

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-25 (2020. 10.)



의료기술재평가보고서 2020

# 교질반응 TTT [화학반응-장비측정]

(Thymol Turbidity Test, TTT)

## 의료기술재평가사업 총괄

---

박종연 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장  
최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

## 연구진

---

### 담당연구원

이슬기 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

### 부담당연구원

이진이 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

## 주 의

---

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

요약문 .....	i
<b>I. 서론</b> .....	1
1. 평가배경 .....	1
2. 교질반응 TTT [화학반응-장비측정] .....	1
3. 질병의 특성 및 현존하는 의료기술 .....	5
4. 교질반응 TTT에 대한 선행 연구 .....	10
<b>II. 평가 방법</b> .....	11
1. 체계적 문헌고찰 .....	11
<b>III. 평가 결과</b> .....	15
1. 국내사용량 .....	15
2. 문헌선정 결과 .....	18
3. 분석 결과 .....	21
<b>IV. 요약 및 결론</b> .....	23
1. 평가결과 요약 .....	23
2. 결론 .....	24
<b>V. 참고문헌</b> .....	25
<b>VI. 부록</b> .....	26
1. 의료기술재평가위원회 .....	26
2. 소위원회 .....	27
3. 문헌 검색 전략 .....	28
4. 비독립 위험 평가 및 자료추출 양식 .....	30
5. 최종 선택문헌 .....	33

## 표 차례

표 1.1 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수 .....	2
표 1.2 건강보험심사평가원 고시항목 .....	3
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용 .....	11
표 2.2 국외 전자 데이터베이스 .....	13
표 2.3 국내 전자 데이터베이스 .....	13
표 2.4 선택배제기준 .....	13
표 3.1 교질반응 TTT [화학반응-장비측정] 현황 .....	15
표 3.2 선정문헌의 일반적 특성 .....	19
표 3.3 환자군과 대조군의 티몰 혼탁 값 비교 .....	22

## 그림 차례

그림 3.1 2019년 요양기관 종별 사용량 .....	16
그림 3.2 2019년 요양기관 소재지별 총 사용량 .....	16
그림 3.3 2019년 연령 구간별 총 사용량 .....	17
그림 3.4 문헌선정 흐름도 .....	18
그림 3.5 Risk of bias graph .....	20
그림 3.6 Risk of bias summary .....	20

# 요약문 (국문)

## 평가 배경

교질반응 TTT [화학반응-장비측정]은 간 질환(의심) 환자를 대상으로 혈장 단백질 성분의 양적, 질적 이상을 통해 간 기능을 평가하는 기술이다. 동 기술은 연도별 환자 수, 총 사용량 및 진료금액 총액이 모두 감소하는 쇠퇴기술에 해당하여 진단검사의학 전문가들이 재평가를 제안하였으며, 2020년 제6차 의료기술재평가위원회(2020.6.12. ~ 6.19.)에서 의료기술재평가 안건으로 선정되었다. 2020년 제10차 의료기술재평가위원회(2020.10.16.)에서는 교질반응 TTT [화학반응-장비측정]의 안전성 및 유효성 평가 결과를 최종 심의하였다.

## 평가 방법

교질반응 TTT [화학반응-장비측정]의 안전성 및 유효성 평가는 체계적 문헌고찰을 통해 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “교질반응 TTT [화학반응-장비측정] 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 평가의 핵심질문은 ‘간 질환(의심) 환자에서 교질반응을 통해 간 기능을 평가하는 것이 안전하고 유효한가?’이다.

문헌검색은 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스를 활용하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뚤림 위험 평가는 QUADAS-2를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견합의를 이루었다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의할 예정이었으나 이견은 없었다. 자료분석은 정량적 분석(quantitative analysis)이 불가능하여 정성적(qualitative review) 분석을 적용하였다.

## 평가 결과

교질반응 TTT [화학반응-장비측정]의 안전성 및 유효성은 총 6편(국외 6편; 환자-대조군 연구 5편, 증례연구 1편)에 근거하여 평가하였다. 중재검사는 구체적으로 Maclagan, Shank-Hoagland, Reinhold 방법 등이 사용되었으며, 기준치 값은 4, 4.7, 5, 5.2, 15 units으로 문헌마다 상이하였다.

## 안전성

교질반응 TTT [화학반응-장비측정]의 안전성은 환자의 검체를 이용하여 체외에서 이루어지는 검사로 동 검사가 검체 채취과정 이외에는 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않으므로 안전성에는 문제가 없는 것으로 평가하였다.

## 유효성

교질반응 TTT [화학반응-장비측정]의 유효성은 진단정확성, 비교검사와의 상관성, 질병과의 관련성 지표로 평가하고자 하였으나, 진단정확성, 비교검사와의 상관성을 보고한 문헌은 없었다.

질병과의 관련성을 보고한 총 6편 중 5편에서 건강 또는 환자 대조군과 티몰 혼탁 값을 비교하였다. 이 중 2편(1편은 건강 대조군, 다른 1편은 환자 대조군과 비교)에서만 통계적으로 유의한 차이를 보고하였고, 다른 3편에서는 통계적 유의성을 보고하지 않았다. 나머지 1편에서는 간 질환자를 대상으로 중재검사를 포함한 총 10가지 검사의 유용성을 비교하였고, 그 결과 연구에 포함된 검사 중 중재검사의 변별력이 가장 낮게 보고되었다.

## 결론 및 제언

따라서, 문헌적 근거를 토대로 소위원회에서는 다음과 같이 제언하였다.

교질반응 TTT [화학반응-장비측정]은 검체 채취과정 이외에는 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않으므로 안전성에는 문제가 없는 기술이나, 주요 결과 지표인 진단정확성 및 비교검사와의 상관성을 보고한 문헌이 확인되지 않았고, 질병과의 관련성을 보고한 문헌에서도 일관된 결과를 보고하고 있지 않아 유효하지 않은 기술로 판단하였다.

추가적으로 동 검사는 임상적으로 사용하지 않고, 간 기능을 평가하는 검사로 총 단백 검사와 알부민 검사가 사용되고 있으며, 현재 건강보험 요양급여 목록에 간 기능을 평가하는 검사가 다수 존재하며, 동 기술의 사용을 권고하지 않을 경우 임상적으로 발생할 수 있는 문제는 없다는 의견이었다.

의료기술재평가위원회는 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “교질반응 TTT [화학반응-장비측정]”에 대해 검체 채취과정 이외에는 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않으므로 안전성에는 문제가 없는 기술이나, 주요 결과 지표인 진단정확성 및 비교검사와의 상관성을 보고한 문헌이 확인되지 않았고, 질병과의 관련성을 보고한 문헌에서도 일관된 결과를 보고하고 있지 않아 유효성이 없어 권고하지 않음으로 심의하였다(2020. 11. 5.).

## 주요어

교질반응, 티몰 혼탁 시험, 안전성, 유효성

Colloidal reaction, Thymol turbidity test, Safety, Effectiveness

## 1. 평가배경

한국보건의료연구원은 보건의료 자원의 효율적 사용 도모와 의료기술의 최적 사용을 유도하기 위하여 의료체계 내에서 사용되고 있는 의료기술에 대한 임상적 안전성, 유효성, 경제성, 사회·윤리적 영향 등의 최신 근거를 구조적으로 평가하는 재평가 사업을 수행하고 있다. 이와 관련하여 진단검사의학 전문가들은 혈장 단백 성분의 양적, 질적 이상을 보는 '교질반응 TTT [화학반응-장비측정]'이 연도별 환자수, 총 사용량 및 진료금액 총액이 모두 감소하는 쇠퇴기술에 해당하여 재평가를 제안하였다. 이에 최신 근거의 제공을 위하여 안전성 및 유효성 평가를 수행하였다.

## 2. 교질반응 TTT [화학반응-장비측정]

### 2.1 개요<sup>1)</sup>

혈청 교질 반응(serum colloidal reaction)은 혈청에 단백변성 시약을 가하면 단백질 교질 작용<sup>2)</sup>에 변화가 일어나 혼탁이나 침전이 발생하는 현상을 이용하는 것으로, 이를 원리로 한 여러 가지 검사방법이 있다. 티몰 혼탁 시험(thymol turbidity test, TTT)은 혈청과 티몰 포화 바르비탈 완충액을 혼합해서 생기는 혼탁을 비탁 측정하는 방법으로 티몰의 페놀그룹, 감마글로불린, 지질 단백질이 혼탁에 관여하며, IgM은 반응 촉진제로 효과가 있다. 특히 A형 간염 초기에 비교적 민감하게 반응한다고 알려져 있으며, 급성 간염이나 간경변증에서 강한 양성을 나타낸다.

1) 강영태, 김윤식, 박창은, 서장훈, 성호중, 윤중수 등. 임상진단화학. 2013.

2) 교질반응은 각종 간 장애에서 혈장 단백 성분의 양적, 질적 이상을 보는 간편한 방법으로 복잡한 혈장 단백 분석에서도 얻기 어려운 유용한 진단정보를 얻을 수 있으나, 비특이적이고 정확도와 감도가 낮아 잘 이용되지 않음

## 2.2 검사시약

동 검사에 사용되는 시약은 다음과 같다.

① 티몰-바르비탈 완충액, pH 7.55

2 L 삼각 플라스크에 1,050 mL의 증류수를 넣고 5 ~ 7분간 끓여 CO<sub>2</sub>를 제거한 후 바르비탈 3.09 g과 나트륨 바르비탈 1.69 g을 넣고 녹인다. 이어 티몰 6 g을 넣어 녹이고 식힌 후 티몰 분말 1 g을 추가해서 잘 진탕하고 하룻밤 둔다. 상청이 맑게 되면 석출된 티몰은 여과해서 제거한다. pH는 7.55 ± 0.03이 되도록 조정하여 사용한다.

② 0.0962N BaCl<sub>2</sub> 용액

BaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O 1.173 g을 달아 100 mL의 정제수에 녹인다.

③ 0.2 N 황산

약 700 mL의 증류수가 들어있는 1 L 용량 플라스크에 농황산 6 mL를 식히면서 가하고 1 L 표시 눈금까지 증류수로 채운다.

## 2.3 현황

### 2.3.1 국내

#### 2.3.1.1 건강보험요양급여목록 등재 현황

교질반응 TTT [화학반응-장비측정]의 건강보험 요양급여 목록 등재 현황은 <표 1.1>과 같다.

표 1.1 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수

분류번호	코드	분류
		제2부 행위급여목록·상대가치점수 및 산정지침
		제2장 검사료
		[일반화학검사]
		<간 기능>
누-181	D1810	교질반응 TTT [화학반응-장비측정]

출처: 건강보험요양급여비용(2020년 3월 판)

국내 건강보험심사평가원의 고시항목 정의에 따른 ‘교질반응 TTT [화학반응-장비측정]’의 세부내용은 <표 1.2>와 같다.

표 1.2 건강보험심사평가원 고시항목

<b>보험분류번호</b>	나374(누181*)	<b>보험EDI코드</b>	C3740(D1810*)	<b>급여여부</b>	급여
<b>행위명(한글)</b>	교질반응 TTT (교질반응 TTT [화학반응-장비측정])			<b>직접비용작성유형</b>	검체 검사
<b>행위명(영문)</b>	TTT			<b>세분화행위</b>	아니오
<b>정의 및 적응증</b>	급성간염, 간실질 병변, 간담도계 폐쇄, 지방간				
<b>실시방법</b>	① 의사는 정도관리 방법과 검사 방법을 결정하고 검사지침서를 작성한다. ② 두 개의 시험관에 각각 T와 B로 표시하고 검사 지침서대로 시약을 넣는다. ③ 시험관을 아래·위로 뒤집으면서 잘 섞은 후 실온에 세워둔다. ④ 30분 후 파장 660 nm로 B로 blank로 해서 T의 O.D.를 읽는다. ⑤ 미리 설정한 표준곡선에서 MacLagan unit치를 찾으며 만일 20 unit 이상이면 혈청 0.05 ml로 다시 측정하여 결과를 2배하여 준다. ⑥ 의사는 측정된 결과가 환자의 상태와 합당한가를 규정된 정도관리 범주에 의거하여 판단하여 보고 하며, 결과의 확인을 위한 이차 검사, 환자의 추적관찰을 위한 follow-up 검사 등을 의뢰 의사에게 요청한다.				

\*2020.3월판 기준

### 2.3.2 검사 방법

임상진단화학(2013)에 따른 검사 방법은 다음과 같다.

- ① 혈청 0.1 mL를 시험관에 취하고 티몰-바르비탈 완충액을 넣고 잘 섞은 후 실온에서 30분 둠
- ② 파장 660 nm에서 티몰 시약을 맹검으로 하여 혼탁도를 측정함

검량선 작성에 사용하는 표준 용액을 제조할 때 시약과 유리기구는 10°C를 유지하여야 한다.

- ① Stock 황산바륨(BaSO<sub>4</sub>) 조제: 100 mL 용량 플라스크에 0.0962N BaCl<sub>2</sub> 용액 5 mL를 넣고, 0.2 N 황산용액을 눈금까지 채우고 잘 혼합함
- ② 다음과 같이 시험관을 준비함

시험관	1	2	3	4	5	6	7	8
Stock BaSO <sub>4</sub>	0	1.35	2.70	4.05	5.40	6.75	8.10	9.45
0.2N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	10.00	8.65	7.30	5.95	4.60	3.25	1.90	0.55
Unit(S-H)	0	5	10	15	20	25	30	35

- ③ 1번 시험관을 맹검으로 하여 파장 660 nm에서 각 관의 흡광도를 읽고 검량선을 작성함

## 2.4 국외 급여 현황

티몰 혼탁 시험의 국외 급여현황 등을 확인하고자 미국, 호주, 일본 급여 목록을 확인하였다. 미국 Center for Medicare and Medicaid Services(CMS)에서는 티몰 혼탁 시험이 더 나은 기술로 대체된 쇠퇴기술에 해당하여 비용을 통상적으로 지불하지 않고 의학적 정당성이 확인된 경우에만 지불하도록 2003년 개정하였고(CMS, 2004<sup>3)</sup>), 이를 근거로 미국 Aetna<sup>®</sup>(2015년), United Healthcare(2020년) 등의 민간보험회사 및 Harvard Pilgrim Health care와 같은 비영리회사에서도 급여 목록에서 제외하였다.

- P2033(HCPCS code) Thymol turbidity, blood

일본 및 호주 건강보험 급여 목록에서 티몰 혼탁 시험은 확인되지 않았다(2010, 2014, 2016년).

---

3) Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) (2004) Medicare National Coverage Determinations(NCD) Manual

### 3. 질병의 특성 및 현존하는 의료기술

#### 3.1 질병의 특성(대한내과학회편, 2010)

##### 3.1.1 급성 간염

급성 간염은 간세포의 급성 손상으로 아세트아미노펜 같은 약물 또는 허혈에 의한 직접 손상으로 생길 수도 있고 바이러스와 에탄올 등에 의한 면역학적 간접 손상으로 생길 수도 있다. 직접 손상에서는 대부분 아스파르테이트 아미노기 전이효소(aspartate aminotransferase, 이하 AST), 알라닌 아미노기 전이효소(alanine aminotransferase, 이하 ALT), LD(lactate dehydrogenase) 같은 세포질 효소가 급격하게 증가하고 효소의 반감기에 따라 빠른 감소를 보인다. 이에 반해 간접 손상은 세포질 효소의 점진적 증가, 편평기, 증가된 효소의 점진적 감소를 순차적으로 보인다. 알칼리 포스파타제(alkaline phosphatase, 이하 ALP)는 보통 경도의 증가를 보이고, 급성 간염 환자의 90%에서 참고치의 3배를 넘지 않는다. 빌리루빈의 증가가 있다면 주로 직접 빌리루빈이다. 간의 합성 능력은 보통 잘 유지되며, 만약 합성능 손상의 소견이 보인다면 급성 간 부전을 예견할 수 있다.

##### 3.1.1.1 급성 바이러스 간염

모든 급성 바이러스 간염은 임상적으로 비슷한 진행을 보이며, 아미노기 전이효소가 참고치 상한의 8 ~ 50배까지 증가한다. ALT는 전형적으로 천천히 감소하기 때문에 AST보다 높다. 효소 증가의 최고점은 빌리루빈 최고점보다 먼저 나타나고, 평균 4 ~ 5주 동안 증가하는 양상을 보인다.

##### 3.1.1.2 급성 알코올성 간염

급성 알코올성 간염은 백혈구 증가증과 급성기 반응 단백질의 증가를 특징으로 한다. 또한 세포질 효소의 정도 증가를 보이는데 AST가 ALT보다 2배 이상 증가하며, AST가 참고치 상한의 8배 이상 증가하는 경우는 드물다. 쓸개즙 정체를 보일 경우 환자의 약 20%에서 ALP가 참고치 상한의 3배 정도로 증가하며, 이 경우 높은 사망률을 보일 수 있다. 빌리루빈의 증가와 간-합성 단백질의 감소도 흔히 관찰된다. 빌리루빈 증가, 알부민 감소, 프로트롬빈시간 연장은 알코올성 간염에서 나쁜 예후를 나타내는 인자이다.

##### 3.1.1.3 독성 간염

독성 간염을 일으키는 가장 흔한 약물은 아세트아미노펜이다. 검사 소견으로는 처음 프로트롬빈시간이 연장되고 그 후 세포질 효소의 증가를 보인다. 종종 LD가 AST가 절대량에서 좀 더 증가하며, AST는 ALT보다 높게 나타난다. 24 ~ 48시간 후에 100배 이상 증가하여 최고점에 도달하고, 그 후에 효소의 반감기에 따라 빠르게 감소한다. 프로트롬빈시간 연장은 전형적으로 대조 물질보다 4초 이상 연장되고 예후와 밀접한 연관성을 갖는데 프로트롬빈시간의 연장이 약물 복용 후 4일 이상 지속되면 예후가 나쁘다.

### 3.1.1.4 허혈성 간염

간의 관류저하(hypoperfusion)는 입원 환자에서 세포질 효소 증가의 가장 흔한 원인 중 하나이다. 검사 소견은 독성 간염과 비슷하며, 급성 신부전이 흔히 발생할 수 있다.

### 3.1.1.5 Reye 간염

B형 인플루엔자 또는 수두와 같은 열성 바이러스 질환이 선행하는 것이 특징이며, 그 후 약 일주일간 구토, 기면, 착란을 보이고 빠르게 혼미와 혼수에 빠지게 된다. 동시에 간 종대, 아미노기 전이효소와 암모니아의 증가, 프로트롬빈시간의 연장 등을 보인다. 빌리루빈은 대부분 정상이거나 약간 증가된다. 다른 검사 소견으로는 저혈당과 고요산혈증 등이 있다.

### 3.1.1.6 약물-유발성 급성 간염

약물이 간 손상을 일으키는 기전은 다양하다. 그 중에서 가장 흔한 기전은 특이 체질성 면역 매개성 손상이며, AST와 ALT의 증가가 특징적이다. 아미노기 전이효소와 ALP의 증가를 보이는 쓸개즙정체성 간염도 약물에 의해 흔히 발생한다. 간성 약물반응은 급성간염의 1%정도를 차지하고, 환자의 약 60%가 황달을 동반한 중증 급성 간염으로 진행되며 치명적일 수 있다.

### 3.1.2 간실질 병변

간실질은 간의 약 80%를 차지하는 기능적 조직으로, 간 초음파 검사에서 간실질 에코를 확인함으로써 지방간, 간염, 간경화 등을 진단하거나 의심할 수 있다(질병관리본부 국가건강정보포털).

간실질의 평가는 기본적으로 초음파를 통해 이루어진다. 간경변의 유무, 지방간의 유무 등을 초음파를 통해 간단히 확인할 수 있지만, 주관적인 평가로 인해 관찰자 간의 오차가 있을 수 있다. 따라서 최근에는 조금 더 객관적으로 간 섬유화, 간경변, 지방간 등을 측정할 수 있는 방법들이 보고되고 있고, 실제 임상에서 사용되고 있다(질병관리본부 국가건강정보포털).

### 3.1.3 담관 폐쇄

담관의 폐쇄는 위장관계에 발생하는 희귀 질환으로 간으로부터 담낭으로 담즙을 운반하여 소장으로 분비하는 담즙의 통로인 담관의 일부분 또는 모두가 없거나 파괴되는 것을 특징으로 한다. 정확한 원인은 밝혀지지 않았지만 면역학적, 감염성, 유전성, 환경적인 요인들이 작용하는 것으로 보고 있으며, 담관이 폐쇄되면 비정상적으로 간에 담즙이 축적되게 된다(질병관리본부 국가건강정보포털).

담관의 폐쇄는 주로 출생 2~4주에 명확하게 나타나며 눈의 흰자와 피부가 노랗게 되는 황달과 비정상적인 흰색 대변, 짙은 색의 소변, 늘어진 위, 간 비대증이 동반된다. 6~10주가 되면 추가적으로 증상들이 나타나 가려움증, 불안정, 성장 지연 및 간으로부터 나오는 정맥 내의 혈압이 높아지는 문맥고혈압이 나타나고 경우에 따라 간 내에 존재하는 담즙관도 영향을 받을 수 있다. 치료받지 않으면 간경변이 올 수 있고 결국

간 부전까지 이어질 수 있다(질병관리본부 국가건강정보포털).

성인에서는 담석증이 고빌리루빈 혈증의 가장 흔한 원인이다. 담석증에 의한 담도 폐쇄는 총 빌리루빈의 상승을 가져오며, 이 중 90% 이상이 직접 빌리루빈이다. 90% 이상에서 ALP도 같이 상승되며, 농도는 다양하지만 약 300 IU/L 이상이 흔하다(진단검사의학).

간 초음파, 개복 수술(laparotomy)과 담관 조영술 및 간 조직의 현미경적 검사를 통해 진단하며, 혈액 검사에서 간 효소와 빌리루빈 수치가 상승되어 있거나, 바이러스나 박테리아가 검출될 수 있다(질병관리본부 국가건강정보포털).

### 3.1.4 지방간

지방간은 과도 음주자와 습관적 음주자의 90% 이상에서 나타나지만 간경화의 전구병변인 알코올성 간염으로 진행되는 경우는 드물고(해리슨내과학), 간 내 과도한 지방이 쌓여 발생하는데, 일반적으로 간 무게의 5% 이상의 지방이 쌓이면 지방간으로 진단한다. 그러나 직접 측정이 불가하므로, 간접적인 방법으로 영상의학적 검사(초음파 검사, 복부 CT 및 MRI 검사 등)와 조직 검사로 지방이 쌓인 정도를 알 수 있다(질병관리본부 국가건강정보포털).

지방간은 과음으로 인한 알코올 지방간과 술과 관계없이 비만, 당뇨, 고지혈증 등과 연관되어 발생하는 비알코올 지방간으로 나눌 수 있다(질병관리본부 국가건강정보포털).

## 3.2 현존하는 의료기술<sup>4)</sup>

간의 주요 기능은 주요 혈청 단백질(알부민, 운반단백, 혈액응고인자, 여러 가지 호르몬과 성장인자) 합성, 담즙과 그 운반물질(담즙산, 콜레스테롤, 레시틴, 인지질) 생산, 각종 영양소(포도당, 글리코젠, 지방, 콜레스테롤, 아미노산) 조절, 친지질성 화합물(빌리루빈, 음이온, 약물)을 소변이나 담즙으로 배설시키기 위한 대사 및 포함작용 등을 포함한다.

간 기능 장애를 가진 환자를 평가하고 관리하는 데는 몇 가지 생화학 검사가 유용하다. 이런 검사들은 간 질환의 유무 확인, 간 질환의 형태 확인, 간 손상 정도 평가, 치료에 대한 반응 등을 추적하는 데 이용된다. 그러나 간 기능검사로 특정 진단을 내릴 수 있는 경우가 많지 않다. 가장 흔히 이용되는 간 '기능' 검사는 혈청 빌리루빈, 알부민 및 프로트롬빈시간 측정이다. 혈청 빌리루빈은 간의 포함능과 배설능을 반영하고, 혈청 알부민과 프로트롬빈시간은 단백질 합성능을 나타낸다. 빌리루빈, 알부민 및 프로트롬빈시간의 이상의 간 기능 장애의 전형적인 소견이다.

간 질환을 발견하기 위한 검사실 검사의 민감도와 특이도를 모두 높이기 위해서는 몇 가지 검사를 조합하여 함께 시행하는 것이 가장 좋다. 임상 진료에서 시행하는 일반적인 검사 조합은 빌리루빈, 아미노기 전이효소, 알칼리성 포스파타제, 알부민, 프로트롬빈시간 등이 포함된다. 만일 하나 이상의 검사가 비정상이거나 연속 검사에서 계속 비정상적으로 나오면 간 질환이 있을 가능성이 높다.

선별검사(screening test)로 시행한 간 기능검사에서 예상치 않았던 이상소견이 발견되는 경우는 매우

4) 진단검사의학(2013) 및 임상진단화학(2013)

흔하여 약 30%까지 보고되지만, 임상적으로 의미 있는 간 질환이 있는 경우는 그 중 약 1%에 불과한 것으로 알려져 있어 선별검사 상 나타난 이상 소견을 바로 간 기능 장애로 해석하거나 고가의 정밀검사를 즉시 시행하는 것보다는 논리적으로 비용-효과 측면을 고려하여 접근하는 것이 중요하며 이상이 발견되었을 때는 검사 오차나 실수를 배제하기 위해 반복 검사가 필요한 경우가 많다(김윤준, 2008).

### 3.2.1 혈청 빌리루빈

혈청 빌리루빈의 측정법에는 디아조(DiaZo)법, 분광광도법, 효소법, 건식 화학검사법 등이 있다. 디아조법은 Ehrlich(1883)가 소변 빌리루빈의 검출에 디아조 시약을 응용한 것이 시초이며, Hijmans van den Bergh(1916)가 Ehrlich의 디아조시약을 사용하여 아조빌리루빈(azobilirubin)을 측정하는 이래 원리적으로는 변함이 없다. 디아조법은 빌리루빈을 디아조 시약으로 디아조화한 후 축합반응을 통해 아조빌리루빈을 생성시키는 데 기초를 둔 것이다. Malloy-Evelyn법에서 디아조 반응의 촉진제로는 오래 전부터 메탄올을 이용하였다. Malloy-Evelyn법에서 촉진제로 사용되던 알코올이 용혈이나 혼탁의 영향을 받기 쉽고 감도도 낮으므로, 개량된 법사법인 Jendrassik-Grof법에서는 이를 대체할 수 있는 다른 반응촉진제로 카페인-벤조산나트륨을 이용하였다. 또한 Michaelsson(1965)은 다이필린(dyphylline)과 아세트산나트륨(sodium acetate)을 반응 촉진제로 하는 개량법을 고안하였다. 최근에는 빌리루빈 산화효소를 이용한 효소법이나 메타바나단산(metavanadate)으로 빌리루빈을 빌리베르딘으로 변환시키는 과정에서 황색이 감소되는 것을 측정하는 방법이 이용되고 있다.

### 3.2.2 알부민

알부민은 정상인의 혈장 단백질 중 가장 양이 많고 단일 폴리펩티드의 긴 사슬 구조로 585개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 정상 혈장에서 가장 많이 존재하는 단백질이기 때문에 합성 장애 또는 소실로 인하여 알부민이 감소하면 혈관 내 삼투압이 감소하여 부종이 발생한다.

정상인에서 혈장 알부민은 비효소적으로 당화되는데 이런 당화알부민이 고혈당이 진행되는 동안에는 더욱 증가하며 이 수치는 수 주 동안의 혈당 조절을 평가하는데 이용된다. 알부민의 증가는 탈수된 경우에 나타날 수 있고, 알부민의 감소는 수액에 의한 희석, 소변이나 복수 및 위장관으로의 소실 또는 간에서의 합성 장애가 원인이 되어 나타날 수 있다.

측정법으로는 색소결합법을 주로 이용하는데 BCG(bromocresol green), BCP(bromocresol purple), BPB(bromphenol blue) 등을 알부민과 반응시켜 색깔을 발생시키고 분광광도계로 측정한다.

### 3.2.3 프로트롬빈시간

프로트롬빈시간(prothrombin time, PT)은 제 I, II, V, VII, X 인자의 결핍을 선별하는 검사로 주로 사용되며, 환자의 혈소판 결핍 혈장에 조직인자와 인지질이 포함된 조직 트롬보플라스틴(tissue thromboplastin)과 칼슘 이온을 섞어서 37°C에서 수 분간 반응한 후 응괴 형성까지의 시간을 측정한다. 프로트롬빈 시간은 외인성 경로와 공통 경로에 관여하는 응고인자를 평가하는 검사로써 반응의 속도는

해당 응고인자의 농도뿐만 아니라 조직 인자의 성상에 의해 결정된다. 따라서 검사의 민감도는 트롬보플라스틴의 종류에 따라 달라진다.

공통계 인자(I, II, V, X)가 심하게 결핍되면 PT와 aPTT(activated partial thromboplastin time)가 모두 길어지지만 심하지 않은 경우에는 이들 인자의 결핍으로 인해 PT만 길어지기도 한다.

### 3.2.4 아미노산

작은창자에서 흡수된 아미노산은 간 문맥을 거쳐 간세포에 도달한 후 여러 조직에 필요한 새로운 단백질을 합성하는 과정에 사용된다. 특히 혈액 중에 있는 중요한 단백질 중 감마글로불린을 제외한 알부민, 글로불린, 피브리노겐, 프로트롬빈 등을 만드는데 이용된다. 간 기능이 저하된 환자의 경우 알부민 및 혈액응고인자의 합성저하로 인해 부종이 나타나고 복수가 차며, 잇몸 출혈과 코피가 잘 나게 된다.

일부 아미노산은 탈아미노반응으로 인해 생성된 암모니아를 제거하고 암모니아로부터 요소를 합성하는 요소회로의 기질로 사용된다. 이때 간 질환이 있으면 요소합성이 잘 되지 않아 기질인 암모니아가 혈중에 증가해 간성혼수를 초래할 수 있다.

간은 AST, ALT 반응을 통해 한쪽 아미노산에서 다른 쪽 아미노산으로 아미노기를 전달하는 아미노기 전이반응의 역할도 담당한다.

간 기능 저하나 손상이 있을 경우, 간 실질 세포 장애에서 알부민은 감소하고 감마글로불린은 증가하며, 간 경변에서 감마글로불린의 증가와  $\beta$ - $\gamma$  bridging이 특징적으로 나타난다. 티몰이나 황산아연(zinc sulfate)을 혈청에 첨가하면 단백질과 반응해 침전을 형성하여 혼탁도를 증가시키는 원리로, 교집반응에서 혈청 IgG 레벨이 높을수록 혼탁도는 증가하며 황산 아연 혼탁도 시험(zinc sulfate turbidity test, ZTT)은 만성 간 장애에서, 티몰 혼탁 시험은 급성간염에서 상승한다. 또한 혈중 암모니아 및 혈중 요소질소가 증가하고 특수 단백질인 알파태아단백(alpha fetoprotein, AFP), 암태아성항원(carcino-embryonic antigen, CEA)이 증가한다.

## 4. 교질반응 TTT에 대한 선행 연구

### 4.1 국내·외 의료기술평가 보고서

교질반응 TTT 검사와 관련된 국내·외 의료기술평가는 확인되지 않았다.

### 4.2 관련 가이드라인

교질반응 TTT 검사와 관련된 가이드라인은 확인되지 않았다.

### 4.3 체계적 문헌고찰

Cochrane library에서 'thymol turbidity'를 검색어로 하여 검색한 결과, 관련 문헌은 확인되지 않았다.

Hazout 등(1978)은 간 기능을 평가하는 보편적 검사로써 티몰 혼탁 검사를 하지 않아야 한다고 보고한 반면, Murawaki 등(2001)은 집단 선별검사에서 C형 간염 바이러스 보유자를 선별하기 위한 검사로써 유용하다고 보고된 바 있으나, 최근 보고된 브리태니커(2019)는 글로불린과 혈장 단백질을 구별할 수 있는 검사법들이 사용가능함에 따라 본 의료기술은 거의 사용되지 않는다고 기술하였다.

## 1. 체계적 문헌고찰

### 1.1 개요

교질반응 TTT [화학반응-장비측정]의 재평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하여 안전성 및 유효성을 평가하였다. 모든 평가방법은 동 기술의 평가 목적을 고려하여 「교질반응 TTT [화학반응-장비측정]」 소위원회의 심의를 거쳐 확정하였다.

### 1.2 PICOTS-SD

핵심질문 및 평가범위(PICOTS-SD)는 다음과 같다.

#### 1.2.1 핵심질문

간 질환(의심) 환자에서 교질반응을 통해 간 기능을 평가하는 것이 안전하고 유효한가?

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분	세부내용
대상 환자 (Patients)	• 간 질환(의심) 환자
중재검사 (Intervention)	• 교질반응 TTT [화학반응-장비측정]
비교검사 (Comparators)	• 알부민 검사 • 총 단백 검사
참고표준검사 (Reference Standard)	-
결과변수 (Outcomes)	• 안전성 • 유효성: 진단정확성, 비교검사와의 상관성, 질병과의 관련성
추적관찰기간 (Time)	제한하지 않음
임상 세팅 (Setting)	제한하지 않음
연구유형 (Study Design)	제한하지 않음

대상 환자는 고시항목의 적응증(급성 간염, 간 실질 병변, 간담도계 폐쇄, 지방간)을 고려하여 간 기능 손상 환자가 아닌 간 질환자가 더 적절하다는 의견이었다. 또한 임상에서 질환 유무를 알고 검사를 수행하는 경우도 있지만 그렇지 않은 경우도 있기 때문에 의심환자를 포함하여 평가하는 것이 적절하다는 의견이었다. 따라서 대상 환자는 “간 질환(의심)환자”로 하여 평가하였으며, 동 평가에서 간 질환(의심)환자라 함은 급성 간염, 간 실질 병변, 간담도계 폐쇄, 지방간이 해당된다.

간 기능의 손상 여부를 평가하기 위한 검사는 아미노기 전이효소, 빌리루빈, 알부민, 프로트롬빈시간 등 4개이므로, 해당 검사들을 비교검사로 제시하는 것이 적절하다는 의견이 있었다. 그러나 동 검사는 혈청 알부민과 혈청 글로불린의 양적, 질적 변화를 확인하기 위한 검사로 간 기능을 평가하는 검사라기보다 단백을 평가하는 검사로 보는 것이 적절하여, 현재 건강보험급여 항목 중 단백을 평가하는 알부민 검사, 총 단백 검사를 비교검사로 정하여 평가하였다.

동 기술의 경우 비교검사 이외 참고표준검사를 정하는 것이 적절하지 않아 참고표준검사는 설정하지 않고 평가하였다.

동 검사의 안전성은 환자의 검체를 이용하여 체외에서 이루어지는 검사로, 검체 채취과정 이외에는 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않으므로 안전성에는 문제가 없는 것으로 평가하였고, 유효성은 진단정확성, 비교검사와의 상관성, 질병과의 관련성 지표를 토대로 평가하였다.

추적 관찰 기간, 임상세팅, 연구 유형은 모두 제한하지 않고 평가하였다.

### 1.3 문헌검색

문헌검색은 국내·외 주요 데이터베이스를 통하여 포괄적으로 수행하였다.

#### 1.3.1 국외

국외 문헌검색은 Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 3개의 전자 데이터베이스를 사용하여 수행되었다. 검색어 thymol turbidity를 기본으로 포괄적으로 검색하였다. 검색전략은 각 DB별 특성에 맞게 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 기능을 적절히 활용하여 구축하였으며 검색기간 및 언어에 제한을 두지 않았다.

동 검사는 1944년에 개발된 의료기술로, EMBASE의 경우 1974년부터 문헌이 검색되어 1974년 이전에 발간된 문헌은 제외되는 한계점이 있으나 MEDLINE에서 1946년 이후 문헌부터 검색되어 포괄적으로 수행하였다고 보고 평가하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

Ovid-MEDLINE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Ovid-Embase	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL)	<a href="https://www.cochranelibrary.com/">https://www.cochranelibrary.com/</a>

### 1.3.2 국내

국내 문헌검색은 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMBASE), 학술연구정보서비스(RISS), 한국학술정보(KISS), 국가과학기술정보센터(NDL) 5개의 전자 데이터베이스를 사용하여 각 데이터베이스별 특성을 고려하여 수행하였다.

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

KoreaMed	<a href="https://koreamed.org/">https://koreamed.org/</a>
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	<a href="http://kmbase.medic.or.kr/">http://kmbase.medic.or.kr/</a>
학술연구정보서비스(RISS)	<a href="http://www.riss.kr/">http://www.riss.kr/</a>
한국학술정보(KISS)	<a href="http://kiss.kstudy.com/">http://kiss.kstudy.com/</a>
국가과학기술정보센터(NDL)	<a href="http://www.ndsl.kr/">http://www.ndsl.kr/</a>

## 1.4 문헌선정

문헌선정은 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 문헌선정 단계에서는 제목 및 초록을 바탕으로 본 연구의 평가대상과 관련성이 없는 것으로 판단되는 문헌을 배제하였고, 2차 단계에서는 문헌의 전문(full-text)을 검토하여 본 연구의 선택기준에 맞는 문헌을 최종적으로 선정하였다. 의견 불일치가 있을 경우, 제3자와 논의를 통하여 의견일치를 이루고자 하였으나, 이견은 없었다.

표 2.4 선택배제기준

구분	내용
선택기준 (Inclusion criteria)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 간 질환(의심) 환자를 대상으로 연구한 문헌</li> <li>• 교질반응 TTT [화학반응-장비측정]이 수행된 연구 문헌</li> <li>• 사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고한 문헌</li> </ul>
배제기준 (Exclusion criteria)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 동물실험 또는 전임상시험</li> <li>• 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등)</li> <li>• 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌</li> <li>• 회색문헌</li> <li>• 원문 확보 불가</li> </ul>

## 1.5 비뿔림 위험 평가

문헌의 비뿔림 위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견일치를 이루었다. 진단법 평가연구의 비뿔림 위험 평가는 QUADAS-2(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2)를 이용하였다. QUADAS-2는 환자선택(patient selection), 중재검사(index test), 참조 표준 검사(reference standard) 및 연구 진행과 시점(flow and timing)에 대한 4개의 주요영역으로 구성되어 있으며, 해당 영역의 평가질문 모두 '예'인 경우 비뿔림 위험은 '낮음'으로 평가하였고, 한 항목이라도 '아니오'가 있는 경우 비뿔림 위험은 '높음'으로 평가하였다.

## 1.6 자료추출

자료추출은 최종 선택된 문헌을 대상으로 사전에 확정된 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 각각 독립적으로 수행하고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의할 예정이었으나 이견은 없었다. 각 문헌에서 추출한 내용은 다음과 같다.

- 일반적 특성: 출판 연도, 저자명, 연구 설계, 연구대상자 특성 등
- 연구결과: 사전에 정한 임상적 유효성 관련 연구결과 값

## 1.7 자료합성

최종 선정된 문헌은 정량적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하고자 하였으나, 불가능하여 정성적 검토(qualitative review)를 수행하였다.

## 1. 국내사용량

### 1.1 교질반응 TTT [화학반응-장비측정] 청구량

2016년 이후 환자수, 총 사용량 및 진료금액이 크게 감소한 이후 계속 비슷한 수준을 보이고 있다. 소재지별 총 사용량은 2019년 기준 총 575건 중 대전에서 392건(68.2%)을 사용하고 있었으며, 해당 검사는 모두 의원급(그림 3.1 참조)에서만 사용되고 있었다.

이와 관련하여 소위원회에서는 검사 지침서에 따라 수행하였는지 여부와 상병코드가 적절하게 입력되었는지 여부 등을 확인해볼 필요가 있다는 의견이었으나, 동 내용을 파악하기 위해서는 건강보험 청구 자료를 통한 분석이 필요하며 이는 동 연구 기간 내에 수행되기 어렵고, 추가 분석을 통해 얻을 수 있는 정보가 동 검사의 재평가를 수행하는데 미치는 영향이 적어 현재 확인된 정보 수준으로 평가하였다.

표 3.1 교질반응 TTT [화학반응-장비측정] 현황\*

항목	2015	2016	2017	2018	2019
환자 수 (명)	3,724	558	693	684	481
총 사용량 (회)	4,442	711	885	860	575
진료금액 (천원)	4,112	655	908	1,264	996

\*행위코드: C3740(2015 ~ 2018), D1810(2018 ~ 2019)

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

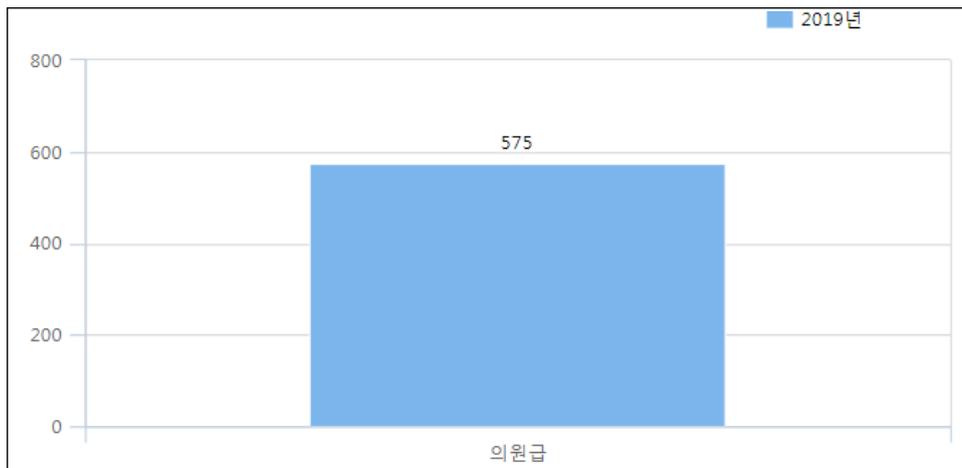


그림 3.1 2019년 요양기관 종별 사용량

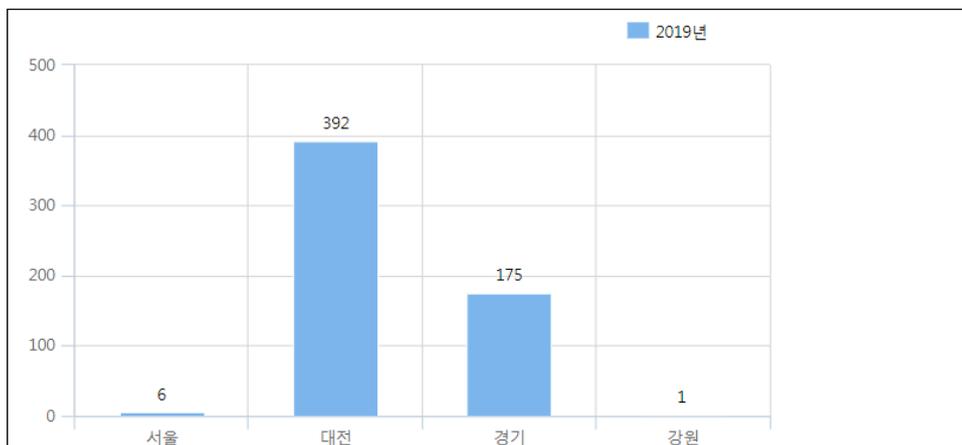


그림 3.2 2019년 요양기관 소재지별 총 사용량\*

\* 요양기관 소재지별 총 사용량은 574건으로 전체 575 건수와 1건 차이 남

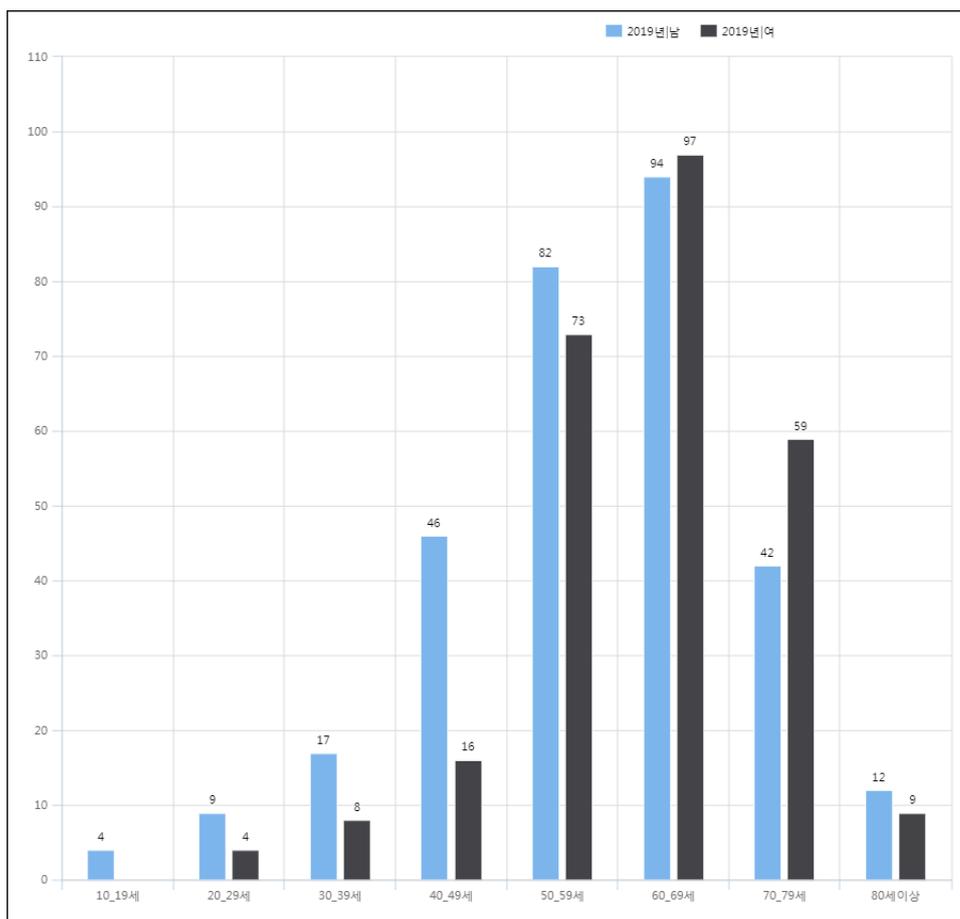


그림 3.3 2019년 연령 구간별 총 사용량

## 2. 문헌선정 결과

### 2.1 문헌선정 흐름도

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

먼저 문헌검색 전략에 의해 검색된 문헌은 총 341편(국외 339편, 국내 2편)이었다. 각 데이터베이스에서 검색된 문헌은 서지관리 프로그램(ENDNOTE) 및 일부 수작업을 병행하여 중복여부를 확인하였으며, 검색된 문헌 중 57편(모두 국외 문헌)을 중복 제거하였다.

중복 검색된 문헌을 제거한 후, 남은 문헌은 284편(국외 282편, 국내 2편)이었다. 이에 문헌 선택기준에 따라 초록 및 원문을 이용하여 최종 선택된 문헌은 6편(모두 국외 문헌)이었다.

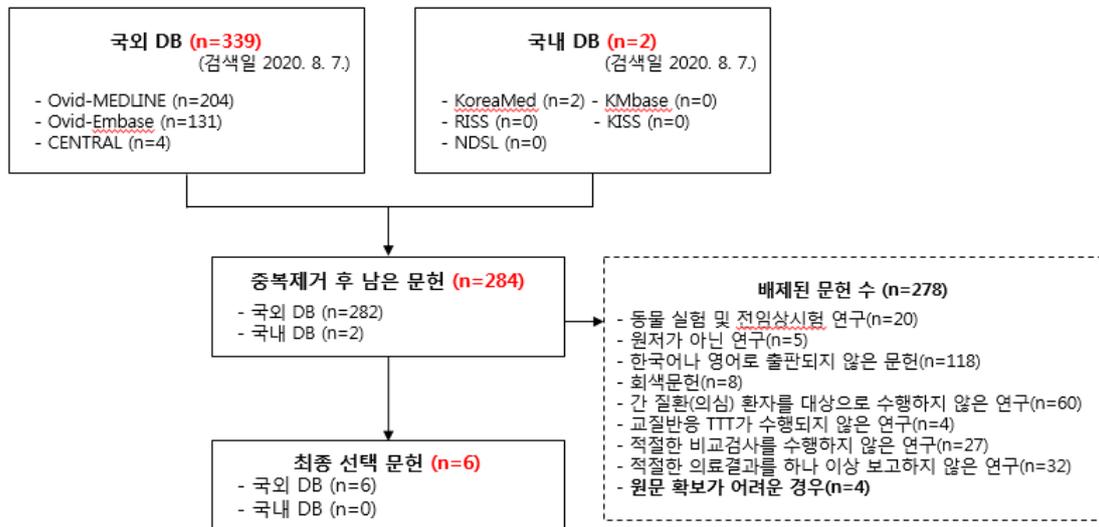


그림 3.4 문헌선정 흐름도

### 2.2 선택문헌의 일반적 특성

본 연구에 최종 선택된 문헌은 총 6편(환자-대조군 연구 5편, 증례연구 1편)이었다. 이 중 2000년대 이후 발간된 문헌 1편, 1970년대 발간된 문헌 1편, 나머지 4편은 1940년대로 기술이 개발된 지 오래되지 않은 시점에 발표된 문헌들이었다. 중재검사의 구체적인 방법은 Maclagan, Shank-Hoagland, Reinhold 등이었으며, 기준치 값은 4, 4.7, 5, 5.2, 15 units으로 문헌마다 상이하였다. 동 평가에서 선택한 진단정확성, 비교검사와의 상관성을 보고한 문헌은 확인되지 않았으며, 6편 모두 질병과의 관련성을 보고하였다.

표 3.2 선정문헌의 일반적 특성

연번	연구 유형	제1저자	출판 연도	연구 국가	대상환자	중재검사	결과변수
1	환자 대조군 연구	Murawaki	2001	일본	B형 간염 보균자(22), C형 간염 보균자(27), 건강대조군(26)	Thymol turbidity - 방법: routine method - cut off: 5 units	질병과의 관련성
2	증례 연구	Hazout	1978	프랑스	간 질환자(526)	Thymol turbidity - 방법: Maclagan - cut off: 15 units	질병과의 관련성
3	환자 대조군 연구	Popper	1949	미국	급성 간염 환자(126), 환자대조군(64)	Thymol turbidity - 방법: Maclagan - cut off: 4 units	질병과의 관련성
4	환자 대조군 연구	Stillerman	1948	미국	감염성 간염 환자(36), 건강대조군(74)	Thymol turbidity - 방법: Shank-Hoagland - cut off: 4.7 units	질병과의 관련성
5	환자 대조군 연구	Kunkel	1948	미국	감염성 간염환자(76), 건강대조군(46)	Thymol turbidity - 방법: Maclagan - cut off: 5 units	질병과의 관련성
6	환자 대조군 연구	Dodds	1947	미국	급성 간염 환자(16), 만성 간염 환자(11), 건강대조군(60)	Thymol turbidity - 방법: Shank-Hoagland - cut off: 5 units	질병과의 관련성

-, 해당 없음

## 2.3 비뚤림 위험 평가 결과

본 연구에 최종 선택된 6편에 대한 비뚤림 위험 평가는 환자 선택, 중재검사, 참고 표준 검사, 연구 진행과 시점 4가지 평가 영역에 대해 낮음/높음/불확실 세 등급으로 평가하였다. 평가 영역별 비뚤림 위험 그래프 및 문헌 별 평가결과 요약은 [그림 3.5], [그림 3.6]과 같이 제시하였다.

평가 영역별 결과를 살펴보면, 환자-대조군 연구 설계를 피하지 못하였고, 선택된 문헌 6편 모두 환자 추출 및 배제 기준에 대해 제시하고 있지 않아 비뚤림 위험은 '불확실', 적용성에 대한 우려는 '높음'으로 평가하였다. Stillerman(1948), Kunkel(1948)의 두 편의 문헌을 제외하고 모두 기준치를 사전에 명시하지 않았고, 두 문헌에서도 검사 지침서에 따라 중재검사를 수행하였는지 알 수 없어 적용성에 대한 우려는 '불확실'로 평가하였다. 동 평가에서 참고 표준 검사를 설정하지 않아 참고 표준 검사에 대한 비뚤림 및 적용에 대한 우려 모두 '불확실'로 평가하였다. 연구 진행 과정에서의 참고 표준 검사를 수행 여부 등을 알 수 없어 '불확실'로 평가하였다.

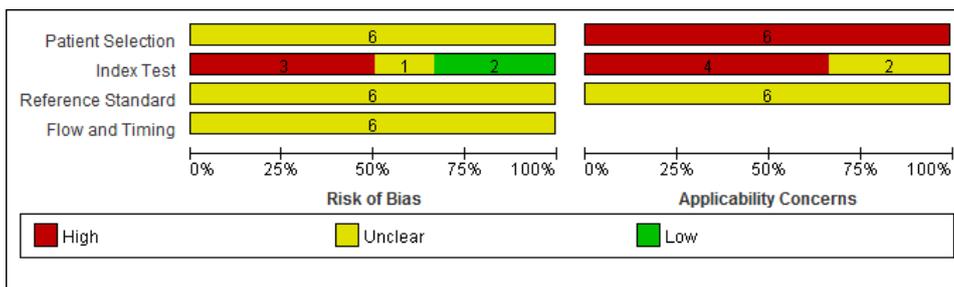


그림 3.5 Risk of bias graph

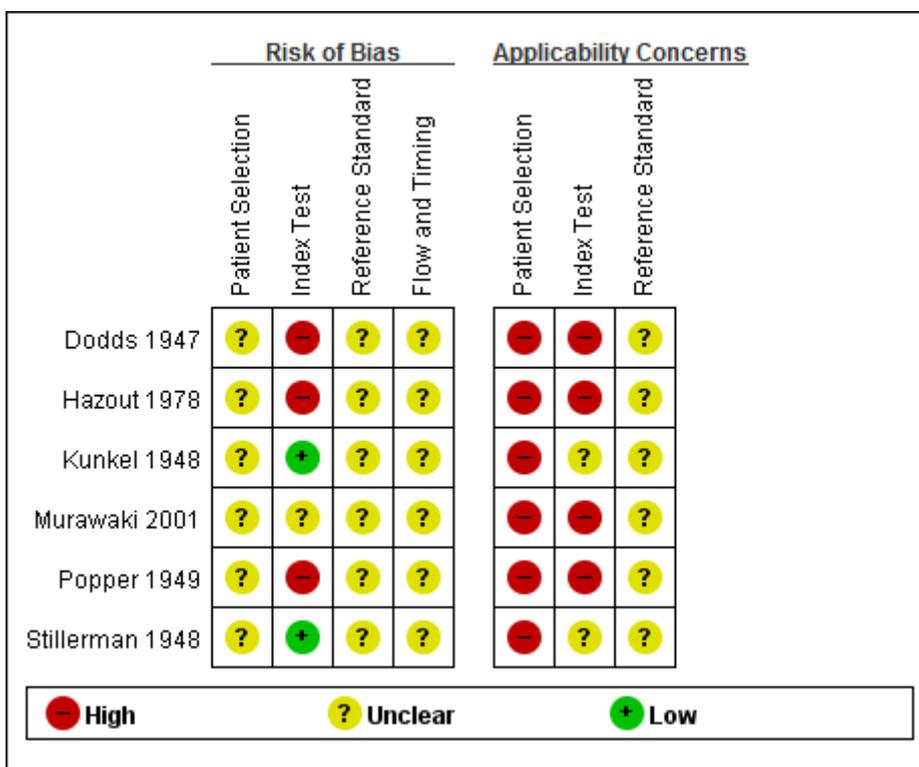


그림 3.6 Risk of bias summary

### 3. 분석 결과

교질반응 TTT [화학반응-장비측정]의 안전성은 환자의 검체를 이용하여 체외에서 이루어지는 검사로, 검체 채취과정 이외에는 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않으므로 안전성에는 문제가 없는 것으로 평가하였고, 유효성은 체계적 문헌고찰을 통해 진단정확성, 비교검사와의 상관성, 질병과의 관련성으로 평가하였다.

#### 3.1 유효성

##### 3.1.1 진단정확성

진단정확성을 보고한 문헌은 확인되지 않았다.

##### 3.1.2 비교검사와의 상관성

비교검사와의 상관성을 보고한 문헌은 확인되지 않았다.

##### 3.1.3 질병과의 관련성

질병과의 관련성은 총 6편에서 보고하였으며, 이 중 5편에서 건강 또는 환자 대조군과 티몰 혼탁 값을 비교하였다. Murawaki 등(2001)은 B형, C형 간염 보균자와 건강 대조군 간 티몰 혼탁 값을 비교하였는데, C형 간염 보균자만 건강 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보고하였다. Popper 등(1949)은 간 질환자를 대상으로 증재검사를 시행하여 환자 대조군과 비교하였다. 환자군(급성 간염 환자, 126명)의 티몰 혼탁 값은 평균 11.7 units이었고, 환자 대조군(64명)은 평균 2.1 units로 통계적으로 유의한 차이를 보고하였다. Stillerman 등(1948)의 연구에서는 간 질환자를 대상으로 증재검사를 시행하여 건강 대조군과 비교하였으며, 티몰 혼탁 값은 환자군(감염성 간염 환자, 36명)의 경우 평균 23 units, 건강대조군(74명)의 경우 평균 7.5 units으로 각각 보고되었으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다. Kunkel (1948)의 연구에서 환자군(급성 감염성 간염 환자, 76명)의 티몰 혼탁 값은 평균 23 units, 건강대조군(46명)의 경우 평균 3.0 units으로 보고되었으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다. Dodds (1947)는 환자군(감염성 간염 환자, 16명)과 건강 대조군(60명)의 티몰 혼탁 평균값은 각각 16.8 units, 2.4 units으로 보고되었으나, 통계적 유의성은 보고하지 않았다.

표 3.3 환자군과 대조군의 티몰 혼탁 값 비교

제1저자 (연도)	평균 (범위) (단위: units)		
	환자군	대조군	
Murawaki (2001)	B형 간염 보균자	5.1 ± 5.1	4.7 ± 3.9 <sup>†</sup>
	C형 간염 보균자	11.1 ± 4.9 <sup>*</sup>	
Popper (1949)	11.7 (1.3 ~ 29.2) <sup>**</sup>		2.1 (0.5 ~ 6.9) <sup>†</sup>
Stillerman (1948)	23 (5 ~ 50) <sup>***</sup>		7.5 (6.5 ~ 9.5) <sup>†</sup>
Kunkel (1948)	23 (8 ~ 41) <sup>***</sup>		3.0 (0.5 ~ 5) <sup>†</sup>
Dodds (1947)	16.8 (10 ~ 25) <sup>***</sup>		2.4 (0 ~ 5) <sup>†</sup>

\*  $p < 0.0001$

\*\* 통계적으로 유의함

\*\*\* 통계적 유의성을 보고하지 않음

<sup>†</sup> 건강 대조군

<sup>‡</sup> 환자 대조군

Hazout 등(1978)의 연구에서는 간담도계 환자 526명을 대상으로 혈청 글루타민 피루빈산 아미노기 전이효소, 프로트롬빈시간, 총 빌리루빈 등의 검사를 수행하고 각 검사의 유용성을 평가하였다. 수행된 각 검사의 진단 값을 평가하고자 Fisher-Snedecor F 지수(F 지수 수치가 클수록 변별력이 커짐)를 산출하였다. 수행된 검사 중 SGPT가 101로 가장 높았으며, 티몰 혼탁 검사는 15로 가장 낮게 보고되었다.

## 1. 평가결과 요약

교질반응 TTT [화학반응-장비측정]은 혈장단백성분의 양적, 질적 이상을 보는 검사로써, 연도별 환자 수, 총 사용량 및 진료금액 총액 모두 감소추세에 있는 쇠퇴기술로 재검토가 필요하여 진단검사의학 전문가들이 재평가를 제안하였고, 재평가 사업의 일환으로 교질반응 TTT [화학반응-장비측정]의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

보건의료빅데이터개방시스템을 통해 동 검사의 사용현황을 확인한 결과, 2016년 이후 환자 수, 총 사용량 및 진료금액이 크게 감소한 이후 계속 비슷한 수준을 보이고 있었고, 소재지별 총 사용량은 2019년 기준 총 575건 중 대전에서 392건(68.2%)을 사용하고 있었으며, 해당 검사는 모두 의원에서만 사용되고 있었다. 이에 소위원회에서는 일부 의료기관에서만 사용하는 것으로 보인다는 의견이었으며, 실제로도 임상에서 동 검사를 사용하지 않는다는 의견이었다.

교질반응 TTT [화학반응-장비측정]의 안전성은 환자의 검체를 이용하여 체외에서 이루어지는 검사로 동 검사가 검체 채취과정 이외에는 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않으므로 안전성에는 문제가 없는 것으로 평가하였다.

교질반응 TTT [화학반응-장비측정]의 유효성은 총 6편(환자-대조군 연구 5편, 증례연구 1편)의 문헌에 근거하여 진단정확성, 비교검사와의 상관성, 질병과의 관련성으로 평가하였다. 진단정확성 및 비교검사와의 상관성을 보고한 문헌은 확인되지 않았다. 질병과의 관련성을 보고한 총 6편 중 5편에서 건강 또는 환자 대조군과 티몰 혼탁 값을 비교하였으나, 이 중 2편(1편은 건강 대조군, 다른 1편은 환자 대조군과 비교)에서만 통계적으로 유의한 차이를 보고하였고, 다른 3편에서는 통계적 유의성을 보고하지 않았다. 나머지 1편에서는 간 질환자를 대상으로 증재검사를 포함한 총 10가지 검사의 유용성을 비교하였고, 그 결과 연구에 포함된 검사 중 증재검사의 변별력이 가장 낮게 보고되었다.

## 2. 결론

본 평가에서는 간 질환(의심) 환자를 대상으로 혈장 단백 성분의 양적, 질적 이상을 보는 검사의 안전성 및 유효성 결과를 제시하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 최종 선택된 6편의 문헌을 토대로 동 기술의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

소위원회에서는 안전성에는 문제가 없고 평가에 선택된 문헌 중 일부 문헌에서 급성 간염 환자의 티몰 혼탁 값이 건강 또는 환자 대조군에 비하여 유의하게 높다고 보고되었으나, 주요 결과 지표인 진단정확성 및 비교검사와의 상관성을 보고한 문헌이 확인되지 않은 점, 선택된 문헌의 수가 적고, 비플립 위험 평가 결과 평가가 불가능한 항목이 다수 존재하며 적용가능성이 낮을 뿐 아니라 보고된 문헌이 오래된 문헌이라는 점, 또한 동 검사가 표준화되어 있지 않고 개발된 이후 유효성 검증이 이루어지지 않았고, 해당 검사법 이후 대체 검사가 개발되어 대중적으로 사용되고 있는 점, 선택된 문헌의 다수에서 통계적 유의성을 보고하지 않은 점 등을 고려하여 교질반응 TTT [화학반응-장비측정]은 유효하지 않은 기술로 판단하였다.

교질반응 TTT [화학반응-장비측정] 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

교질반응 TTT [화학반응-장비측정]은 검체 채취과정 이외에는 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않으므로 안전성에는 문제가 없는 기술이나, 주요 결과 지표인 진단정확성 및 비교검사와의 상관성을 보고한 문헌이 확인되지 않았고, 질병과의 관련성을 보고한 문헌에서도 일관된 결과를 보고하고 있지 않아 유효하지 않은 기술로 판단하였다. 추가적으로 동 검사는 임상적으로 사용하지 않고, 총 단백 검사와 알부민 검사를 사용하고 있으며, 현재 건강보험 요양급여 목록에 간 기능을 평가하는 검사가 다수 존재하고, 동 기술의 사용을 권고하지 않을 경우 임상적으로 발생할 수 있는 문제는 없다는 의견이었다.

의료기술재평가위원회는 ‘교질반응 TTT [화학반응-장비측정]’에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2020. 11. 5.).

의료기술재평가위원회는 간 질환(의심) 환자를 대상으로 혈장 단백 성분의 양적, 질적 이상을 통해 간 기능을 평가하는 교질반응 TTT [화학반응-장비측정]을 권고하지 않는다(권고등급 II).



1. 강영태, 김윤식, 박창은, 서장훈, 성호중, 윤중수 등. 임상진단화학 제1판. 범문에듀케이션: 2013.
2. 김승엽. 간실질의 평가. 2018 대한간학회 추계학술대회. 139-44.
3. 김윤준. 간기능 검사 해석. 대한소화기학회지. 2008;51(4):219-24.
4. 대한내과학회편. 해리슨내과학. MIP; 2010.
5. 대한진단검사의학회편. 진단검사의학 제5판. 범문에듀케이션. 2014.
6. 브리태니커 홈페이지 Available from URL:  
<https://www.britannica.com/science/thymol-turbidity>
7. Dodds DC. Use of the thymol turbidity test as an aid in diagnosis of dysfunctions of the liver. Calif Med. 1947;66(3):125-7.
8. Hazout S, Lockhart AM, Taillefer MH, Philippon C, Valleron AJ, Dhumeaux D. The thymol turbidity test and determination of serum cholesterol: two tests to abandon in the routine evaluation of liver function. Biomedicine. 1978;28(5):288-92.
9. Kunkel HG. Value and limitations of the thymol turbidity test as an index of liver disease. Am J Med. 1948;4(2):201-7.
10. Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, Kawasaki. Comparison of clinical laboratory liver tests between asymptomatic HBV and HCV carriers with persistently normal aminotransferase serum levels. Hepatol Res. 2001;21(1):67-75.
11. Popper H, Steigmann F, Dyniewicz H, Dubln A. Use of thymol turbidity as lipid absorption test: experiences with thymol turbidity and zinc sulfate turbidity tests under physiologic and pathologic conditions. J Lab Clin Med. 1949;34(1):105-15.
12. Stillerman HB. The thymol turbidity test in various diseases. J Lab Clin Med. 1948;33(5):565-72.

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 교질반응 TTT [화학반응-장비측정]의 안전성 및 유효성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

### 1.1 2020년 제6차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 6월 12일 (금) ~ 2020년 6월 19일(금)
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

### 1.2 2020년 제10차 의료기술재평가위원회

#### 1.2.1. 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2020년 10월 5일 (월) ~ 2020년 10월 8일(목)
- 회의내용: 최종심의 사전검토

#### 1.2.2. 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 10월 16일 (금)
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

## 2. 소위원회

교질반응 TTT [화학반응-장비측정]의 소위원회는 소화기 내과(간 전공) 2인, 진단검사의학과 2인, 근거기반의학 1인 총 5인의 위원으로 소위원회를 구성하여 평가하도록 심의하였다. 소위원회 위원은 관련 학회에서 추천 및 분야별 전문평가위원회에서 무작위 추출하여 선정하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

### 2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2020년 8월 5일(수)
- 회의내용: 평가계획서 확정

### 2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2020년 9월 17일(목)
- 회의내용: 문헌 선택 결과 보고 및 결론 및 근거수준 논의

### 3. 문헌 검색 전략

#### 3.1 국외 데이터베이스

##### 3.1.1. Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 5, 2020 <검색일: 2020.8.7.>

No.	Searches	MEDLINE
1	thymol turbidity.mp.	204

##### 3.1.2. Embase 1974 to 2020 August 5 <검색일: 2020.8.7.>

No.	Searches	Embase
1	thymol turbidity.mp.	131

##### 3.1.3. CENTRAL <검색일: 2020.8.7.>

No.	Searches	
1	(thymol turbidity):ti,ab,kw	4

#### 3.2 국내 데이터베이스

##### 3.2.1. KoreaMed <검색일: 2020.8.7.>

연번	검색어	문헌수
1	(thymol turbidity[All])	2
	소계	2
	최종	2

## 3.2.2. KMBASE : 국내발표논문 &lt;검색일: 2020.8.7.&gt;

연번	검색어	문헌수
1	교질반응	-
2	티몰혼탁시험	-
최종		-

## 3.2.3. KISS &lt;검색일: 2020.8.7.&gt;

연번	검색어	문헌수
1	교질반응	-
2	티몰혼탁시험	-
최종		-

## 3.2.4. RISS : 국내학술지논문 &lt;검색일: 2020.8.7.&gt;

연번	검색어	문헌수
1	교질반응	-
2	티몰혼탁시험	-
최종		-

## 3.2.5. NDSL : 국내논문 &lt;검색일: 2020.8.7.&gt;

연번	검색어	문헌수
1	교질반응	-
2	티몰혼탁시험	-
최종		-

## 4. 비둘림 위험 평가 및 자료추출 양식

### 4.1 QUADAS-2

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

2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
	참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>		
	참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>		
<b>비뚤림 위험</b>		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:		
1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
	연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

## 4.2 자료추출 진단검사평가

연번(Ref ID)																																									
1저자(출판연도)																																									
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 연구수행국가:</li> <li>• 연구유형:</li> </ul>																																								
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 연구대상:</li> <li>• 대상특성</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">구분</th> <th style="width: 30%;">성별(남/여)</th> <th style="width: 40%;">평균 ± 표준편차 (범위)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	구분	성별(남/여)	평균 ± 표준편차 (범위)																																					
구분	성별(남/여)	평균 ± 표준편차 (범위)																																							
중재법	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 중재검사:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 방법:</li> <li>-</li> </ul> </li> <li>• 유효성                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 진단정확도: 민감도, 특이도, 예측도 등</li> </ul> </li> </ul>																																								
연구결과-유효성	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"> </th> <th colspan="2">표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> <th colspan="2" rowspan="2"> </th> <th colspan="2">표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">중재 검사</td> <td>T+</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td rowspan="3" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">비교 검사</td> <td>T+</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td>T-</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>총</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td>총</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>			표준검사		총			표준검사		총	D+	D-	D+	D-	중재 검사	T+				비교 검사	T+				T-				T-				총				총			
				표준검사					총			표준검사		총																											
		D+	D-	D+	D-																																				
중재 검사	T+				비교 검사	T+																																			
	T-					T-																																			
	총					총																																			
결론																																									
funding																																									
비고	-																																								

## 5. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Murawaki Y	Comparison of clinical laboratory liver tests between asymptomatic HBV and HCV carriers with persistently normal aminotransferase serum levels	Hepatology Research. 2001;21(1):67-75.
2	Hazout S	The thymol turbidity test and determination of serum cholesterol : two tests to abandon in the routine evaluation of liver function	Biomedicine. 1978;28(5):288-92
3	Popper H	Use of thymol turbidity as lipid absorption test; experiences with thymol turbidity and zinc sulfate turbidity tests under physiologic and pathologic conditions	Journal of Laboratory & Clinical Medicine. 1949;34(1):105-15
4	Stillerman HB	The thymol turbidity test in various diseases	Journal of Laboratory & Clinical Medicine. 1948;33(5):565-72.
5	Kunkel HG	Value and limitations of the thymol turbidity test as an index of liver disease	American Journal of Medicine. 1948;4(2):201-7.
6	Dodds DC	Use of the thymol turbidity test as an aid in diagnosis of dysfunctions of the liver	California Medicine. 1947;66(3):125-7

**발행일** 2021. 2. 28.

**발행인** 한 광 협

**발행처** 한국보건의료연구원

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

---

ISBN : 978-89-6834-914-0