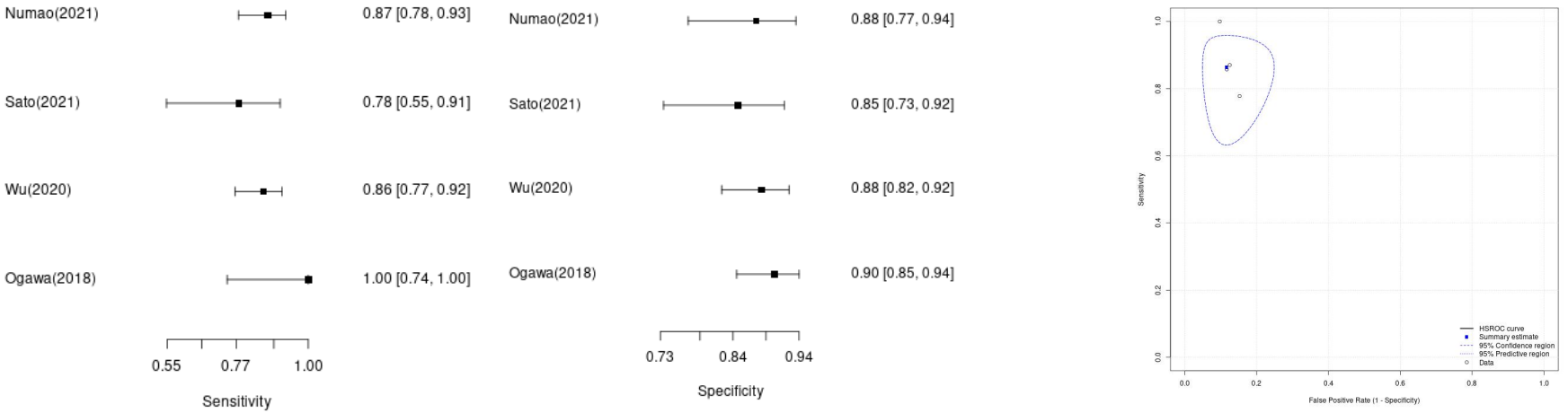


그림 3.20 MRE 검사의 F4 진단 메타분석결과

2.2.2.4. 횡파 탄성 초음파 영상

횡파 탄성 초음파 영상(shear wave elastography, SWE) 검사의 F2 이상, F3 이상, F4 상태별 진단정확성을 보고한 4편의 문헌(Kimura 등, 2021; Numao 등, 2021; Ueda 등, 2020; Chen 등, 2019) 중 2X2표 추출이 가능한 문헌에서 이변량 랜덤모델을 이용한 메타분석을 수행하였다. 그 결과 F2 이상에서는 통합 민감도 0.834(95% CI 0.77-0.883), 통합 특이도 0.825(95% CI 0.72-0.897), 통합 양성우도비 4.772(95% CI 2.876-7.916), 통합 음성우도비 0.201(95% CI 0.141-0.287), 통합 진단교차비는 23.766(95% CI 11.413-49.491)이었으며 이를 바탕으로 추정한 AUC는 0.901이었다(그림 3.21).

F3 이상에서는 통합 민감도 0.819(95% CI 0.75-0.872), 통합 특이도 0.811(95% CI 0.723-0.876), 통합 양성우도비 4.328(95% CI 2.9-6.461), 통합 음성우도비 0.224(95% CI 0.16-0.314), 통합 진단교차비는 19.352(95% CI 10.578-35.401)였으며 이를 바탕으로 추정한 AUC는 0.857이었다(그림 3.22).

F4에서는 통합 민감도 0.898(95% CI 0.777-0.958), 통합 특이도 0.795(95% CI 0.644-0.893), 통합 양성우도비 4.385(95% CI 2.439-7.885), 통합 음성우도비 0.128(95% CI 0.057-0.286), 통합 진단교차비는 34.344(95% CI 12.409-95.052)였으며 이를 바탕으로 추정한 AUC는 0.857이었다(그림 3.23).

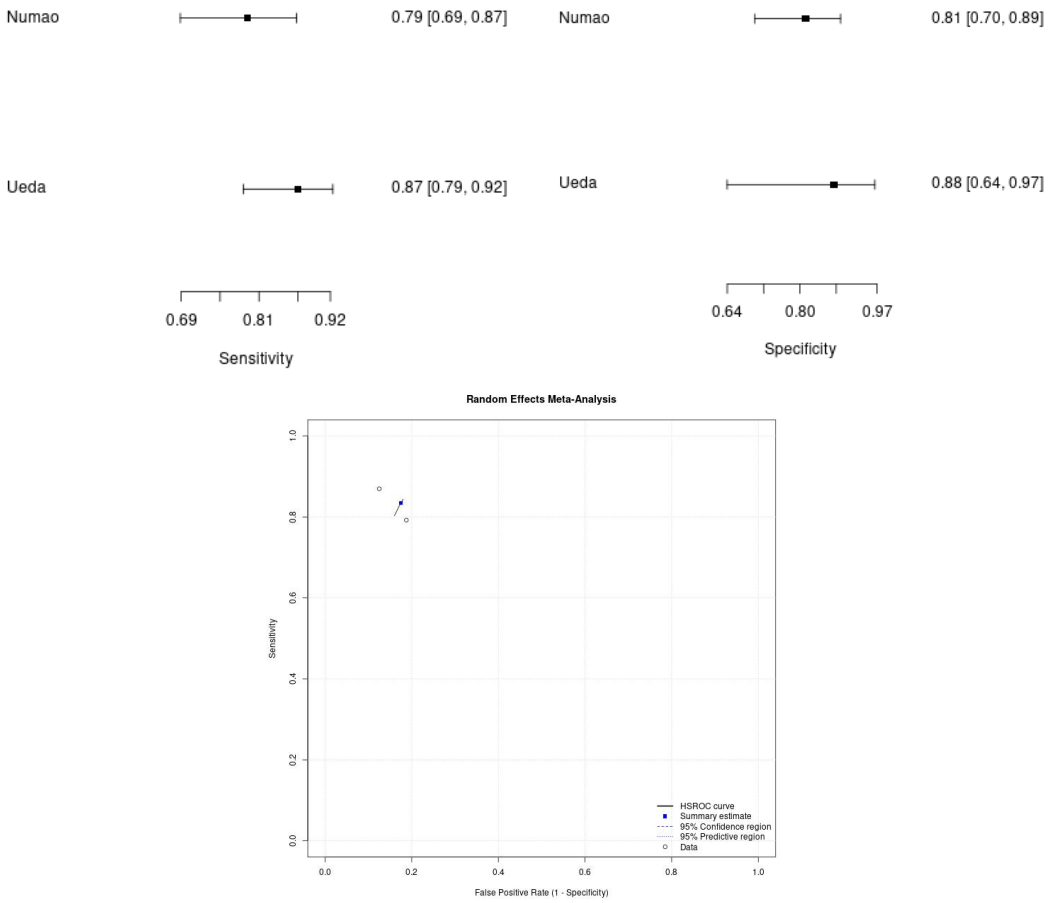


그림 3.21 SWE 검사의 ≥F2 진단 메타분석결과

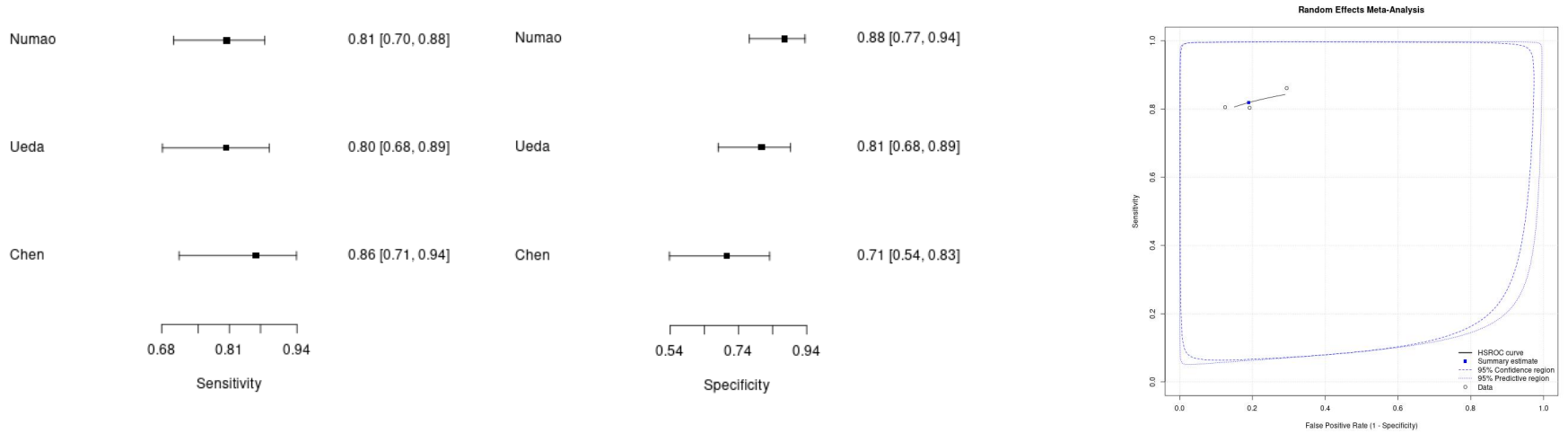


그림 3.22 SWE 검사의 ≥F3 진단 메타분석결과

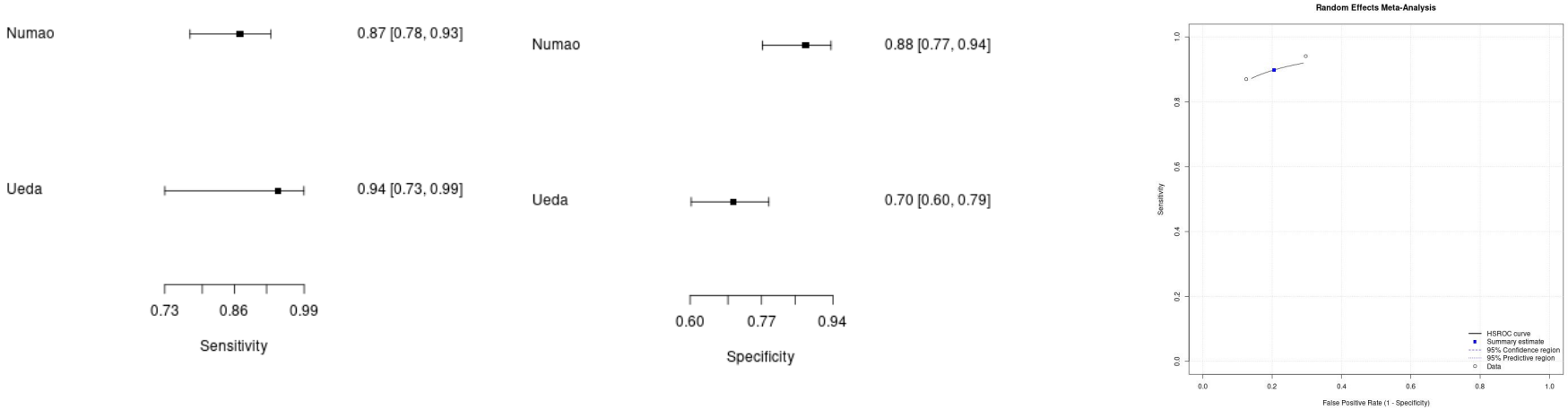


그림 3.23 SWE 검사의 F4 진단 메타분석결과

2.2.3. 결과요약

본 단락에서는 앞서 제시한 진단정확성 결과들을 요약하여 제시하였다. 통합 진단정확성 결과를 간섬유화 단계별, 원인(etiology) 하위군별로 정리하면 아래 〈표 3.9〉, 〈표 3.10〉과 같으며, 추가적으로 〈표 3.11〉에는 제조사에서 제시한 임계값인 1을 임계값으로 하여 진단정확성을 보고한 문헌을 정리하였다.

표 3.9 중재검사의 통합 진단정확성 요약표

		문헌수	임계값 범위	통합 민감도	통합 특이도	통합 AUC
≥F2	전체	29	0.25~2.2	0.71	0.75	0.79
	HBV	8	0.25~1.4	0.72	0.69	0.76
	HCV	4	1.2~2.2	0.76	0.68	0.79
	NAFLD	8	0.65~1.63	0.64	0.80	0.81
	Others	9	1~1.86	0.73	0.76	0.81
≥F3	전체	34	0.45~5.35	0.74	0.75	0.81
	HBV	9	0.45~1.6	0.64	0.74	0.76
	HCV	7	1.42~2.99	0.78	0.69	0.79
	NAFLD	7	0.69~1.37	0.78	0.77	0.79
	Others	13	0.9~5.35	0.76	0.78	0.84
F4	전체	25	0.7~3.9	0.78	0.81	0.86
	HBV	6	0.7~2	0.66	0.82	0.80
	HCV	3	1.7~2.99	0.75	0.72	0.772
	NAFLD	6	0.7~1.6	0.84	0.79	0.88
	Others	10	0.78~2	0.83	0.86	0.90

AUC, area under the curve; F1~F4, fibrosis stage 1~4; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease

표 3.10 비교검사의 통합 진단정확성 요약표

	검사명	원인(etiology) 및 문헌수	통합 민감도	통합 특이도	통합 AUC
≥F2	Fibroscan	HBV(1),NAFLD(1),기타(2)	0.811	0.781	0.853
	ELF	HBV(1)	-	-	-
	MRE	HCV(1),NAFLD(1),기타(2)	0.794	0.846	0.843
	SWE	HCV(1),기타(1)	0.834	0.825	0.901
≥F3	Fibroscan	HBV(2), NAFLD(1),기타(1)	0.869	0.745	0.888
	ELF	HBV(1),HCV(1),기타(1)	0.858	0.606	0.757
	MRE	HCV(1),NAFLD(1),기타(2)	0.888	0.852	0.927
	SWE	HCV(1),기타(2)	0.819	0.811	0.857
F4	Fibroscan	HBV(2),NAFLD(1),기타(1)	0.862	0.775	0.846
	ELF	HBV(1)	-	-	-
	MRE	HCV(1),NAFLD(1),기타(2)	0.863	0.884	0.879
	SWE	HCV(1),기타(1)	0.898	0.795	0.857

AUC, area under the curve; ELF, Enhanced Liver Fibrosis; F1~F4, fibrosis stage 1~4; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; MRE, magnetic resonance elastography; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; SWE, shear wave elastography

표 3.11 임계값 1.0을 기준으로 진단정확성을 제시한 문헌

연번	제1저자 (출판연도)	검사법	대상자(수)	임계값	TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	AUC	OR
≥F2																	
28	Kamada (2017)	M2BPGi	NAFLD(116)	1	30	13	15	58	0.674	0.814	0.6967	0.7976	3.6237	0.4005	0.7597	0.758	9.048
38	Nishikawa (2016b)	M2BPGi	NASH(134)	1	50	6	56	22	0.472	0.786	0.893	0.2822	2.2056	0.6718	0.5376	0.663	3.283
45	Umemura (2015)	M2BPGi	원발성 담즙성 간경변(137)	1	52	6	4	75	0.93	0.93	0.9018	0.9505	13.286	0.0753	0.93	0.979	176.51
≥F3																	
30	Nakamura (2017)	M2BPGi	만성B형간염(90)	1	20	18	10	42	0.67	0.7	0.5276	0.8092	2.2333	0.4714	0.69	0.68	4.737

AUC, area under the curve; F1~F4, fibrosis stage 1~4; FN, false negative; FP, false positive; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; M2BPGi, Mac-2 binding protein glycosylation isomer; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, Non-alcoholic steatohepatitis; NLR, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; OR, odds ratio; PLR, positive likelihood ratio; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp,specificity; TN, true negative; TP, true positive

IV 결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

M2BPGi[정밀면역검사]는 만성 간 질환에서 간섬유화 선별진단을 위한 검사이다. 본 평가는 동 기술이 만성 간 질환에서 간섬유화 선별진단에 임상적으로 안전하고 효과적인지 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

체계적 문헌고찰 결과 45편이 최종 선정되었다. 안전성은 검사 관련 합병증, 위음성으로 인한 치료 지연 및 위양성으로 인한 과잉 진단을 평가하였는데, 이를 보고한 문헌은 없었다. 효과성은 의료결과에 미치는 영향과 간섬유화 진행 단계를 평가하는 진단정확성으로 평가하였다. 치료방법의 변화 및 간생검 감소율로 정의된 의료결과에 미치는 영향을 보고한 문헌은 없었고, 진단정확성을 보고한 문헌 45편은 간섬유화 진행 단계에 따라 구분하여 평가하였다. 절반 이상의 문헌(58.7%)이 후향적 연구로 환자선택 비뚤림위험을 '높음'으로 평가하였고, 대부분 문헌(95.7%)에서 ROC 곡선에 따른 최적 임계값에 대한 결과를 제시하여 중재검사 비뚤림위험을 '높음'으로 평가하였다.

1.1 안전성

검사 관련 합병증이나 위음성으로 인한 치료 지연, 위양성으로 인한 과잉 진단을 보고한 문헌은 없었다.

이에 소위원회에서는 M2BPGi[정밀면역검사]가 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않고, 간섬유화 진단의 보조검사인 점을 고려했을 때, 동 검사로 인한 치료 지연이나 과잉 진단이 발생할 우려는 낮아 안전한 기술로 평가하였다.

1.2 효과성

치료 방법의 변화와 간생검 감소율로 의료결과에 미치는 영향을 평가하였으나, 선택된 문헌 가운데 이를 보고한 문헌은 없었다.

M2BPGi[정밀면역검사]의 간섬유화 단계 평가에 대한 진단정확성을 섬유화 진행 단계에 따라 F2 이상, F3 이상, F4의 세 가지로 구분하여 평가하였다. F2 이상 상태를 진단한 문헌은 33편, F3 이상 상태를 진단한 문헌은 37편, F4 상태를 진단한 문헌은 28편이 확인되었는데, 제조사에서 제시한 임계값 1.0을 기준으로 결과를 제시한 문헌은 적었다(4편). 또한 문헌별로 동일한 진행 단계에 대하여 제시한 임계값 범위가 F2 이상에서 0.25~2.2, F3 이상에서 0.45~5.35, F4에서 0.7~3.9로 다양하였다.

F2 이상 상태에 대한 M2BPGi[정밀면역검사]의 진단정확성은 통합 민감도 0.71, 통합 특이도 0.75, 통합 AUC 0.79였다. F3 이상 상태에 대한 진단정확성은 통합 민감도 0.74, 통합 특이도 0.75, 통합 AUC 0.81이었다. F4 상태에 대한 진단정확성은 통합 민감도 0.78, 통합 특이도 0.81, 통합 AUC 0.86이었다.

비교검사의 간 섬유화 평가에 대한 진단정확성 또한 섬유화 진행 단계에 따라 F2 이상, F3 이상, F4의 세가지로 구분하여 평가하였다. 간섬유화검사(transient elastography, Fibroscan)의 F2 이상 상태에 대한 진단정확성을 보고한 문헌은 4편으로, 통합 민감도 0.811, 통합 특이도 0.781, 통합 AUC 0.853였다. 혈청 간섬유화 검사(enhanced liver fibrosis test, ELF test)는 1편의 문헌이 확인되었으며 해당 문헌에서 제시한 민감도는 0.778, 특이도는 0.739, AUC는 0.816이었다. 자기공명 탄성도 검사(magnetic resonance elastograpgy, MRE)는 4편의 문헌에서 통합 민감도 0.794, 통합 특이도 0.846, 통합 AUC 0.843, 횡파 탄성 초음파 영상(shear wave elastography, SWE) 검사는 2편의 문헌에서 통합 민감도 0.834, 통합 특이도 0.825, 통합 AUC 0.901이었다.

F3 이상 상태에 대한 간섬유화검의 진단정확성은 총 4편에서 보고되었으며 통합 민감도 0.869, 통합 특이도 0.745, 통합 AUC 0.888이었다. 혈청 간섬유화 검사는 3편에 문헌에서 진단정확성을 보고하였으며 통합 민감도 0.858, 통합 특이도 0.606, 통합 AUC 0.757이었으며, 자기공명 탄성도 검사의 경우 4편의 문헌에서 통합 민감도 0.888, 통합 특이도 0.852, 통합 AUC 0.927, 횡파 탄성 초음파 영상 검사의 경우 3편의 문헌에서 통합 민감도 0.819, 통합 특이도 0.811, 통합 AUC 0.857이었다.

F4 상태에 대한 간섬유화검사의 진단정확성은 총 4편에서 보고되었으며 통합 민감도 0.862, 통합 특이도 0.775, 통합 AUC 0.846이었다. 혈청 간섬유화 검사의 경우 1편의 문헌이 확인되었으며 해당 문헌에서 제시한 민감도는 0.786, 특이도는 0.721, AUC는 0.84였다. 자기공명 탄성도 검사의 경우 4편에 문헌에서 진단정확성을 보고하였으며 통합 민감도 0.863, 통합 특이도 0.884, 통합 AUC 0.879였으며, 횡파 탄성 초음파 영상 검사의 경우 2편의 문헌에서 통합 민감도 0.898, 통합 특이도 0.795, 통합 AUC 0.857이었다.

이에 소위원회에서는 체계적 문헌고찰 결과를 바탕으로 M2BPGi[정밀면역검사]의 진단정확성이 기존 검사보다 우수하지 않았고, 대부분 연구들이 최적 임계값(다양한 임계값)을 활용한 결과로 동일한 임계값을 적용할 경우 진단정확성은 더 낮을 가능성이 있다고 평가하였다. 이에 따라 본 검사는 선별검사나 기존 검사의 대체검사로 임상에서 활용하기 어렵고, 기존 검사결과에서 명확하게 판단내리기 어렵거나 기존 검사가 불가능할 때 보조 검사로 활용할 수 있다고 판단하였다. 아울러 대부분 문헌에서 다양한 임계값을 사용하였는데 이는 제조사가 제시한 임계값과도 차이가 있어 결과해석에 주의가 필요하며, 이부분이 한계점이라는 의견이 있었다.

2. 결론

M2BPGi[정밀면역검사] 소위원회에서는 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

M2BPGi[정밀면역검사]는 만성 간 질환자를 대상으로 간섬유화 진단시 안전한 검사이나, 임상에서 선별검사로 활용하기에는 진단정확성이 충분하지 않고 기존 검사 결과들과 임상적인 요소가 다르거나 혹은 기존 검사 장비를 사용할 수 없는 경우에 보조적으로 활용될 수는 있다고 판단하였다.

2023년 제1차 의료기술재평가위원회(2023. 1. 13.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “M2BPGi[정밀면역검사]”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

M2BPGi[정밀면역검사]는 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않으며, 간섬유화 진단의 보조적인 검사로서 동 검사로 인한 치료 지연이나 과잉 진단이 발생할 우려가 낮아 이에 안전한 의료기술로 판단함. 그러나 M2BPGi[정밀면역검사]는 간섬유화 진단의 선별검사나 기존 검사의 대체검사로서 임상에서 활용하기는 어렵고, 기존 검사결과들과 임상적 요소가 다르거나 혹은 기존 검사 장비를 사용할 수 없을 때 보조적으로 활용될 수는 있다고 판단함.

이에 따라 의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황이나 가치에 따라 만성 간 질환의 간섬유화 진단에서 M2BPGi[정밀면역검사]는 간생검 이전 선별검사 목적으로 활용하기 어렵고 보조검사 목적 사용에 대해 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

V 참고문헌

1. 이경훈, 유인영, 조재원, 김종만, 곽금연, 신동현, 하상윤, 강은숙, 박형두. 만성 B 형간염에 의한 간세포암 환자에서 간경변 진단을 위한 M2BPGi, Fibroscan 및 기타 간섬유화 표지자 비교. Laboratory Medicine. 2019;10(2):109-115.
2. 김동준. 간 섬유화: 간 섬유화의 비관혈적 진단. Clinical and Molecular Hepatology (대한간학회지). 2005;11(20):20-32.
3. 김석현, 임지애, 김소영, 이경민, 최원정. M2BPGi 간 섬유화 검사 [화학발광효소면역측정법]. 신의료기술평가 보고서. 2017;1(14):1-99.
4. 김정룡. 소화기계 질환 2: 간질환의 임상적 접근, 담 췌질환의 임상적 접근. 제4판. 일조각; 2016.
5. 권영오. 간섬유화의 비침습적 진단: 혈청 표지자. Clinical and Molecular Hepatology(대한간학회지). 2011;17.1(S):16-25.
6. 대한간학회. 2021 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인. 2021.
7. 대한간학회. 2022 대한간학회 만성B형간염 진료 가이드라인, 2022.
8. 박동아, 황진섭, 이선희, 최원정, 설아람, 오성희, 이자연, 이유경, 이동효, 최슬기. 진단 검사 체계적 문헌고찰. 한국보건의료연구원. 2014.
9. 신정우, 박능화. 비침습적 간섬유화 검사의 종류와 의의. 대한소화기학회지. 2016;68(1):4-6.
10. 이종한, 조주영, 김주원, 어영, 윤갑준. 만성 B형 및 C형 간염 환자의 간섬유화 진단을 위한 비침습적 혈액 표지자 평가. 2019; 9(3):153-160. Available from: doi:https://doi.org/10.3343/lmo.2019.9.3.153
11. 정재연. 간경변증 : 간섬유화의 비침습적 진단. Clinical and Molecular Hepatology(대한간학회지). 2008;14.2(S):22-33.
12. 한광협, 김승업. 간섬유화. Clinical and Molecular Hepatology (대한간학회지). 2010;16(2s):47-56.
13. Feng S, Wang Z, Zhao Y, Tao C. Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein as a diagnostic biomarker in liver cirrhosis: An updated meta-analysis. Scientific reports. 2020;10(1):1-3.
14. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. The Lancet. 2021;398(10308):1359-76.
15. Heyens LJ, Busschots D, Koek GH, Robaeys G, Francque S. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: from liver biopsy to non-invasive biomarkers in diagnosis and treatment. Frontiers in medicine. 2021;8:615978.
16. Inoue T, Tanaka Y. Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B. Clinical and molecular hepatology. 2020;26(3):261.
17. Ito K, Murotani K, Nakade Y, Inoue T, Nakao H, Sumida Y, Kamada Y, Yoneda M. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein levels and liver fibrosis: a meta-analysis. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2017;32(12):1922-30.
18. Panel CP, Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, Petta S, Thiele M, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis–2021 update.

Journal of hepatology. 2021;75(3):659-89.

19. Park YN, Kim HG, Chon CY, Park JB, Sohn JH, Yang SH, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. Korean J Pathology 1999;33:337-346.

20. Sharma A, Nagalli S. Chronic liver disease. InStatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021.

21. Steinhauser S, Schumacher M, Rücker G. Modelling multiple thresholds in meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. BMC medical research methodology. 2016;16(1):1-5.

22. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. J Clin Epidemiol. 2005 ;58(9):882-93.

23. Shim SR. Comparison of diagnostic test accuracy modeling of meta-analysis for data integration. Epidemiology and health. 2022;e2022083.

24. Rucker G, Steinhauser S, Kolampally S, Schwarzer G. Package 'diagmeta'. 2022. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://cran.r-project.org/web/packages/diagmeta/diagmeta.pdf

VI 부록

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, M2BPGi[정밀면역검사]의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2022년 제6차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 6월 10일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2023년 제1차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2022년 12월 30일~2023년 1월 5일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 1월 13일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

M2BPGi[정밀면역검사]의 소위원회는 재평가 분야별 전문평가위원회 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 7인 (소화기내과 3인, 진단검사의학과 2인, 영상의학과 1인, 근거기반의학과 1인)으로 구성하였다. 소위원회 구성 및 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2022년 8월 8일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2022년 9월 27일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2022년 11월 28일
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 및 근거수준 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) (1946~현재까지)

(검색일: 2022. 8. 11.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	(M2BPGi or M2BP).mp.	236
	2	Mac-2 binding protein glyc* isomer*.mp.	108
	3	glyco* Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2 binding protein.mp.	6
	4	(glycosylation isomer adj2 Mac-2 Binding Protein).mp.	93
	5	(Wisteria floribunda agglutinin positive adj2 Mac-2 binding protein).mp.	100
	6	WM2BP.mp.	1
중재 종합		1-6/OR	260

3.1.2 Ovid-Embase (1947~)

(검색일: 2022. 8. 11.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	(M2BPGi or M2BP).mp.	456
	2	Mac-2 binding protein glyc* isomer*.mp.	183
	3	glyco* Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2 binding protein.mp.	14
	4	(glycosylation isomer adj2 Mac-2 Binding Protein).mp.	157
	5	(Wisteria floribunda agglutinin positive adj2 Mac-2 binding protein).mp.	171
	6	WM2BP.mp.	1
중재 종합		1-6/OR	494

3.1.3 CENTRAL

(검색일: 2022. 8. 11.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	(M2BPGi or M2BP).mp.	15
	2	Mac-2 binding protein glyc* isomer*.mp.	6
	3	glyco* Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2 binding protein.mp.	1
	4	(glycosylation isomer near/2 Mac-2 Binding Protein).mp.	0
	5	(Wisteria floribunda agglutinin positive near/2 Mac-2 binding protein).mp.	3
	6	WM2BP.mp.	0
중재 종합		1-6/OR	15

3.2 국내 데이터베이스

(검색일: 2022. 8. 11.)

데이터베이스	연번	검색어	검색결과(건)	비고
KoreaMed	1	M2BPGi	7	advanced search
	2	Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer	6	
	3	M2BP	2	
	소계	#1 OR #2 OR #3	9	
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	1	M2BPGi OR (Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer) OR M2BP	12	검색필드의 전체를 이용
한국학술정보(KISS)	1	M2BPGi OR (Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer) OR M2BP	13	상세검색 이용
한국교육학술정보원 (RISS)	1	M2BPGi OR (Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer) OR M2BP	8	상세검색 이용 국내학술논문
한국과학기술정보연구원 (ScienceON)	1	M2BPGi	5	상세검색 이용 국내논문
	2	Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer	8	
	3	"M2BP"	4	

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가 양식

QUADAS-2

연번(Ref ID):	
1저자(출판연도):	
평가기준	**평가결과**
영역 1: 환자선택	
비뚤림위험	
환자 선택 방법을 기술하시오:	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
영역 2: 중재검사(들) **만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.**	
비뚤림위험	
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
적용성에 대한 우려	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
영역 3: 참고표준 검사	
비뚤림위험	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:	

1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
적용성에 대한 우려	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
영역 4: 연구진행과 시점	
비뚤림위험	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실

4.2 자료추출 양식

진단검사평가

연번(Ref ID)	
1저자(출판연도)	
연구특성	• 연구수행국가* • 연구설계
연구방법	• 연구대상자 - Etiology, 총 대상자 수, 간 섬유화 진행 단계별 대상자 수 • 검사법 - 중재검사: 임계값, 단위 - 비교검사: 검사명, 임계값, 단위 - 참고표준검사: 진단 기준(간 섬유화 진행 단계)
연구결과-안전성	• 검사 관련 합병증 • 위음성으로 인한 치료 지연, 위양성으로 인한 과잉 진단
연구결과-효과성	• 진단정확도 - 연구대상자 및 검사법

	대상자				검사법			
1저자 (출판연도)	Etiology	Total (N)	≥F2† (N)	F0-1† (N)	분류 (중재/비교)	검사명	임계값	단위

- 2x2 table

TP (N)	FP (N)	FN (N)	TN (N)

- 진단정확도 결과

Sn (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+ (%)	LR- (%)	Accuracy (%)	AUC (95% CI)	OR (ratio)

결론	
비고	참고사항 등

*1저자 기준
†간 섬유화 진행 단계에 따라 ≥F2와 F0-1, ≥F3과 F0-2, F4와 F0-3으로 구분하여 추출·분석함

5. 최종선택문헌

연번	서지정보
1	Jang T-Y, Huang C-F, Yeh M-L, Huang C-I, Dai C-Y, Tsai P-C, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein expression predicts disease severity in nonalcoholic steatohepatitis patients. The Kaohsiung journal of medical sciences. 2022;38(3):261-7.
2	Tangvoraphonkchai K, Suttichaimongkol T, Kularbkaew C, Sangaimwibool P, Sukeepaisarnjaroen W. Application of Mac-2 binding protein glycosylation isomer as a non-invasive biomarker for probing liver disease. Scientific reports. 2022;12(1):6757.
3	Behairy OG, El-Gendy SA, Ibrahim DY, Mansour AI, El-Shimi OS. Mac-2 binding protein glycan isomer as noninvasive tool to assess liver fibrosis in children with chronic liver disease. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2021;51(3):277-83.
4	Fujinaga Y, Namisaki T, Takaya H, Tsuji Y, Suzuki J, Shibamoto A, et al. Enhanced liver fibrosis score as a surrogate of liver-related complications and mortality in primary biliary cholangitis. Medicine. 2021;100(39):e27403.
5	장세영, 탁원영, 박수영, 권영오, 이유림, 김경화, et al. Diagnostic Efficacy of Serum Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer and Other Markers for Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases. Annals of Laboratory Medicine. 2021;41(3):302-9.
6	Kimura Y, Taura K, Hai Nam N, Uemoto Y, Yoshino K, Ikeno Y, et al. Utility of Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer to Evaluate Graft Status After Liver Transplantation. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2021;27(3):403-15.
7	Numao H, Shimaya K, Kakuta A, Shibutani K, Igarashi S, Hasui K, et al. The utility of two-dimensional real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. European journal of gastroenterology & hepatology. 2021;33(11):1400-7.
8	Sasaki R, Miyaaki H, Narita S, Fukushima M, Haraguchi M, Miuma S, et al. Serum Mac-2 binding protein glycosylation isomer as a biomarker of fibrosis in living donor liver transplant graft. Clinical transplantation. 2021;35(2):e14175.
9	Sato N, Kenjo A, Nishimagi A, Kimura T, Okada R, Ishigame T, et al. Accuracy comparison of MR elastography and biological markers in detecting liver fibrosis and predicting postoperative ascites. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2021;23(9):1383-91.
10	이경훈, 유인영, 조재원, 김종만, 곽금연, 신동현, et al. 만성 B형간염에 의한 간세포암 환자에서 간경변 진단을 위한 M2BPGi, Fibroscan 및 기타 간섬유화 표지자 비교. Laboratory Medicine Online. 2020;10(2):109-15.
11	Tsuji Y, Namisaki T, Kaji K, Takaya H, Nakanishi K, Sato S, et al. Comparison of serum fibrosis biomarkers for diagnosing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Experimental and therapeutic medicine. 2020;20(2):985-95.
12	Ueda N, Kawaoka T, Imamura M, Aikata H, Nakahara T, Murakami E, et al. Liver fibrosis assessments using FibroScan, virtual-touch tissue quantification, the FIB-4 index, and mac-2 binding protein glycosylation isomer levels compared with pathological findings of liver resection specimens in patients with hepatitis C infection. BMC Gastroenterology. 2020;20(1).
13	Wu KL, Chen YL, Ko CJ, Lin PY, Chou CT. Comparison of the diagnostic performance of magnetic resonance elastography and Wisteria foribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein in the determination of advanced liver fibrosis stages in patients with chronic liver disease. Experimental and Therapeutic Medicine. 2020;20(3):1953-60.

연번	서지정보
14	Chen CC, Hsu HT, Chen YL, Chen RC, Wu WP, Chou CT. Diagnostic accuracy of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) and wisteria floribunda agglutinin-positive mac-2-binding protein (WFA+-M2BP) in patients with chronic liver disease. Medical Science Monitor. 2019;25:7169-74.
15	Hiyoshi M, Yano K, Nanashima A, Ikenoue M, Imamura N, Fujii Y, et al. Usefulness of serum Mac-2 binding protein glycosylation isomer in patients undergoing hepatectomy: A case controlled study. Annals of medicine and surgery (2012). 2019;48:17-22.
16	Yamada N, Katano T, Hirata Y, Okada N, Sanada Y, Ihara Y, et al. Serum Mac-2 binding protein glycosylation isomer predicts the activation of hepatic stellate cells after liver transplantation. Journal of gastroenterology and hepatology. 2019;34(2):418-24.
17	Yeh ML, Huang CF, Huang C, Dai CY, Lin IH, Liang PC, et al. Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2binding protein in the prediction of disease severity in chronic hepatitis B patients. PLoS ONE. 2019;14(8):e0220663.
18	Alkhouri N, Johnson C, Adams L, Kitajima S, Tsuruno C, Colpitts TL, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein levels predict the presence of fibrotic nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH cirrhosis. PLoS ONE. 2018;13(8):e0202226.
19	Atsukawa M, Tsubota A, Okubo T, Arai T, Nakagawa A, Itokawa N, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein more reliably distinguishes liver fibrosis stages in non-alcoholic fatty liver disease than serum Mac-2 binding protein. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2018;48(6):424-32.
20	Fujita K, Kuroda N, Morishita A, Oura K, Tadokoro T, Nomura T, et al. Fibrosis Staging Using Direct Serum Biomarkers is Influenced by Hepatitis Activity Grading in Hepatitis C Virus Infection. Journal of clinical medicine. 2018;7(9).
21	제갈동욱, 최현유, 이승옥, 권정현, 이성원, Yu H-I, et al. Diagnosis of Liver Fibrosis With Wisteria floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein (WFA-M2BP) Among Chronic Hepatitis B Patients. Annals of Laboratory Medicine. 2018;38(4):348-54.
22	Mak LY, Wong DKH, Cheung KS, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Role of serum M2BPGi levels on diagnosing significant liver fibrosis and cirrhosis in treated patients with chronic hepatitis B virus infection. Clinical and Translational Gastroenterology. 2018;9(6):163.
23	Ogawa Y, Honda Y, Kessoku T, Tomeno W, Imajo K, Yoneda M, et al. Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein and type 4 collagen 7S: useful markers for the diagnosis of significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Journal of gastroenterology and hepatology. 2018;33(10):1795-803.
24	Ueno T, Kodama T, Noguchi Y, Saka R, Takama Y, Tazuke Y, et al. Clinical implications of serum Mac-2-binding protein (M2BPGi) during regular follow-up of patients with biliary atresia. Pediatric surgery international. 2018;34(10):1065-71.
25	Huang CI, Huang CF, Yeh ML, Lin YH, Liang PC, Hsieh MH, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein expression predicts disease severity in chronic hepatitis C patients. Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2017;33(8):394-9.
26	Ichikawa Y, Joshita S, Umemura T, Shobugawa Y, Usami Y, Shibata S, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein may predict liver fibrosis and progression to hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2017;47(2):226-33.
27	Ishii A, Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, Kishino K, Shimono Y, et al. Clinical implications of serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein in treatment-naive chronic hepatitis B. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2017;47(2):204-15.
28	Kamada Y, Ono M, Hyogo H, Fujii H, Sumida Y, Yamada M, et al. Use of Mac-2 binding protein as a biomarker for nonalcoholic fatty liver disease diagnosis. Hepatology Communications. 2017;1(8):780-91.

연번	서지정보
29	Lai LL, Chan WK, Sthaneshwar P, Mustapha NRN, Goh KL, Mahadeva S. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein in non-alcoholic fatty liver disease. PLoS ONE. 2017;12(4):e0174982.
30	Nakamura M, Kanda T, Jiang X, Haga Y, Takahashi K, Wu S, et al. Serum microRNA-122 and Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein are useful tools for liquid biopsy of the patients with hepatitis B virus and advanced liver fibrosis. PloS one. 2017;12(5):e0177302.
31	Nishikawa H, Takata R, Enomoto H, Yoh K, Kishino K, Shimono Y, et al. Proposal of a predictive model for advanced fibrosis containing Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein in chronic hepatitis C. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2017;47(3):E74-E84.
32	Noguchi R, Kaji K, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Takeda K, et al. Serum angiotensin-converting enzyme level for evaluating significant fibrosis in chronic hepatitis B. World journal of gastroenterology. 2017;23(36):6705-14.
33	Yamada N, Sanada Y, Tashiro M, Hirata Y, Okada N, Ihara Y, et al. Serum Mac-2 binding protein glycosylation isomer predicts grade F4 liver fibrosis in patients with biliary atresia. Journal of gastroenterology. 2017;52(2):245-52.
34	Yamazaki T, Joshita S, Umemura T, Usami Y, Sugiura A, Fujimori N, et al. Association of Serum Autotaxin Levels with Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. Scientific reports. 2017;7:46705.
35	Zou X, Zhu M-Y, Yu D-M, Li W, Zhang D-H, Lu F-J, et al. Serum WFA+ -M2BP levels for evaluation of early stages of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2017;37(1):35-44.
36	Heo JY, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Use of Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Human Mac-2 Binding Protein in Assessing Risk of Hepatocellular Carcinoma Due to Hepatitis B Virus. Medicine (United States). 2016;95(14):e3328.
37	Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, Hasegawa K, Nakano C, Takata R, et al. Impact of serum Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein and serum interferon-gamma-inducible protein-10 in primary biliary cirrhosis. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2016;46(6):575-83.
38	Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, Kishino K, Shimono Y, Hasegawa K, et al. Clinical significance of serum Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein level in non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2016;46(12):1194-202.
39	Nishikawa H, Hasegawa K, Ishii A, Takata R, Enomoto H, Yoh K, et al. A proposed predictive model for advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B and its validation. Medicine. 2016;95(35):e4679.
40	Ura K, Furusyo N, Ogawa E, Hayashi T, Mukae H, Shimizu M, et al. Serum WFA(+) -M2BP is a non-invasive liver fibrosis marker that can predict the efficacy of direct-acting anti-viral-based triple therapy for chronic hepatitis C. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2016;43(1):114-24.
41	Abe M, Miyake T, Kuno A, Imai Y, Sawai Y, Hino K, et al. Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of gastroenterology. 2015;50(7):776-84.
42	Fujiyoshi M, Kuno A, Gotoh M, Fukai M, Yokoo H, Kamachi H, et al. Clinicopathological characteristics and diagnostic performance of Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein as a preoperative serum marker of liver fibrosis in hepatocellular carcinoma. Journal of Gastroenterology. 2015;50(11):1134-44.

연번	서지정보
43	Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, Hasegawa K, Nakano C, Takata R, et al. Clinical significance of serum Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein level and high-sensitivity C-reactive protein concentration in autoimmune hepatitis. Hepatology Research. 2015.
44	Toshima T, Shirabe K, Ikegami T, Yoshizumi T, Kuno A, Togayachi A, et al. A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA(+)-M2BP), for assessing liver fibrosis. Journal of gastroenterology. 2015;50(1):76-84.
45	Umemura T, Joshita S, Sekiguchi T, Usami Y, Shibata S, Kimura T, et al. Serum Wisteria floribunda Agglutinin-Positive Mac-2-Binding Protein Level Predicts Liver Fibrosis and Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis. The American journal of gastroenterology. 2015;110(6):857-64.

NECA 한국보건의료연구원
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

발행일 2023. 5. 31.
발행인 한 광 협
발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-92691-94-7