



의료기술재평가보고서 2020

체외 간 지지요법 [MARS 이용]

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-013)의 일환으로 수행한 연구 사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

의료기술 재평가 사업 총괄

최인순 한국보건의료연구원 연구개발본부 본부장

박종연 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

최지은 한국보건의료연구원 재평가사업단 단장

연 구 진

담당연구원

정유진 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

유수연 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 부연구위원

김 연 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 연구원

차 례

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
2. 의료기술의 개요 및 현황	2
3. 질병의 특성 및 현존하는 의료기술	10
4. 체외 간 지지요법에 대한 선행 연구	13
II. 평가방법	28
1. 체계적 문헌고찰	28
III. 평가결과	33
1. 문헌선정 결과	33
2. 분석 결과	40
3. GRADE 근거수준 평가	49
IV. 요약 및 결론	50
1. 평가 요약	50
2. 결론	51
V. 참고문헌	53
VI. 부록	56
1. 의료기술재평가위원회	56
2. 소위원회	57
3. 문헌검색전략	58
4. 국외 의료기술평가	65
5. 체계적 문헌고찰 최종 선택문헌 목록	68
6. 배제문헌 목록	69

표 차례

표 1. 체외 간 지지요법에 사용되는 기기 종류	3
표 2. 체외 간 지지요법 종류에 따른 장·단점 비교	6
표 3. 시술방법	7
표 4. 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수	8
표 5. 식약처 허가사항 : 소요장비	8
표 6. 식약처 허가사항 : 소요재료	9
표 7. 미국 FDA 허가사항	9
표 8. 국내 의료 이용 현황	10
표 9. ACLF 정의	11
표 10. 선행 체계적 문헌고찰 및 메타분석	15
표 11. 선행 체계적 문헌고찰 및 메타분석의 주요 결과	20
표 12. 선행 체계적 문헌고찰과 본 체계적 문헌고찰 간 선택문헌의 중복성	21
표 13. 선행 체계적 문헌고찰에 포함, 본 체계적 문헌고찰에 배제된 일차연구 (8편)의 배제사유	22
표 14. EASL 임상진료지침의 근거수준 및 권고등급	24
표 15. 국내 연구	25
표 16. PICO-TS 세부내용	28
표 17. 국외 데이터베이스	29
표 18. 국내 데이터베이스	30
표 19. 문헌의 선택 및 배제기준	30
표 20. 비풀림 위험 평가 항목	31
표 21. 권고 체계	32
표 22. 선정문헌의 일반적 특성	35
표 23. 대상자 특성	36
표 24. 중재 특성	37
표 25. 중증 부작용(Bañares et al., 2003)	40
표 26. 부작용 및 중증 부작용(Saliba et al., 2003)	41
표 27. 중증 부작용(Hassanein et al., 2003)	42
표 28. 부작용(Heemann et al., 2002)	44
표 29. 간성 뇌증 측정도구 및 향상에 대한 정의	47
표 30. 근거요약표(evidence profile)	49

그림 차례

그림 1. MARS 작용기전 도식	7
그림 2. 문헌선정 흐름도	34
그림 3. 비둘림 위험 그래프	38
그림 4. 비둘림 위험에 대한 평가결과 요약	39
그림 5. Forest plot : MARS vs. SMT, 단기 사망률	45
그림 6. Forest plot : MARS vs. SMT, 장기 사망률	46
그림 7. Forest plot : MARS vs. SMT, 비이식 생존율	47
그림 8. Forest plot : MARS vs. SMT, 간성 뇌증	48

요약문

□ 평가배경

체외 간 지지요법 [MARS 이용]은 간부전 환자를 대상으로 MARS (Molecular Absorbents Recirculating System)를 이용하여 간 기능이 자연 회복되거나, 이식이 가능할 때까지 환자의 상태를 호전 혹은 유지시키고자 시행하는 기술이다.

동 기술은 기존에 비급여 행위(조-842)로 사용되었으며, 2019년 7월 1일부터는 해당 기술 관련 임상적 근거가 충분치 않고, 중증 환자에게 고가의 진료비용이 부담되는 점을 고려하여 선별급여 90% (자-729)로 적용되고 있다. 이에 체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 안전성 및 유효성에 대한 평가 및 관리 필요성이 제기되어 건강보험심사평가원에서 한국보건 의료연구원에 재평가를 의뢰하였다(2019.8.14.). 이에 재평가 사업의 일환으로 체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

□ 위원회 운영

총 7인으로 구성된 소위원회는 2019년 12월 10일부터 2020년 6월 15일까지 7개월 간 총 4회의 소위원회 운영을 통해 문헌적 근거에 따라 동 기술의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 2020년 제7차 의료기술재평가위원회(2020.7.10.)에서 소위원회의 안전성 및 유효성 평가결과에 대해 최종 심의하였다.

□ 평가 목적 및 방법

본 평가에서는 간부전 환자(급성 간부전, 만성 간질환에서의 급성 간부전)에서 체외 간 지지요법 [MARS 이용]이 안전하고, 유효한지 여부를 체계적 문헌고찰을 통해 평가하였다. 모든 평가방법은 “체외 간 지지요법 [MARS 이용] 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌 선정과정은 문헌선택 및 배제기준에 따라 세 명의 검토자가 독립적으로 수행하고, 의견의 불일치가 있는 경우에는 전체 연구진 논의를 통해 최종 논문을 결정하였다. 문헌의 비뚤림 위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias를 사용하여 평가하였으며, 최종 선택된 문헌을 대상으로 세 명의 검토자가 독립적으로 평가를 실시하였으며, 의견이 일치되지 않는 경우 전체 연구진 논의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 자료분석은 정량적 분석과 정성적 분석을 적용하였다. 본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과는 GRADE 방법을 이용하여 근거수준을 평가하고, 평가결과를 토대로 권고등급을 결정하였다.

□ 평가 결과

본 평가에 최종 선택된 문헌은 증재군(MARS 치료)과 비교군(표준치료)을 비교한 무작위배정 비교임상연구(RCT) 6편으로, 포함된 연구대상자 수는 405명이었다. 적응증별로 살펴보면, 기저 만성 간질환의 급성 악화인 acute-on-chronic liver failure (ACLF)를 대상으로 한 연구가 5편, 급성 간부전(acute liver failure, ALF)을 대상으로 한 연구가 1편이었다. 안전성 및 유효성의 결과를 정리하면 다음과 같다.

체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 안전성은 시술 관련 부작용 및 합병증으로 평가하였다. 연구마다 제시하고 있는 안전성 지표의 분류 및 보고형식이 다양하여 양적 합성이 불가능하였으며, 개별 연구에서 제시한 것을 질적으로 기술하였다.

시술 관련 부작용 및 합병증을 보고한 연구는 총 4편으로, 부작용 및 중증 부작용 관련 지표에 있어 MARS군과 표준치료법(standard medical treatment, SMT)군 간 통계적 유의성을 제시한 연구 2편에서 모든 안전성 지표에 대해 두 군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않은 것으로 보고하였다(Bañares et al., 2013; Saliba et al., 2013). 또한, 다른 2편의 연구(Hassanein et al., 2007; Heemann et al., 2002)에서도 통계적 유의성은 제시하지 않았으나, 소위원회에서는 MARS 관련 부작용에 대해 검토한 결과 수용 가능한 수준이라고 평가하였다.

체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 유효성은 사망률(단기/장기), 비이식 생존율, 간이식까지 생존, 간성 뇌증으로 평가하였다.

단기 사망률을 보고한 연구는 총 4편으로, 모두 ACLF 환자 대상 연구이었다. 메타분석 결과, 단기 사망률에 있어 MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다(RR 0.85; 95% CI 0.62, 1.16; $I^2=15\%$).

장기 사망률을 보고한 연구는 총 5편으로, ACLF 환자 대상 연구가 4편, ALF 환자 대상 연구가 1편이었다. 장기 사망률에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다(RR 0.89; 95% CI 0.74, 1.08; $I^2=0\%$).

비이식 생존율(transplantation-free survival)을 보고한 연구는 총 2편으로, ACLF 환자 대상 연구가 1편, ALF 환자 대상 연구가 1편이었다. 비이식 생존율에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다(RR 1.10; 95% CI 0.92, 1.32; $I^2=0\%$).

간이식까지 생존(bridging to liver transplantation) 관련 결과를 보고한 연구는 확인되지 않았다.

간성 뇌증(hepatic encephalopathy) 관련 결과를 보고한 연구는 총 4편으로 모두

ACLF 환자 대상 연구로, ALF 환자 대상 연구에서는 간성 뇌증 향상 관련 결과를 보고 하지 않았다. 간성 뇌증에 대한 메타분석 결과, MARS군이 SMT군에 비해 간성 뇌증 등급이 개선된 환자가 유의하게 많았고(RR 0.60; 95% CI 0.41, 0.86), 포함된 연구 간 이질성은 낮았다($I^2=0\%$).

□ 결론 및 제언

본 평가에서는 현재 문헌에 근거하여 간부전 환자를 대상으로 시행되는 체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 안전성 및 유효성 결과를 다음과 같이 제시하였다.

체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 안전성은 수용 가능한 수준이라고 판단하였으며, 유효성은 표준치료법과 비교 시 사망률(단기/장기), 비이식 생존율에서 효과 차이가 없었으나, 간성 뇌증 개선에 유의한 효과가 있는 것으로 확인되었다.

현재 간부전 환자의 유일한 치료방법은 간이식이나, 기증자 부족 문제 및 간부전 환자의 병세가 매우 급격하게 진행하여 간이식을 받을 수 있는 적합한 시간이 제한적이기 때문에 간이식의 괄목할 만한 기술발전에도 불구하고 아직 많은 환자는 간부전으로 사망한다. 이에 소위원회에서는 간이식 외에 간의 기능을 대체하기 위해 사용되는 체외 간 지지요법 [MARS 이용]은 사용 목적 상 대체기술이 없는 의료기술로 임상에서 의료진의 판단 하에 간부전 환자의 치료방법 중 하나로 사용이 가능해야 한다는 의견을 제시하였다. 또한, 급성 간부전은 질환의 중증도가 높고, 다른 간질환에 비해서 발생 빈도가 낮아 무작위배정 비교임상연구를 수행하기 어려운 질환으로, 단기간 내에 추가적인 근거를 확보하기 어려운 상황이라는 의견이었다.

따라서 소위원회는 체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 유효성 및 안전성에 대한 현재의 문헌적 근거는 부족한 상황이라는 하나, 간부전 환자에게 치료를 위한 옵션을 제공하는 측면에서 임상적 의미가 있어, 간부전 환자를 대상으로 간 기능이 자연 회복되거나, 이식이 가능할 때까지 환자의 상태를 호전 혹은 유지시키고자 시행하는 시술로 안전성은 수용 가능한 수준이며, 표준치료법과 비교 시 사망률 감소 등에 있어 효과의 차이는 없으나, 간성 뇌증 개선에 있어 제한적으로 효과가 있는 기술로 평가하였다.

의료기술재평가위원회는 ‘체외 간 지지요법 [MARS 이용]’에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2020.07.10.).

체외 간 지지요법 [MARS 이용]은 안전성은 수용 가능한 수준이며, 표준치료법과 비교 시 사망률 감소 등에 있어 효과의 차이는 없으나, 간성 뇌증 개선에 있어 제한적으로 효과가 있는 기술로, 안전성 및 유효성에 대한 현재의 문헌적 근거는 부족한 상황이라는

하나, 간부전 환자에게 치료를 위한 옵션을 제공하는 측면에서 임상적 의의가 있다.

이에 의료기술재평가위원회는 간부전 환자에서 간성 뇌증 상태 개선에 제한적으로 효과가 확인되어 체외 간 지지요법 [MARS]을 권고함(권고등급 I-b)으로 심의하였다.

주요어

체외 간 지지요법, 인공간, 급성 간부전, acute-on-chronic liver failure, 간이식



서론

1. 평가배경

체외 간 지지요법 [MARS 이용]은 간부전 환자에서 특별히 고안된 막과 알부민 재생 장치(Molecular Absorbents Recirculating System, MARS)를 이용하여 작은 크기와 중등도 크기의 지용성 독성 분자(빌리루빈, 담즙산 등) 및 수용성 독성물질(암모니아 등)을 제거하여 간 기능이 자연 회복되거나, 이식이 가능할 때까지 환자의 상태를 호전 혹은 유지시키기 위하여 실시하는 기술이다.

해당 기술은 기존에 비급여 행위(조-842)로 사용되었으며, 2019년 7월 1일부터는 해당 기술 관련 임상적 근거가 충분치 않고, 중증 환자에게 고가의 진료비용이 부담되는 점을 고려하여 선별급여 90% (자-729)로 적용되고 있다. 이에 체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 안전성 및 유효성에 대한 평가 및 관리 필요성이 제기되어 건강보험심사평가원에서는 한국보건의료연구원에 재평가를 의뢰하였다(2019.8.14.).

이에 재평가 사업의 일환으로 체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

2. 의료기술의 개요 및 현황

2.1. 체외 간 지지요법

기저 간질환이 없는 사람에서 발생하는 급성 간손상이나, 만성 간질환 환자에서 발생하는 급성 대상부전(acute decompensation)을 포함하는 간부전(liver failure)은 갑작스런 간기능의 악화로 인해 간의 해독, 대사, 조절 기능 등을 상실하게 된다. 이로 인해 간부전 환자에서는 간성 뇌증(hepatic encephalopathy), 황달, 혈액응고 장애(coagulation dysfunction), 혈액역학적 불안정(hemodynamic instability), 감염질환 및 간신증후군(hepatorenal syndrome)에 대한 감수성 증가, 및 장기 부전 등이 발생할 수 있다.

현재 급성 간부전 환자의 유일한 치료방법은 간이식(liver transplantation)이다. 그러나 최근 간부전의 임상적 관리 및 간이식술의 괄목할 만한 기술 발전에도 불구하고, 간부전 환자의 이환율 및 사망률은 여전히 매우 높은 실정이다(Bernal et al., 2010; Wlodzimirow et al., 2013). 그 첫째 이유는 간이식을 희망하는 대기자 수에 비해 뇌사자 기증자가 턱없이 부족하기 때문이다. 국립장기이식센터(Korean Network of Organ Sharing, KONOS)에 의하면, 2010년 기준으로 간이식 대기자 수는 4,279명인 반면 뇌사자 간 기증 건수는 불과 242명밖에 되지 않는다. 이를 극복하기 위한 대안으로 생체 간이식을 시행하고 있으나 대기자 수는 계속 증가하고 있으며 그 결과 대기 중 사망에 이르는 환자가 늘고 있다. 둘째 이유는 급성 간부전은 간부전에 따른 합병증이 많을 뿐만 아니라 환자의 병세가 일반적으로 매우 급격하게 진행하여 간이식을 받을 수 있는 적합한 시간이 제한적이기 때문이다(Busuttil and Klintmalm, 2014; 권준혁 et al., 2011; 임영석, 2010).

간부전은 잠재적으로 회복 가능한 질환이기에 간부전 환자의 임상결과를 향상시키기 위해 간의 기능을 보조하는 치료방법들이 개발되어 왔으며, 이 중 체외 간 지지(extracorporeal liver support) 시스템 개발을 위해 지난 수십 년 간 상당한 노력이 진행되어 왔다(Jalan et al., 2004).

체외 간 지지요법은 간부전 환자에서 (1) 장기 부전(organ failure)을 예방하기 위해 혈액으로부터 독소를 제거하고, (2) 손상된 간의 재생을 활성화시키고, (3) 간 기능의 회복 또는 간이식이 가능할 때까지 일시적으로 간 기능을 대체하기 위한 목적으로 시행된다(Busuttil and Klintmalm, 2014).

2.2. 체외 간 지지요법에 사용되는 기기

간의 수많은 기능들 중에 단백질 합성 기능(synthetic function)은 외부에서 각종 단백질을 보충함으로써 교정할 수 있다. 체외 간 지지요법에서 가장 중요한 것은 간의 배설 기능(excretory function)을 대체할 수 있는지 여부이다. 이를 위해 체외 간 지지요법에 사용되는 기기는 간세포를 사용하지 않는 인공 간 지지 시스템(artificial liver support system)과 사람 혹은 돼지의 간세포를 이용하는 생체인공 간지지 시스템(bioartificial liver support system)으로 크게 구분된다. 현재 상용화되거나, 임상에 적용 중인 체외 간 지지요법에 사용되는 기기의 종류는 표 1에 제시하였다.

표 1. 체외 간 지지요법에 사용되는 기기 종류

구분	기기명	치료 원리 및 세포 종류
ALS based on Conventional Extracorporeal Procedures	Hemodialysis	Exchange diffusion across a semipermeable membrane
	Hemofiltration	Continuous convective solute removal across a semipermeable membrane
	Hemodiafiltration	Convection (large molecules) and diffusion (small molecules) removal across a semipermeable membrane
	Plasmapheresis and high-volume plasmapheresis/plasma exchange with or without hemodiafiltration	Exchange of variable amount of plasma volumes combined or not with hemodiafiltration
	Hemodiadsorption	Dialysis against a combination of charcoal and ion exchanger
ALS using albumin dialysis	MARS	Removal of protein-bound and water-soluble substances across a specialized membrane against albumin-enriched dialysate that recirculates in an intermediate circuit
	SPAD	Removal of protein-bound and water-soluble substances across a membrane against albumin enriched dialysate
	FPSA (Prometheus)	Hemodiafiltration using albumin dialysate
Bioartificial liver support systems	ELAD	Human hepato-blastoma cell (C3a cells)
	HepaAssist	No additional detox devices
	BLSS	Plasma separation, charcoal adsorption, porcine hepatocytes
	MELS	Porcine hepatocytes
	AMC-BAL	No additional detox devices
		Plasma separation then plasma passed through human hepatocytes
		Porcine hepatocytes

AMC-BAL, Academic medical centre bio-artificial liver; ALS, Artificial Liver Support; BLSS, Bioartificial liver support system; ELAD, Extracorporeal Liver Assist Device; FPSA, Fractionated Plasma Separation and Adsorption; MARS, Molecular Absorbent Recirculating System; MELS, Modular extracorporeal liver system; SPAD, Single-Pass Albumin Dialysis
출처: Aron et al., 2016; Bañares et al., 2014; 권준혁 et al. 2011

가. 인공 간 지지 시스템(artificial liver support device)

간부전 환자에서 사용되는 인공 간 지지 시스템은 독성물질을 제거하기 위해 기존의 활성탄을 사용한 혈액관류(charcoal hemoperfusion) 방식과 달리, 주로 알부민을 사용하여 독성물질을 제거한다.

알부민 투석(albumin dialysis)의 원리는 간부전 시 발생하는 독성물질은 대부분 작은 소수성(hydrophobic) 분자들로서 혈장 알부민에 의해 운반되는데, 투석액 내에 깨끗한 알부민을 분자 수용기(acceptor)로 사용하면 알부민과 결합된 독성물질들을 반투막을 통하여 걸러낼 수 있다는 것이다.

1) Molecular adsorbent recirculating system (MARS)

MARS는 스웨덴의 Gambro사에서 개발한 인공 간 지지 시스템으로 2개의 폐쇄된 회로로 연결되어 있는 구조로 먼저 환자의 혈액이 albumin-coated polysulfone hemodialyzer로 관류되면 독성물질과 독성물질이 결합되어 있는 알부민이 투석액으로 여과되고 이 투석액은 다시 중탄산염완충액(bicarbonate buffer)으로 관류시키도록 되어 있다. MARS는 혈청 내에 용해되어 있는 독성뿐만 아니라 알부민에 결합되어 있는 독성물질도 농도경사를 이용해 제거할 수 있어서 보다 효과적으로 독소를 제거할 수 있는 구조를 가진 인공 간 지지 시스템이다.

2) Prometheus (fractionated plasma separation and adsorption, FPSA)

독일의 Fresenius사에서 개발한 Prometheus는 환자의 혈액을 알부민이 여과되는 polysulfonate 필터로 통과시켜 얻는 여과액을 중성 및 음이온 교환 레진으로 통과 시킨 후 합해지는 혈액을 연결되어 있는 투석기로 걸치게 하여 혈액을 투석하는 방법으로 구성되어 있다.

3) Single-Pass Albumin Dialysis (SPAD)

SPAD는 MARS와 다른 형태의 알부민 투석 방법으로, 지속적 정정맥 혈액투석(continuous veno-venous hemodialysis)과 유사한 기술로서 2-4% 알부민을 12-33 mL/min로 투석액 영역만을 통과시킨다. 현재 SPAD는 국내에서는 사용되고 있지 않다(양병근 등, 2014).

나. 생체인공 간 지지 시스템(bioartificial liver support device)

인공 간 지지 시스템은 체내에 축적된 여러 종류의 독소를 제거하는데 효과는 있으나, 간세포의 기능 중 대사 기능과 합성 기능을 하지 못하므로 간기능을 상실한 간부전에서

온전한 보조 장치로의 한계가 있다. 이런 문제점을 보완하기 위해 간세포를 추가하여 부족한 부분을 개선시키는 보조장치가 생체인공 간 지지 시스템이다.

1) Extracorporeal liver assist device (ELAD)

ELAD는 인간 간암세포주인 HepG2세포에서 유래한 C3A 세포주를 이용한 생체인공 간 지지 시스템으로, C3A 세포주는 타 세포주에 비해 높은 알부민 생산능력을 가진 특성을 이용한 것이다. ELAD는 암세포주를 이용하는 시스템으로 환자에게 암세포가 주입될 수 있는 문제점을 갖고 있으나 이종세포를 사용할 때 발생할 수 있는 수인성 감염이나 면역반응 등의 문제가 없는 것이 장점이며 현재까지 이종세포를 이용하지 않는 유일한 생체인공 간 지지 시스템이다. C3A 세포들을 중공사(hollow fiber) 모듈의 세관 외 공간에 위치시키고 환자의 혈액을 중공사막의 내강으로 흐르게 하여 70 kD 막을 통하여 여과된 환자의 혈장이 세포와 직접 접하게 된다.

2) HepaAssist

HepaAssist는 미국 UCLA (University of California, Los Angeles)에서 개발한 생체인공 간 지지 시스템으로 냉동보관된 돼지 간세포 5-7×10⁹개를 이용한 모델이며, 냉동보관의 특성상 간세포의 생활력은 떨어질 수밖에 없어 간세포 기능은 저하되나 보관 및 활용이 용이한 장점이 있다. 또한 생체인공 간 지지 시스템 중 중공사막의 극공이 가장 커서(3,000 kDa) 혈장과 간세포 간의 물질교환이 비교적 쉽게 이루어질 수 있다.

3) Modular extracorporeal liver system (MELS)

독일의 Charité에서 개발한 생체인공 간 지지 시스템으로 여러 개의 중공사가 병렬로 배열되어 있는 독특한 3차원 구조를 가졌으며 비교적 큰 극공 크기와 간세포를 600 g까지 채울 수 있어 성능면에서 좋은 시스템이다. 돼지의 간세포와 인체 간세포를 모두 사용한 유일한 생체인공 간 지지 시스템으로 1상 시험에서 간성 혼수와 생화학적 검사 개선이 관찰되었다.

4) Bioartificial liver support system (BLSS)

University of Pittsburgh에서 개발한 시스템으로 혈장 대신 혈액이 반응기로 유입되는 특징을 지녔다. 아직 임상경험이 제한적이며 암모니아와 빌리루빈이 감소하는 것으로 보고하였다.

5) Academic medical centre bio-artificial liver (AMC-BAL)

네덜란드의 Academic Medical Center에서 개발한 시스템으로 세포부착을 위한 부직포 형태의 친수성 폴리에스터 기질과 산소공급을 위한 중공사막, 그리고 기질 간의 공간으로 구성되어 있다. 생체인공 간 지지 시스템 중 유일하게 환자의 혈장이 직접 세포에 노출되어 있어 물질교환을 최대화하였고, 이런 배열구조에도 불구하고 다른 생체인공 간 지지 시스템처럼 수인성 감염은 발견되지 않았다.

다. 인공(artificial)/생체인공(bioartificial) 체외 간 지지 시스템의 장단점 비교

표 2. 체외 간 지지요법 종류에 따른 장·단점 비교

구분	장점	단점
Artificial systems	- Relatively easy to use - Limited cost for system conception and patient treatment	- Only detoxification - Limited efficacy
Bioartificial systems	- All hepatic functions ensured - Expected clinical results more promising	- Cell source still under discussion - Complexity of implementing living components - High cost for design, operation and patients treatment - Heavy logistics

출처: Carpentier et al., 2009

2.3. 체외 간 지지요법 [MARS 이용]

MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System)는 1990년대에 스웨덴의 Gambro사에서 개발한 알부민 투석 기기이다. Strange와 동료들은 1993년에 처음으로 사람에게 MARS를 적용하여 치료한 결과를 발표하였으며(Strange et al., 1993), 1998년 이후부터 임상 현장에서 광범위하게 활용되고 있다고 보고되고 있다(García Martínez & Bendjelid, 2018).

가. 시술방법

MARS는 투석액인 알부민 용액과 특별히 고안된 MARS 막을 이용하여 간부전시 발생하는 독소를 제거하는 장치이다. MARS는 혈액 관류회로(blood circuit), 알부민 관류회로(albumin circuit), 투석액 관류회로(dialysate circuit)로 구성되어 있고, 두 개의 여과기,

세 개의 펌프, 한 개의 활성탄 흡착제 및 한 개의 이온교환 흡착제를 포함하고 있다.

알부민은 MARS 시스템의 회로 안에서 재사용된다. 환자 혈액을 혈액투석기로 순환시키고 모니터링하는 것은 기존의 표준적인 혈액투석 및 지속신대체요법(continuous renal replacement therapy) 장비를 이용한다.

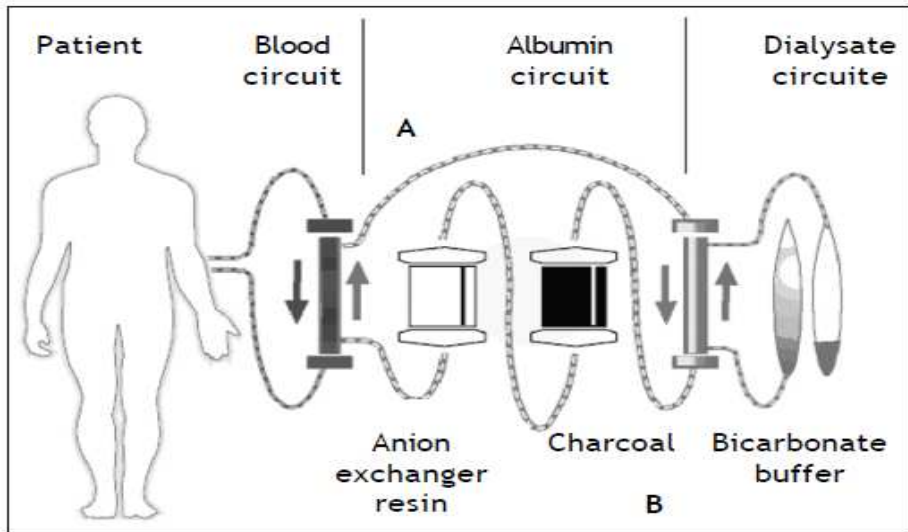


그림 1. MARS 작용기전 도식

(A) Dialysis of albumin-bound toxins, (B) Dialysis of water-soluble toxins.

(출처: Kobashi-Margáin et al., 2011)

표 3. 시술방법

- ① 환자의 혈액이 카테터를 통하여 체외회로를 거쳐 특별한 hollow fiber membrane을 포함하는 hemodialyzer 안으로 흘러 들어감
 - ② 이 막의 외부는 재순환하는 인체 알부민 용액에 의하여 정화됨. 간 독소가 결합 단백질에 의해 운반되면 driving force가 작용하여 간 독소가 막을 통과하게 됨. 단, 50,000 dalton 이상 크기의 단백질과 알부민 이외의 단백질에 결합된 물질(예, 성장인자 및 호르몬)은 막을 통과하지 못함
 - ③ 알부민 투석액은 연속적인 폐쇄 회로에서 재생됨
 - ④ 알부민 투석액은 buffered aqueous solution에 의해 dialyze되며(renal detoxification) activated carbon adsorber와 anion exchanger를 거치면서 해독됨(liver detoxification)
 - ⑤ 이러한 재생 후에 순수해진 알부민용액에 의해 막은 다시 정화되고 이러한 원리로 간부전 환자에서 상실된 간의 해독 기능을 보충하여 줌
- ※ Preparation time: 약 2시간, Treatment time: 약 6시간

MARS의 치료는 간헐적 또는 연속적으로 적용될 수 있다. **간헐적 치료법**은 혈액학적으로 안정된 환자로 중환자실 치료가 필요 없는 경우에 시행되며 치료시간은 6-8시간 정도 소요된다. **연속적 치료법**은 지속적인 중환자실 치료가 필요한 경우 시행되며, 24시간 연속적으로 치료하게 된다. 환자의 상태에 따라 다르나, 보통 1회 입원 시, 평균 2-3회(2일 간격) 시행하며, 대부분 간헐적 치료법이 적용된다.

나. 국내 현황

1) 건강보험요양급여목록 등재 현황

체외 간 지지요법 [MARS 이용]은 이전에 비급여(조-842) 행위로 사용되고 있었으며, 2019년 7월 1일부터 선별급여로 변경 고시(자-729)됨에 따라, 현재 본인부담률 90%로 적용되고 있다. 동 기술의 건강보험요양급여목록 등재 현황은 다음과 같다.

표 4. 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수

구분	분류 번호	코드	분류	점수
선별 급여		체외 간 지지요법 [MARS 이용] Extracorporeal Liver Support Therapy Using MARS		
		주: 1. 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양 급여 적용 2. 사용된 MARS treatment kit 및 Heparin, 투석액(알부민, Hemosol, Priskasol 등)은 별도 산정한다. 알부민의 경우 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제)」을 적용 하지 아니한다.		
	자-729	Q7291	가. 카테터 삽입 당일 [카테터삽입료 포함]	9,220.95
		Q7292	나. 익일부터 [1회당]	1,473.30

출처: 건강보험요양급여비용(2020년 3월 판)

2) 식약처 허가 현황

표 5. 식약처 허가사항 : 소요장비

품목명	① 혈액관류장치	② 인공신장기
제품명	MARS 모니터	PRISMA FLEX
코드(등급)/	A09250.01(3)	A09200.01(3)
허가번호	수허 10-1035호(2010.10.8)	수허 06-131호(2006.2.7.)
제조사/수입사	GAMBRO LUNDIA AB(독일)/(주)박스터	GAMBRO LUNDIA AB(스웨덴)/(주)박스터
사용목적	환자의 혈액을 활성탄소, 레진 등의 흡착물질 또는 혈액 여과기 등을 사용하여 혈액 내의 독, 약물 등을 제거하는데 사용하는 장치	만성 신부전증 환자의 혈액 투석치료에 사용하 는 장치임

표 6. 식약처 허가사항 : 소요재료

품목명	혈액관류장치
제품명	MARS treatment Kit
코드(등급)/허가번호	A09250.01(3) / 수허 12-380호(2012.3.12.)
제조사/수입사	Gambro Lundia AB(스웨덴)/(주)박스터
사용목적	내인성 중독, 황달 또는 혼수상태를 수반하는 급성 또는 만성 간기능 부전이 있는 환자의 혈액으로부터 단백질 결합 독소 및 수용성 독소를 제거할 때 사용하는 장치
효능·효과	내인성 중독(endogenous intoxication), 황달 또는 혼수상태가 동반되는 급성/만성 간 장애 환자의 혈액에서 수용성 및/또는 단백질과 결합된 독소를 제거하는데 사용하는 혈액 관류장치로 인공신장기 Prismaflex (수허06-131호) 및 혈액관류장치 MARS Monitor 1 TC (수허10-1035호)에 연결하여 사용하는 1회용 소모품 키트이다.

다. 국외 현황

1) 미국

체외 간 지지요법에 사용되는 의료기기인 MARS는 2005년에 미국 FDA 510(k) 허가를 받았다. 구체적인 허가 내용은 다음의 표 7과 같다.

표 7. 미국 FDA 허가사항

- 510(k) No. : K033262(2005.3.27.)
- Device Name : Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS[®])
- **Regulatory Class** : III
- **Indication for Use** : The MARS[®] is indicated for the treatment of drug overdose and poisonings. The only requirement is that the drug or chemical be dialyzable (in unbound form) and bound by charcoal and/or ion exchange resins.
- **Contraindication for Use** : The MARS[®] is not indicated for the treatment of chronic liver conditions or as a bridge to liver transplant. Safety and efficacy has not been demonstrated for these indications in controlled, randomized trials.

다만, 체외 간 지지요법과 관련된 행위는 CPT 코드 목록에서 확인되지 않았다.

2) 독일

사회건강보험 제도를 도입하고 있는 독일에서는 2004년 독일 DRG 시스템에 행위명 "Extrakorporale Leberersatztherapie [Leberdialyse (= liver dialysis)] (행위코드:

8-858)”로 등재되어 있다. 이는 독일 법정 질병(German statutory sickness)에 의해 병원별 개별 계약에 따라 입원환자의 치료에 사용할 수 있으며, 급여로 처리하게 된다 (Hessel et al., 2006).

라. 국내 의료 이용 현황

체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 국내 의료 이용 현황은 2019년 7월 1일부터 선별 급여 80% (자-729)로 적용되고 있어, 선별급여 적용 이전에 비급여 항목(조-842)으로 운영되었던 2019년 7월 1일 이전 이용 현황의 파악은 불가능하였다. 이에 건강보험심사평가원의 청구자료를 이용하여, 선별급여 적용 이후 6개월 동안(2019.07.01.-2019.12.31.)의 해당 기술의 이용 현황을 파악하였다. 그 결과는 다음 (표 8)와 같다.

표 8. 국내 의료 이용 현황

분류	환자 수 (명)	총 사용량 (건)	총 진료비 (원)	요양기관 수 (개)
가. 카테터 삽입 당일 [카테터삽입료 포함] (Q7291)	3	3	3,073,387	2
나. 익일부터 [1회당] (Q7292)	3	8	1,147,640	3
합계	6	11	4,221,027	5

3. 질병의 특성 및 현존하는 의료기술

3.1. 질병의 특성

간부전은 크게 3가지로 분류되는데, 기저 간질환이 없는 상태에서 갑작스레 발생하는 급성 간부전(acute liver failure, ALF), 기저 만성 간질환의 급성 악화인 acute-on-chronic liver failure (ACLF), 그리고 말기 간질환의 만성적인 비대상 상태에서 발생하는 간부전으로 구분된다(Sarin et al., 2014). 체외 간 지지요법(extracorporeal liver support system)이 적용되는 주요 간 질환은 ALF와 ACLF이다.

가. 급성 간부전

급성 간부전(Acute Liver Failure, ALF)은 기존 간질환이 없는 환자가 광범위한 급성

간세포 괴사가 일어나 간성뇌증과 혈액응고장애의 특징적인 소견을 보이는 질환으로, 드물지만 치명적인 질환이다(Bernal and Wendon, 2013).

급성 간부전의 가장 특징적인 임상증상은 간성뇌증과 혈액응고장애와 황달이다. 급성 간부전은 간 손상 외에도 거의 모든 장기의 기능에 영향을 미치며, 뇌부종, 패혈증, 신부전, 심폐부전 등 다장기부전(multi-organ failure) 형태의 합병증으로 나타나서 사망률을 높일 수 있다. 최근 적극적인 내과적 치료와 간이식술의 발전에 힘입어 많이 호전되었지만, 응급 간이식을 받지 못하는 경우 환자 사망률이 50-80%에 이를 정도로 불량하다(임영석, 2010).

나. 만성 간질환에서의 급성 간부전

ACLF (acute-on-chronic liver failure)는 만성 간질환을 가진 환자에서 간 또는 다른 장기 기능의 급성 악화를 망라하는 독립된 질환으로 인식되고 있다. 이는 비대상 간경변이 서서히 악화되고 비가역적인 변화를 보이는 것과 달리 ACLF는 비대상 간경변에 비해 높은 단기 사망률을 나타내며, 악화 요인에 의해 발생되고, 이 환자들은 잠재적으로 가역성(reversibility)을 갖는 것이 특징이다(Kim TY et al., 2015; Jalan et al., 2012).

ACLF는 1995년에 처음 기술된 이후, 현재까지 전 세계적으로 완전히 통일된 정의에 아직 이르지 못하였으나, 아시아-태평양 간학회(Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)의 정의와 유럽 간학회(European Association for the Study of the Liver, EASL)의 정의(EASL Chronic Liver Failure Consortium, EASL-CLIF)가 가장 널리 사용된다(김동준, 2017). ACLF에 대해 대표적으로 사용되는 정의는 다음과 같다.

표 9. ACLF 정의

학회	정의
APASL (2009)	Acute hepatic insult manifesting as jaundice and coagulopathy, complicated within 4 weeks by ascites and/or encephalopathy in a patient with previously diagnosed or undiagnosed chronic liver disease. [Note: Jaundice (serum bilirubin \geq 5 mg/dL [$85 \mu\text{mol/L}$]) and coagulopathy (INR $>$ 1.5 or prothrombin activity $<$ 40%) and are mandatory in defining ACLF]
AASLD-EASL (2011)	Acute deterioration of preexisting, chronic liver disease, usually related to a precipitating event and associated with increase mortality at 3 months due to multisystem organ failure.
EASL-CLIF	<i>Definitions of Organ Failures</i> (using a modified SOFA score, called the

학회	정의
Consortium (2013)	<p>CLIF-SOFA score): Liver failure was defined by a serum bilirubin level of ≥ 12.0 mg/dL; Kidney failure was defined by a serum creatinine level of $2.0 \geq$ mg/dL or the use of renal replacement therapy; Cerebral failure was defined by grade III or IV hepatic encephalopathy, according to the West Haven classification; Coagulation failure was defined by an international normalized ratio > 2.5 and/or a platelet count of $20 \times 10^9/L$; Circulatory failure was defined by the use of dopamine, dobutamine, or terlipressin; Respiratory failure was defined by a $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ or an $SpO_2/FiO_2 \leq 200$.</p> <p>Diagnostic Criteria and Grade of ACLF:</p> <p><u>No ACLF</u> This group comprises 3 subgroups: (1) patients with no organ failure, (2) patients with a single "non-kidney" organ failure (ie, single failure of the liver, coagulation, circulation, or respiration) who had a serum creatinine level < 1.5mg and no hepatic encephalopathy, and (3) patients with single cerebral failure who had a serum creatinine level < 1.5mg/dL. [Note: The 28-day and 90-day mortality rates were 4.7% and 14%, respectively.]</p> <p><u>ACLF grade 1</u> This group includes 3 subgroups: (1) patients with single kidney failure, (2) patients with single failure of the liver, coagulation, circulation, or respiration who had a serum creatinine level ranging from 1.5 to 1.9 mg/dL and/or mild to moderate hepatic encephalopathy, and (3) patients with single cerebral failure who had a serum creatinine level ranging from 1.5 and 1.9 mg/dL. [Note: The 28-day and 90-day mortality rates were 22.1% and 40.7%, respectively.]</p> <p><u>ACLF grade 2</u> This group includes patients with 2 organ failures. [Note: The 28-day and 90-day mortality rates were 32.0% and 52.3%, respectively.]</p> <p><u>ACLF grade 3</u> This group includes patients with 3 organ failures. [Note: The 28-day and 90-day mortality rates were 76.7% and 79.1%, respectively.]</p>
APASL (2014)	<p>The ACLF is an acute hepatic insult manifesting as jaundice (serum bilirubin ≥ 5 mg/dL [$85 \mu\text{mol/L}$]) and coagulopathy (INR ≥ 1.5 or prothrombin activity $< 40\%$) complicated within 4 weeks by clinical ascites and/or encephalopathy in a patient with previously diagnosed or undiagnosed chronic liver disease/cirrhosis, and is associated with a high 28-day mortality.</p>

AASLD, American Association for the Study of Liver Disease; ACLF, Acute-on-Chronic Liver Failure; ALF, Acute Liver Failure; APASL, Asian-Pacific Association for the Study of the Liver; CLIF, Chronic Liver Failure; EASL, European Association for the Study of the Liver; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment

출처: 김석현(2014), Kim TY et al (2015)

전신 질환인 만성 간질환의 병태생리를 고려할 때, 조기에 ACLF를 진단하고, 유발 요인을 제거하며, 간을 포함한 장기 부전의 진행을 막고, 부전된 장기 기능을 유지시키는

것이 ACLF의 주된 치료이다. ACLF 자체의 특이적인 치료가 없고 중환자실에서 치료와 관리가 필요한 경우가 많다(김동준, 2017).

3.2. 현존하는 의료기술

간이식(liver transplantation)은 급성 간부전 환자들의 생존율을 향상시킬 수 있는 가장 확실한 치료법이다(Mendizabal and Silva, 2016). 급성 간부전 전체에서 간이식을 시행할 수 있는 것은 아니나, 전체 간이식 대상자 중 급성 간부전으로 인해 간이식이 시행된 환자는 10% 미만에 해당하는 것으로 알려져 있다(Germani et al., 2012). 최근 유럽에서 보고된 레지스트리 결과에 따르면 간이식 환자의 생존율은 1년 84%, 5년 75%로, 지난 이삼십 년 동안 간이식 환자의 생존율이 꾸준히 향상되었다(Bernal et al., 2013; Germani et al., 2012).

그러나 간이식 시행에 있어 이식 장기의 부족, 중증 합병증(폐혈증 또는 혈액학적 불안정), 물질 남용 문제 및 동반질환(신부전, 악성 종양) 등이 제한점으로 작용한다(Mendizabal and Silva, 2016).

현재 우리나라의 경우 급성 간부전 원인의 약 90%가 불량한 예후와 관련이 있고, 환자의 병세는 일반적으로 매우 급격하게 진행하여 간이식을 받을 수 있는 적합한 시간이 제한적인데, 뇌사자 공여간은 매우 드물어서 생체 부분간이식을 시행할 수밖에 없는 경우가 대부분이다. 간성 뇌증이 III-IV 단계에 이른 경우 비이식 생존율이 10% 정도에 불과하며, 이러한 진행된 급성 간부전 환자에서 간이식은 단기 및 장기 생존율을 분명히 증가시키지 못하며 증명되어 있다. 그러나 다장기 부전과 대사성 산증이 진행된 상태일수록 예후가 나쁘므로 급성 간부전으로 진단되는 즉시 응급 간이식을 위한 준비를 실시하고, 간성 뇌증이 III-IV 단계로 진행되는 경우 간이식을 즉각 시행하는 것이 급성 간부전으로 간이식을 시행하는 환자에서 좋은 예후를 기대할 수 있는 치료법이 될 것이다(배시현, 2011).

4. 체외 간 지지요법에 대한 선행 연구

체외 간 지지요법 관련 선행 연구에 대한 검토는 MARS를 이용한 경우 외에도 MARS 이외의 인공(artificial) 체외 간 지지요법 및 생체인공(bioartificial) 체외 간 지지요법을 포괄하여 검토하였다.

4.1. 국내·외 의료기술평가 보고서

가. NICE : Extracorporeal albumin dialysis for acute liver failure (IPG316)

영국 NICE에서는 2009년 9월에 급성 간부전 환자에서 실시하는 체외 알부민 투석(extracorporeal albumin dialysis)에 대한 interventional procedures guidance를 발표하였다.

해당 지침에 따르면, 급성 간부전 환자에서 시행하는 체외 알부민 투석과 관련하여 중요한 안전성의 문제는 확인되지 않았으나, 유효성에 대한 현재의 문헌적 근거는 질적 및 양적 측면에서 부족한 상황이므로, 해당 시술은 임상적 거버넌스(clinical governance), 동의(consent), 감시(audit) 및 연구에 대한 특수 관리(special arrangements) 하에서만 사용되어야 한다고 제시하였다. 지침의 구체적인 내용은 부록 4에 제시하였다.

나. 코크란 리뷰 : Artificial and bioartificial support systems for liver failure

코크란 리뷰(Liu et al., 2004)에서는 급성 간부전, 만성 간질환에서의 급성 간부전 환자에서 시행된 인공 체외 간 지지요법 및 생체인공 체외 간 지지요법에 대해 2002년까지 발표된 문헌적 근거를 검토하여 해당 의료기술의 안전성 및 효과성을 평가하고, 그 결과를 제시하였다.

첫째, 체외 간 지지요법과 표준적 치료를 비교한 연구가 총 12편이 포함되었다. 먼저, 사망률에 있어 두 군 간 사망률에는 차이가 없었으며(RR 0.86; 95% CI 0.65, 1.12), 간이식까지 생존(bridging to liver transplantation)에서도 두 군 간 차이가 확인되지 않았다(RR 0.87; 95% CI 0.73, 1.05). 다만, 간성 뇌증에 있어서는 체외 간 지지요법군에서 이득이 있는 것으로 확인되었다(RR 0.67; 95% CI 0.52, 0.86). 메타회귀분석 결과, 중재의 효과는 간부전의 종류와 통계적으로 유의한 관련성이 있는 것으로 확인되었다($p = .03$). 하위군 분석 결과, ACLF 환자에서 인공 체외 간 지지요법은 사망률은 33% 감소시켰으나(RR 0.67; 95% CI 0.51, 0.90), ALF 환자에서는 중재 효과가 유의하지 않은 것(RR 0.95; 95% CI 0.71, 1.29)으로 나타났다.

둘째, 체외 간 지지요법 간에 비교한 연구는 총 2편이었다. 간헐적 치료군은 연속적 치료군에 비해 사망률이 유의하게 낮았으며(RR 0.59; 95% CI 0.37, 0.95), 활성탄 혈액관류(charcoal hemoperfusion) 시간이 5시간인 경우와 10시간인 경우 간에는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.03; 95% CI 0.65, 1.62).

본 연구의 결론에 따르면, 인공 체외 간 지지요법은 ACLF 환자에서 사망률을 감소시킬 수 있으나, ALF 환자에서는 사망률 감소에 효과가 없는 것으로 나타났다. 저자들은

임상 현장에서 체외 간 지지요법을 보편적으로 사용하도록(routine use) 권고하기 위해서는 추가적인 RCT 근거가 더 필요하다고 하였다.

4.2. 체계적 문헌고찰 및 메타분석

가. 선행 체계적 문헌고찰의 기본 특성

체외 간 지지요법과 관련하여 이전에 수행된 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구가 다수 확인되었다(표 10). 선행 연구는 2003년부터 2019년까지 꾸준히 발표되었으며, 연구 수행 국가는 미국, 중국, 영국, 캐나다, 사우디아라비아 등이었다.

선행 연구 8편에서의 연구대상자를 살펴보면, 모든 연구들에서 ALF와 ACLF 환자를 포함하였으며, 5편의 연구에서 간부전의 종류(ALF, ACLF)에 따른 하위군 분석을 수행한 것으로 파악되었다(He et al., 2015; Khuroo et al., 2004; Kjaergard et al., 2003; Stutchfield et al., 2011; Zheng et al., 2013).

중재(intervention)를 살펴보면, MARS 기기만을 단독으로 평가한 연구는 3편(He et al., 2015; Khuroo et al., 2004; Vaid et al., 2012)이었으며, 인공 및 생체인공 체외 간 지지요법을 모두 포괄하여 평가한 연구는 5편(Alshamsi et al., 2020; Kjaergard et al., 2003; Stutchfield et al., 2011; Tsipotis et al., 2015; Zheng et al., 2013)이었다. 비교중재(comparator)로는 모든 연구에서 표준치료법(standard medical treatment, SMT)을 제시하였으나, 이에 대한 구체적인 기술은 확인하기 어려웠다.

선행 연구에서 보고하고 있는 의료결과로는 사망률, 간이식 가교 성공/실패율, 간성뇌증 개선, 부작용, 혈액 수치 등이었다.

표 10. 선행 체계적 문헌고찰 및 메타분석

1저자	연도	국가	P	I	C	O	검색기간	포함문헌 수
MARS 기기만을 단독으로 평가								
He	2015	중국	ALF, ACLF	MARS	SMT	사망률, 부작용	~2014.1	RCT 10 - ALF 4, ACLF 6
Vaid	2012	미국	ALF, ACLF, hyperacute LF	MARS	SMT	총 빌리루빈, 간 성뇌증, 사망률	~2010.5.	RCT 9, nRCT 1
Khuroo	2004	사우디 아라비아	ALF, ACLF	MARS	SMT	사망률	~2003.11.	RCT 4, (nRCT 2)

1저자	연도	국가	P	I	C	O	검색기간	포함문헌 수
인공 및 생체인공 체외 간 지지요법을 모두 포괄하여 평가								
Alshamsi	2020	캐나다	ALF, ACLF	ELS	SMT	사망률(전체, 질환 관련), 간이식 가교, 간성뇌증 개선, 부작용(예, 저혈압, 출혈, 혈소판감소증, line 감염)	~2019.3.	RCT 25 - A 19, B 5 - MARS 8 포함
Tsipotis	2015	미국	ALF, ACLF, chronic decompensated liver disease	Albumin dialysis	SMT	혈액 수치(총 빌리루빈, 암모니아, 담즙산), 간성뇌증, 사망률, 주요 안전성 문제	~2014.10.	RCT 10 - MARS 7, Prometheus 3
Zheng	2013	중국	ALF, ACLF	ELS	SMT	사망률, 간이식 가교, 총 빌리루빈, 간성뇌증, 출혈	~2013.3.	RCT 19 - A 16, B 3 - ALF 566명 ACLF 371명
Stutchfield	2011	영국	ALF, ACLF	ELS	SMT	사망률	~2010.1.	RCT 8 - ALF 3 (198명), ACLF 5 (157명)
Kjaergard*	2003	코크란 리뷰 그룹	ALF, ACLF	ELS	SMT	전체 사망률, 간이식 가교 실패율, 간성 뇌증 개선율, 부작용	~2009.9.	RCT 12 - A 10, B 2

A, Artificial; ALF, Acute Liver Failure; ACLF, Acute-on-Chronic Liver Failure; B, Bio-artificial
 ELS, Extracorporeal Liver Support System; SMT, Standard Medical Treatment; SPAD, Single-Pass Albumin Dialysis; WH grade, West-Haven grade of hepatic encephalopathy

* Cochrane Review (Liu et al., 2004)와 동일 결과임

나. 선행 체계적 문헌고찰의 주요 결과

선행 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구는 평가에 포함된 중재에 따라 ‘MARS 기기만을 단독으로 평가한 연구’와 ‘인공 및 생체인공 체외 간 지지요법을 모두 포괄하여 평가한 연구’로 크게 구분할 수 있다. 이에 중재별로 구분하여, 선행 연구의 주요 결과를 요약 정리하였다.

1) MARS 기기만을 단독으로 평가한 선행연구

MARS 기기만을 단독으로 평가한 선행연구는 3편(He et al., 2015; Khuroo et al., 2004; Vaid et al., 2012)이 확인되었다.

He 등(2015)은 간부전 환자에서 MARS의 치료효과를 평가하기 위해 메타분석 연구를 수행하였다. 평가에 포함된 연구는 MARS와 SMT를 비교한 RCT 10편으로, 간부전 종류에 따라 ALF 4편(93명), ACLF 6편(453명)이 포함되었다. 사망률에 대한 메타분석 결과, ALF 환자에서는 SMT군에 비해 MARS군의 사망률이 유의하게 낮았으며(RR 0.61; 95% CI 0.38, 0.97; $p = .04$), ACLF 환자에서는 SMT군과 MARS군의 사망률에 차이가 없다(RR 0.88; 95% CI 0.74, 1.06; $p = .16$)고 보고하였다. 또한, MARS 관련 부작용은 치료이득을 고려하였을 때 수용 가능한 수준이라고 결론 내렸다.

Vaid 등(2012)이 수행한 메타분석 연구는 간부전 환자에서 시행된 MARS의 임상적 효과성 및 안전성을 평가하였다. MARS와 SMT를 비교한 RCT 9편과 nRCT 1편의 메타분석 결과, 사망률은 두 군 간 차이가 없었으나(OR 0.91; 95% CI 0.64, 1.31; $p = .62$), 혈청 총 빌리루빈 수치 감소(net change -7.0 mg/dL; 95% CI -10.4, -3.7; $p < .001$) 및 간성뇌증 개선(OR 3.0; 95% CI 1.9, 5.0; $p < .001$)에 있어 유의한 효과가 있는 것으로 확인되었다. 또한, 하위그룹 분석에 따르면, 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 평균 연령이 50세 이상인 연구, MARS 치료를 3 session 초과하여 시행한 연구에서 혈청 총 빌리루빈 수치 및 사망률 감소 효과가 더 큰 경향을 나타내었다. MARS의 안전성과 관련하여, MARS 관련 부작용은 4편의 연구에서만 제시되었으며, 결과 보고의 일관성이 부족하여 양적합성은 불가능하였으나, 주요 부작용으로 출혈, 혈액응고장애, 빈혈, 카테터 관련 패혈증이 확인되었다. 본 연구의 제한점으로는 연구대상자가 ALF, ACLF, hyperacute liver failure로 다양하였으나, 간부전의 원인 및 중증도 등을 구분하여 분석이 수행되지 않았다는 점이다.

Khuroo 등(2004)는 ALF, ACLF 환자에서 시행된 MARS의 효과에 대해 메타분석을 수행하였다. 최종 분석에 포함된 문헌은 RCT 4편(67명)으로, ALF 대상 연구 2편, ACLF 대상 연구 2편이었다. 무작위배정 후 30일 이내 발생한 사망에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간의 유의한 차이는 확인되지 않았다(RR 0.56; 95% CI 0.28, 1.14; $p = .11$). 간부전 종류에 따른 하위그룹 분석 결과에서도 ALF (RR 0.49; 95% CI 0.15, 1.58; $p = .23$)와 ACLF (RR 0.49; 95% CI 0.12, 2.17; $p = .35$) 그룹 각각에서 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않은 것으로 보고되었다. 탐색적 분석으로 추가 검토된 nRCT 2편(61명)에 대해 메타분석 결과, MARS군에서 사망률이 유의하게 감소한 것으로 보고되었으나(RR 0.36; 95% CI 0.17, 0.76; $p = .007$), 저자는 이러한 결과의 차이는 무작위배정이 이루어지지 않은 연구설계로 인한 선택비뮴림의 영향일 것이라고 판단하였다.

2) 인공 및 생체인공 체외 간 지지요법을 모두 포괄하여 평가한 선행연구

인공 및 생체인공 체외 간 지지요법을 모두 포괄하여 평가한 선행연구는 5편 (Alshamsi et al., 2020; Kjaergard et al., 2003; Stutchfield et al., 2011; Tsiptotis et al., 2015; Zheng et al., 2013)이었다.

Alshamsi 등(2020)의 연구는 선행연구 중 확인된 가장 최신의 체계적 문헌고찰로, ALF와 ACLF 환자에서 시행된 체외 간 지지 시스템(extracorporeal liver support, ELS)의 효과를 평가하였다. 평가에 포함된 연구는 총 25편의 RCT 연구(1,796명 환자 포함)로, 전체 연구 중 인공 간 지지 시스템을 사용한 연구가 19편(MARS 8편, Biologic-DT 5편, FPDA 2편), 생체인공 간 지지 시스템을 사용한 연구가 5편(ELAD 3편, HepaAssist 1편) 포함되었다. 사망률은 RCT 24편(1,778명 포함)에서 보고되었으며, 메타분석 결과, SMT군에 비해 ELS군에서 사망률이 통계적으로 유의하게 감소되었다 (RR 0.84; 95% CI 0.74, 0.96; $p = .01$). 간이식까지 생존(bridging to liver transplantation)에 대한 결과는 개별 연구들에서의 자료가 불완전하거나 보고되지 않아서 양적 합성이 불가능하였다고 보고하였다. 간성뇌증은 RCT 12편(417명 포함)에서 보고되었으며, SMT군에 비해 ELS군에서 간성뇌증이 유의하게 개선된 것으로 확인되었다 (RR 0.71; 95% CI 0.60, 0.84; $p < .0001$). 시술 관련 부작용의 평가는 저혈압, 출혈, 혈소판감소증, 카테터 관련 감염(line infection)에 대해 각각 메타분석을 수행하였다. 저혈압(9편; 748명 포함; RR 1.46; 95% CI 0.98, 2.2; $p = .07$), 출혈(11편; 1,031명 포함; RR 1.21; 95% CI 0.88, 1.66; $p = .25$), 카테터 관련 감염(1편; 16명 포함; RR 1.92; 95% CI 0.11, 33.44; $p = .65$)은 두 군 간 유의한 차이가 없었으나, 혈소판감소증에서는 SMT군에 비해 ELS군에서 혈소판감소증의 발생 위험이 증가하는 것으로 확인되었다(5편; 564명 포함; RR 1.62; 95% CI 1.0, 2.64; $p = .05$).

Tsiptotis 등(2015)의 연구는 인공 체외 간 지지요법의 일종인 알부민 투석과 SMT의 효과 및 안전성을 비교하고자 수행된 체계적 문헌고찰 연구이다. 최종 평가에 포함된 연구는 RCT 10편으로, 알부민 투석에 활용되는 기기로 MARS 연구 7편, Prometheus 연구 3편이 포함되었다. 대상환자 별로 살펴보면, ACLF 환자 대상 연구 7편, ALF 환자 대상 연구 2편, 대상성 간질환 대상 연구가 1편에 해당하였다. 메타분석 결과, 총 빌리루빈 수치는 SMT군에 비해 알부민 투석 치료군에서 통계적으로 유의하게 감소하였다 (MD -8.0 mg/dL; 95% CI -10.6, -5.4; $p < .001$). 그러나 암모니아 수치(MD -2.5 μ M; 95% CI -22.4, 17.3; $p = .80$) 및 담즙산 수치(bile acids; MD -4.9 μ M; 95% CI -37.5, 27.6; $p = .77$)는 두 군 간 차이가 확인되지 않았다. 민감도 분석에 따르면, 치료횟수가 5 session 초과인 경우와 이하인 경우에서는 총 빌리루빈 수치 감소에 차이가 없었으며, 총 빌리루빈 수치를 감소하는데 있어서는 적어도 3 session의 치료가 필요

하다고 보고하였다. 간성뇌증 개선에 있어 ACLF 환자만 포함된 3편의 MARS 연구에서 결과가 보고되었으며, MARS 치료는 SMT에 비해 간성뇌증 개선에 통계적으로 유의한 효과를 나타내었다(RR 1.55; 95% CI 1.16, 2.08; $p = .003$). 사망률은 알부민 투석과 SMT 간의 유의한 차이가 없는 것으로 보고되었다(RR 0.95; 95% CI 0.84, 1.07; $p = .42$). 다만, 메타분석에 포함된 연구의 추적관찰 기간은 30일부터 1년까지로 다양하였으며, 치료횟수(5회 기준) 및 기기별 하위군 분석은 시행되었으나, 간부전의 분류에 따른 비교는 수행되지 않아 질환에 따른 MARS 치료의 효과를 파악하는 것은 어려웠다. 안전성 측면에서 부작용을 확인하였으며, 알부민 투석은 호흡기계 부작용(RR 1.44; 95% CI 0.83, 2.50; $p = .19$), 소화기계 출혈(RR 0.90; 95% CI 0.60, 1.36; $p = .62$), 중증 감염 또는 패혈증(RR 1.14; 95% CI 0.85, 1.55; $p = .38$) 위험 증가와 관련이 없는 것으로 확인되었다. 또한, 혈액학적 부작용 및 중증 부작용 관련 결과를 보고한 연구는 제한적이나, 알부민 투석과 SMT 간에 유의한 차이가 없으며, 알부민 투석은 중대한 안전성의 우려는 없다고 판단하였다. 이에 추후 알부민 치료에 있어 적절한 사용 및 안전성에 대한 추가적 경험이 요구된다고 제안하였다.

Zheng 등(2013)의 연구는 ALF 및 ACLF 환자에서 인공 간 지지 시스템 또는 생체인공 간 지지 시스템의 이득 및 위해 효과를 평가하기 위해 수행된 메타분석 연구이다. 최종 선택문헌은 RCT 연구 19편으로 총 937명의 환자(ALF 566명, ACLF 371명)가 포함되었다. 이 중, 16편의 연구는 인공 간 지지 시스템 연구이며, 나머지 3편은 생체인공 간 지지 시스템 연구이다. 첫째, 사망률 결과에 있어 인공 간 지지 시스템은 SMT와 비교 시, ACLF 환자군에서 통계적으로 유의하게 감소하였으나(RR 0.80; 95% CI 0.66, 0.96; $p = .018$), ALF 환자군에서는 유의한 효과가 확인되지 않았다(RR 0.87; 95% CI 0.71, 1.07; $p = .187$). 생체인공 간 지지 시스템과 SMT의 사망률을 비교한 연구는 3편으로 ALF 환자만을 대상으로 하였으며, 생체인공 간 지지 시스템의 사망률이 통계적으로 유의하게 감소한 것으로 보고되었다(RR 0.69; 95% CI 0.50, 0.94; $p = .018$). 둘째, 간이식 가교에 대한 결과는 인공 간 지지 시스템 연구 5편에서만 결과를 보고하였으며, ACLF 환자군에서 간이식 가교가 중재군(인공 간 지지 시스템 적용)에서 SMT에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였으나(RR 0.66; 95% CI 0.49, 0.90; $p = .009$), ALF 군에서는 두 군 간 차이가 나타나지 않았다(RR 0.65; 95% CI 0.37, 1.14; $p = .131$). 셋째, 총 빌리루빈 수치는 인공 간 지지 시스템 연구 7편에서 해당 결과를 보고하였으며, ALF 환자군(RR 0.74; 95% CI 0.48, 1.13; $p = .357$)과 ACLF 환자군(RR 0.60; 95% CI 0.32, 1.09; $p = .357$) 모두에서 SMT군에 비해 중재군(인공 간 지지 시스템 적용)에서 통계적으로 유의하게 감소한 것으로 보고하였다. 넷째, 간성뇌증의 향상은 9편의 연구에서 보고되었다. 중재군(인공 간 지지 시스템 적용)과 SMT군 비교 시, ALF 환

자균(RR 0.76; 95% CI 0.49, 1.16; $p = .202$)과 ACLF 환자군(RR 0.64; 95% CI 0.36, 1.15; $p = .137$) 모두에서 간성뇌증 개선에 유의한 차이가 없었다. 중재군(생체인공 간 지지 시스템 적용)에서도 ALF 환자를 대상으로 SMT와 비교 시, 간성뇌증 향상에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 0.43; 95% CI 0.14, 1.28; $p = .128$). 다섯째, 출혈 발생률은 중재군(인공 간 지지 시스템 적용)과 SMT군 비교 시 ALF (RR 0.97; 95% CI 0.15, 6.49; $p = .973$) 또는 ACLF (RR 1.20; 95% CI 0.87, 1.64; $p = .270$) 환자군 모두에서 두 군 간 차이가 없는 것으로 확인되었다.

Stutchfield 등(2011)의 연구는 ELS가 ALF 및 ACLF 환자의 사망률에 미치는 영향에 대한 메타분석 연구이다. 최종 선택문헌은 RCT 연구 8편으로, ALF 대상 연구는 3편(198명 포함), ACLF 대상 연구는 5편(157명 포함)이 포함되었다. ALF 대상 연구에서 ELS는 SMT에 비해 사망률을 통계적으로 유의하게 감소시켰다(RR 0.70; 95% CI 0.49, 1.00; $p = .05$). 반면, ACLF 대상 연구에서는 SMT와 비교 시 ELS는 사망률에 있어 두 군 간 차이가 유의하지 않았다(RR 0.87; 95% CI 0.64, 1.18; $p = .37$).

Kjaergard 등(2003)의 연구는 2004년 발간된 코크란 리뷰(Liu et al., 2004)의 출판물로, 해당 연구결과는 <국내외 의료기술평가 보고서>에 구체적으로 기술하였다.

표 11. 선행 체계적 문헌고찰 및 메타분석의 주요 결과

1저자	연도	사망률			간이식 간교	간성 뇌증	혈액수치	출혈	부작용
		ALF	ACLF	ALL					
MARS 기기만을 단독으로 평가									
He	2015	S	NS						수용 가능한 수준임
Vaid	2012			NS		S	총 빌리루빈: S		
Khuroo	2004	NS	NS	NS					
인공 및 생체인공 체외 간 지지요법을 모두 포괄하여 평가									
Alshamsi	2020			S		S		NS	- 저혈압: NS - 혈소판감소증: NS - 관(line) 감염: NS - 호흡기/위장관계/ 중증 감염. 폐혈증:
Tsipotis	2015			NS		S	- 총 빌리루빈: S - 암모니아: NS - 담즙산: NS	8회/59명	NS - 카테터 관련 출혈: 8회 발생/3편
Zheng	2013	NS	S		ALF: NS ACLF: S	NS	총 빌리루빈: S	NS	
Stutchfield	2011	S	NS						

1저자	연도	사망률			간이식 가교	간성 노증	혈액수치	출혈	부작용
		ALF	ACLF	ALL					
Kjaergard	2003	NS	S	NS	S	S	3편 중증 출혈, 2편 출혈 보고	중증, 중증이 부작용 보고	아닌

ALF, Acute Liver Failure; ACLF, Acute-on-Chronic Liver Failure; NS, Not Significant; S, Significant

다. 선행 체계적 문헌고찰 검토 결과

체외 간 지지요법 관련 선행 연구에 대한 검토는 MARS를 이용한 경우 외에도 MARS 이외의 인공(artificial) 체외 간 지지요법 및 생체인공(bioartificial) 체외 간 지지요법을 포괄하여 검토하였다. 총 8편의 선행 체계적 문헌고찰이 확인되었으며, 이 중 MARS 기기를 단독으로 평가한 연구는 3편, 인공 및 생체인공 체외 간 지지요법을 모두 포괄하여 평가한 연구는 5편이었다. 선행 체계적 문헌고찰의 선택문헌을 확인한 결과, MARS 관련 일차연구는 총 14편이었으며, 체계적 문헌고찰 단위로 살펴보면, 각각 2-10편이 포함되었으며, 선행 연구와 본 체계적 문헌고찰 간의 선택문헌의 중복성을 확인한 결과는 표 12에서 제시한 바와 같다. 또한, 선행 체계적 문헌고찰에는 포함되었으나, 본 체계적 문헌고찰에 포함되지 않은 일차연구 8편의 배제사유는 표 13에 구체적으로 제시하였다.

표 12. 선행 체계적 문헌고찰과 본 체계적 문헌고찰 간 선택문헌의 중복성

구분	He (2015)*	Vaild (2012)	Khuroo (2004)	Alshamsi (2020)*	Tsipotis (2015)*	Zheng (2013)	Stutchfield (2011)	Kjaergard (2003)
MARS 관련 RCT 문헌 수	10	9	4	8	7	6	5	2
본 SR과 중복 문헌 수	6	7	2	6	6	5	5	1
본 SR의 선택문헌과의 중복성								
Bañares (2013)	✓			✓	✓			
Saliba (2013)	✓			✓	✓			
Hassanein (2007)	✓	✓		✓	✓	✓	✓	
Sen (2004)	✓	✓		✓	✓	✓	✓	

구분	He (2015)*	Vaild (2012)	Khuroo (2004)	Alshamsi (2020)*	Tsipotis (2015)*	Zheng (2013)	Stutchfield (2011)	Kjaergard (2003)
Heemann (2002)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mitzner (2000)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	

* : 본 체계적 문헌고찰의 선택문헌이 모두 포함된 선택 체계적 문헌고찰

표 13. 선행 체계적 문헌고찰에 포함, 본 체계적 문헌고찰에 배제된 일차 연구(8편)의 배제 사유

1저자(연도)	제목	서지정보	배제사유
Bañares (2010)	Extracorporeal liver support with the molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with acute-on-chronic liver failure (AOCLF). The RELIEF trial	J Hepatol. 2010;52(Suppl 1):S459-S60.	회색문헌
Hessel (2010)	Cost-effectiveness of the artificial liver support system MARS in patients with acute-on-chronic liver failure	Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(2):213-20.	no RCT
Laleman (2006)	Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure	Crit Care. 2006;10(4):R108.	적절한 의료결과가 보고되지 않음
El Banayosy (2004)	First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock.	Asaio J. 2004;50(4):332-7.	사전에 정의한 대상환자가 아닌 연구
Schmidt (2003)	Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial	Liver Transpl. 2003;9(3):290-7.	no RCT

1저자(연도)	제목	서지정보	배제사유
Ei Banayosy (2002)	Evaluation of MARS technique on patients suffering from hypoxic liver failure following cardiogenic shock	Proceedings of the 4th International symposium ; September 6-8, 2002; Rostock-Warnemünde, Germany.	회색문헌
Ei Banayosy (2002)	The role of MARS in patients suffering from hypoxic liver failure secondary to cardiogenic shock	ltbm-Rbm. 2002;23(SUPPL. 1):61s-6s.	사전에 정의한 대상환자가 아닌 연구 ※ Ei Banayosy (2004) 문헌의 interim analysis
Mitzner (2001)	Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure	J Am Soc Nephrol. 2001;12 Suppl 17:S75-82.	원저가 아닌 연구

동 체계적 문헌고찰에서의 선택문헌 6편을 모두 포함하고 있는 선행 체계적 문헌고찰은 3편이었다(Alshamsi et al, 2020; He et al., 2015; Tsiopotis et al., 2015). 이 중 가장 최근에 발표된 Alshamsi 등(2020)의 체계적 문헌고찰은 인공 및 생체인공 체외 간 지지요법 전반에 대해 검토한 연구로, 선택문헌 RCT 25편 중 MARS 관련 연구를 8편 포함하여 평가하였으나, MARS 기기만의 결과를 구분하여 제시하고 있지 않아서 이를 활용하기에는 제한점이 있다. 또한, Tsiopotis 등(2015)의 연구도 마찬가지로 인공 체외 간 지지요법의 일종인 알부민 투석과 SMT의 효과 및 안전성을 비교한 결과를 제시하였으나, MARS 기기만의 단독 결과를 확인하고 있지 않았다. He 등(2015)의 연구는 MARS 기기만의 효과를 단독으로 평가한 메타분석 연구이나, 사망률과 부작용 결과를 보고하고 있기는 하나, 간이식 가교에 성공했는지 여부, 간성 뇌증의 향상 정도, 출혈 등의 부작용 등에 대해서는 검토되지 않았다. 이에 MARS 기기를 활용한 체외 간 지지요법의 안전성 및 유효성을 평가하는데 있어, 선행 연구들에서 특정 결과들에 대해서 부분적으로 검토되거나, 결과의 방향성이 일관되지 않고, 특히, ALF와 ACLF를 구분하여 평가하고 있지 않다는 제한점이 존재하였다.

4.3. 임상 가이드라인

2017년에 발표된 미국 소화기협회 가이드라인(American Gastroenterological Association Institute Guidelines)에 따르면, ALF 환자에서 체외 간 지지요법의 임상 현장에서의 사용을 권고하고 있지 않으며(no recommendation), 임상연구의 맥락에서만 사용하도록(only be used within the context of a clinical trial) 권고하고 있다. 또한, 유럽 간학회(European Association for the Study of the Liver, EASL)에서도 2017년에 발표한 임상진료지침(clinical practical guidelines)에서 ALF 환자에서 체외 간 지지요법(biological 또는 adsorbent)은 오직 RCT 맥락에서만 사용되어야 한다고 권고하였다(근거수준 II-1, 권고등급 1).

표 14. EASL 임상진료지침의 근거수준 및 권고등급

구분	등급	내용
근거수준	I	Randomized, controlled trials
	II-1	Controlled trials without randomization
	II-2	Cohort or case-control analytical studies
	II-3	Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments
	III	Opinion of respected authorities, descriptive epidemiology
권고등급	1	Strong recommendation: Factor influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost
	2	Weaker recommendation: Variability in preferences and values, or more uncertainty: more likely a weak recommendation is warranted.
		Recommendation is made with less certainty: higher cost or resource consumption

4.4. 국내 연구

본 체계적 문헌고찰의 결과에는 포함하지는 않았으나, 국내 현황을 파악하고자 문헌 선택배제 과정 중 확인된 MARS 관련 국내 연구를 추가 확인하였다. 국내에서 수행된 MARS 관련 연구는 총 4편으로 후향적 전후 비교연구 2편(Choi 등, 2005; 최종원 등, 2009), 증례보고 2편(양병근 등, 2014; 왕희정 등, 2000)이었다(표 14).

표 15. 국내 연구

1저자 (연도)	연구 유형	대상환자 (N)	중재	결과
----------	-------	----------	----	----

1저자 (연도)	연구 유형	대상환자 (N)	중재	결과
양병근 (2014)	증례보고	<ul style="list-style-type: none"> ALF (1명) acetaminophen 중독 	<ul style="list-style-type: none"> 내원 직후 N-acetylcysteine 정맥 투여 내원 4일째 MARS 적용(8시간) 	<ul style="list-style-type: none"> 혈액 검사 결과 항상 입원 후 13일째 경과 호전되어 퇴원
최종원 (2009)	후향적 전후 비교연구	<ul style="list-style-type: none"> ALF (총 16명) Drug-induced liver injury 8; Hepatitis B flare-up 3; Acute hepatitis A 1; Ischemic hepatitis 1; Wilson's disease 1; Unknown 2 ACLF (총 14명) LC (chronic hepatitis B) 9; Alcoholic liver disease 4; Unknown 1 	<ul style="list-style-type: none"> MARS (1회 최소 6시간) + 환자 상태에 필요한 최선의 치료 MARS 총 67회 시행 	<ul style="list-style-type: none"> ALF: 총 빌리루빈, ALT, BUN, 암모니아 수치 호전 ACLF: 총 빌리루빈, BUN, Creatinine 호전 간이식 환자의 사망률 37.5% (3/8) 간이식 없이 MARS만 시행 받은 환자 사망률: 81.8% (18/22)
Choi* (2005)	후향적 전후 비교연구	<ul style="list-style-type: none"> ACLF (총 10명) 간경변증 환자로 진행성 고빌리루빈혈증 및 간성뇌증을 동반한 간부전 기저질환 B형 간염 관련 간경변증 8 특발성 간경변증 2 유발원인 한약 사용 1, 항결핵제 사용 1, unknown 8 	<ul style="list-style-type: none"> 간이식 전 날 8시간 동안 MARS 치료를 1회 적용하거나, 또는 간이식을 받지 못한 환자에게 MARS 치료를 제공함 (평균 1.5회; 범위 1-3회) 	<ul style="list-style-type: none"> 간성뇌증: MARS 치료 환자에서 치료에 비해 치료 후에 유의하게 향상 혈청 빌리루빈 수치: 치료 전에 비해 치료 후에 유의하게 향상 암모니아, BUN 수치: NS, 그러나 치료 전에 비해 치료 후에 감소하는 경향 MARS 적용기간 중 관련 부작용은 발생하지 않음
왕희정 (2000)	증례보고	<ul style="list-style-type: none"> ALF (총 3명) 환자 1: Multiple trauma Massive transfusion MOF 1 환자 2: HCC Hepatectomy (3 months ago) Herb medication Liver failure 1; 환자 3: Klastskin tumor Hepatectomy (2 weeks ago) Liver failure 1 	<ul style="list-style-type: none"> MARS 치료는 환자별로 각각 2/2/7회 시행 	<ul style="list-style-type: none"> 간성혼수 상태 및 arterial ketone body ratio 결과 개선됨

MARS, Molecular Adsorbents Recirculating System; ACLF, Acute-on-Chronic Liver Failure; ALF, Acute Liver Failure; MOF, Multiple Organ Failure; NS, Not Significant

양병근 등(2014)의 연구는 아세트아미노펜 중독에 의한 급성 간부전이 발생했던 환자 1례를 대상으로 시행한 MARS 치료에 대한 증례보고이다. 해당 환자에게 내원 4일째

MARS를 8시간 동안 적용하였으며, MARS 시행 후 혈액검사 결과의 호전을 보였으며, 지속적으로 호전되어 내원 13일째 퇴원하였다. 본 연구에서는 MARS가 중독에 의한 간부전 환자의 치료 옵션으로 고려될 수 있다고 제시하였다.

최종원 등(2009)의 연구는 ALF 및 ACLF 환자 30명을 대상으로 MARS 치료의 안전성 및 유효성을 평가한 후향적 전후 비교연구이다. 간부전 환자(ALF 16명, ACLF 14명)에서 MARS는 평균 2.2회 시행되었다. 연구결과, 전체 환자에서 MARS 시행 전과 후의 비교에서 혈청 총 빌리루빈, ALT, 요소질소, 크레아티닌, 암모니아, 일일 소변량 및 MELD score가 호전되었으나 Child-Turcotte-Pugh 점수, 간성혼수는 의미 있는 변화가 없었다. 대상특성에 따라 보면, ALF 환자에서는 MARS 시행 후 총 빌리루빈, ALT, 요소질소 및 암모니아가 호전되었으며, ACLF 환자에서는 총 빌리루빈, 요소질소 및 크레아티닌이 호전된 것으로 보고하였다. 전체 30명의 환자 중 8명에서 간이식을 시행했으며 이 중 5명(62.5%)이 생존하고, 3명(37.5%)이 사망하였다. 그러나 22명의 환자에서 MARS만을 시행했던 환자 22명 중에서는 4명(18.2%)의 환자만이 생존하였다. 이에 MARS가 ALF와 ACLF 환자 모두에게 안전하게 시행될 수 있으며, 간 기능과 신장 기능에 관련된 생화학 지표의 호전에 유용할 수 있지만, MARS와 보존치료만을 시행 받은 환자에서는 사망률이 높았기 때문에 간이식과 연계하여 MARS를 시행하는 것인 간부전 환자에게 유용할 것이라고 제안하였다.

Choi 등(2005)의 연구는 ACLF 환자로 표준적 치료에도 불구하고, 황달 및 간성뇌증이 진행되었던 연속적 환자 10명을 대상으로 간이식 전 시행(preconditioning)하는 MARS의 효과를 평가하고자 시행된 후향적 전후 비교연구로, 소규모 예비연구이다. 해당 대상자들에게 생체 간이식 및 MARS 적용을 고려하였으나, 간이식 공여자 부족으로 인해 오직 5명의 환자에서만 간이식이 수행되었다. 또한, 간이식 대상자 5명 중 3명의 환자에게는 간이식 전 날 8시간 동안 MARS 치료를 1회 적용하였으나, 나머지 2명의 환자에서는 MARS 키트의 부족으로 적용되지 못하였다. 또한, 간이식을 받지 못한 나머지 5명의 환자에게는 MARS 치료를 적용하였다. MARS 치료횟수는 평균 1.5회(범위 1-3회)로, MARS 치료 환자에서 간성뇌증은 치료 전에 비해 치료 후에 유의하게 향상되었으며, 혈청 빌리루빈 수치는 치료 전 30.2 ± 6.7 mg/dL (범위 41-20)에서 치료 후 22.9 ± 5.5 mg/dL (범위 24-15)으로 유의하게 감소하였다. 암모니아 및 BUN 수치는 통계적으로 유의하지는 않았으나, 감소하는 경향을 보였다. 그 외 검사결과에서는 유의한 변화가 확인되지 않았으며, MARS 적용기간 중 관련 부작용은 발생하지 않았다고 보고하였다. 연구에 포함된 대상자 10명은 간이식 또는 MARS 치료 적용 여부에 따라 세 개 그룹으로 구분되었다(그룹 1: MARS+간이식, 그룹 2: 간이식 단독, 그룹 3: MARS 단독). 첫째, 간이식 및 이식 전 MARS 치료를 받았던 환자 3명(그룹 1)은 특별한 이벤트 없이 치료

후 회복하여 퇴원하였다. 둘째, 이식 전 MARS 치료 없이 간이식만을 시행 받은 환자 2명(그룹 2) 수술 후 부작용(중증 이식 간 기능장애, 패혈증, 다장기부전)으로 인해 10일 이내 사망하였다. 셋째, 간이식 없이 MARS 치료만 받을 수 있었던 환자 5명(그룹 3) 중 4명은 1달 이내에 패혈증 쇼크, 조절되지 않는 식도정맥류 출혈, 다장기부전으로 인해 사망하였으며, 한약으로 인해 ACLF가 발생했던 여성 환자 1명은 성공적으로 치료되어 퇴원하였으며 MARS 치료 후 76주 간 생존하였다고 보고하였다. 이에 간이식 전 MARS 치료는 황달 및 간성뇌증을 감소시키고, 간이식을 기다리는 동안 가교치료를 위해 고려할 수 있는 효과적인 치료방법이 될 수 있을 것이라고 제시하였다.

왕희정 등(2000)의 연구는 ALF 환자 3명에게 MARS를 적용하여 효과를 평가한 증례 보고이다. MARS의 적용횟수는 2명에서는 각각 2회씩, 1명에서는 7회를 적용하여 총 11회였다. MARS 적용 전과 후를 비교 시, 간성혼수 및 동맥혈의 ketone body ratio 결과의 개선이 호전되었으나, 통계적 유의한 차이는 없었다. 세 환자 모두 각각 3주, 4주 및 8주 만에 사망하였다. 이에 MARS의 임상 개선효과는 한시적이므로, ALF 환자에 MARS의 적용은 선택적으로 적용되어야 한다고 제안하였다.

II

평가방법

1. 체계적 문헌고찰

1.1. 개요

본 연구에서는 체외 간 지지요법 [MARS 이용]에 대한 안전성 및 유효성을 재평가하기 위해 체계적 문헌고찰(systematic review)을 수행하였다. 모든 평가방법은 「체외 간 지지요법 [MARS 이용] 소위원회(이하 ‘소위원회’라 함)」의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2. PICO-TS

체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 PICO와 그 세부내용은 제1차 소위원회에서 논의한 후 수정된 의견에 대한 합의를 도출하여 최종 확정하였다.

표 16. PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
대상환자 (patients)	<ul style="list-style-type: none"> • 간부전 환자 - 급성 간부전(acute liver failure, ALF) - 만성 간질환에서의 급성 간부전(acute-on-chronic liver failure, ACLF)
중재 (intervention)	체외 간 지지요법 [MARS 이용]
비교중재 (comparator)	표준 치료법(standard medical treatment)
결과변수 (outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • 안전성 - 시술 관련 부작용 및 합병증: 출혈, 감염, 혈액응고장애 등 • 유효성 - 총 사망률(all-cause mortality) - 비이식 생존율(transplantation-free survival) - 간이식까지 생존(bridging to liver transplantation) - 간성 뇌증(hepatic encephalopathy)

구분	세부내용
추적관찰기간 (time)	제한하지 않음
연구설계 (study design)	무작위배정 비교임상연구(Randomized Controlled Trial, RCT)

1.3. 문헌검색

문헌검색은 국내와 국외 데이터베이스로 나누어 수행하였으며, 구체적인 검색전략과 검색결과는 부록 3에 제시하였다.

가. 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)을 이용하였다. 국외 데이터베이스에서의 검색은 각 DB별 특성을 고려하여 통제어휘(MeSH, Emtree), text word, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하며, 검색기간에 제한을 두지 않고 시행하였다. 연구 유형에 따른 검색 필터는 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)의 RCT 필터를 활용하였다. 검색어 선정 및 문헌검색 전략을 구축하기 위한 일차 검색은 2019년 12월 5일에 이루어졌다. 이후 제1차 소위원회에서 심의된 검색어를 활용하여 2019년 12월 17일에 최종 검색을 완료하였다. 검색에 활용한 국외 데이터베이스는 다음과 같다.

표 17. 국외 데이터베이스

검색원	Web 주소
Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	http://www.thecochranelibrary.com

나. 국내

국내 검색 문헌은 아래에 기술된 5개의 데이터베이스를 이용하였다. 일차 검색은 2019년 12월 5일이었으며, 이후 제1차 소위원회에서 심의된 검색어를 활용하여 2019년 12월 17일에 최종 검색을 완료하였다. 검색에 활용한 국내 데이터베이스는 다음과 같다.

표 18. 국내 데이터베이스

검색원	Web 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr
한국학술정보(KISS)	http://kiss.kstudy.com
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss4u.net
국가과학기술정보센터(NDSL)	http://www.ndsl.kr

1.4. 문헌선정

문헌의 선택 및 배제기준은 소위원회의 심의를 거쳐 확정하였다. 충분한 논의를 위해 우선 검색된 문헌을 검토하여 전체 현황을 파악한 후 초안을 작성하여 위원회를 통해 의견을 수렴하였다. 문헌 선택 및 배제기준은 다음과 같다.

표 19. 문헌의 선택 및 배제기준

구분	세부내용
선택기준 (inclusion criteria)	<ul style="list-style-type: none"> • 간부전 환자를 대상으로 한 연구 • 체외 간 지지요법 [MARS 이용]이 수행된 연구 • 사전에 정의한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구 • 무작위배정 비교임상연구(RCT) • 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물 실험 및 전임상시험 연구)
배제기준 (exclusion criteria)	<ul style="list-style-type: none"> • 원자가 아닌 연구(예, review, editorial, letter, comment, opinion pieces, note, news articles, etc.) • 한국어나 영어로만 출판되지 않은 연구 • 회색문헌(학위논문 또는 초록만 발표된 연구)

1.5. 비뚤림 위험 평가

동 평가에서 문헌의 비뚤림 위험 평가는 무작위배정 비교임상연구(randomized controlled trial, RCT)의 평가도구인 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 이용하여 평가하였다(Higgins et al., 2011). RoB는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과 보고, 타당성을 위협하는 다른 잠재성(연구비 재원)의 7개 문항으로 이루어져있다. 각 문항에 대해 ‘낮음/높음/불확실’의 3가지 형태로 평가를 하게 되어 있으며, 관련 평가 항

목에 대한 정보가 충분하지 않거나 기술되어있지 않아 판단하기 어려우면 ‘불확실’로 평가한다. 비풀림 위험이 적을 것으로 판단되면 ‘낮음’으로 평가한다.

표 20. 비풀림 위험 평가 항목

비풀림 유형	평가 항목	평가결과
선택 비풀림	무작위 배정순서 생성	낮음/높음/불확실
	배정순서 은폐	
실행 비풀림	연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림	
결과확인 비풀림	결과 평가에 대한 눈가림	
탈락 비풀림	불충분한 결과자료	
보고 비풀림	선택적 보고	
기타 비풀림	기타 잠재적 비풀림	

1.6. 자료추출

선택된 문헌의 결과 보고 형식이 일 유형으로만 한정되지 않아 자료추출 과정은 여러 차례 반복되었으며, 제2차 및 제3차 소위원회의 전문가 자문을 통한 위원들의 의견을 반영하여 최종 자료추출 과정을 수행하였다.

평가에 필요한 자료를 빠짐없이 추출하기 위하여 사전에 기본 서식을 작성하여 시범적으로 서식이 적절한지를 평가하였으며, 이후 1명의 평가자가 자료추출 서식을 활용하여 자료추출을 진행하였다. 자료추출 시 한 연구에 대해 적어도 두 명의 연구자가 독립적으로 수행하는 것이 권장되나, 본 연구에서는 1명이 수행함에 따라 발생할 수 있는 문제를 해결하기 위하여 시간적 간격을 두고 수차례 자료추출을 반복하였으며, 추출된 내용은 다른 평가자가 재검토하도록 하였다. 자료추출 내용에 의견 불일치가 있을 경우 연구진 회의를 통해 논의하고 합의하였다.

주요 자료추출 내용은 연구설계, 결과에 영향을 주는 연구대상 및 (비교)중재의 특성, 사전에 정한 임상적 안전성 및 유효성 결과 등이 포함되었다.

1.7. 자료합성

연구결과는 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하였으며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하여 제시하였다.

체외 간 지지요법 [MARS 이용] 관련 문헌은 문헌 간 임상적 다양성이 존재하므로 변

량효과모형(random effect model)을 사용하여 효과 추정치인 상대위험도(Risk Ratio, RR)를 산출하였다. 또한, 메타분석 시 이질성(heterogeneity)은 우선 forest plot을 통하여 시각적으로 확인하고, I^2 통계량을 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량이 0-25%는 이질성이 나타나지 않은 것으로, 25-50%는 낮은 수준, 50-75%는 중등도 수준, 75-100%는 높은 것으로 해석하였다.

하위군 분석은 질환의 유형(ACLF, ALF)에 따라 시행하였으며, 통계분석은 RevMan 5.3을 이용하였다.

1.8. 근거수준 평가

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과는 GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) 방법을 이용하여 근거수준을 평가하였다.

1.9. 권고결정

본 평가의 평가결과를 토대로 권고 결정은 다음의 권고 체계 및 정의에 따른다(표 21).

표 21. 권고 체계

권고등급		설명	세부등급	설명
I	권고함	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고함	a	권고강도 높음
			b	권고강도 낮음
II	권고하지 않음	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음		

III

평가결과

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

본 평가의 목적에 적합한 문헌을 선택하기 위한 문헌선정 과정은 문헌검색이 완료된 시점에서 최종자료를 추출하는 기간까지 반복적으로 지속되었다.

문헌검색 전략에 의해 검색된 문헌은 총 1,187편(국외 688편, 국내 499편)이었다. 각 데이터베이스에서 검색된 문헌은 서지관리 프로그램(ENDNOTE) 및 일부 수작업을 병행하여 중복여부를 확인하였으며, 검색된 문헌의 29.3% (348편: 국외 181편, 국내 167편)를 중복 제거하였다.

중복 검색된 문헌을 제거한 후, 남은 문헌은 839편(국외 507편, 국내 332편)이었다. 먼저, 문헌 선택기준에 따라 제목을 검토하여 462편(국외 154편, 국내 308편)을 배제하고, 377편(국외 353편, 국내 24편)을 선별하였다.

두 번째 단계에서는 초록을 이용하여 352편(국외 334편, 국내 18편)을 배제하고, 초록을 이용한 2차 선택문헌은 25편(국외 19편, 국내 6편)이었다.

세 번째 단계에서는 원문을 이용하여 19편(국외 13편, 국내 6편)을 배제하고, 원문을 이용한 최종 선택문헌은 6편(국외 6편, 국내 0편)이었다.

상기 과정을 종합하면, 중복 제거 후 총 839편 문헌 중 833편(99.3%)이 배제되고, 6편(0.7%)의 문헌이 선택되었다.

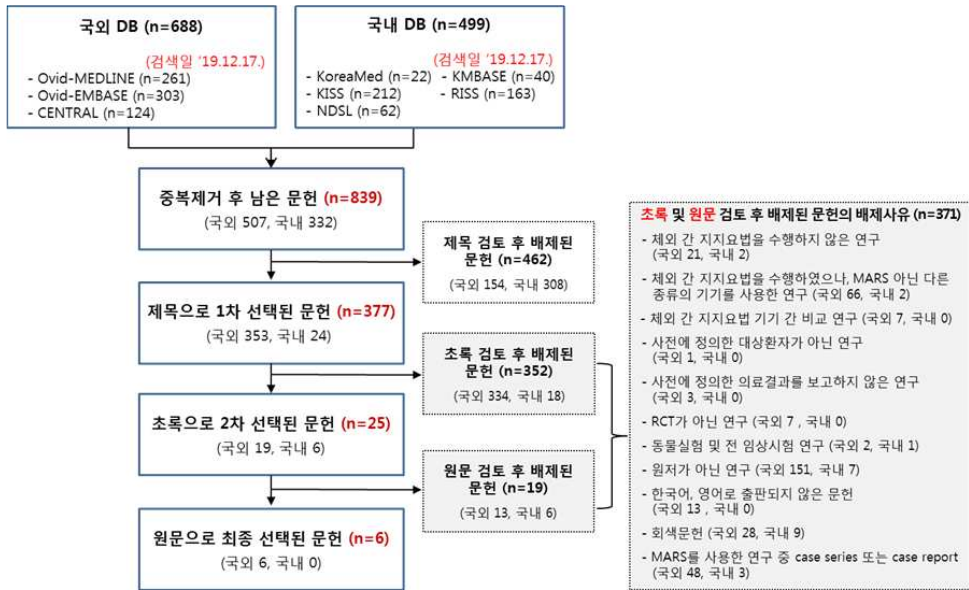


그림 2. 문헌선정 흐름도

1.2. 선택문헌의 일반적 특성

본 연구에 최종 선택된 무작위배정 비교임상연구(RCT)는 총 6편이다. 포함된 연구에서의 총 대상자수는 405명(중재군 211명, 대조군 194명)이었다. 출판연도별로 보면 2000년부터 소규모 RCT가 꾸준히 출판되었으며, 이후 2013년에 대규모 다기관 RCT 연구 2편이 발표되었다. 연구장소는 독일, 프랑스, 영국 등 대부분 유럽이며, 1편의 연구만이(Hassanein et al., 2007) 미국에서 진행되었다. 다만, 국내 연구는 확인되지 않았다. 연구기관을 보면, 다기관 연구가 5편이고, 단일기관 연구가 1편이었다. 적응증별로 살펴보면, ACLF를 대상으로 한 연구가 5편(Bañares et al., 2013; Hassanein et al., 2007; Heemann et al., 2002; Mitzner et al., 2000; Sen et al., 2004), ALF를 대상으로 한 연구가 1편(Saliba et al., 2013)이었다. 선택문헌의 일반적 특성(표 22), 대상자 특성(표 23), 중재 특성(표 24)은 다음의 표에 구체적으로 제시하였다.

표 22. 선정문헌의 일반적 특성

연번	연구 유형	1저자	출판 연도	연구국가	연구기관 (n)	연구대상자	N (I/C)	중재법	비교중재법	추적관찰기간	연구비 출처
1	RCT	Bañares	2013	유럽	다기관(19)	ACLF	179 (90/89)	MARS + SMT	SMT	28일, 90일	Academic, industry
2	RCT	Saliba	2013	프랑스	다기관(16)	ALF	102 (53/49)	MARS + SMT	SMT	180일	Academic
3	RCT	Hassanein	2007	미국	다기관(8)	ACLF	70 (39/31)	MARS + SMT	SMT	5일, 180일	Industry
4	RCT	Sen	2004	영국	단일기관	ACLF	18 (9/9)	MARS + SMT	SMT	In-hospital, 90일	Academic, industry
5	RCT	Heemann	2002	독일	다기관(2)	ACLF	23 (12/11)	MARS + SMT	SMT	30일, 180일	Academic, industry
6	RCT	Mitzner	2000	독일	다기관(2)	ACLF	13 (8/5)	MARS + SMT	SMT	30일	Academic, industry

ACLF, Acute-on-Chronic Liver Failure; ALF, Acute Liver Failure; C, Control; MARS, Molecular Adsorbent Recirculating System; I, Intervention; SMT, Standard Medical Therapy; RCT, Randomized Controlled Trial

표 23. 대상자 특성

연 번	1저자	출판 연도	연구대상자	간부전의 원인	N	(I/C)	나이(mean)	M/F (%)	MELD score (mean)	CTP score (mean)
1	Bañares	2013	ACLF	알코올성 간질환, 바이러스성 간염(HBV/HCV), 약물 독성 등	179	(90/89)	I 51.8, C 50.0	68.7/31.3	I 25.6, C 24.1	I 10.8, C 10.9
2	Saliba	2013	ALF	파라세타몰(paracetamol), 바이러스성 간염, 자가면역질환, 약물, 버섯 독성 등	102	(53/49)	I 40.1, C 40.8	43.1/56.9	I 37.6, C 38.0	-
3	Hassanein	2007	ACLF : Hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis	중증 간경변증 ※ 간경변증의 원인 간질환: 알콜성 간질환, 바이러스성 간염(HBV/HCV), 특발성 간경변증, 자가면역성 간염/원발성 경화살개관염, 약물 유발 간경변증	70	(39/31)	I 49*, C 56*	55.7/44.3	I 33, C 28	I 13, C 12
4	Sen	2004	ACLF	알코올성 간질환, C형 간염	18	(9/9)	I 45, C 44	72.2/27.8	I 16.5, C 19.4	I 13, C 12
5	Heemann	2002	ACLF : Cirrhosis with superimposed acute liver injury	알코올성 간질환, C형 간염	23	(12/11)	I 48, C 57	56.5/43.5	-	I 11.5*, C 12*
6	Mitzner	2000	ACLF : Cirrhosis with type I hepatorenal syndrome	알코올성 간질환, 만성 C형 간염, 만성 B형 간염, 원발성담즙간경변증, 이차성담즙간경변증	13	(8/5)	I 49.6, C 43.8	38.5/61.5	-	I 12.5, C 12.2

ACLF, Acute-on-Chronic Liver Failure; ALF, Acute Liver Failure; C, Control; I, Intervention; CTP, Child-Turcotte-Pugh score; HBV, Hepatitis B Virus; HCV, Hepatitis C Virus; MELD, Model for End-stage Liver Disease

*, median값

표 24. 중재 특성

연번	1저자	출판연도	중재법	비교중재법	중재 내용	비고
1	Bañares	2013	MARS + SMT	SMT	- 간헐적 치료(6-8h/1회) - 첫 4일 동안 1-4회 시행, 이후 3회/주 시행(지속적 향상* 또는 21일 동안 최대 10회까지 적용)	* 지속적 향상 : ① 혈청 크리아티닌 < 1.5 mg/dL, ② 간성뇌증 등급 1단계 하향, ③ MARS 치료 없이도 혈청 빌리루빈 수치가 연속 2일 동안 안정된 경우(기준값의 20% 이상 감소)
2	Saliba	2013	MARS + SMT	SMT	- 간헐적 치료(5-8h/1회) - 첫 4일 동안 4회 시행, 이후 2-3회/주 시행(이식 또는 치료에 반응*이 있을 때까지)	* 치료 반응 - 혈장 관류를 하지 않을 때, prothrombin 또는 제5혈액응고인자 30% 이상 - 최소 다음 중 1개 이상에 해당하는 경우 • 간성뇌증 grade ≤ 1 • 간성뇌증 grade가 2단계 이상 개선 • 총 빌리루빈 수치 < 300 μmol/L (17 mg/dL)
3	Hassanein	2007	MARS + SMT	SMT	- 간헐적 치료(6h/일) - 치료는 무작위할당 시점의 간성뇌증 등급이 최소 2등급 향상될 때까지 매일 시행함 또는 최대 5회까지 시행함	-
4	Sen	2004	MARS + SMT	SMT	- 간헐적 치료(8h/일) - 연구기간 7일 동안 총 4회	-
5	Heemann	2002	MARS + SMT	SMT	- 간헐적 치료(6h/일) - 최대 10회	-
6	Mitzner	2000	MARS + SMT	SMT	- 간헐적 치료(6-8h/일) - 최대 10회	* 환자 당 평균 5.25±3.62회 시행

MARS, Molecular Adsorbent Recirculating System; SMT, Standard Medical Therapy

1.3. 비뚤림 위험 평가 결과

본 연구에 최종 선택된 무작위배정 비교임상연구 6편에 대한 비뚤림 위험 평가는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과 보고, 타당성을 위협하는 다른 잠재성(연구비 재원)의 7가지 평가영역에 대해 낮음/높음/불확실 세 등급으로 평가하였다. 평가영역별 비뚤림 위험 그래프 및 문헌 별 평가결과 요약은 그림 3, 그림 4에 제시하였다.

평가영역별 결과를 살펴보면, 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과 보고 영역은 모든 연구에서 비뚤림 위험이 낮은 것으로 평가되었다. 참고로, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림 영역은 해당 연구가 눈가림이 불가능하며, 측정하는 결과들이 객관적 결과 지표이므로 눈가림이 결과평가에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되어 모든 연구에서 비뚤림 위험이 낮은 것으로 평가하였다. 타당성을 위협하는 다른 잠재성에 대한 평가로 연구비 재원을 검토한 결과, 공공영역에서 연구비를 지원받은 Saliba 등(2013)의 연구 1편을 제외하고는 대부분의 연구들에서 의료기기회사로부터 연구비를 지원 받은 것으로 확인되어 비뚤림 위험이 높은 것으로 평가하였다.

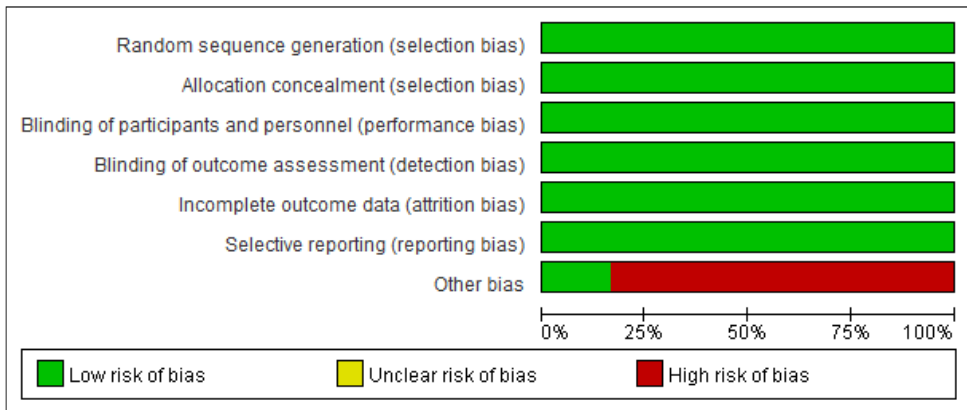


그림 3. 비뚤림 위험 그래프

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Banares 2013	+	+	+	+	+	+	-
Hassenein 2007	+	+	+	+	+	+	-
Heemann 2002	+	+	+	+	+	+	-
Mitzner 2000	+	+	+	+	+	+	-
Saliba 2013	+	+	+	+	+	+	+
Sen 2004	+	+	+	+	+	+	-

그림 4. 비뚤림 위험에 대한 평가결과 요약

2. 분석 결과

체외 간 지지요법 [MARS 이용]에 대한 평가는 안전성 및 유효성의 두 가지 측면에서 검토되었다. 안전성 측면으로 시술 관련 부작용 및 합병증을 검토하였으며, 유효성 측면으로 사망률, 비이식 생존율, 간이식까지 생존, 간성 뇌증 관련 결과를 확인하였다.

2.1. 안전성

체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 안전성은 시술 관련 부작용 및 합병증으로 평가하였다.

가. 시술 관련 부작용 및 합병증

시술 관련 부작용 및 합병증은 총 4편의 연구에서 보고하였다(Bañares et al., 2013; Hassanein et al., 2007; Heemann et al., 2002; Saliba et al., 2013).

출혈, 감염, 혈액응고장애 등, 주요 합병증에 대해 양적 합성을 시도하고자 하였으나, 개별 연구마다 질환의 분류 및 정의가 다양하여 메타분석을 수행하지 못하였으며, 개별 연구에서 제시한 부작용 및 합병증을 질적으로 기술하여 검토하였다.

Bañares 등(2013)의 연구에서는 중증 부작용에 대해 보고하였으며, 추적관찰한 90일 동안 MARS군과 SMT군에서 발생한 중증 부작용 발생 환자 수는 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 문헌에서 제시한 구체적인 부작용은 (표 25)와 같다.

표 25. 중증 부작용(Bañares et al., 2003)

지표	MARS	SMT	p값
Significant bleeding for any source	17.89% (17/95)	9.57% (9/94)	0.145
Variceal bleeding	5.26% (5/95)	5.31% (5/94)	0.892
Bacterial infection	59.3% (32/54)	49.3% (33/67)	0.273
More than on episode of bacterial infection	16.6% (9/54)	19.4% (13/67)	0.62
Bacteremia	26.3% (10/38)	22.5% (9/40)	0.695
Spontaneous Bacterial Peritonitis	23.7% (9/38)	20% (8/40)	0.694
Pneumonia	27% (10/37)	32.5% (13/40)	0.6
Urinary infection	16.2% (6/37)	28.2% (11/39)	0.21
Death related infection	31.3% (10/32)	20.5% (9/44)	0.283
Respiratory failure	9.47% (9/95)	4.44% (4/94)	0.258
Coagulopathy	4.2% (4/95)	0% (0/94)	0.132

Saliba 등(2013)의 연구에서는 MARS군과 SMT군 간의 부작용 및 중증 부작용을 비교하였으며, 모든 안전성 지표에서 두 군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않은 것으로 보고하였다. 문헌에서 제시한 구체적인 부작용은 (표 26)과 같다.

표 26. 부작용 및 중증 부작용(Saliba et al., 2003)

구분	지표	MARS (n=53)	SMT (n=49)	p값
부작용	Neurologic disorders	79.2% (42)	71.4% (35)	0.36
	Psychiatric disorders	56.6% (30)	49.0% (24)	0.44
	Respiratory disorders	30.2% (16)	24.5% (12)	0.52
	Renal disorders	75.5% (40)	85.7% (42)	0.195
	Pancreatitis	11.3% (6)	4.1% (2)	0.27
	Bleeding manifestations	28.3% (15)	34.7% (17)	0.49
	Gastrointestinal bleeding	9.4% (5)	10.2% (5)	1.00
	Disseminated intravascular coagulation	5.7% (3)	4.1% (2)	1.00
	Abdominal bleeding	9.4% (5)	10.2% (5)	1.00
	Other	7.5% (4)	12.2% (6)	0.51
	Thrombotic events	13.2% (7)	4.1% (2)	0.165
	Vascular graft thrombosis	1.9% (1)	2.0% (1)	1.00
	Thrombotic microangiopathy	3.8% (2)	2.0% (1)	1.00
	Catheter-related venous thrombosis	3.8% (2)	0% (0)	0.50
	Phlebitis of the legs	3.8% (2)	0% (0)	0.50
	Hematologic disorders			
	Anemia	84.9% (45)	69.4% (34)	0.062
	Leukopenia	1.9% (1)	6.1% (3)	0.35
	Thrombopenia	66.0% (35)	55.1% (27)	0.26
	Acute graft rejection	17% (9)	20.4% (10)	0.66
	Infections			
	Bacterial	47.2% (25)	36.7% (18)	0.29
	Viral	22.6% (12)	14.3% (7)	0.28
	Fungal	13.2% (7)	2.0% (1)	0.062
	Invasive candidemia	7.5% (4)	0% (0)	0.123
	Invasive aspergillosis	5.7% (3)	2.0% (1)	0.62

구분	지표	MARS (n=53)	SMT (n=49)	p값
중증 부작용	Life-threatening SAE	32.1% (17)	28.6% (14)	NS
	SAE that requires hospitalization	79.2% (42)	85.7% (42)	NS
	SAE that leads to neurologic sequelae	3.8% (2)	4.1% (2)	NS
	Surgery	3.8% (2)	6.1% (3)	NS
	Infection	18.9% (10)	16.3% (8)	NS
	Cardiovascular	0% (0)	4.1% (2)	NS
	Neuropsychiatric	13.2% (7)	12.2% (6)	NS
	Renal	13.2% (7)	4.1% (2)	NS
	Respiratory	15.1% (8)	20.4% (10)	NS
	Thrombosis	3.8% (2)	4.1% (2)	NS
	Bleeding	13.2% (7)	8.2% (4)	NS

MARS, Molecular Adsorbents Recirculating System; NS, Not Significant; SAE, Serious Adverse Events; SMT, Standard Medical Treatment

Hassanein 등(2007)의 연구에서는 MARS군과 SMT군에서 발생한 중증 부작용을 연구기간 1-5일, 6-10일, 11-180일로 구분하여 비교하였다. 연구기간 1-5일 사이에 발생한 중증 부작용은 MARS군에서 51% (20/39), SMT군 26% (8/31)이었다. 해당 연구기간 중 MARS군에서 발생한 중증 부작용 20건 중에서 MARS 치료와 관련이 있을 것으로 판단된 중증 부작용은 총 9건으로, 위장관계 출혈 3건, 저혈압/혈역학적 불안정/쇼크 2건, 상심실성 빈맥 1건, 백혈구감소증/범혈구감소증 1건, 혈소판감소증 1건, 급성신부전 1건이 해당하였다. 이에 소위원회에서는 동 연구에서의 MARS 관련 부작용은 수용 가능한 수준이라고 결론 내렸다. 문헌에서 연구기간에 따라 제시한 구체적인 부작용은 (표 27)과 같다.

표 27. 중증 부작용(Hassanein et al., 2003)

지표	Day 1-5		Day 6-10		Day 11-180	
	MARS	SMT	MARS	SMT	MARS	SMT
Neurological						
Hepatic encephalopathy					2	2
Coma					1	
Brain edema					1	
Brain bleeding					1	
GI bleeding	3*		3		4	1
Gastrointestinal and hepatic						
Nausea, vomiting					1	2

지표	Day 1-5		Day 6-10		Day 11-180	
	MARS	SMT	MARS	SMT	MARS	SMT
Progressive jaundice					1	1
Progressive ascites						2
Liver transplant rejection						1
Liver failure/decompression	1			1	3	6
Cardiovascular						
Hypotension/hemodynamic instability/shock	3 (2*)	2			3	
Supraventricular tachycardia	1					
Atrial fibrillation					1	
Cardiac arrest		1				1
Respiratory						
Pulmonary bleeding				1		
Pulmonary infection/pneumonia					1	1
Aspiration					1	
Respiratory failure	1			1		1
Hematologic						
Leukopenia/pancytopenia	1*					
Thrombocytopenia	2*					
Renal						
Progressive renal dysfunction					1	
Acute renal failure	1*	1	2			1
Hepatorenal syndrome			1			
Systemic						
Multi organ failure/sepsis other than septic shock	1	4	1		8	5
Catheter related						
Arterial mispuncture/bleeding hypotension	3					
External bleeding/Hematoma from Catheter insertion	2					
Retroperitoneal bleeding from accidental femoral arterial slicing	1					
전체 SAE	20	8	7	3	29	24
	(51%)	(26%)	(21%)	(12%)	(97%)	(100%)
MARS 관련 SAE	9		0		0	

MARS, Molecular Adsorbents Recirculating System; SAE, Serious Adverse Events; SMT, Standard Medical Treatment

* Possibly related to MARS

Heemann 등(2002)의 연구에서는 MARS군과 SMT군에서의 부작용을 검토하였다. 다만, SMT군에서는 전체 환자 11명 중에서 혈액여과투석(hemofiltration)을 시행했던 환자 4명에서 발생한 부작용에 대해 부분적으로 제시하였다. 부작용 검토 결과, 동 연구에서는 MARS 관련 부작용은 수용 가능한 수준이라고 결론 내렸다. 문헌에서 연구기간에 따라 제시한 구체적인 부작용은 (표 28)과 같다.

표 28. 부작용(Heemann et al., 2002)

지표	MARS (n=12)	SMT (n=4)
Deterioration in clinical condition	1	0
Anemia	6	3
Hemorrhage	1	1
Hypotension	0	2
Coagulopathy	3	0
Disorientation during treatment	1	0
Dyspnea	1	0
Arterial puncture related to catheter; resolved	1	0
Fever/sepsis possibly related to catheter	2	0
Paraesthesia	1	0
치료로 인한 전체 부작용 발생 건수	17건 (환자 12명에서 MARS 총 91회 시행)	6건 (환자 4명에서 혈액여과투석 총 11회 시행)

MARS, Molecular Adsorbents Recirculating System; SMT, Standard Medical Treatment

2.2. 유효성

가. 개요

체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 유효성은 사망률(단기/장기), 비이식 생존율, 간이식 까지 생존, 간성 뇌증으로 평가하였다.

나. 사망률

본 평가에서의 사망률은 총 사망률(all-cause mortality)을 의미하며, 모든 원인에 의한 사망을 포함하였다. 다만, Bañares 등(2013)의 연구에서는 총 사망률이 아닌 비이식 생존율만을 보고하였으나, 해당 연구의 선택배제 기준 상 모집 과정 중에 간이식을 시행한 환자(early transplantation)는 연구대상자에서 제외하였으며, 실제 간이식 시행률도 MARS군 2.2% (2/90명), SMT군 3.4% (8/89명)으로 적어, 전체 MARS 치료 관련 사망률 결과 합성에 해당 결과를 포함하였다.

사망률은 30일을 기준으로 하여 30일 이전에 발생한 사망을 단기 사망률로, 30일 이후 발생한 사망을 장기 사망률로 구분하여 평가하였다.

1) 단기 사망률

단기 사망률을 보고한 연구는 총 4편으로, ACLF 환자 대상 연구가 4편(Bañares et al., 2013; Heemann et al., 2002; Mitzner et al., 2000; Sen et al., 2004)이었으며, ALF 환자 대상 연구에서는 단기 사망률에 대해 보고하지 않았다.

단기 사망률에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며(RR 0.85; 95% CI 0.62, 1.16), 포함된 연구 간 이질성은 낮았다($I^2=15\%$).

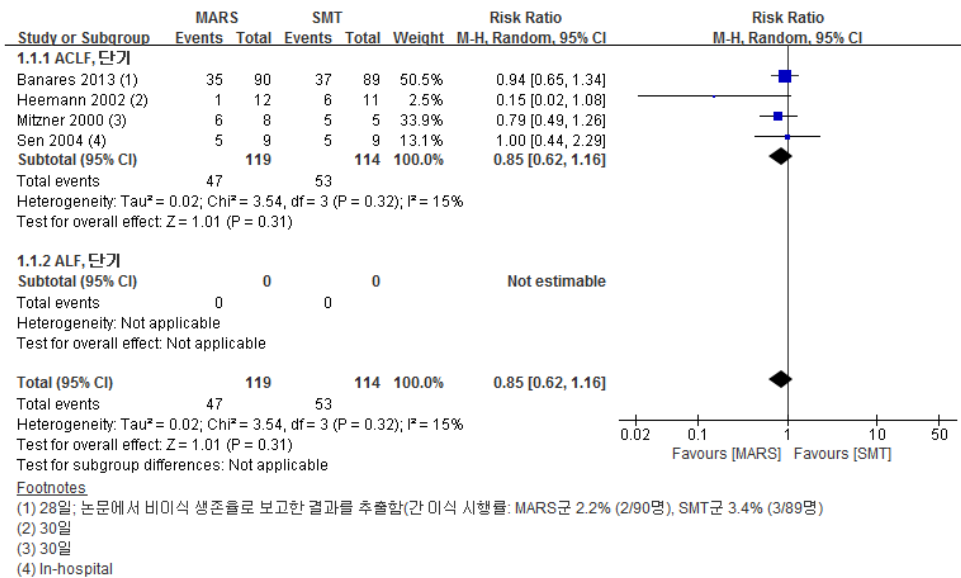


그림 5. Forest plot : MARS vs. SMT, 단기 사망률

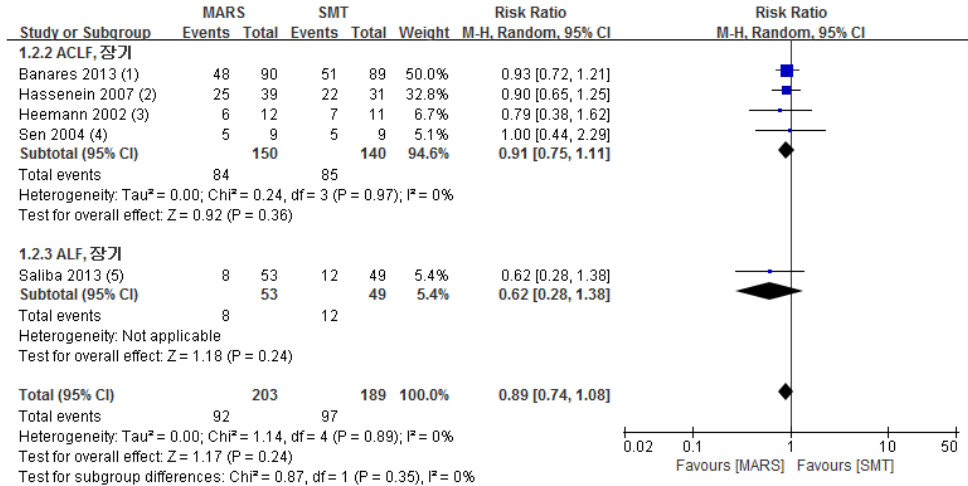
2) 장기 사망률

장기 사망률을 보고한 연구는 총 5편으로, ACLF 환자 대상 연구가 4편(Bañares et al., 2013; Hassanein et al., 2007; Heemann et al., 2002; Sen et al., 2004), ALF 환자 대상 연구가 1편(Saliba et al., 2013)이었다.

장기 사망률에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며(RR 0.89; 95% CI 0.74, 1.08), 포함된 연구 간 이질성은 낮았다($I^2=0\%$).

질환의 유형에 따른 하위군 분석결과, ACLF 환자군(RR 0.91; 95% CI 0.75, 1.11)과

ALF 환자군(RR 0.62; 95% CI 0.28, 1.38) 모두에서 장기 사망률은 MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.



Footnotes

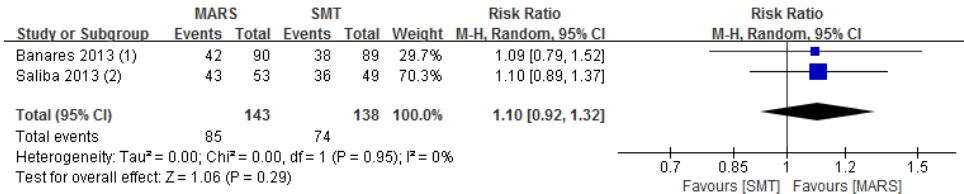
- (1) 90일; 논문에서 비이식 생존율로 보고한 결과를 추출함(간 이식 시행률: MARS군 2.2% (2/90명), SMT군 3.4% (3/89명))
- (2) 180일
- (3) 180일
- (4) 90일
- (5) 180일

그림 6. Forest plot : MARS vs. SMT, 장기 사망률

다. 비이식 생존율

비이식 생존율(transplantation-free survival)을 보고한 연구는 총 2편으로, ACLF 환자 대상 연구가 1편(Bañares et al., 2013), ALF 환자 대상 연구가 1편(Saliba et al., 2013)이었다.

비이식 생존율에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며(RR 1.10; 95% CI 0.92, 1.32), 포함된 연구 간 이질성은 낮았다(I²=0%).



Footnotes

- (1) 90일
- (2) 180일

그림 7. Forest plot : MARS vs. SMT, 비이식 생존율

라. 간이식까지 생존

간이식까지 생존(bridging to liver transplantation) 관련 결과를 보고한 연구는 확인되지 않았다.

마. 간성 뇌증

간성 뇌증(hepatic encephalopathy) 관련 결과는 측정도구 및 간성 뇌증 향상에 대한 정의 및 보고방식이 문헌별로 다양하였다(표 29). 이에 간성 뇌증 관련 결과는 ‘간성 뇌증이 향상되지 않은 환자’, 즉 간성 뇌증 등급의 변화가 없거나 또는 악화된 환자라고 조작적으로 정의하였다. 따라서, 문헌에서 간성 뇌증이 향상된 환자로 보고한 경우에는 결과값을 변환하여 적용하였다.

표 29. 간성 뇌증 측정도구 및 향상에 대한 정의

1저자 (연도)	대상	대상자 모집 시 간성 뇌증 등급	간성 뇌증 측정도구	간성 뇌증 향상에 대한 정의	측정 시점
Bañares (2013)	ACLF	Grade 2 이상인 환자만 모집함	West Haven Criteria	the proportion of patients with a marked reduction of the degree of HE (from grade II-IV to grade 0-I)	28일
Hassanein (2007)	ACLF	- Grade 3: I 20명, C 19명 - Grade 4: I 19명, C 12명	Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm	the number of HE assessments with at least 2 grades improvement in HE from baseline	5일

1저자 (연도)	대상	대상자 모집 시 간성 뇌증 등급	간성 뇌증 측정도구	간성 뇌증 향상에 대한 정의	측정 시점
Sen (2004)	ACLF	- Grade 1: I 1명, C 2명 - Grade 2: I 4명, C 4명 - Grade 3-4: I 4명, C 3명	West Haven Criteria	Patients without improvement of encephalopathy (defined as reduction by ≥ 1 grade) over the 7-day period	7일
Heemann (2002)	ACLF	- I : 중위값 1 (범위 0-3) - C : 중위값 1 (범위 0-2)	West Haven Criteria	Worsening of hepatic encephalopathy (Stage 4)	30일

ACLF, Acute-on-Chronic Liver Failure; HE, Hepatic Encephalopathy

간성 뇌증 관련 결과를 보고한 연구는 ACLF 환자 대상 연구 4편(Bañares et al., 2013; Hassanein et al., 2007; Heemann et al., 2002; Sen et al., 2004)이었으며, ALF 환자 대상 연구에서는 간성 뇌증 향상 관련 결과를 보고하지 않았다.

간성 뇌증에 대한 메타분석 결과, MARS군이 SMT군에 비해 간성 뇌증 등급이 개선된 환자가 유의하게 많았고(RR 0.60; 95% CI 0.41, 0.86), 포함된 연구 간 이질성은 낮았다($I^2=0\%$).

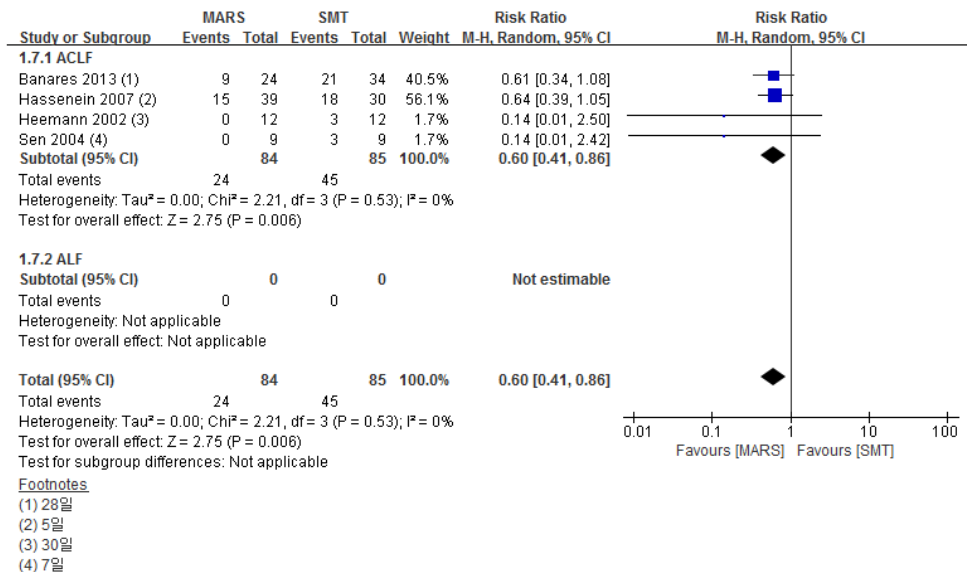


그림 8. Forest plot : MARS vs. SMT, 간성 뇌증

3. GRADE 근거수준 평가

표 30. 근거요약표(evidence profile)

문헌수	연구 유형	질 평가				출판 비돌림	결과 요약				중요도
		비돌림 위험	비일관성	비직접성	비정밀성		중재군	대조군	상대 효과 (95% CI)	근거수준	
Mortality - 단기											
4	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	47/119 (39.5%)	53/114 (46.5%)	RR 0.85 (0.62 to 1.16)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Mortality - 장기											
5	RCT	not serious	not serious	serious ^b	serious ^a	none	92/203 (45.3%)	97/189 (51.3%)	RR 0.89 (0.74 to 1.08)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
비이식 생존율											
2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	85/143 (59.4%)	74/138 (53.6%)	RR 1.10 (0.92 to 1.32)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
간성 뇌증											
4	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	24/84 (28.6%)	45/85 (52.9%)	RR 0.60 (0.41 to 0.86)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
시술 관련 부작용 및 합병증											
4	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^d	serious ^e	RCT 연구 4편 모두에서 시술 관련 부작용 및 합병증 관련 개별 지표에서 모두 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없다고 보고됨			⊕⊕○○ LOW	NOT IMPORTANT

CI, Confidence Interval; RCT, Randomized Controlled Trial; RR, Risk Ratio

- a. 효과의 신뢰구간이 치료효과 없음의 기준(RR=1)을 포함하고 있어 1등급 낮춤
- b. 결과 측정시점이 90일 또는 180일로, 해당 증세의 직접적 효과라고 보기 어려워서 1등급 낮춤
- c. 대상자수가 300명 미만으로 최적 표본수(optimal information size)를 충족하지 못하여 1등급 낮춤
- d. 시술 관련 부작용 및 합병증을 보고한 RCT 연구 4편에 포함된 대상자수는 405명이며, 모든 개별 지표에서 두 군 간 유의한 차이가 없는 것으로 보고되어 1등급 낮춤
- e. 연구별 보고하고 있는 안전성 결과 지표가 다양하며, 부정적 결과에 대해 보고하지 않았을 것에 대한 우려가 존재하여 1등급 낮춤

IV

요약 및 결론

1. 평가결과 요약

체외 간 지지요법 [MARS 이용]은 간부전 환자를 대상으로 MARS (Molecular Absorbents Recirculating System)를 이용하여 간 기능이 자연 회복되거나, 이식이 가능할 때까지 환자의 상태를 호전 혹은 유지시키고자 시행하는 기술이다.

동 기술은 관련 임상적 근거가 충분치 않고, 중증 환자에게 고가의 진료비용이 부담되는 점을 고려하여, 의료이용량 모니터링 및 유효성에 대한 재평가 필요성이 제기되어 2019년 7월 1일부터 선별급여 90% (자-729)로 전환되었으며, 건강보험심사평가원으로 부터 해당 기술의 재평가를 의뢰 받았다('19.08.14.). 이에 재평가 사업의 일환으로 체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 안전성 및 유효성은 체계적 문헌고찰 방법을 이용하여 평가하였다. 평가에 최종 선택된 문헌은 MARS 치료군과 표준치료군을 비교한 무작위배정 비교임상연구(RCT) 6편으로, 포함된 연구대상자 수는 405명이었다. 적응증별로 살펴보면, ACLF를 대상으로 한 연구가 5편, ALF를 대상으로 한 연구가 1편으로 질환의 유형에 따른 하위군 분석 결과를 함께 제시하였다.

체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 안전성은 시술 관련 부작용 및 합병증으로 평가하였다. 연구마다 제시하고 있는 안전성 지표의 분류 및 보고형식이 다양하여 양적 합성이 불가능하였으며, 개별 연구에서 제시한 것을 질적으로 기술하였다.

시술 관련 부작용 및 합병증을 보고한 연구는 총 4편으로, 부작용 및 중증 부작용 관련 지표에 있어 MARS군과 SMT군 간 통계적 유의성을 제시한 연구 2편에서 모든 안전성 지표에 대해 두 군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않은 것으로 보고하였다(Bañares et al., 2013; Saliba et al., 2013). 또한, 다른 2편의 연구(Hassanein et al., 2007; Heemann et al., 2002)에서도 통계적 유의성은 제시하지 않았으나, MARS 관련 부작용

용에 대해 검토한 결과 수용 가능한 수준이라고 평가하였다.

체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 유효성은 사망률(단기/장기), 비이식 생존율, 간이식까지 생존, 간성 뇌증으로 평가하였다.

단기 사망률을 보고한 연구는 총 4편으로, 모두 ACLF 환자 대상 연구이었다. 메타분석 결과, 단기 사망률에 있어 MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다(RR 0.85; 95% CI 0.62, 1.16; $I^2=15\%$).

장기 사망률을 보고한 연구는 총 5편으로, ACLF 환자 대상 연구가 4편, ALF 환자 대상 연구가 1편이었다. 장기 사망률에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다(RR 0.89; 95% CI 0.74, 1.08; $I^2=0\%$).

비이식 생존율(transplantation-free survival)을 보고한 연구는 총 2편으로, ACLF 환자 대상 연구가 1편, ALF 환자 대상 연구가 1편이었다. 비이식 생존율에 대한 메타분석 결과, MARS군과 SMT군 간에 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다(RR 1.10; 95% CI 0.92, 1.32; $I^2=0\%$).

간이식까지 생존(bridging to liver transplantation) 관련 결과를 보고한 연구는 확인되지 않았다.

간성 뇌증(hepatic encephalopathy) 관련 결과를 보고한 연구는 총 4편으로 모두 ACLF 환자 대상 연구로, ALF 환자 대상 연구에서는 간성 뇌증 향상 관련 결과를 보고하지 않았다. 간성 뇌증에 대한 메타분석 결과, MARS군이 SMT군에 비해 간성 뇌증 등급이 개선된 환자가 유의하게 많았고(RR 0.60; 95% CI 0.41, 0.86), 포함된 연구 간 이질성은 낮았다($I^2=0\%$).

2. 결론

체외 간 지지요법 [MARS 이용] 소위원회는 현재 문헌에 근거하여 간부전 환자를 대상으로 시행되는 체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 유효성 및 안전성 결과를 다음과 같이 제시하였다.

체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 유효성은 표준치료법과 비교 시 사망률(단기/장기), 비이식 생존율에서 효과 차이가 없었으나, 간성 뇌증 개선에 유의한 효과가 확인되었다. 또한, 체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 안전성은 수용 가능한 수준이라고 판단하였다.

현재 간부전 환자의 유일한 치료방법은 간이식이나, 기증자 부족 문제 및 간부전 환자

의 병세가 매우 급격하게 진행하여 간이식을 받을 수 있는 적합한 시간이 제한적이기 때문에 간이식의 괄목할 만한 기술발전에도 불구하고 아직 많은 환자는 간부전으로 사망한다. 이에 소위원회에서는 간이식 외에 간의 기능을 대체하기 위해 사용되는 체외 간 지지요법 [MARS 이용]은 사용 목적 상 대체기술이 없는 의료기술로 임상에서 의료진의 판단 하에 간부전 환자의 치료방법 중 하나로 사용이 가능해야 한다는 의견을 제시하였다. 또한, 급성 간부전은 질환의 중증도가 높고, 다른 간질환에 비해서 발생 빈도가 낮아 전향적 무작위배정 비교임상연구를 수행하기 어려운 질환으로, 단기간 내에 추가적인 근거를 확보하기 어려운 상황이라는 의견이었다.

따라서 소위원회에서는 체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 유효성 및 안전성에 대한 현재의 문헌적 근거는 부족한 상황이라는 하나, 간부전 환자에게 치료를 위한 옵션을 제공하는 측면에서 임상적 의미가 있어, 간부전 환자를 대상으로 간 기능이 자연 회복되거나, 이식이 가능할 때까지 환자의 상태를 호전 혹은 유지시키고자 시행하는 시술로 안전성은 수용 가능한 수준이며, 표준치료법과 비교 시 사망률 감소 등에 있어 효과의 차이는 없으나, 간성 뇌증 개선에 있어 제한적으로 효과가 있는 기술로 평가하였다.

의료기술재평가위원회는 ‘체외 간 지지요법 [MARS 이용]’에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2020.07.10.).

체외 간 지지요법 [MARS 이용]은 안전성은 수용 가능한 수준이며, 표준치료법과 비교 시 사망률 감소 등에 있어 효과의 차이는 없으나, 간성 뇌증 개선에 있어 제한적으로 효과가 있는 기술로, 안전성 및 유효성에 대한 현재의 문헌적 근거는 부족한 상황이라는 하나, 간부전 환자에게 치료를 위한 옵션을 제공하는 측면에서 임상적 의의가 있다.

이에 의료기술재평가위원회는 간부전 환자에서 간성 뇌증 상태 개선에 제한적으로 효과가 확인되어 체외 간 지지요법 [MARS]을 권고함(권고등급 I-b)으로 심의하였다.



참고문헌

- 김동준. 만성 간질환에서의 급성 장기부전. 대한내과학회지. 2017;92(2):118-23.
- 김석현. Management of Acute on Chronic Liver Failure. 한국간담췌외과학회 학술대회지. 2014(4):339-50.
- 권준혁, 이석구, 박정극, 이두훈, 이지현. 인공간 시스템의 현황. 대한이식학회지. 2011;25(1):15-21.
- 배시현. 급성 간부전의 고찰. 대한간학회지. 2011;17(3s):283-90.
- 왕희정, 김명옥. 무세포 인공 간 보조장치(MARS)의 초기 임상경험. 대한간학회지. 2000;6(4):421-4.
- 양병근, 유제성, 주영선, 정성필, 이한식. 증례 : Acetaminophen 중독에 의한 급성 간 부전 환자에서 Molecular Adsorbents Recirculating System을 이용한 치험 1례. 대한임상독성학회지. 2014;12(1):31-4.
- 임영석. 급성 간부전: 원인, 예후, 치료. 대한간학회지. 2010;16(1):5-18.
- Aron J, Agarwal B, Davenport A. Extracorporeal support for patients with acute and acute on chronic liver failure. Expert Review of Medical Devices. 2016;13(4):367-80.
- Alshamsi F, Alshammari K, Belley-Cote E, Dionne J, Albrahim T, Albudoor B, et al. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Intensive Care Medicine. 2020;46(1):1-16.
- Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. Hepatology. 2013;57(3):1153-62.
- Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. The Lancet. 2010;376(9736):190-201.
- Busuttill RW, Klintmalm GB. Transplantation of the Liver E-Book: Elsevier Health Sciences; 2014.
- Carpentier B, Gautier A, Legallais C. Artificial and bioartificial liver devices: present and future. Gut. 2009;58(12):1690-702.
- Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Cho SH, Yang JM, Han JY, et al. Preconditioning by extracorporeal liver support (MARS) of patients with cirrhosis and severe liver

- failure evaluated for living donor liver transplantation - a pilot study. *Liver International* 2005;25(4):740-5.
- García Martínez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? *Annals of Intensive Care*. 2018;8(1):109.
- Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *Journal of Hepatology*. 2012;57(2):288-96.
- Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, Jr., McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46(6):1853-62.
- He GL, Feng L, Duan CY, Hu X, Zhou CJ, Cheng Y, et al. Meta-analysis of survival with the molecular adsorbent recirculating system for liver failure. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(10):17046-54.
- Heemann U, Treichel U, Looock J, Philipp T, Gerken G, Malago M, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):949-58.
- Jalan R, Sen S, Williams R. Prospects for extracorporeal liver support. *Gut*. 2004;53(6):890-8.
- Khuroo MS, Farahat KL. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004;10(9):1099-106.
- Kim TY, Eom JH, Kim DJ. Definition and Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure: Western and Eastern Perspectives. *대한간학회 춘계 Single Topic Symposium*. 2015;2015(1):3-13.
- Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA*. 2003;289(2):217-22.
- Kobashi-Margain RA, Gavilanes-Espinar JG, Gutierrez-Grobe Y, Gutierrez-Jimenez AA, Chavez-Tapia N, Ponciano-Rodriguez G, et al. Albumin dialysis with molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the treatment of hepatic encephalopathy in liver failure. *Annals of Hepatology*. 2011;10 Suppl 2:S70-6.
- Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(1):CD003628.
- Mendizabal M, Silva MO. Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(4):1523-31.
- Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver transplantation*. 2000;6(3):277-86.
- NICE. Interventional procedures guidance [IPG316]. Extracorporeal albumin dialysis for acute liver failure. 2009. Available from URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/IPG316>

- Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159(8):522-31.
- Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarpurkar D, Bihari C, Chan AC, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatology International*. 2014;8(4):453-71.
- Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, Cheshire LM, Hodges SJ, Williams R, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver transplantation*. 2004;10(9):1109-19.
- Stange J, Mitzner S, Ramlow W, Gliesche T, Hickstein H, Schmidt R. A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *ASAIO Journal*. 1993;39(3):M621-5.
- Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *The British Journal of Surgery*. 2011;98(5):623-31.
- Tsipotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2015;22(5):382-90.
- Vaid A, Chweich H, Balk EM, et al. Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: a meta-analysis. *ASAIO Journal*. 2012;58(1):51-9.
- Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver* 2013;33(1):40-52.
- Zheng Z, Li X, Li Z, Ma X. Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic hepatic failure: A meta-analysis and meta-regression. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;6(4):929-36.

VI

부록

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 체외 간 지지요법 [MARS 이용]의 안전성 및 유효성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1. 2019년 제1차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2019년 10월 11일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2. 2020년 제7차 의료기술재평가위원회

가. 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2020년 6월 26일 ~ 2020년 7월 1일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

나. 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 7월 10일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

체외 간 지지요법 [MARS 이용] 소위원회는 대한간학회, 대한내과학회, 대한외과학회에서 추천받은 감염내과 전문의 1인, 소화기내과 전문의 3인, 신장내과 전문의 1인, 외과 전문의 1인 및 예방의학 전문의 1인(근거기반의학), 총 7인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2019년 12월 10일
- 회의내용: 평가계획서 논의

2.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2020년 2월 4일
- 회의내용: 최종 선택 문헌 확정, 자료추출 서식 확정 및 분석 세부 계획

2.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2020년 4월 7일
- 회의내용: 자료추출 내용 및 분석결과 검토, 결론의 방향성 관련 논의

2.4. 제4차 소위원회

- 회의일시: 2020년 6월 9일 ~ 6월 15일 (서면회의)
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 및 근거수준 논의

3. 문헌검색전략

3.1. 국외 데이터베이스

가. Ovid-MEDLINE (Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to December 13, 2019) <검색일: 2019.12.17.>

연번	검색어	문헌수
1	exp Liver Failure/ or liver failure.tw.	35,143
2	(acute liver failure).tw	5,989
3	(chronic liver failure).tw	1,900
4	Hepatic Insufficiency/	658
5	(hepatic insufficienc*).tw.	1,535
6	(decompensat* adj3 liver adj3 (disease* or failure or cirrhosis)).tw.	1,586
7	exp "Chemical and Drug Induced Liver Injury"/	28,636
8	drug induced liver injur*.tw.	2,548
9	hepatic encephalopathy.tw.	7,560
10	exp Liver Diseases/	539,731
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	548,233
12	exp Liver, Artificial/ or artificial liver.tw.	1,677
13	albumin dialysis.tw.	319
14	liver support.tw.	1,199
15	liver assist.tw.	206
16	molecular adsorbent* recirculating system*.tw.	321
17	molecular adsorbent* recycling system*.tw.	44
18	molecular absorbent* regenerating system*.tw.	1
19	MARS.tw.	5,553
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	7,747
21	11 and 20	1,759
22	exp Animals/	22,810,852
23	exp Humans/	18,159,798
24	22 not 23	4,651,054
25	21 not 24	1,506
26	Randomized Controlled Trials as Topic/	128,958
27	randomized controlled trial/	496,021
28	Random Allocation/	101,451
29	Double Blind Method/	155,009
30	Single Blind Method/	27,735
31	clinical trial/	519,945

연번	검색어	문헌수
32	clinical trial, phase i.pt	19,710
33	clinical trial, phase ii.pt	31,689
34	clinical trial, phase iii.pt	16,002
35	clinical trial, phase iv.pt	1,805
36	controlled clinical trial.pt	93,459
37	randomized controlled trial.pt	496,021
38	multicenter study.pt	262,452
39	clinical trial.pt	519,945
40	exp Clinical Trials as topic/	334,129
41	or/26-40	1,331,384
42	(clinical adj trial\$.tw	349,299
43	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw	168,189
44	PLACEBOS/	34,628
45	placebo\$.tw	210,111
46	randomly allocated.tw	27,442
47	(allocated adj2 random\$.tw	30,668
48	or/42-47	612,133
49	41 or 48	1,585,420
50	case report.tw	299,106
51	letter/	1,054,193
52	historical article/	355,564
53	or/50-52	1,693,552
54	49 not 53	1,549,566
55	25 and 54	261
	최종	261

나. Ovid-EMBASE (Ovid-Embase 1974 to 2019 December 13) <검색일: 2019.12.17.>

연번	검색어	문헌수
1	exp liver failure/ or liver failure.tw.	78,565
2	hepatic failure.tw.	12,326
3	hepatic insufficienc*.tw.	1,782
4	liver insufficienc*.tw.	1,023
5	acute liver failure.tw.	10,051
6	chronic liver failure.tw.	3,892
7	fulminant hepatic failure.tw.	4,233
8	hepatic encephalopathy.tw.	12,833
9	(decompensat* adj3 liver adj3 (disease* or failure or cirrhosis)).tw.	3,150
10	exp toxic hepatitis/ or drug induced liver injur*.tw.	12,382
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	96,419
12	exp artificial liver/ or artificial liver.tw.	3,019
13	exp albumin dialysis/ or albumin dialysis.tw.	1,051
14	exp liver support/ or liver support.tw.	7,405
15	liver assist.tw.	265
16	molecular adsorbent* recirculating system*.tw.	473
17	molecular adsorbent* recycling system*.tw.	53
18	molecular absorbent* regenerating system*.tw.	1
19	MARS.tw.	6,288
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	14,862
21	11 and 20	2,757
22	exp animal/	24,858,139
23	exp human/	20,309,827
24	22 not 23	4,548,312
25	21 not 24	2,551
26	Clinical Trial/	959,619
27	Randomized Controlled Trial/	581,196
28	controlled clinical trial/	462,470
29	multicenter study/	236,930
30	Phase 3 clinical trial/	43,972
31	Phase 4 clinical trial/	3,709
32	exp RANDOMIZATION/	85,317
33	Single Blind Procedure/	37,334
34	Double Blind Procedure/	167,621
35	Crossover Procedure/	61,447
36	PLACEBO/	343,438
37	randomi?ed controlled trial\$.tw.	216,932
38	rct.tw.	35,027

연번	검색어	문헌수
39	(random\$ adj2 allocat\$.tw.	41,488
40	single blind\$.tw.	24,030
41	double blind\$.tw.	204,408
42	((treble or triple) adj blind\$.tw.	1,085
43	placebo\$.tw.	300,130
44	Prospective Study/	568,105
45	or/26-44	2,236,141
46	Case Study/	65,766
47	case report.tw.	398,472
48	abstract report/ or letter/	1,119,622
49	Conference proceeding.pt.	0
50	Conference abstract.pt.	3,651,096
51	Editorial.pt.	634,182
52	Letter.pt.	1,088,035
53	Note.pt.	771,986
54	or/46-53	6,579,691
55	45 not 54	1,667,955
56	25 and 55	303
	최종	303

다. CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) <검색일: 2019.12.17.>

연번	검색어	문헌수
#1	MeSH descriptor: [Liver Failure] explode all trees	784
#2	liver near/1 failure	2,400
#3	hepatic near/1 insufficienc*	200
#4	decompensat* near/3 liver near/3 (disease* or failure or cirrhosis)	637
#5	MeSH descriptor: [Chemical and Drug Induced Liver Injury] explode all trees	314
#6	MeSH descriptor: [Hepatic Encephalopathy] explode all trees	469
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	3,831
#8	MeSH descriptor: [Liver, Artificial] explode all trees	19
#9	albumin near/1 dialysis	74
#10	liver near/1 support	111
#11	liver near/1 assist	28
#12	molecular near adsorbent* near recirculating near system*	57
#13	molecular near adsorbent* near recycling near system*	5
#14	(MARS):ti,ab,kw	817
#15	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	941
#16	#7 and #15	142
	최종 (Cochrane Review 18, Trials 124)	124

3.2. 국내 데이터 베이스

가. KoreaMed <검색일: 2019.12.17.>

연번	검색어	문헌수
1	TIAB:"artificial liver"	11
2	TIAB:"albumin dialysis"	5
3	TIAB:"liver support"	11
4	TIAB:"liver assist"	1
5	TIAB:"molecular adsorbent recirculating system"	5
6	TIAB:"molecular adsorbent recycling system"	0
7	TIAB:"molecular absorbent regenerating system"	0
	소계	33
	최종(중복제거 후)	22

나. KMBASE : 국내발표논문 <검색일: 2019.12.17.>

연번	검색어	문헌수
1	[ALL=artificial liver]	20
2	[ALL=liver artificial]	3
3	[ALL=albumin dialysis]	5
4	[ALL=liver support]	16
5	[ALL=liver assist]	2
6	[ALL=molecular adsorbent recirculating system]	5
7	[ALL=molecular adsorbent recycling system]	0
8	[ALL=molecular absorbent regenerating system]	0
9	[ALL=체외 간]	4
10	[ALL=인공간]	13
	소계	68
	최종(중복제거 후)	40

다. KISS <검색일: 2019.12.17.>

연번	검색어	문헌수
1	전체 = liver failure AND 전체 = artificial liver 주제별 분류 = 의약학분야	28
2	전체 = liver failure AND 전체 = albumin dialysis 주제별 분류 = 의약학분야	15
3	전체 = liver failure AND 전체 = liver support 주제별 분류 = 의약학분야	112
4	전체 = liver failure AND 전체 = liver assist 주제별 분류 = 의약학분야	16
5	전체 = molecular adsorbent recirculating system	11
6	전체 = 체외 전체 = 간 전체 = 부전 주제별 분류 = 의약학분야	21
7	전체 = 인공간 주제별 분류 = 의약학분야	51
	소계	254
	최종(중복제거 후)	212

라. RISS : 국내학술지논문 <검색일: 2019.12.17.>

연번	검색어	문헌수
1	전체 : liver failure <AND> 전체 : artificial liver	17
2	전체 : liver failure <AND> 전체 : albumin dialysis	12
3	전체 : liver failure <AND> 전체 : liver support	125
4	전체 : liver failure <AND> 전체 : liver assist	10
5	전체 : molecular adsorbent recirculating system	10
6	전체 : 간부전 <AND> 전체 : 체외 간	7
7	전체 : 간부전 <AND> 전체 : 인공간	11
	소계	192
	최종(중복제거 후)	163

마. NDSL : 국내논문 <검색일: 2019.12.17.>

연번	검색어	문헌수
1	전체=liver failure AND 전체=artificial liver	7
2	전체=liver failure AND 전체=albumin dialysis	4
3	전체=liver failure AND 전체=liver support	32
4	전체=liver assist	24
5	전체=molecular adsorbent recirculating system	3
6	전체=간부전 AND 전체=체외 간	4
7	전체=간부전 AND 전체=인공간	2
	소계	76
	최종(중복제거 후)	62

4. 국외 의료기술평가

4.1. NICE : Extracorporeal albumin dialysis for acute liver failure (IPG316)

1. Guidance

- 1.1. 급성 간부전 환자에서 시행하는 체외 알부민 투석(extracorporeal albumin dialysis) 관련 근거에 따르면, 주요한 안전성의 문제는 확인되지 않았다. 그러나, 유효성에 대한 현재의 문헌적 근거는 질적 및 양적 측면에서 부족한 상황이다. 그러므로, **해당 시술은 임상적 거버넌스(clinical governance), 동의(consent), 감시(audit) 및 연구에 대한 특수 관리(special arrangements) 하에서만 사용되어야 한다.**
- 1.2. 급성 간부전 환자에게 체외 알부민 투석을 시행하고자 하는 임상 의는 다음의 조치를 취해야 한다.
 - 소속 트러스트(trusts)의 임상 거버넌스 리더에게 정보를 제공해야 한다.
 - 환자와 그들의 보호자가 해당 시술의 유효성에 대한 불확실성에 대해 이해하도록 하고, (응급 시술의 요건에 따라) 명확하게 기술된 서면 정보를 제공해야 한다.
 - 체외 알부민 투석을 받은 급성 간부전 환자 전체에 대한 임상 결과를 감시하고, 검토해야 한다.
- 1.3. NICE는 급성 간부전을 위한 체외 알부민 투석에 대한 추가 연구를 권고한다. 이를 통해 치료의 명확한 적응증에 대해 설명할 수 있어야 한다. 체외 알부민 투석은 단기/장기 생존율 및 이식으로 가교치료에 성공한 환자의 수에 대해 보고되어야 하고, 표준치료와 비교되어야 한다. 치료의 빈도를 결정하기 위해 바이오마커가 제공하는 추가 정보는 도움이 될 것이다.

2. The procedure

- 2.1. 적응증 및 현재의 치료법
 - 2.1.1. 급성 간부전은 간 기능이 급격하게 악화되며, 사망률이 높다. 급성 간부전의 원인에는 알코올 중독, 약물 중독, 기분전화약제(recreational drug), 바이러스 감염이 포함된다. 흔하지 않은 원인으로는 대사질환 및 임신으로 인한 급성 지방간이 있다.
 - 2.1.2. 간 기능이 저하된 환자에서 선택 가능한 치료방법은 거의 없다. 일부 환자들은 혈액투석/혈액여과법을 포함한 보조적인 치료법으로 간 기능이 회복한다. 그 외 환자들은 간이식이 요구된다. 그러나 기증 간이 부족하다.
- 2.2. Outline of the procedure
 - 2.2.1. 해당 시술은 간 기능이 회복하거나 또는 이식이 가능할 때까지 환자의 간 기능을 보조하는 것을 목표로 한다. 해당 시술은 혈액투석에 의해 제거할 수 있는 수용성 독소 외에 혈액 속 알부민에 부착된 독소까지 제거한다.

2.2.2. 혈액은 알부민이 포함된 투석액을 사용하여 막을 통해 투석된다. 혈액 내 알부민에 부착된 독소분자는 막을 통과하여 투석액의 알부민 분자에 결합한다. 그 다음에 알부민에 부착된 독소를 제거하기 위해 투석액은 활성탄(activated charcoal)과 이온-교환 수지 컬럼(anion-exchange resin column)을 통과하고, 수용성 독소를 제거하기 위한 필터를 통과하게 된다. 그리고 투석액은 재생되어, 환자의 혈액을 재순환하게 된다.

2.2.3. 이 방법에 이용할 수 있는 다양한 시스템이 있다.

2.3. Efficacy

2.3.1. RCT 4편과 non-RCT 2편에 대해 분석한 메타분석 연구(Khuroo et al., 2004)는 전체 128명의 환자를 포함하였으며, 30일 전체 사망률에 있어 체외 알부민 투석을 적용한 그룹과 표준적 치료를 적용한 그룹 간의 유의한 차이가 보고되지 않았다(relative risk [RR] 0.56; 95% confidence interval [CI] 0.28 to 1.14; $p = 0.11$). 하위군 분석 결과에서도 사망률에 있어 차이가 유의하지 않았다: (1) 만성 간질환에서의 급성 간부전(RR 0.49; 95% CI 0.12 to 2.17; $p = 0.35$); 급성 간부전(RR 0.49; 95% CI 0.15 to 1.58; $p = 0.23$).

2.3.2. 간경변 환자 24명을 대상으로 알부민 투석 또는 표준 혈액투석 치료를 적용한 RCT 연구(Dethloff et al., 2008) 결과, 6개월 생존율은 세 그룹 간 유의한 차이가 없다고 보고하였다(6/8 and 5/8 patients who had albumin dialysis by 2 different systems, and 3/6 patients who had standard haemodialysis, survived) ($p = 0.40$). ※ 사용된 기기: Prometheus, MARS

2.3.3. 급성 알코올성 간질환 환자 79명을 대상으로 수행된 비무작위 임상연구(Hessel, 2006)에서는 3년 생존율이 표준치료 그룹에 비해 체외 알부민 투석 그룹에서 유의하게 높은 것으로 보고하였다(체외 알부민 투석 그룹 52% (17/33), 표준치료 그룹 17% (8/46), $p = 0.0035$). 반면, 159명 환자를 대상으로 수행된 비무작위 임상연구(Kantola et al., 2008)에서는 전체 6개월 생존율에 있어 두 군 간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다(체외 알부민 투석 그룹 75% (85/113), 표준치료 그룹 61% (28/46), $p = 0.07$).

2.3.4. 전문가 자문(specialist advisers)에서 주요 효능 결과로 생존율, 이식으로 가교 성공, 두개내압/간성뇌증 감소, 혈액학적 안정성 향상을 제시하였다.

2.4. Safety

2.4.1. 30명의 환자를 대상으로 한 증례연구(Doria et al., 2005)에서 체외 알부민 투석 후 2-17일 사이에 혈액배양 검사 결과 양성이 30% (9/30)에서 발견되었으며, 9명의 환자가 사망하였다.

2.4.2. Doria (2003)의 사례보고에서 알부민 투석에 의해 치료받은 2명 환자 모두에서 심한 폐부종이 확인되었다. 두 명 모두에서 적극적인 치료 후 부종은 해결되었다. 한 명은 9일째, 다른 한 명은 추적관찰 201일째 사망하였다.

2.4.3. Pugliese et al., (2008)의 단일군 연구에서는 191명 환자에서 2,027회 체외 알부민 투석이 적용되었으며, 이 중 14% (292/2027)에서 일시적 저혈압이

보고되었다. MELD 점수가 30-40인 환자 중에서 의학적 치료를 요하는 일시적 저혈당은 17% (335/2027)에서 발생하였다.

2.4.4. 전문가 자문(specialist advisers)에서 부작용 결과로 정맥류 출혈 및 감염의 증가를 제시하였다. 또한, 이론적 부작용으로 혈액응고장애, 쇼크, 전해질 이상, 투석 회로의 혈전을 고려하였다.

5. 체계적 문헌고찰 최종 선택문헌 목록

연번	서지정보
1	Bañares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. <i>Hepatology</i> . 2013;57(3):1153-62.
2	Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, Jr., et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. <i>Hepatology</i> . 2007;46(6):1853-62.
3	Heemann U, Treichel U, Looock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. <i>Hepatology</i> . 2002;36(4 Pt 1):949-58.
4	Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. <i>Liver Transplantation</i> . 2000;6(3):277-86.
5	Saliba F, Camus C, Durand F, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2013;159(8):522-31.
6	Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. <i>Liver Transplantation</i> . 2004;10(9):1109-19.

6. 배제문헌 목록

6.1. 배제사유

1. 체외 간 지지요법을 수행하지 않은 연구
2. 체외 간 지지요법을 수행하였으나, MARS가 아닌 다른 종류의 기기를 사용한 연구
3. 체외 간 지지요법 기기 간 비교 연구
4. 사전에 정의한 대상환자가 아닌 연구(간 부전 환자를 대상으로 하지 않음)
5. 사전에 정의한 의료결과를 하나 이상 보고하지 않은 연구
6. 연구유형이 무작위배정 비교임상연구(RCT)가 아닌 경우
7. 동물실험 및 전임상시험 연구
8. 원저가 아닌 연구(예, review, editorial, letter, comment, opinion pieces, note, news articles, etc.)
9. 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌
10. 회색문헌(학위논문 또는 초록만 발표된 연구)
11. 체외 간 지지요법 [MARS 이용] 연구이나, case series 또는 case report

6.2. 국외 배제문헌

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
1	Alshamsi	Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials	Intensive Care Medicine. 2019.	8
2	Banares	Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity	Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2019;12:1756284819879565.	8
3	Best	Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;9:CD013103.	8
4	Chamuleau	End-stage liver failure: filling the treatment gap at the intensive care unit	Journal of Artificial Organs. 2019;18:18.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
5	He	Bioartificial liver support systems for acute liver failure: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature	World Journal of Gastroenterology. 2019;25(27):3634-3648.	8
6	Larsen	Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure	Current opinion in critical care. 2019;25(2):187-191.	8
7	Stahl	Therapeutic plasma exchange in acute liver failure	Journal of Clinical Apheresis. 2019;34(5):589-597.	1
8	Stravitz	Acute liver failure	The Lancet. 2019;394(10201):869-881.	8
9	Che	Plasma exchange combining with plasma bilirubin adsorption effectively removes toxic substances and improves liver functions of hepatic failure patients	European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2018;22(4):1118-1125.	1
10	Cui	Efficacy of initial haemopurification strategy for acute paraquat poisoning in adults: Study protocol for a randomised controlled trial (HeSAPP)	BMJ Open. 2018;8 (6) (no pagination)(021964).	1
11	Duan	Comparison of extracorporeal cellular therapy (ELAD) vs standard of care in a randomized controlled clinical trial in treating Chinese subjects with acute-on-chronic liver failure	Hepatic Medicine: Evidence and Research. 2018;10:139-152.	2
12	Gilg	The molecular adsorbent recirculating system in posthepatectomy liver failure: Results from a prospective phase I study	Hepatology Communications. 2018;2(4):445-454.	13
13	Ma	Good Tolerance of Citrate Accumulation due to Plasma Exchange among Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure: A Prospective	Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2018;2018 (no pagination)(4909742).	1
14	Nct	Early Liver Support With MARS in Post-hepatectomy Liver Failure	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03761238 . 2018.	8
15	Nct	Plasma Exchange and Continuous Hemodiafiltration in Treatment of Wilson's Disease-related Liver Failure	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03589820 . 2018.	1
16	Stange	Open albumin dialysis (OPAL) using new micro-structured charcoal adsorbents is significantly more effective in removing toxins and improving related complications of Aoclf than MARS-a multicenter trial	Hepatology(baltimore,md.). 2018;68:180A-.	2

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
17	Yuan	Therapeutic plasma exchange: A prospective randomized trial to evaluate 2 strategies in patients with liver failure	Transfusion & Apheresis Science. 2018;57(2):253-258.	1
18	Zhao	Peritoneal dialysis effectively removes toxic substances and improves liver functions of liver failure patients	European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2018;22(8):2432-2438.	1
19	Feng	The efficacy of colon dialysis therapy with integrated traditional Chinese and Western medicine and artificial liver support system in treating patients with acute-on-chronic liver failure	Hepatology international. Conference: 26th annual conference of the asian pacific association for the study of the liver, APASL 2017. China. Conference start: 20170215. Conference end: 20170219. 2017;11(1 Supplement 1):S524.	10
20	Gerth	[Extracorporeal liver support of liver failure]	Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2017;55(4):383-393.	8
21	Gerth	Molecular Adsorbent Recirculating System Can Reduce Short-Term Mortality Among Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure-A Retrospective Analysis	Critical Care Medicine. 2017;45(10):1616-1624.	6
22	Gerth	Molecular adsorbent recirculating system (MARS) can reduce short-term mortality among patients with acute-on-chronic liver failure	Hepatology(baltimore,md.). 2017;66:19A.	10
23	Gerth	OPAL vs. MARS: a case control study of two extracorporeal albumin dialysis techniques	Zeitschrift fur gastroenterologie. Conference: viszeralmedizin 2017 deutsche gesellschaft fur gastroenterologie, verdauungs- und stoffwechselkrankheiten mit sektion endoskopie. Germany. 2017;55(8) (no pagination).	3

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
24	Hanish	Molecular adsorbent recirculating system (mars) effectively replaces hepatic function in severe acute liver failure	American journal of transplantation. Conference: 17th american transplant congress, ATC 2017. United states. 2017;17:584.	13
25	Jarczak	[Extracorporeal therapies in hepatic diseases]	Medizinische Klinik, Intensivmedizin Und Notfallmedizin. 2017;112(5):444-453.	8
26	Sachan	Role of therapeutic plasma exchange (TPE) in patients with drug induced liver injury	Voxsanguinis.2017;112-252.	1
27	Sakiyama	Clinical translation of bioartificial liver support systems with human pluripotent stem cell-derived hepatic cells	World Journal of Gastroenterology. 2017;23(11):1974-1979.	8
28	Stange	Extracorporeal albumin dialysis using microparticle charcoal for albumin recycling is superior to using mars macroparticle adsorbents in removing albumin bound toxins (ABT)	Hepatology(baltimore,md.). 2017;66:672A.	2
29	Wan	Therapeutic plasma exchange versus double plasma molecular absorption system in hepatitis B virus-infected acute-on-chronic liver failure treated by enterocavir: A prospective study	Journal of Clinical Apheresis. 2017;32(6):453-461.	1
30	Bajpai	Effects of therapeutic plasma exchange on coagulopathy and liver function tests in critically ill liver disease patients	Vox sanguinis. 2016;111:298.	1
31	Cai	Advance of Artificial Liver Support System in Hepatic Failure	Journal of International Translational Medicine. 2016;4(4):242-247.	8
32	Chen	Plasma exchange-centered artificial liver support system in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a nationwide prospective multicenter study in China	Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. 2016;15(3):275-81.	1
33	Hagerman	Molecular Adsorbent Recirculating System (MARSTM) in pediatric intensive care unit. [French]	Reanimation. 2016;25(2):239-245.	9
34	Lee	Extracorporeal liver support devices for listed patients	Liver Transplantation. 2016;22(6):839-48.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
35	Li	Extracorporeal Liver Support and Liver Transplant for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure	Seminars in Liver Disease. 2016;36(2):153-60.	8
36	Shen	Survival Benefits With Artificial Liver Support System for Acute-on-Chronic Liver Failure: A Time Series-Based Meta-Analysis	Medicine. 2016;95(3):e2506.	8
37	Sponholz	Molecular adsorbent recirculating system and single-pass albumin dialysis in liver failure—a prospective	Critical Care (London, England). 2016;20:2.	3
38	Ashley	A randomized, open-label, multicenter, controlled study to assess safety and efficacy of ELAD human cell-based bio-artificial liver support system (ELAD) in subjects with alcohol-induced liver decompensation (AILD)	Journal of hepatology. 2015;62:S844-S845.	2
39	Asrani	Acute-on-Chronic Liver Failure	Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(12):2128-2139.	8
40	Davenport	High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomized controlled trial	Kidney International. 2015;88(6):1215-1216.	1
41	Euctr	This study examines the safety and efficacy of using ELAD treatment as continuous liver support in subjects with liver failure secondary to acute hepatocellular insult with a temporal and causal relationship to alcohol	http://www.who.int/trialsarch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004529-14-DE . 2015.	8
42	He	Meta-analysis of survival with the molecular adsorbent recirculating system for liver failure	International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015;8(10):17046-17054.	8
43	Lahmer	Sustained low-efficiency dialysis with regional citrate anticoagulation in medical intensive care unit patients with liver failure: A prospective study	Journal of Critical Care. 2015;30(5):1096-1100.	1
44	Lebherz-Eichinger	Liver transplantation reverses hypergammaglobulinemia in patients with chronic hepatic failure	Biochemia Medica. 2015;25(2):252-61.	1
45	Liu	Advanced therapeutic strategies for HBV-related acute-on-chronic liver failure	Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. 2015;14(4):354-60.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
46	Olin	Continuous molecular adsorbent recirculating system treatment in 69 patients listed for liver transplantation	Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2015;50(9):1127-34.	13
47	Qin	Combination of artificial liver support system and nucleoside analogue treatment improves long-term outcomes of patients with HBV associated acute-on-chronic liver failure: a single-center experience	Journal of Viral Hepatitis. 2015;22:46.	10
48	Romero-Gomez	Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure	Journal of Hepatology. 2015;62(2):437-47.	8
49	Slowinski	Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: The Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study	Critical Care. 2015;19 (1) (no pagination)(349).	1
50	Tsipotis	Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review	Advances in Chronic Kidney Disease. 2015;22(5):382-90.	8
51	Zhou	Prognosis of acute-on-chronic liver failure patients treated with artificial liver support system	World Journal of Gastroenterology. 2015;21(32):9614-9622.	1
52	Cisneros-Garza	The molecular adsorbent recirculating system as a liver support system: summary of Mexican experience	Annals of Hepatology. 2014;13(2):240-7.	13
53	Donati	Extracorporeal detoxification for hepatic failure using molecular adsorbent recirculating system: depurative efficiency and clinical results in a long-term follow-up	Artificial Organs. 2014;38(2):125-34.	13
54	Iarustovskii	[Extracorporeal methods of hematological correction in patients with acute liver insufficiency after cardiac surgery]	Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2014;59(5):4-10.	9
55	Isrctn	A prospective study to evaluate the effect of the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®) for patients with acute liver failure	http://www.who.int/trials/ISRCTN40657638 . 2014.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
56	Klammt	No sustained impact of intermittent extracorporeal liver support on thrombocyte time course in a randomized controlled albumin dialysis trial	Therapeutic Apheresis & Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy. 2014;18(5):502-8.	5
57	Li	Combined use of non-biological artificial liver treatments for patients with acute liver failure complicated by multiple organ dysfunction syndrome	World Journal of Emergency Medicine. 2014;5(3):196-202.	1
58	Nct	Comparison of Two Liver Dialysis Systems : MARS Versus SPAD in Severe Liver Failure	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02310542 . 2014.	8
59	Qin	Artificial liver support system improves short- and long-term outcomes of patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure: a single-center experience	Medicine. 2014;93(28):e338.	2
60	Sussman	Artificial liver	Clinical Gastroenterology & Hepatology. 2014;12(9):1439-42.	8
61	Teperman	Protein content assessment during treatment with the elad bioartificial liver support system	American journal of transplantation. Conference: 2014 world transplant congress. United states. 2014;14(Supplement 3):301.	10
62	Al-Chalabi	Evaluation of the Hepa Wash [®] treatment in pigs with acute liver failure	BMC Gastroenterology. 2013;13 (1) (no pagination)(83).	2
63	Banares	Liver support systems: will they ever reach prime time?	Current Gastroenterology Reports. 2013;15(3):312.	8
64	Faybik	Extracorporeal liver support	Current Opinion in Critical Care. 2013;19(2):149-53.	8
65	Gu	Systematic evaluation of extracorporeal bioartificial liver support system for the treatment of liver failure. [Chinese]	Chinese Journal of Tissue Engineering Research. 2013;17(18):3374-3380.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
66	Liu	Comparative study of efficacy of different types of artificial liver treatments in management of hepatitis B-associated liver failure. [Chinese]	World Chinese Journal of Digestology. 2013;21(19):1871-1876.	2
67	Regimbeau	Addition of molecular adsorbent recirculating system (MARS) albumin dialysis for the preoperative management of jaundiced patients with hilar cholangiocarcinoma	Case Reports in Gastroenterology. 2013;7(3):396-403.	13
68	Zheng	Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic hepatic failure: A meta-analysis and meta-regression	Experimental and Therapeutic Medicine. 2013;6(4):929-936.	8
69	Gu	Systematic review: extracorporeal bio-artificial liver-support system for liver failure	Hepatology International. 2012;6(4):670-83.	8
70	Huang	Randomized controlled study of plasma exchange combined with molecular adsorbent re-circulating system for the treatment of liver failure complicated with hepatic encephalopathy	Hepato-Gastroenterology. 2012;59(117):1323-6.	3
71	Iampol'skii	[Hemostasis during MARS therapy and hemodiafiltration in patients with acute renal-hepatic failure]	Anesteziologija i Reanimatologija. 2012(3):71-4.	9
72	Kribben	Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure	Gastroenterology. 2012;142(4):782-789.e3.	2
73	Lisboa	Blood cytokine, chemokine and gene expression in cholestasis patients with intractable pruritis treated with a molecular adsorbent recirculating system: a case series	Canadian Journal of Gastroenterology. 2012;26(11):799-805.	13
74	Meijers	A prospective randomized open-label crossover trial of regional citrate anticoagulation vs. anticoagulation free liver dialysis by the Molecular Adsorbents Recirculating System	Critical Care (London, England). 2012;16(1):R20.	2
75	Nct	Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®) in Hypoxic Hepatitis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01690845 . 2012.	8
76	Vaid	Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: a meta-analysis	ASAIO Journal. 2012;58(1):51-9.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
77	Zhang	Immunosafety evaluation of a multilayer flat-plate bioartificial liver	American Journal of the Medical Sciences. 2012;343(6):429-434.	2
78	Bacher	Extracorporeal liver support with multipass albumin dialysis or plasmapheresis and filtering systems in acute liver failure	Liver International. 2011;31(SUPPL. 3):16-18.	8
79	Hassanein	Acute-on-chronic liver failure: extracorporeal liver assist devices	Current Opinion in Critical Care. 2011;17(2):195-203.	8
80	Kobashi-Margain	Albumin dialysis with molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the treatment of hepatic encephalopathy in liver failure	Annals of Hepatology. 2011;10 Suppl 2:S70-6.	8
81	Kuang	[Effects of non-bioartificial liver support system on Gc-globulin in patients with liver failure]. [Chinese]	Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology. 2011;19(3):196-200.	2
82	Nct	Assess Safety and Efficacy of ELAD (Extracorporeal Liver Assist System) in Subjects With Alcohol-Induced Liver Failure	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01471028 . 2011.	8
83	Nguyen	Acute liver failure	Current Opinion in Organ Transplantation. 2011;16(3):289-96.	8
84	Stutchfield	Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support	British Journal of Surgery. 2011;98(5):623-31.	8
85	Vosough	Cell-based therapeutics for liver disorders	British Medical Bulletin. 2011;100:157-72.	8
86	Wittebole	Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARSTM) for the management of acute poisoning with or without liver failure	Clinical Toxicology. 2011;49(9):782-793.	8
87	You	[Clinical study on hybrid bioartificial liver supporting system for acute on chronic liver failure patients]	Chinese Journal of Experimental & Clinical Virology. 2011;25(5):387-9.	2
88	Yuan	[Impact of heparin on coagulation index during the therapy of molecular adsorbent recirculating system in patients with liver failure]	Zhong Nan da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences. 2011;36(9):830-5.	13

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
89	Atienza Merino	[Evaluation of extracorporeal liver support systems in the treatment of liver failure. A systematic review]	Gastroenterologia y Hepatologia. 2010;33(5):352-62.	8
90	Bañares	Extracorporeal liver support with the molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with acute-on-chronic liver failure (AOCLF). The RELIEF trial	Journal of hepatology. 2010;52(Suppl1):S459-S460.	10
91	Chiu	Management of liver failure and artificial liver support	Hepatology international. 2010;4(1):74.	10
92	Davidson	A theoretical method to improve and optimize the design of bioartificial livers	Biotechnology & Bioengineering. 2010;106(6):980-8.	8
93	Duan	3-year follow up of acute-on-chronic liver failure (ACLF) subjects in a randomized	Hepatology (baltimore, md.). 2010;52(Suppl S1):1089A.	2
94	Hessel	Cost-effectiveness of the artificial liver support system MARS in patients with acute-on-chronic liver failure	European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2010;22(2):213-20.	6
95	Hillebrand	Safety and efficacy of the Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD®) in patients with acute on chronic liver failure	Journal of Hepatology. 2010;52:S323-S324.	2
96	Kribben	Fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus®) in patients with acute-on-chronic liver failure (Helios study): a prospective randomized controlled multicenter study	NDTplus.2010;3:iii148.	2
97	Kutepov	[Role and place of albumin dialysis in the treatment of patients with hepatic insufficiency]	Anesteziologija i Reanimatologija. 2010(2):53-8.	9
98	Nakae	Multicenter study of plasma diafiltration in patients with acute liver failure	Therapeutic Apheresis & Dialysis. 2010;14(5):444-50.	1
99	Rifai	A prospective randomized controlled multicenter study of extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus®) in patients with acute-on-chronic liver failure (helios study)	Hepatology (Baltimore,Md.). 2010;52:333A.	2

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
100	Rifai	Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus®) in patients with acute-on-chronic liver failure (helios study): a prospective randomized controlled multicenter study	Journal of hepatology. 2010;52:S3.	2
101	Rozga	Artificial liver support: quo vadis?	Annals of Transplantation. 2010;15(4):92-101.	8
102	Senturk	The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications	Journal of Clinical Apheresis. 2010;25(4):195-201.	2
103	Carpentier	Artificial and bioartificial liver devices: present and future	Gut. 2009;58(12):1690-702.	8
104	Chamuleau	Future of bioartificial liver support	World Journal of Gastrointestinal Surgery. 2009;1(1):21-5.	8
105	Euctr	This study examines the safety and efficacy of using ELAD therapy as a continuous liver support to a subject with compromised liver function	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015002-19-GB . 2009.	2
106	Kantola	Survival predictors in patients treated with a molecular adsorbent recirculating system	World Journal of Gastroenterology. 2009;15(24):3015-3024.	13
107	Laleman	Hemodynamic effects of albumin dialysis in patients with liver failure: for better or for worse?	Therapeutic Apheresis & Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy. 2009;13(5):384-92.	8
108	Liu	[Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis]	Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao = Journal of Southern Medical University. 2009;29(8):1529-32.	8
109	Mitzner	Albumin dialysis MARS: knowledge from 10 years of clinical investigation	ASAIO Journal. 2009;55(5):498-502.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
110	Nct	Safety and Efficacy of the Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD®) In Patients With Fulminant Hepatic Failure (FHF)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00832728 . 2009.	8
111	Oetl	Effect of extracorporeal liver support by molecular adsorbents recirculating system and Prometheus on redox state of albumin in acute-on-chronic liver failure	Therapeutic Apheresis & Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy. 2009;13(5):431-6.	3
112	Rikker	[Liver support systems today]	Orvosi Hetilap. 2009;150(51):2299-307.	8
113	Sgroi	What clinical alternatives to whole liver transplantation? Current status of artificial devices and hepatocyte transplantation	Transplantation. 2009;87(4):457-66.	8
114	Sussman	Hepatic assist devices: will they ever be successful?	Current Gastroenterology Reports. 2009;11(1):64-8.	8
115	Xin	[The therapeutic effect and difficulty in clinic application of bioartificial liver]	Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih. 2009;17(5):328-9.	2
116	Yang	[Comparison of curative effect of low flow rate plasma exchange combined with hemofiltration for treatment of liver failure]	Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue/Chinese Critical Care Medicine/Zhongguo Weizhongbing Jijuyixue. 2009;21(2):111-3.	1
117	Yu	Progress in bioreactors of bioartificial livers	Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International. 2009;8(2):134-140.	8
118	Brophy	Extracorporeal treatment of acute liver failure	Hepatology Research. 2008;38 Suppl 1:S34-40.	8
119	Dethloff	Effect of Prometheus liver assist system on systemic hemodynamics in patients with cirrhosis: a randomized controlled study	World Journal of Gastroenterology. 2008;14(13):2065-71.	3
120	Gong	Significant decrease in dialysate albumin concentration during molecular adsorbent recirculating system (M.A.R.S.) therapy	International Journal of Artificial Organs. 2008;31(4):333-9.	13

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
121	Ilonen	Cytokine profiles in acute liver failure treated with albumin dialysis	Artificial Organs. 2008;32(1):52-60.	13
122	Kaido	Randomized controlled trials involving liver failure	Hepato-Gastroenterology. 2008;55(84):1089-92.	8
123	Kantola	The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival	Transplant International. 2008;21(9):857-66.	6
124	Klammt	Improvement of impaired albumin binding capacity in acute-on-chronic liver failure by albumin dialysis	Liver Transplantation. 2008;14(9):1333-9.	5
125	Koivusalo	Albumin dialysis has a favorable effect on amino acid profile in hepatic encephalopathy	Metabolic Brain Disease. 2008;23(4):387-98.	13
126	Lee	Acute liver failure related to hepatitis B virus	Hepatology Research. 2008;38 Suppl 1:S9-S13.	1
127	Mckenzie	Artificial and bioartificial liver support	Seminars in Liver Disease. 2008;28(2):210-217.	8
128	Nct	Recompensation of Exacerbated Liver Insufficiency With Hyperbilirubinemia and/or Encephalopathy and/or Renal Failure	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00614146 . 2008.	8
129	Nct	Safety & Efficacy of the Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD) System in Patients With Hepatic Insufficiency	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00771446 . 2008.	8
130	Nct	Citrate Anticoagulation During MARS Treatment	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00695617 . 2008.	8
131	Nct	The Effect of Prometheus (R) Liver Support Dialysis on Cerebral Metabolism in Acute Liver Failure	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00655304 . 2008.	8
132	Phua	Liver support devices	Current Opinion in Critical Care. 2008;14(2):208-215.	8
133	Rifai	Extracorporeal albumin dialysis	Hepatology Research. 2008;38(SUPPL. 1):S41-S45.	10
134	Saliba	Randomized controlled multicenter trial evaluating the efficacy and safety of albumin dialysis with MARS® in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure	Hepatology (baltimore, md.). 2008;48(4 (Suppl)):377A.	10
135	Carpentier	Sorbent-based artificial liver devices: principles of operation	Expert Review of Medical Devices. 2007;4(6):839-61.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
136	Duan	Interim results of randomized controlled trial of ELAD™ in acute on chronic liver disease	Hepatology (baltimore, md.). 2007;46(4 (Suppl 1)):274A.	2
137	Karvellas	Bench-to-bedside review: Current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure	Critical Care. 2007;11 (3) (no pagination)(215).	8
138	Krisper	Technology insight: Artificial extracorporeal liver support – How does Prometheus compare with MARS?	Nature Clinical Practice Nephrology. 2007;3(5):267–276.	8
139	Lu	Evaluation of efficacy and safety of using molecular adsorbent recirculating system in the treatment of patients with chronic liver failure. [Chinese]	Chinese Critical Care Medicine. 2007;19(1):44–46.	9
140	Naruse	Artificial and bioartificial liver support: A review of perfusion treatment for hepatic failure patients	World Journal of Gastroenterology. 2007;13(10):1516–1521.	8
141	Stadlbauer	Removal of bile acids by two different extracorporeal liver support systems in acute-on-chronic liver failure	ASAIO Journal. 2007;53(2):187–93.	2
142	Stadlbauer	Acute liver failure: Liver support therapies	Current Opinion in Critical Care. 2007;13(2):215–221.	8
143	Tan	Anticoagulation minimization is safe and effective in albumin liver dialysis using the molecular adsorbent recirculating system	Artificial Organs. 2007;31(3):193–9.	13
144	Vaquero	Mechanisms of brain edema in acute liver failure and impact of novel therapeutic interventions	Neurological Research. 2007;29(7):683–90.	1
145	Wai	MARS: A futile tool in centres without active liver transplant support	Liver International. 2007;27(1):69–75.	6
146	Bernal	Cell-free artificial liver support: design of appropriate clinical studies	Therapeutic Apheresis & Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy. 2006;10(2):175–9.	8
147	Berry	Liver support devices – Do they work?	Care of the Critically Ill. 2006;22(5):116–119.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
148	Chiu	MARS in the treatment of liver failure: Controversies and evidence	International Journal of Artificial Organs. 2006;29(7):660-667.	8
149	Chiu	Molecular adsorbent recirculating system treatment for patients with liver failure: The Hong Kong experience	Liver International. 2006;26(6):695-702.	13
150	Chiu	Use of MARS in hepatorenal syndrome – A local perspective	Hong Kong Journal of Nephrology. 2006;8(1):5-9.	8
151	Debray	New management options for end-stage chronic liver disease and acute liver failure: Potential for pediatric patients	Pediatric Drugs. 2006;8(1):1-13.	8
152	Hessel	Economic evaluation of the artificial liver support system MARS in patients with acute-on-chronic liver failure	Cost Effectiveness and Resource Allocation. 2006;4 (no pagination)(16).	6
153	Hetz	Molecular adsorbent recirculating systems in patients with early allograft dysfunction after liver transplantation: A pilot study	Liver Transplantation. 2006;12(9):1357-1364.	13
154	Jin	[Combined non-biological artificial liver in treatment of late stage chronic severe hepatitis]	Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih. 2006;14(9):652-4.	9
155	Laleman	Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure	Critical Care (London, England). 2006;10(4):R108.	5
156	Laleman	Review article: Non-biological liver support in liver failure	Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2006;23(3):351-363.	8
157	Luo	[Observation on hybrid bioartificial liver support systems in treating chronic severe hepatitis: a study of 60 cases]	Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih. 2006;14(3):205-9.	2
158	Nct	Efficacy of Albumin Dialysis to Treat Patients With Hepatic Encephalopathy Using The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00287235 . 2006.	8
159	Nct	Elimination of Albumin-Bound Substances by MARS and Prometheus	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00407004 . 2006.	8
160	Onodera	Artificial liver support at present and in the future	Journal of Artificial Organs. 2006;9(1):17-28.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
161	Stadlbauer	Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure	Critical Care (London, England). 2006;10(6):R169.	2
162	Yang	[The efficacy of artificial liver support system treatment on hepatic failure in China: a meta-analysis]	Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih. 2006;14(10):732-4.	8
163	Ytrebo	Systemic and regional haemodynamics in pigs with acute liver failure and the effect of albumin dialysis	Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2006;41(11):1350-1360.	7
164	Zhang	[Survival analysis on liver failure patients treated with an artificial liver support system]	Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih. 2006;14(9):647-51.	9
165	Zhu	[A clinical study of severe hepatitis treated with a partial plasma exchange artificial liver support system]	Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih. 2006;14(8):616-7.	2
166	Blei	[MARS and treatment of hepatic encephalopathy]	Gastroenterologia y Hepatologia. 2005;28(2):100-4.	9
167	Brown	MARS preconditioning for living donor liver transplantation: panacea or placebo?	Liver International. 2005;25(4):692-5.	8
168	Catalina-Rodriguez	[Artificial liver support systems: update on albumin dialysis (MARS)]	Gastroenterologia y Hepatologia. 2005;28(8):453-60.	8
169	Chamuleau	Which are the right cells to be used in a bioartificial liver?	Metabolic Brain Disease. 2005;20(4):327-35.	2
170	Chamuleau	['Artificial support in case of hepatic failure': a report from the Dutch Health Council]	Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 2005;149(5):221-3.	13
171	Choi	Preconditioning by extracorporeal liver support (MARS) of patients with cirrhosis and severe liver failure evaluated for living donor liver transplantation -- a pilot study	Liver International. 2005;25(4):740-5.	13
172	Cisneros Garza	[Albumin dialysis using MARS. Principles and techniques. Initial experience in Mexico]	Gastroenterologia y Hepatologia. 2005;28(2):85-94.	9
173	Di Nicuolo	No evidence of in vitro and in vivo porcine endogenous retrovirus infection after plasmapheresis through the AMC-bioartificial liver	Xenotransplantation. 2005;12(4):286-92.	2
174	Du	Effects of artificial liver support system on patients with acute or chronic liver failure	Transplantation Proceedings. 2005;37(10):4359-64.	2

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
175	Evenepoel	Detoxifying capacity and kinetics of Prometheus – A new extracorporeal system for the treatment of liver failure	Blood Purification. 2005;23(5):349-358.	2
176	Evenepoel	Prometheus versus MARS: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices	Nephrology dialysis transplantation. 2005;20(Suppl 5):v372.	3
177	Hu	Therapeutic application of molecular adsorbents recirculating system (MARS) in chronic severe hepatitis patients complicated with multi organ failure	Journal of hepatology. 2005;42(Suppl 2):179.	10
178	Kramer	Extracorporeal liver support. [German]	Journal fuer Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. 2005;3(2):13-16.	8
179	Krisper	In vivo quantification of liver dialysis: Comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation	Journal of Hepatology. 2005;43(3):451-457.	7
180	Lai	The effect of molecular adsorbent recirculating system on pathophysiological parameters in patients with acute liver failure	Intensive Care Medicine. 2005;31(11):1544-9.	13
181	Liu	[A pilot study of using pure albumin as a dialysate in the treatment of liver failure]	Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue/Chinese Critical Care Medicine/Zhongguo Weizhongbing Jijuyixue. 2005;17(10):599-602.	9
182	Luo	Therapeutic application of molecular adsorbents recirculating system in various pathogenic MODS/MOF patients	Chinese Medical Journal. 2005;118(13):1113-1117.	13
183	Millis	Technology insight: liver support systems	Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology. 2005;2(9):398-405; quiz 434.	8
184	O'beirne	Liver support	International Journal of Artificial Organs. 2005;28(5):477-481.	8
185	Park	Bioartificial liver systems: current status and future perspective	Journal of Bioscience & Bioengineering. 2005;99(4):311-9.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
186	Poniachik Teller	[MARS in fulminant liver failure. The Chilean experience]	Gastroenterologia y Hepatologia. 2005;28(2):95-9.	9
187	Rifai	The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure	Blood Purification. 2005;23(4):298-302.	2
188	Sen	Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis	Journal of Hepatology. 2005;43(1):142-8.	13
189	Stange	Survival scores and binding characteristics of patients albumin can predict outcome of liver failure and need of liver support therapy	Hepatology(baltimore,md.). 2005;42(4Suppl1):357A-8A.	10
190	Tissieres	Liver support for fulminant hepatic failure: Is it time to use the Molecular Adsorbents Recycling System in children?	Pediatric Critical Care Medicine. 2005;6(5):585-591.	8
191	Van De Kerkhove	Liver support therapy: an overview of the AMC-bioartificial liver research	Digestive Surgery. 2005;22(4):254-64.	8
192	Vazquez Calatayud	[MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System). New technique of extracorporeal depuration in liver failure]	Enfermeria Intensiva. 2005;16(3):119-26.	8
193	Wigg	Liver support systems: promise and reality	Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2005;20(12):1807-16.	8
194	Batra	Molecular adsorbent and re-circulating system	Tropical Gastroenterology. 2004;25(2):60-4.	8
195	Boyle	Equipment review: the molecular adsorbents recirculating system (MARS)	Critical Care (London, England). 2004;8(4):280-6.	8
196	Chan	Hepatic tissue engineering for adjunct and temporary liver support: Critical technologies	Liver Transplantation. 2004;10(11):1331-1342.	8
197	Demetriou	Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure	Annals of Surgery. 2004;239(5):660-7; discussion 667-70.	2
198	Ding	Molecular adsorbent recycling system in treating patients with acute liver failure: a bridge to liver transplantation	Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. 2004;3(4):508-10.	13
199	El Banayosy	First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock.	Asaio J. 2004;50(4):332-7.	4
200	Ichai	Treatment of patients with hepatic failure: the difficult place of liver support systems	Journal of Hepatology. 2004;41(4):694-5.	2

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
201	Jalan	Prospects for extracorporeal liver support	Gut. 2004;53(6):890-8.	8
202	Khuroo	Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis	Liver Transplantation. 2004;10(9):1099-106.	8
203	Krisper	MARS versus PROMETHEUS: comparison of reduction ratios (RR) as a measure of treatment dose in two different liver detoxification devices	Journal of Hepatology. 2004;40(Suppl1):69-70.	2
204	Laleman	Chronic liver failure (AoCLF): results of a randomised trial	Journal of hepatology. 2004;40(Suppl1):61-62.	10
205	Liu	Artificial and bioartificial support systems for liver failure	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004(1):CD003628.	8
206	Ming	[Treatment of severe hepatitis by artificial liver support system]	Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih. 2004;12(5):315.	9
207	Mullen	MARS--does it stand the test of time?	Metabolic Brain Disease. 2004;19(3-4):223-8.	8
208	Rittler	Use of the molecular adsorbent recycling system in the treatment of postoperative hepatic failure and septic multiple organ dysfunction--preliminary results	Liver International. 2004;24(2):136-41.	13
209	Santoro	Extracorporeal support of liver function (II part)	International Journal of Artificial Organs. 2004;27(3):176-185.	8
210	Sen	The role of the Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) in the management of liver failure	Perfusion. 2004;19 Suppl 1:S43-8.	8
211	Tan	Molecular adsorbent recirculating system (MARS)	Annals of the Academy of Medicine Singapore. 2004;33(3):329-335.	8
212	Van De Kerkhove	Clinical application of bioartificial liver support systems	Annals of Surgery. 2004;240(2):216-30.	8
213	Van De Kerkhove	Large animal models of fulminant hepatic failure in artificial and bioartificial liver support research	Biomaterials. 2004;25(9):1613-1625.	8
214	Zhou	Clinical experience with molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with drug-induced liver failure	Artificial Organs. 2004;28(5):483-6.	13
215	Adham	Extracorporeal Liver Support: Waiting for the Deciding Vote	ASAIO Journal. 2003;49(6):621-632.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
216	Ambrosino	Cytokines and liver failure: modification of TNF- and IL-6 in patients with acute on chronic liver decompensation treated with Molecular Adsorbent Recycling System (MARS)	Acta Bio-Medica de I Ateneo Parmense. 2003;74 Suppl 2:7-9.	13
217	Ambrosino	Bioartificial liver support. Review and personal experience	Minerva Chirurgica. 2003;58(5):649-56.	8
218	Anand	Bioartificial liver support for fulminant hepatic failure	Indian Journal of Gastroenterology. 2003;22 Suppl 2:S69-74.	8
219	Banayosy	Role of mars in patients suffering from hypoxic liver failure following cardiogenic shock after cardiac surgery	Journal of Hepatology. 2003;38(Suppl 2):35.	10
220	Butterworth	Role of circulating neurotoxins in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: Potential for improvement following their removal by liver assist devices	Liver International. 2003;23(SUPPL. 3):5-9.	8
221	Catalina	Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure	Liver International. 2003;23 Suppl 3:39-43.	13
222	Court	Bioartificial liver support devices: Historical perspectives	ANZ Journal of Surgery. 2003;73(9):739-748.	2
223	Covic	Successful use of Molecular Adsorbent Regenerating System (MARS) dialysis for the treatment of fulminant hepatic failure in children accidentally poisoned by toxic mushroom ingestion	Liver International. 2003;23 Suppl 3:21-7.	13
224	Di Campli	Advances in extracorporeal detoxification by MARS dialysis in patients with liver failure	Current Medicinal Chemistry. 2003;10(4):341-348.	8
225	Di Campli	Successful MARS treatment in severe cholestatic patients with acute on chronic liver failure	Artificial Organs. 2003;27(6):565-569.	13
226	Ding	The development of a new bioartificial liver and its application in 12 acute liver failure patients	World Journal of Gastroenterology. 2003;9(4):829-832.	2
227	Doria	Effect of molecular adsorbent recirculating system in hepatitis C virus-related intractable pruritus	Liver Transplantation. 2003;9(4):437-43.	13
228	Felldin	>>Liver dialysis<< using MARS (Molecular Adsorbent Recycling System) in acute hepatic failure: Promising results in a pilot setting. [Swedish]	Lakartidningen. 2003;100(47):3836-3841.	13

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
229	Guo	Application of Molecular Adsorbents Recirculating System to remove NO and cytokines in severe liver failure patients with multiple organ dysfunction syndrome	Liver International. 2003;23(SUPPL. 3):16-20.	13
230	Hessel	Economic evaluation and 1-year survival analysis of MARS in patients with alcoholic liver disease	Liver International. 2003;23(SUPPL. 3):66-72.	6
231	Hughes	Liver support in acute liver failure	Wiener Klinische Wochenschrift. 2003;115(15-16):547-8.	8
232	Jalan	Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis	Journal of Hepatology. 2003;38(1):24-31.	13
233	Khoo	Hypoglycemia in nondiabetic patients undergoing albumin dialysis by molecular adsorbent recirculating system	Liver Transplantation. 2003;9(9):949-53.	13
234	Kjaergard	Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review	Journal of the American Medical Association. 2003;289(2):217-222.	8
235	Mitzner	Use of albumin dialysis MARS in patients with severe liver failure. [German]	Verdauungskrankheiten. 2003;21(1):16-23.	8
236	Muraca	Cell therapy as support or alternative to liver transplantation	Transplantation Proceedings. 2003;35(3):1047-1048.	10
237	Novelli	A 3-year experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS): our results on 63 patients with hepatic failure and color Doppler US evaluation of cerebral perfusion	Liver International. 2003;23 Suppl 3:10-5.	13
238	Rifai	Prometheus---a new extracorporeal system for the treatment of liver failure	Journal of Hepatology. 2003;39(6):984-90.	2
239	Sauer	Clinical extracorporeal hybrid liver support---phase I study with primary porcine liver cells	Xenotransplantation. 2003;10(5):460-9.	2
240	Schmidt	Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial	Liver Transplantation. 2003;9(3):290-7.	6
241	Sen	Liver failure: basis of benefit of therapy with the molecular adsorbents recirculating system	International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2003;35(9):1306-11.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
242	Shang	[Effects of artificial liver support system on chronic sever hepatitis patients]	Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih. 2003;11(8):506.	9
243	Theruvath	Biologic liver support as therapy for acute liver failure - Modular Extracorporeal Liver Support (MELS). [German]	Verdauungskrankheiten. 2003;21(1):32-40.	8
244	Van De Kerkhove	Bridging a patient with acute liver failure to liver transplantation by the AMC-bioartificial liver	Cell Transplantation. 2003;12(6):563-8.	2
245	Van De Kerkhove	MARS treatment in posthepatectomy liver failure	Liver International. 2003;23 Suppl 3:44-51.	13
246	Zeh	The effect of extracorporeal albumin dialysis on plasma phospholipid fatty acids in patients with end-stage liver disease	Liver International. 2003;23 Suppl 3:34-8.	13
247	Bechstein	Invited commentary to: 'The artificial liver - Liver support systems' (Eur. Surg. 2002;34:194-198)	European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca. 2002;34(4):245-246.	8
248	Bertani	Literature overview on artificial liver support in fulminant hepatic failure: A methodological approach	International Journal of Artificial Organs. 2002;25(10):903-910.	8
249	Borra	Advanced technology for extracorporeal liver support system devices	International Journal of Artificial Organs. 2002;25(10):939-49.	8
250	Butler	Successful extracorporeal porcine liver perfusion for 72 hr	Transplantation. 2002;73(8):1212-8.	2
251	Chen	Molecular Adsorbent Recirculating System: clinical experience in patients with liver failure based on hepatitis B in China	Liver. 2002;22 Suppl 2:48-51.	13
252	De Bartolo	Development of a hybrid liver-support device	Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies. 2002;11(3):123-134.	8
253	El Banayosy	The role of MARS in patients suffering from hypoxic liver failure secondary to cardiogenic shock	Itbm-Rbm. 2002;23(SUPPL. 1):61s-66s.	4
254	Kapoor	Molecular adsorbent recirculating system: Albumin dialysis-based extracorporeal liver assist device	Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2002;17(SUPPL. 3):S280-S286.	10

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
255	Kellersmann	Application of Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with severe liver failure after hepatic resection or transplantation: initial single-centre experiences	Liver. 2002;22 Suppl 2:56-8.	13
256	Kramer	Influence of hydroxy ethyl starch infusion on serum bilirubin levels in cirrhotic patients treated with artificial liver support	International Journal of Artificial Organs. 2002;25(10):918-22.	2
257	Liu	Artificial and bioartificial support systems for liver failure: a Cochrane Hepato-Biliary Group Protocol	Liver. 2002;22(5):433-8.	8
258	Look	Amino acid dysbalance in liver failure is favourably influenced by recirculating albumin dialysis (MARS)	Liver. 2002;22 Suppl 2:35-9.	13
259	Look	Are only bilirubin and bile acids removed by albumin dialysis? - observations of a randomized two center clinical trial	Journal of hepatology. 2002;36(Suppl 1):163.	10
260	Mcintyre	Characterization of treatment dose delivered by albumin dialysis in the treatment of acute renal failure associated with severe hepatic dysfunction	Clinical Nephrology. 2002;58(5):376-383.	13
261	Millis	Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: system modifications and clinical impact	Transplantation. 2002;74(12):1735-46.	13
262	Mitzner	Improvement in central nervous system functions during treatment of liver failure with albumin dialysis MARS—a review of clinical	Metabolic Brain Disease. 2002;17(4):463-75.	8
263	Mitzner	Extracorporeal support of the failing liver	Current Opinion in Critical Care. 2002;8(2):171-7.	8
264	Morsiani	Early experiences with a porcine hepatocyte-based bioartificial liver in acute hepatic failure patients	International Journal of Artificial Organs. 2002;25(3):192-202.	2
265	Mullen	Treatment of hepatorenal syndrome: lessons from the MARS trial	Hepatology. 2002;35(2):492-3.	8
266	Mullhaupt	First clinical experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in six patients with severe acute on chronic liver failure	Liver. 2002;22 Suppl 2:59-62.	13
267	Mundt	A method to assess biochemical activity of liver cells during clinical application of extracorporeal hybrid liver support	International Journal of Artificial Organs. 2002;25(6):542-548.	2

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
268	Nct	Phase 2 Evaluation of the ELAD System in the Management of Acute Liver Failure	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00030225 . 2002.	8
269	Novelli	MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System): experience in 34 cases of acute liver failure	Liver. 2002;22 Suppl 2:43-7.	13
270	Patzer	Bioartificial liver assist devices in support of patients with liver failure	Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. 2002;1(1):18-25.	2
271	Peek	Modular extracorporeal life support for multiorgan failure patients	Liver. 2002;22 Suppl 2:69-71.	13
272	Peszynski	Albumin dialysis: single pass vs. recirculation (MARS)	Liver. 2002;22 Suppl 2:40-2.	3
273	Samuel	Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation	Transplantation. 2002;73(2):257-264.	2
274	Sen	Review article: the molecular adsorbents recirculating system (MARS) in liver failure	Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2002;16 Suppl 5:32-8.	8
275	Sen	Pathophysiological basis of clinical changes following treatment with MARS in acute-on-chronic liver failure: a randomized evaluation	Hepatology (baltimore, md.). 2002;36(4 (Pt 2)):679A.	10
276	Stange	The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations	Artificial Organs. 2002;26(2):103-10.	8
277	Steiner	Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: Analysis of 176 patients of the International MARS Registry	Liver. 2002;22(SUPPL. 2):20-25.	13
278	Strain	A bioartificial liver--state of the art	Science. 2002;295(5557):1005-9.	8
279	Tilles	Bioengineering of liver assist devices	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. 2002;9(6):686-96.	8
280	Van De Kerkhove	Phase I clinical trial with the AMC-bioartificial liver	International Journal of Artificial Organs. 2002;25(10):950-9.	2
281	Wilmer	The Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with severe liver failure: clinical results at the K.U. Leuven	Liver. 2002;22 Suppl 2:52-5.	13

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
282	Zhou	[Clinical research of patients with acute or chronic hepatic failure treated with molecular adsorbent recirculating system]	Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih. 2002;10(3):213-5.	13
283	Ash	Powdered sorbent liver dialysis and pheresis in treatment of hepatic failure	Therapeutic Apheresis. 2001;5(5):404-416.	8
284	Awad	Preliminary results of a phase I trial evaluating an extracorporeal hepatic support device utilizing albumin dialysis	Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2001;39 Suppl 2:22-3.	10
285	Awad	Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis	Surgery. 2001;130(2):354-62.	13
286	Bain	Bioartificial liver support	Canadian Journal of Gastroenterology. 2001;15(5):313-318.	8
287	Ben Abraham	Rapid resolution of brain edema and improved cerebral perfusion pressure following the molecular adsorbent recycling system in acute liver failure patients	Transplantation Proceedings. 2001;33(6):2897-2899.	10
288	Davenport	Artificial hepatic support: Where are we now?	Blood Purification. 2001;19(1):1-3.	8
289	Klammt	Albumin binding capacity (ABIC) is reduced in severe liver failure and can be improved by albumin dialysis - Results of a randomized clinical trial (abstract)	Hepatology (baltimore, md.). 2001;34(4):549A.	10
290	Kramer	A controlled study of sorbent suspension dialysis in chronic liver disease and hepatic encephalopathy	International Journal of Artificial Organs. 2001;24(7):434-442.	2
291	Mazariegos	Safety observations in phase I clinical evaluation of the Excorp Medical Bioartificial Liver Support System after the first four patients	ASAIO Journal. 2001;47(5):471-5.	2
292	Mitzner	Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure	Journal of the American Society of Nephrology. 2001;12 Suppl 17:S75-82.	8
293	Notohamiproj o	Use of the MARS system in liver failure following heart surgery. [German]	Journal fur Anesthesie und Intensivbehandlung. 2001;8(3):96-97.	10
294	Sechser	Artificial liver support devices for fulminant liver failure	Clinics in Liver Disease. 2001;5(2):415-30.	8
295	Sorkine	Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure	Critical Care Medicine. 2001;29(7):1332-6.	13

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
296	Sorkine	Liver support systems	Israel Medical Association Journal. 2001;3(1):44-49.	8
297	Stange	New extracorporeal liver support for chronic liver disease complicated by cholestasis—results of a prospective controlled randomized two center trial	Journal of Hepatology. 2001;34(1):45.	10
298	Stange	A new extracorporeal liver support system for chronic liver disease complicated by cholestasis and liver failure—results of a prospective controlled randomised trial	Gastroenterology. 2001;120(5 Suppl 1):A542.	10
299	Xue	TECA hybrid artificial liver support system in treatment of acute liver failure	World Journal of Gastroenterology. 2001;7(6):826-829.	2
300	Zhu	Liver transplantation and artificial liver support in fulminant hepatic failure	World Journal of Gastroenterology. 2001;7(4):566-8.	2
301	Anand	Bio-artificial liver from cultured human foetal hepatocytes: feasibility and prospects	Tropical Gastroenterology. 2000;21(1):22-7.	2
302	Kapoor	MARS: a new treatment for hepatorenal failure. Molecular adsorbent and recirculating system	Gastroenterology. 2000;119(6):1799-800.	10
303	Kaptanoglu	Current status of liver support systems	Clinics in Liver Disease. 2000;4(3):711-29,	8
304	Kramer	Biocompatibility of a cuprophane charcoal-based detoxification device in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy	American Journal of Kidney Diseases. 2000;36(6):1193-200.	2
305	Maddrey	Bioartificial liver in the treatment of hepatic failure	Liver Transplantation. 2000;6(4 Suppl 1):S27-30.	8
306	Rosenthal	Is there a future for liver-assist devices?	Current gastroenterology reports. 2000;2(1):55-60.	8
307	Busse	Treatment of acute liver failure: hybrid liver support. A critical overview	Langenbecks Archives of Surgery. 1999;384(6):588-99.	8
308	Dowling	Artificial liver support in acute liver failure	European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 1999;11(9):991-996.	8
309	Horn	Extracorporeal liver assist devices in acute liver failure. [German]	Anaesthesist. 1999;48(6):387-394.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
310	Mclaughlin	Overview of extracorporeal liver support systems and clinical results	Annals of the New York Academy of Sciences. 1999;875:310-25.	8
311	Mullon	Bioartificial organs may help reduce risk of zoonosis in xenotransplantation	Artificial Organs. 1999;23(4):366-376.	8
312	Mullon	The HepatAssist Bioartificial Liver Support System: Clinical study and pig hepatocyte process	Expert Opinion on Investigational Drugs. 1999;8(3):229-235.	2
313	Arkadopoulos	Liver assist systems: State of the art	International Journal of Artificial Organs. 1998;21(12):781-787.	8
314	Chamuleau	[Liver and artificial liver]	Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 1998;142(23):1300-5.	8
315	Hughes	Plasma cytokine levels and coagulation and complement activation during use of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure	Artificial Organs. 1998;22(10):854-8.	2
316	Kamohara	Artificial liver: review and Cedars-Sinai experience	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. 1998;5(3):273-85.	8
317	Nyberg	Hepatocyte liver-assist systems--a clinical update	Mayo Clinic Proceedings. 1998;73(8):765-71.	8
318	Riordan	Metabolic activity and clinical efficacy of animal and human hepatocytes in bioartificial support systems for acute liver failure	International Journal of Artificial Organs. 1998;21(6):312-8.	2
319	Chen	Treatment of severe liver failure with a bioartificial liver	Annals of the New York Academy of Sciences. 1997;831:350-60.	2
320	Jauregui	The technology of biological extracorporeal liver assist devices: from infancy to adolescence	Artificial Organs. 1997;21(11):1163-8.	8
321	Watanabe	Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial	Annals of Surgery. 1997;225(5):484-91; discussion 491-4.	2
322	Chen	Clinical experience with a porcine hepatocyte-based liver support system	International Journal of Artificial Organs. 1996;19(11):664-9.	2
323	Chen	Hepatic support strategies	Transplantation Proceedings. 1996;28(4):2036-2038.	10

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
324	Ellis	Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure	Hepatology. 1996;24(6):1446-51.	2
325	Hughes	Use of bioartificial and artificial liver support devices	Seminars in Liver Disease. 1996;16(4):435-44.	8
326	Kamlot	Review: Artificial liver support systems	Biotechnology & Bioengineering. 1996;50(4):382-91.	8
327	Miwa	Effect of ELAD liver support on plasma HGF and TGF-beta(1) in acute liver failure	International Journal of Artificial Organs. 1996;19(4):240-244.	2
328	Watanabe	Support of acute liver failure patients with a bioartificial liver	Journal of Clinical Apheresis. 1996;11(3):138-42.	8
329	Yoshiba	Favorable effect of new artificial liver support on survival of patients with fulminant hepatic failure	Artificial Organs. 1996;20(11):1169-72.	2
330	Demetriou	Early clinical experience with a hybrid bioartificial liver	Scandinavian Journal of Gastroenterology, Supplement. 1995;30(208):111-117.	2
331	Hughes	Evaluation of extracorporeal bioartificial liver devices	Liver Transplantation & Surgery. 1995;1(3):200-6.	8
332	Iseki	Plasma adsorption to charcoal and ion-exchange resin for treating postoperative hepatic failure	Hepato-Gastroenterology. 1995;42(4):394-8.	2
333	Lepage	Plasma separation for artificial liver support	Journal of Clinical Apheresis. 1995;10(2):70-75.	2
334	Chamuleau	Bioartificial liver and its clinical significance anno 1994	Transplantology: Journal of Cell and Organ Transplantation. 1994;5(4):166-170.	10
335	Ellis	A controlled trial of the hepatic extracorporeal liver assist device (ELAD) in acute liver failure	Hepatology (baltimore, md.). 1994;20(4 (Pt 2)):140A.	10
336	Hughes	Evaluation of the BioLogic-DT sorbent-suspension dialyser in patients with fulminant hepatic failure	International Journal of Artificial Organs. 1994;17(12):657-662.	2
337	Malchesky	Nonbiological liver support: historic overview	Artificial Organs. 1994;18(5):342-7.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
338	Nagaki	[Development of a hybrid bio-artificial liver]	Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine. 1994;52(8):2205-13.	8
339	Rozga	A bioartificial liver to treat severe acute liver failure	Annals of Surgery. 1994;219(5):538-546.	2
340	Sussman	The hepatic extracorporeal liver assist device: Initial clinical experience	Artificial Organs. 1994;18(5):390-396.	2
341	Uchino	Artificial liver: Strategies for the rescue of patients with liver failure	ASAIO Journal. 1994;40(1):74-77.	10
342	Hughes	Use of sorbent columns and haemofiltration in fulminant hepatic failure	Blood Purification. 1993;11(3):163-9.	8
343	Nyberg	Evolution of the bioartificial liver: The need for randomized clinical trials	American Journal of Surgery. 1993;166(5):512-521.	8
344	Sussman	Extracorporeal liver assist in the treatment of fulminant hepatic failure	Blood Purification. 1993;11(3):170-4.	8
345	Nyberg	Hepatocyte culture systems for artificial liver support: implications for critical care medicine (bioartificial liver support)	Critical Care Medicine. 1992;20(8):1157-68.	8
346	Yarmush	Assessment of artificial liver support technology	Cell Transplantation. 1992;1(5):323-41.	8
347	Chang	Experimental artificial liver support with emphasis on fulminant hepatic failure: concepts and review	Seminars in Liver Disease. 1986;6(2):148-58.	8

6.3. 국내 배제문헌

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
1	김동준	만성 간질환에서의 급성 장기부전	대한내과학회지. 2017;92(2):118-123.	8
2	신동현	만성간질환의급성악화의관리: 간보조기구 vs. 간이식	대한간학회 춘계 Single Topic Symposium. 2015;1:21-23.	10
3	양병근	Acetaminophen 중독에 의한 급성 간 부전 환자에서 Molecular Adsorbents Recirculating System® 이용한 치험 1례	대한임상독성학회지. 2014;12(1):31-34.	13
4	Lee JS	Albumin for End-Stage Liver Disease	Korean Journal of Internal Medicine. 2012;27(1)::13-19.	1
5	Park SS (박승식)	LC, Acute : PE-119 ;Usefulness of therapy with the MARS (molecular adsorbents recirculating system) for patient with acute liver failure: single center study	대한간학회 춘·추계 학술대회. 2012:118.	10
6	Lee SW (이승우)	The Use of Single-pass Albumin Dialysis to Correct Severe Hyperbilirubinemia in Acute Hepatitis A: A Case Report	Korean Journal of Nephrology. 2010;29(2):260-264.	2
7	황신	성인 생체간이식 후 이식간 기능 저하에 대한 보조치료로서 시행한 혈장교환술의 유용성	대한이식학회지. 2009;23(3):244-251.	2
8	최종원	간부전 환자에서 MARS [Ⓢ] (Molecular Adsorbents Recirculating System)을 이용한 체외 간 지지요법의 유용성과 안정성에 대한 예비 결과	대한소화기학회지. 2009;54(1):28-35.	13
9	이지영	간이식후 발생한 이식간 기능부전 치료로써 MARS의 역할	대한신장학회 춘계학술대회 초록집. 2008;27(1):377.	10
10	황윤진	돼지 간세포를 이용한 체외 순환형 생인공간 개발	Korean Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. 2008;12(1):41-45.	7
11	최종원	간 : 간부전 환자에서 MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System)을 이용한 체외 간 지지 요법의 유용성	대한소화기학회 추계학술대회. 2007:333.	10
12	Kobayashi N	State-of-the-Art : A Newly Developed Bioartificial Liver For Liver Failure Treatment	대한소화기학회SeoulInternationalDigestiveDiseaseSymposium2007.2007:154.	10
13	Miskon A	Radial Flow Type Bioreactor for Bioartificial Liver Assist System using PTFE Non-Woven Fabric Coated with Poly-amino Acid Urethane Copolymer	한국고분자학회 2006년도 추계학술대회 연구논문 초록집(IUPAC-PSK30). 2006:26.	10

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
14	이건욱	인공간	녹십자의보. 2004;32(6):318-327.	8
15	Steffen M	Experiences with MARS Liver Support Therapy in Liver Failure	대한간학회지. 2004;10(4):S89-S97.	8
16	최종영	간부전 환자에서 Albumin Dialysis System의 임상경험	대한소화기학회 춘계학술대회. 2002:155.	10
17	최원충	Applicability of Bioartificial Liver and Liver Transplantation for Fulminant Hepatic Failure	대한간학회지. 2011:S40-S47.	8
18	왕희정	인공 간 보조장치	대한간학회지. 2000;6(4):530-532.	8
19	왕희정	무세포 인공 간 보조장치(MARS)의 초기 임상경험	대한간학회지. 2000;6(4):421-424.	13
20	최원충	인공간	대한간학회지. 2000;6(4):411-420.	8
21	왕희정	무세포 인공 간보조장치(MARS)의 초기임상경험	제5차 대한간학회 춘계학술대회 초록집. 1999:S54.	10
22	김대혁	지속성 신대체요법(Continuous Renal Replacement Therapy)으로 간기능이 회복된 전격성 간부전 1예	대한소화기학회지. 1998;32(4):541-545.	1
23	김양일	급성 간부전 환자 치료를 위한 새로운 생인공간의 개발	대한외과학회 학술대회 초록집.. 1998;11:194.	10
24	김병호	급성 간부적인 비수술적 치료 -간세포이식과 인공간	대한간학회지. 1996;2(2):116-128.	8



발행일 2020. 10. 31.

발행인 한광협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-700-9