

허혈성 변형 알부민 검사의 안전성 및 유효성 평가

허혈성 변형 알부민 검사의 안전성 및 유효성 평가

2018. 12. 31.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NR18-001)의 일환으로 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

의료기술재평가사업

박동아 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단장

이 민 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 부연구위원

연 구 진

연구책임자

박지정 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 부연구위원

참여연구원

박선영 한국보건의료연구원 평가사업팀 주임연구원

정유진 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 부연구위원

차 례

요약문	i
I. 서론	1
1. 연구배경	1
2. 의료기술의 개요 및 현황	1
3. 질병의 특성 및 질병부담	5
4. 선행연구	6
5. 연구 목적	12
II. 연구방법	13
1. 체계적 문헌고찰	13
2. 전문가 자문회의	16
III. 연구결과	17
1. 문헌선정결과	17
1.1. 문헌선정 흐름도	17
1.2. 선택문헌의 일반적 특성	18
2. 안전성 결과	22
3. 유효성 결과	22
3.1. 전체 문헌의 IMA 진단정확도	22
3.2. 목표질환별 IMA 진단정확도	26
3.3. 민감도 분석	30
3.4. IMA 병용검사의 진단정확도	43
3.5. IMA와 비교검사의 진단정확도	45
3.6. 연구결과 요약표	49
4. 선택문헌의 비뚤림 위험 평가 결과	51
IV. 요약 및 결론	53
1. 연구결과 요약	53
2. 연구의 제한점	54
3. 결론 및 제언	55
V. 참고문헌	56
VI. 부록	58
1. 문헌 검색 전략	58
2. 최종 선택문헌 목록	61
3. 배제문헌 목록	63

표차례

표 1. 학회 의견수렴 내용(대한심장학회)	1
표 2. 국내연구에서 IMA 검사의 임계값	2
표 3. 국내 행위정의	3
표 4. 국내 관련 장비 및 시약의 허가사항	3
표 5. 미국의 보험등재 현황	4
표 6. 국내 주요 연구결과 요약	6
표 7. 국외 주요 연구결과 요약	6
표 8. 관련 체계적 문헌고찰 결과 요약	9
표 9. PICO 개요	13
표 10. 선택문헌의 기초특성표	19
표 11. 선택문헌의 진단정확도 대표값	23
표 12. [임계값 70 U/ml] 선택문헌 및 임계값	30
표 13. [임계값 85 U/ml] 선택문헌 및 임계값	32
표 14. [임계값 95 U/ml] 선택문헌 및 임계값	34
표 15. [임계값 100 U/ml~] 선택문헌 및 임계값	36
표 16. [증상발현 ~3시간] 선택문헌 및 증상발현시간	38
표 17. [증상발현 3~6시간] 선택문헌 및 증상발현시간	40
표 18. [증상발현 6시간~] 선택문헌 및 증상발현시간	41
표 19. [병용검사] 선택문헌 및 비교, 병용검사	43
표 20. [비교검사(전체)] 선택문헌 및 비교검사	45
표 21. IMA 검사의 진단정확도 결과요약표	49
표 22. IMA 검사와 비교검사의 진단정확도 비교 결과요약표	50

그림 차례

그림 1. 문헌선정 흐름도	17
그림 2. [전체] IMA 검사의 통합민감도	24
그림 3. [전체] IMA 검사의 통합특이도	25
그림 4. [전체] IMA 검사의 SROC 곡선	25
그림 5. [AMI] IMA 검사의 통합민감도	26
그림 6. [AMI] IMA 검사의 통합특이도	26
그림 7. [AMI] IMA 검사의 SROC 곡선	27
그림 8. [ACS] IMA 검사의 통합민감도	28
그림 9. [ACS] IMA 검사의 통합특이도	28
그림 10. [ACS] IMA 검사의 SROC 곡선	29
그림 11. [임계값 70 U/ml] IMA 검사의 통합민감도	30
그림 12. [임계값 70 U/ml] IMA 검사의 통합특이도	31
그림 13. [임계값 70 U/ml] IMA 검사의 SROC 곡선	31
그림 14. [임계값 85 U/ml] IMA 검사의 통합민감도	32
그림 15. [임계값 85 U/ml] IMA 검사의 통합특이도	33
그림 16. [임계값 85 U/ml] IMA 검사의 SROC 곡선	33
그림 17. [임계값 95 U/ml] IMA 검사의 통합민감도	34
그림 18. [임계값 95 U/ml] IMA 검사의 통합특이도	35
그림 19. [임계값 95 U/ml] IMA 검사의 SROC 곡선	35
그림 20. [임계값 100 U/ml~] IMA 검사의 통합민감도	36
그림 21. [임계값 100 U/ml~] IMA 검사의 통합특이도	37
그림 22. [임계값 100 U/ml~] IMA 검사의 SROC 곡선	37
그림 23. [증상발현 ~3시간] IMA 검사의 통합민감도	38
그림 24. [증상발현 ~3시간] IMA 검사의 통합특이도	39
그림 25. [증상발현 ~3시간] IMA 검사의 SROC 곡선	39
그림 26. [증상발현 6시간~] IMA 검사의 통합민감도	41
그림 27. [증상발현 6시간~] IMA 검사의 통합특이도	42
그림 28. [증상발현 6시간~] IMA 검사의 SROC 곡선	42
그림 29. [병용검사] IMA 병용검사와 비교검사의 통합민감도	43
그림 30. [병용검사] IMA 병용검사와 비교검사의 통합특이도	44
그림 31. [병용검사] IMA 병용검사와 비교검사의 SROC 곡선	44
그림 32. [비교검사] IMA 검사와 비교검사(전체)의 통합민감도	45

그림 33. [비교검사] IMA 검사와 비교검사(전체)의 통합특이도	46
그림 34. [비교검사] IMA 검사와 비교검사(전체)의 SROC 곡선	46
그림 35. [비교검사] IMA 검사와 트로포닌 검사의 통합민감도	47
그림 36. [비교검사] IMA 검사와 트로포닌 검사의 통합특이도	47
그림 37. [비교검사] IMA 검사와 트로포닌 검사의 SROC 곡선	48
그림 38. QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프	51
그림 39. QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 요약	52

요약문

□ 연구배경 및 목적

‘허혈성 변형 알부민 검사’는 심근의 허혈 상태를 반영할 수 있는 표지자로 소개된 생화학적 검사로, 혈액(혈청) 내 정상 알부민이 아닌 N-terminal에 손상된 허혈성 변형 알부민(IMA)의 양을 측정한다. Albumin cobalt binding (ACB) 검사에 의해 수행된다.

해당 의료기술은 현재 국내에서 비급여 항목으로 등재되어 있으며, 건강보험심사평가원 급여보장실 예비급여부에서 신의료기술평가 이전에 등재된 비급여 항목의 검토를 위해 19개 항목 중 하나로 의뢰되었다. 따라서 본 연구는 허혈성 심장질환 의심 환자에서 사용되는 허혈성 변형 알부민(Ischemia Modified Albumin, 이하 IMA) 검사의 임상적 안전성 및 유효성을 평가하고자 한다.

□ 연구 방법

허혈성 변형 알부민 검사에 대한 안전성 및 유효성 평가는 체계적 문헌고찰을 통해 수행하였다. 본 연구는 건강보험급여비용목록상 비급여(노-246)로 등재되어 있는 내용과 동일하게 행위를 정의하기로 하였으며, 따라서 허혈성 심장질환(특히, 급성 관상동맥증후군)의 진단을 목적으로 하는 허혈성 변형 알부민 검사로 한정하여 평가하였다.

대상환자 (patients)	허혈성 심장질환(급성 관상동맥증후군) 의심 환자
중재검사 (index test)	허혈성 변형 알부민 검사 : 단독으로 검사하는 경우 또는 다른 검사와 병용하는 경우
비교검사 (comparator test)	- 트로포닌 I/ T - 마이오글로빈 - CK-MB
참고표준 (reference standard)	최종 진단
의료결과 (outcomes)	- 안전성 - 유효성 ◦ 진단정확도 ◦ 비교검사와의 상관성 ◦ 의료결과에의 영향

체계적 문헌고찰은 위의 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뮌 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 제 3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료분석은 정량적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하고 불가능할 경우 정성적(qualitative review) 분석을 적용하였다.

□ 연구 결과

허혈성 심장질환의 진단을 위한 IMA 검사의 안전성과 유효성을 평가하기 위해 수행된 체계적 문헌고찰 결과, 최종 25편의 국내외 문헌이 선택되었다.

전체 문헌에서 확인된 IMA 검사의 통합민감도는 0.78 (95% CI 0.76, 0.80), 통합특이도 0.37 (95% CI 0.36, 0.39)로 나타나 민감도는 높지만 특이도가 낮은 것으로 확인되었다. 목표질환에 따라 급성 심근경색증의 진단에 대한 IMA 검사의 진단정확도는 통합민감도가 0.64 (95% CI 0.55, 0.73), 통합특이도가 0.41 (95% CI 0.37, 0.45)이었으며, 급성 관상동맥증후군 진단에 대한 통합민감도는 0.79 (95% CI 0.77, 0.81), 통합특이도가 0.37 (95% CI 0.35, 0.38)이었다. 급성 심근경색의 진단시 특이도가 다소 높은 것으로 나타났으나 목표질환이 급성 심근경색인 문헌은 3편으로 제한적이었으므로 이를 일반화하여 설명하기는 어려울 것으로 보았다.

IMA 검사의 임계값별로 진단정확도를 확인한 결과, 임계값이 높아질수록 통합민감도는 낮아지는 경향을 보였으나 통합특이도는 특별한 경향성 없이 변이가 높게 나타났다. 특히, 가장 일반적으로 사용하고 있는 임계값 85 U/ml에서 통합민감도가 0.85 (95% CI 0.82, 0.87), 통합특이도 0.29 (95% CI 0.26, 0.31)로 나타나 민감도는 높지만 특이도가 매우 낮은 검사임을 다시 한 번 확인할 수 있었다.

IMA 병용검사의 진단정확도는 통합민감도가 0.82 (95% CI 0.79, 0.84), 통합특이도 0.47 (95% CI 0.44, 0.49)로 IMA 단독요법과 비교해 크게 개선된 결과는 아닌 것으로 확인되었다.

□ 결론 및 제언

허혈성 변형 알부민(IMA)은 적용기전 상 허혈성 심장질환(급성 관상동맥증후군 등)에 비-특이적인 지표로, IMA에 영향을 미치는 다른 요소들에 의해 진단정확도의 변이가 높게 나타난다. 반면에 트로포닌은 심근 손상시 혈액에 방출되는 심장-특이적인 단백질로 허혈성 심장 질환에서 그 진단적 가치를 인정받아 이미 국외 가이드라인에서는 허혈성 심장질환의 reference standard biomarker 로 간주되고 있다.

본 연구의 체계적 문헌고찰 결과, 급성 관상동맥증후군 의심 환자를 대상으로 급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 사용되는 IMA 검사는 안전성에는 문제가 없으나 임상적 유용성이 제한적인 의료기술로 확인되었다. IMA 검사는 허혈성 심장질환 상태를 확인할 수는 있지만 특이도가 매우 낮아 허혈성 심장질환의 진단을 목적으로 수행하기에는 부족할 것으로 보았다. 특히나 허혈성 심장질환 진단에 대한 reference standard가 확립되어 있는 상황에서 이를 대체하기에 적절한 검사법은 아닌 것으로 보여 진다. 그러므로 현재 등록되어 있는 비급여 항목의 고시 삭제까지도 가능할 것으로 판단된다는 전문가 의견이 제시되었다.

주요어

허혈성 변형 알부민, 허혈성 심장질환, 체계적 문헌고찰

1. 연구배경

건강보험심사평가원 급여보장실 예비급여부는 신의료기술평가 이전에 등재된 비급여 항목의 (예비급여 도입) 검토를 위하여 관련 학(협)회 의견 수렴 절차를 진행한 바 있다. 그 결과, ‘안전성 및 유효성 검증 필요’ 등으로 회신된 19개 항목에 대한 안전성 및 유효성 평가를 본원으로 의뢰하였고¹⁾, 해당 항목에 포함된 ‘허혈성 변형 알부민 검사’를 일차적으로 선정하여 평가하게 되었다.

해당 의료기술은 대한심장학회에서 제안된 의료기술로 아래와 같이 사용빈도가 감소하여 삭제가 가능한 항목으로 제안되었다.

표 1. 학회 의견수렴 내용(대한심장학회)

행위명: 허혈성 변형 알부민 검사	
1. 안전성 유효성 검증 필요성에 대한 의견(Yes, No)	No
2. 실시빈도 (임상에서 거의 실시하지 않아 삭제 필요한 경우, 삭제의견 제시바람)	삭제(사용빈도 감소)

2. 의료기술의 개요 및 현황

2.1. 개요

허혈성 변형 알부민(Ischemia Modified Albumin, 이하 IMA) 검사는 2000년대 중반 심근 허혈 상태를 반영할 수 있는 표지자로 소개된 생화학적 검사 중 하나다(Dekker et al., 2010, Sinha et al., 2004).

1) 관련근거: 비급여 항목에 대한 안전성·유효성 등 평가의뢰(건강보험심사평가원 예비급여부-141, 2018.02.19.)

응급실에서 급성 흉통으로 내원한 환자에서 급성 관상동맥증후군(acute coronary syndrome, ACS)을 조기에 감별하는 것은 환자의 치료 및 예후에 중요하다. 기존의 생화학적 표지자인 CK-MB, 심근 특이 troponin T/I는 심근 괴사가 있을 때만 측정할 수 있지만, IMA는 심근 괴사가 없이 심근 허혈 자체만으로도 혈중에 증가되고, release kinetics이 CK-MB, troponin T/I에 비해 심근 허혈의 초기에(1시간 이내)에 증가하는 장점이 있다(장은철 et al., 2006).

급성 관상동맥증후군에서 IMA가 혈중에 유리되는 기전은 확실히 알려져 있지 않지만 설명되고 있는 기전으로는 심근의 혈류 장애에 의해 국소 허혈이 유발되며, 이는 주위 조직의 산도가 증가하고 Cu^{++} 이 유리된다. Cu^{++} 는 Cu^{+} 로 전환되며, 전환된 Cu^{+} 는 산소와 결합하여 superoxide free radicals (O_2^-)을 형성한다. 이는 산화효소인 superoxide dismutase와 결합하여 H_2O_2 , hydroxyl free radical(OH^-)와 같은 oxygen free radicals (O_3^-)를 만든다. 이러한 강력한 reactive oxygen superoxide는 알부민을 포함한 단백질에 손상을 주며, N-terminal에 손상을 받은 알부민을 IMA (Ischemia Modified Albumin) 라고 한다. IMA는 정상 알부민에 비해 copper에 결합능력을 상실하게 되는데, 이러한 원리를 이용하여 혈청에서 IMA를 측정하는 것이 albumin cobalt binding 검사이다(Christenson et al., 2001).

2.2. 검사방법 및 결과

IMA는 albumin cobalt binding (이하, ACB) 검사에 의해 측정되는데, ACB 검사는 비색법을 이용하여 exogenous cobalt에 대한 혈청 알부민의 아미노 말단부의 결합능을 측정함으로써 간접적으로 IMA를 측정한다(Wu, 2003, 강소영 et al., 2005).

Wu 등(2003)의 보고에 의하면 인종, 나이 및 성별에 따른 IMA 값의 차이가 없다고 하지만, 국내 연구들에서 제시되고 있는 IMA 검사의 cut-off 값은 서양인에 비해 높은 참고치를 보이고 있으며 연구 간에도 cut-off 값의 차이가 있는 것으로 확인되었다.

표 2. 국내연구에서 IMA 검사의 임계값

1저자(출판연도)	IMA 임계값(cut-off)
강소영 등(2005)	110 U/mL 또는 115 U/mL
김장영 등(2005)	85 U/mL 또는 98.5 U/mL
장은철 등(2006)	99.5 U/mL

또한, Abadie 등(2005)에 따르면 검사장비와 기구에 따라 IMA 결과가 각 기관마다 차이가 있고, 검사실 별로 이상적인 상한치를 ROC curve 분석에 의해 결정하는 것을 권고하고 있다(Abadie et al., 2005).

2.3. 현황

가. 국내

현재, 국내에서는 건강보험급여비용목록 상 비급여로 등재되어 있다. 각 병원 홈페이지를 확인한 결과, 검사 비용은 최저 35,000원에서 87,400원까지 다양하게 확인되었다.

표 3. 국내 행위정의

분류번호(코드)	노-246 (CZ246)
행위명	【일반화학검사】 허혈성 변형 알부민 검사 Ischemia Modified Albumin Test 주 : 혈액검체에 한하여 산정한다.
행위정의	심근괴사 이전의 허혈성 심장질환을 진단함
적응증	허혈성 심장질환
실시방법	-
세부사항	-

검사의 수행시 사용되는 장비 및 시약의 국내 식품의약품안전처 허가사항은 다음과 같다.

표 4. 국내 관련 장비 및 시약의 허가사항

행위 등재 신청 당시 자료(심평원 확인)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 시약: ACB test(미국, Ischemia Technologies) ▪ 측정장치: Modular P(일본, Hitachi)
기존기술 심의 (의료행위등재부-1391, 2018.05.17.)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 품목명: 면역화학검사시약 ▪ 품목허가번호: 수허17-152호 ▪ 모델명: Ischemia-Modified Albumin (IMA) Kit ▪ 제조자: Medicalsystem Biotechnology Co., Ltd. ▪ 사용목적: 급성 흉통증상 환자의 혈청에서 허혈성 변형 알부민(Ischemia-modified Albumin)을 알부민 코발트 결합 방법(Albumin Cobalt Binding Method)으로 정량하고, 허혈성 질환의 모니터링에 도움을 주는 체외진단용 의료기기 <p>※ 기자재: 의료용 분리방식임상화학자동분석장치(예: Hitachi 7180, 서울 수신 02-1980호)</p>

나. 국외

미국에서 ACB 검사는 다음과 같이 등재되어있다.

표 5. 미국의 보험등재 현황

미국 CPT 코드	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Code No. : 82045 ▪ 명칭: Albumin ischemia modified
미국 FDA 허가사항	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Albumin Cobalt Binding Test로 510(k) 허가를 받은 상태임 ▪ 사용목적(Intended Use): The Ischemia Albumin Cobalt Binding Test (ACB®) is quantitative in vitro diagnostic test used on human serum that detects Ischemia Modified Albumin (IMATM) by measuring the cobalt binding capacity of albumin in human serum. IMA is intended for use in conjunction with ECG and cardiac troponin as an aid to the short term risk stratification of patients presenting with chest pain suggestive of cardiac origin. Thus, in patients with chest pain or equivalent symptoms suggestive of cardiac origin, with non-diagnostic ECG and normal troponin, a negative IMA can be used as an aid to rule out Acute Coronary Syndrome (ACS) in low risk patients.

2.4. 관련 (유사) 의료기술

과거에는 급성 관상동맥증후군의 심근표지자로 myoglobin, CK-MB를 사용하였으며, 현재는 심근세포 손상을 진단하는 민감도와 특이도가 높은 심장 트로포닌(troponin)-I 또는 트로포닌-T를 사용하고 있다(전두수, 2017).

트로포닌은 심근경색증 외에도 심부전, 신부전, 패혈증, 폐질환, 폐색전증, 뇌졸중 등 다양한 원인에 의한 심근 손상에서 상승할 수 있다. 트로포닌은 정상적으로 혈액에서 검출되지 않으며 위양성이 없으므로 혈중 트로포닌이 상승한 환자는 상승하지 않은 환자에 비해 예후가 나쁘며, 이는 심근경색증뿐 아니라 다양한 심장 및 심장 외 원인에 의한 상승에서도 마찬가지이다. 급성 관상동맥증후군에서 트로포닌 농도는 급격히 상승하여 수일간 높은 상태가 유지되므로 트로포닌 상승이 있더라도 시간에 따른 변화가 없다면 급성 관상동맥증후군 외의 다른 원인일 가능성이 높다. 최근 사용되는 고감도 트로포닌 검사는 과거에 비해 민감도가 향상되어 발병 초기에 신속한 진단이 가능하고 경미한 농도 변화를 감지할 수 있어서 짧은 시간 간격으로 반복 측정할 수 있다(전두수, 2017).

CK-MB, 트로포닌과 같은 생화학적 표지자는 급성 관상동맥증후군의 병태생리의 서로

다른 단계에서 발생하는 심근의 손상 및 괴사를 보는 검사로 심근경색의 진단에는 유용하나, 심근 손상이 없는 불안정 협심증의 진단에는 제한점이 있으며, 흉통 후 6시간 안의 초기에는 혈중에 검출이 안 되는 경우가 있다(김장영 et al., 2005).

3. 질병의 특성 및 질병부담

급성 관상동맥증후군(acute coronary syndrome, ACS)은 관상동맥의 혈관 내에 급성으로 생기는 크고 작은 혈전으로 인한 순간적인 혈관폐쇄 또는 혈전에서 분비되는 여러 혈관수축성 물질들이 혈관을 더 심하게 수축시켜 심한 관상동맥 폐쇄로 인하여 심장으로의 혈류 공급이 부족해짐으로써 생기는 질환으로서, 심전도상 ST분절의 상승을 동반한 급성 심근경색증(Q파 급성 심근경색증)과 ST분절의 상승을 동반하지 않는 급성 심근경색증(비-Q파 급성 심근경색증), 불안정형 협심증의 세 가지 질환을 지칭하는 것이다(정은주 등, 2015). 응급실에서 급성 흉통으로 내원한 환자에서 허혈성 흉통, 전형적인 허혈성 심전도의 변화 및 생화학적 표지자가 증가하는 경우에는 급성 관상동맥증후군의 진단이 용이하지만, 이러한 경우는 30% 정도로 비교적 낮게 보고되고 있다.

급성 관상동맥증후군은 전 세계적으로 주요한 사망 원인이며, 한국에서도 증가하는 추세에 있다. 국내에서는 2009년 1년 동안 약 30만 9,000명(1,000명당 6.4명)의 급성 관상동맥증후군 환자가 발생하였고 이는 2004년 대비 42.4% 증가한 수치로, 급성 관상동맥증후군의 위험인자인 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 비만, 흡연 그리고 고령화의 증가함에 따라 향후 더 많은 사람들이 급성 관상동맥증후군에 의해 고통 받을 것으로 예상되며 그 증가폭도 더 커질 것으로 예측된다(Kim et al., 2013).

4. 선행연구

4.1. 주요 일차연구

허혈성 변형 알부민 검사의 진단법 평가와 관련하여 국내외에서 수행된 주요 연구 결과를 요약하면 다음과 같다.

표 6. 국내 주요 연구결과 요약

연구	연구대상	연구방법	연구결과
장은철(2006) - 진단법 평가 연구	급성 흉통으로 응급실에 내원한 연속적인 환자 100명	<ul style="list-style-type: none"> ■ 모든 환자에서 심전도, cTnT, CK-MB, IMA 검사 시행(내원 1시간 이내) ■ IMA 검사방법: Hitachi clinical analyzer 7180 (Hitachi, 일본) 이용하여 Albumin Cobalt binding Test (Ischemia Technologies, 미국)로 측정 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ACS군과 NICP군 간 IMA 평균값 차이 비교 - ACS군 108.56±12.57 U/mL, NICP군 90.23±9.25 U/mL, p<0.05 ■ AUC = 0.901 (95% CI 0.840-0.961, p=0.001) ■ 진단정확성 - IMA cut-off = 99.5 U/mL : 민감도 86%, 특이도 81%, PPV 90%, NPV 74%
김장영(2005) - 진단법 평가 연구	급성 흉통 환자 중 ACS로 의심되는 증상으로 응급실에 내원한 연속적인 142명 대상(흉통 발생 후 5시간 이내 응급실로 내원한 경우)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 모든 환자에서 심전도, cTnI, CK-MB, IMA 검사 시행 ■ IMA 검사방법: Roche/Hitachi MODULAR(R)P(RocheDiagnostics,IN)를 이용하여 비색정량 방법인 albumin cobalt binding 검사법으로 측정 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 질환군 간 IMA 평균값 차이 비교 - ACS군 104.6±13.3 U/mL, NICP군102.8±14.2 U/mL, p<0.001 - MI 108.7±11.2 U/mL, UA 102.8±14.2 U/mL, p=0.120 ■ AUC = 0.774 (95% CI 0.695-0.854, p=0.001) ■ 진단정확성 - IMA cut-off = 98.5 U/mL : 민감도 73%, 특이도 74%, 음성예측도 75% - IMA cut-off = 85 U/mL : 민감도 92%, 특이도 35%, 음성예측도 95%

ACS, acute coronary syndrome; AUC, Area Under the Curve; CK-MB, creatinine kinase MB isoenzyme; cTnI, cardiac troponin I; cTnT, cardiac troponin T; ECG, electrocardiography; IMA, ischemia modified albumin; MI, Myocardial Infarction; NICP, non-ischemic chest pain; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; UA: Unstable Angina

표 7. 국외 주요 연구결과 요약

연구	연구대상	연구방법	연구결과																																								
Hjortshøj (2010) 덴마크	흉통 및 ACS 의심되어 내원한 환자 107명	<ul style="list-style-type: none"> IMA 검사의 진단정확성 확인 및 다른 검사(CK-MB, Myoglobin, H-FABP)와의 비교 참고표준: 최종 진단(cTnT, ECG, 임상 증상, 심초음파) IMA 검사기기: COBAS MIRA Plus (Roche diagnostics) 	<ul style="list-style-type: none"> 진단정확성 <table border="1"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>Sn</th> <th>Sp</th> <th>NPV</th> <th>ROC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMA1)2)</td> <td>0.86</td> <td>0.49</td> <td>0.88</td> <td>0.73</td> </tr> <tr> <td>IMA1)3)</td> <td>0.71</td> <td>0.65</td> <td>0.82</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>CK-MB1)</td> <td>0.85</td> <td>0.67</td> <td>0.93</td> <td>0.93</td> </tr> <tr> <td>Myoglobin1)</td> <td>0.64</td> <td>0.88</td> <td>0.79</td> <td>0.90</td> </tr> <tr> <td>H-FABP1)</td> <td>0.83</td> <td>0.92</td> <td>0.92</td> <td>0.91</td> </tr> <tr> <td>IMA4)</td> <td>0.66</td> <td>0.65</td> <td>0.80</td> <td>0.73</td> </tr> <tr> <td>IMA5)</td> <td>0.86</td> <td>0.51</td> <td>0.88</td> <td>0.78</td> </tr> </tbody> </table>	구분	Sn	Sp	NPV	ROC	IMA1)2)	0.86	0.49	0.88	0.73	IMA1)3)	0.71	0.65	0.82	-	CK-MB1)	0.85	0.67	0.93	0.93	Myoglobin1)	0.64	0.88	0.79	0.90	H-FABP1)	0.83	0.92	0.92	0.91	IMA4)	0.66	0.65	0.80	0.73	IMA5)	0.86	0.51	0.88	0.78
			구분	Sn	Sp	NPV	ROC																																				
IMA1)2)	0.86	0.49	0.88	0.73																																							
IMA1)3)	0.71	0.65	0.82	-																																							
CK-MB1)	0.85	0.67	0.93	0.93																																							
Myoglobin1)	0.64	0.88	0.79	0.90																																							
H-FABP1)	0.83	0.92	0.92	0.91																																							
IMA4)	0.66	0.65	0.80	0.73																																							
IMA5)	0.86	0.51	0.88	0.78																																							
Keating (2006) 영국	허혈성 흉통을 주소로 하여 내원한 환자로, 정상 ECG를 보인 환자 399명 (흉통 발생 후 8시간 이내, 흉통이 멈춘지 2시간 이내)	<ul style="list-style-type: none"> IMA 검사의 진단정확성 및 IMA 검사를 통한 절약 시간 확인 참고표준검사: cTnl (delayed cTnl at least 8 h after pain onset) IMA 검사기기: Beckman LX 20 analyser 	<ul style="list-style-type: none"> 진단정확성 - IMA cut-off = 86 U/ml - 민감도 97.6% (95 CI 87.4-99.9%) - 특이도 13.6% (95 CI 9.5-18.7%) - 양성예측도 16.8% (95 CI 12.3-22.1%) - 음성예측도 97.0% (95 CI 84.2-99.9%) - 양성우도비 1.1 (95 % CI 1.05-1.2) - 음성우도비 0.2 (95% CI 0.02-1.2) IMA 검사를 통한 절약 시간(혈액 채취 간격: 최초~마지막 채취) : 20분~6시간 																																								
Sinha (2004) 영국	흉통으로 3시간 이내 응급실로 내원한 환자 208명	<ul style="list-style-type: none"> IMA, ECG, 트로포닌 T 검사의 단독 또는 병용 사용 시 최종 진단(비허혈성 흉통, 협심증, STEMI, NSTEMI)과의 관련성 확인 - 최종 진단이란 응급실 퇴실 시 진단을 의미함 IMA 검사기기: Roche COBAS MIRA Plus 	<ul style="list-style-type: none"> 진단정확성 - IMA cut-off = 85 U/ml <table border="1"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>Sn</th> <th>Sp</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMA</td> <td>82%</td> <td>46%</td> <td>72%</td> <td>59%</td> </tr> <tr> <td>ECG</td> <td>45%</td> <td>91%</td> <td>89%</td> <td>49%</td> </tr> <tr> <td>cTnT</td> <td>20%</td> <td>99%</td> <td>96%</td> <td>42%</td> </tr> <tr> <td>ECG, cTnT</td> <td>53%</td> <td>90%</td> <td>90%</td> <td>53%</td> </tr> <tr> <td>IMA, cTnT</td> <td>90%</td> <td>44%</td> <td>73%</td> <td>72%</td> </tr> <tr> <td>IMA, ECG</td> <td>92%</td> <td>43%</td> <td>73%</td> <td>77%</td> </tr> <tr> <td>IMA, ECG, cTnT</td> <td>95%</td> <td>42%</td> <td>74%</td> <td>84%</td> </tr> </tbody> </table>	구분	Sn	Sp	PPV	NPV	IMA	82%	46%	72%	59%	ECG	45%	91%	89%	49%	cTnT	20%	99%	96%	42%	ECG, cTnT	53%	90%	90%	53%	IMA, cTnT	90%	44%	73%	72%	IMA, ECG	92%	43%	73%	77%	IMA, ECG, cTnT	95%	42%	74%	84%
			구분	Sn	Sp	PPV	NPV																																				
IMA	82%	46%	72%	59%																																							
ECG	45%	91%	89%	49%																																							
cTnT	20%	99%	96%	42%																																							
ECG, cTnT	53%	90%	90%	53%																																							
IMA, cTnT	90%	44%	73%	72%																																							
IMA, ECG	92%	43%	73%	77%																																							
IMA, ECG, cTnT	95%	42%	74%	84%																																							

연구	연구대상	연구방법	연구결과
Christenson (2001) 미국	ACS 증상 발현 후 3시간 이내 응급실로 내원한 환자 256명(4개 의료기관)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 참고표준검사: 트로포닌 I ■ IMA 내원 후 1시간 이내에 혈액 채취, 트로포닌 I 검사 6-24시간 이내 시행 ■ IMA 검사기기: COBAS FARA 또는 COBAS MIRA Plus (Roche Diagnostics) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 진단정확성 - IMA cut-off = 75 U/ml - 민감도 83% (95 CI 66-93%) - 특이도 69% (95 CI 62-76%) - 양성예측도 33% (95 CI 24-44%) - 음성예측도 96% (95 CI 91-98%)

ACS, acute coronary syndrome; CK-MB, creatinine kinase MB isoenzyme; cTnI, cardiac troponin I; cTnT, cardiac troponin T; ECG, electrocardiography; H-FABP, Heart-type fatty acid binding protein; IMA, ischemia modified albumin; NSTEMI, non-ST segment elevation myocardial infarction; STEMI, ST segment elevation myocardial infarction

4.2. 국내외 의료기술평가

국내외 의료기술평가 경험을 알아보기 위해 2018년 4월 28일 Ovid-MEDLINE, Cochrane Library와 TRIP Database에서 “ischemia modified albumin” 또는 “albumin cobalt binding”으로 검색하였으며, 관련 체계적 문헌고찰 문헌 4편이 확인되었다. 이 중 ‘허혈성 변형 알부민 검사’만을 단독으로 평가한 체계적 문헌고찰은 1편(Peacock et al., 2006) 확인되었으며, 그 외 급성 관상동맥증후군을 대상으로 하여 다양한 표지자의 진단 정확성을 포괄적으로 평가한 체계적 문헌고찰이 3편(Dekker et al., 2010, Goodacre et al., 2013, Lin et al., 2012) 확인되었다.

표 8. 관련 체계적 문헌고찰 결과 요약

연구	내용																																																																																																																																		
Peacock (2006) - 체계적 문헌고찰	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구국가: 미국 ■ 연구목적: 응급실로 입원한 ACS 의심 환자에서 IMA 검사의 진단정확성 평가 ■ 연구방법 <ul style="list-style-type: none"> - 검색 전략: Medline, PubMed 검색 시행(~2004년) - 문헌 선택기준 <ul style="list-style-type: none"> • ACS가 의심되어 응급실에 내원한 환자 • 응급실로 입원하여, 증상 발생 3시간 이내에 IMA 검사를 수행한 경우 • 동일 검체로 트로포닌 검사가 수행된 연구 - 질 평가: 수행하지 않음 - 결과 분석 시, acute diagnosis studies와 follow-up analysis 연구를 구분하여 분석함 ■ 연구결과 <ul style="list-style-type: none"> - 평가에 포함된 연구: acute diagnosis studies 6편, follow-up studies: 5편 																																																																																																																																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="5">acute diagnosis studies</th> <th colspan="5">follow-up studies</th> </tr> <tr> <th>No.</th> <th>Test or Combination</th> <th>n</th> <th>Sensitivity (95% CI)</th> <th>NPV (95% CI)</th> <th>No.</th> <th>Test or Combination</th> <th>n</th> <th>Sensitivity (95% CI)</th> <th>NPV (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">A. Sensitivity and NPV with 95% CI for acute diagnosis of ACS</td> <td colspan="5">B. Sensitivity and NPV with 95% CI for postacute presentation outcomes</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>cTn, myo, CK-MB</td> <td>899</td> <td>32 (25-40)</td> <td>83 (80-86)</td> <td>8</td> <td>cTn alone</td> <td>1136</td> <td>31 (24-39)</td> <td>89 (87-91)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>ECG alone</td> <td>571</td> <td>40 (33-49)</td> <td>80 (76-84)</td> <td>9</td> <td>ECG alone</td> <td>519</td> <td>46 (37-55)</td> <td>85 (81-88)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>rMPI alone</td> <td>363</td> <td>71 (51-85)</td> <td>97 (95-99)</td> <td>10</td> <td>rMPI alone</td> <td>322</td> <td>59 (41-75)</td> <td>84 (79-88)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>IMA alone</td> <td>1612</td> <td>80 (75-85)</td> <td>91 (88-93)</td> <td>11</td> <td>IMA alone</td> <td>1209</td> <td>75 (68-81)</td> <td>89 (86-92)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>ECG, cTn</td> <td>571</td> <td>48 (40-56)</td> <td>82 (79-86)</td> <td>9</td> <td>ECG, cTn</td> <td>519</td> <td>58 (48-67)</td> <td>87 (84-91)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>IMA, cTn, myo, CK-MB</td> <td>200</td> <td>96 (80-100)</td> <td>92 (64-100)</td> <td>12</td> <td>IMA cTn</td> <td>126</td> <td>85 (65-96)</td> <td>91 (79-98)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>IMA, ECG, cTn, rMPI</td> <td>363</td> <td>100 (89-100)</td> <td>100 (96-100)</td> <td>10</td> <td>IMA, ECG, cTn, rMPI</td> <td>322</td> <td>97 (86-100)</td> <td>99 (93-100)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>IMA, ECG, cTn</td> <td>571</td> <td>94 (90-97)</td> <td>93 (88-97)</td> <td>9</td> <td>IMA, ECG, cTn</td> <td>519</td> <td>89 (82-94)</td> <td>91 (84-95)</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>IMA, cTn in ECG- pop</td> <td>491</td> <td>100 (88-100)</td> <td>100 (98-100)</td> <td>6</td> <td>IMA, cTn in ECG- pop</td> <td>491</td> <td>74 (49-91)</td> <td>97 (94-99)</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>IMA, ECG, cTn</td> <td>1062</td> <td>N/A</td> <td>97 (95-99)</td> <td>13</td> <td>IMA, ECG, cTn</td> <td>1010</td> <td>N/A</td> <td>95 (91-97)</td> </tr> </tbody> </table>		acute diagnosis studies					follow-up studies					No.	Test or Combination	n	Sensitivity (95% CI)	NPV (95% CI)	No.	Test or Combination	n	Sensitivity (95% CI)	NPV (95% CI)	A. Sensitivity and NPV with 95% CI for acute diagnosis of ACS					B. Sensitivity and NPV with 95% CI for postacute presentation outcomes					1	cTn, myo, CK-MB	899	32 (25-40)	83 (80-86)	8	cTn alone	1136	31 (24-39)	89 (87-91)	2	ECG alone	571	40 (33-49)	80 (76-84)	9	ECG alone	519	46 (37-55)	85 (81-88)	3	rMPI alone	363	71 (51-85)	97 (95-99)	10	rMPI alone	322	59 (41-75)	84 (79-88)	4	IMA alone	1612	80 (75-85)	91 (88-93)	11	IMA alone	1209	75 (68-81)	89 (86-92)	2	ECG, cTn	571	48 (40-56)	82 (79-86)	9	ECG, cTn	519	58 (48-67)	87 (84-91)	5	IMA, cTn, myo, CK-MB	200	96 (80-100)	92 (64-100)	12	IMA cTn	126	85 (65-96)	91 (79-98)	3	IMA, ECG, cTn, rMPI	363	100 (89-100)	100 (96-100)	10	IMA, ECG, cTn, rMPI	322	97 (86-100)	99 (93-100)	2	IMA, ECG, cTn	571	94 (90-97)	93 (88-97)	9	IMA, ECG, cTn	519	89 (82-94)	91 (84-95)	6	IMA, cTn in ECG- pop	491	100 (88-100)	100 (98-100)	6	IMA, cTn in ECG- pop	491	74 (49-91)	97 (94-99)	7	IMA, ECG, cTn	1062	N/A	97 (95-99)	13	IMA, ECG, cTn	1010	N/A	95 (91-97)
acute diagnosis studies					follow-up studies																																																																																																																														
No.	Test or Combination	n	Sensitivity (95% CI)	NPV (95% CI)	No.	Test or Combination	n	Sensitivity (95% CI)	NPV (95% CI)																																																																																																																										
A. Sensitivity and NPV with 95% CI for acute diagnosis of ACS					B. Sensitivity and NPV with 95% CI for postacute presentation outcomes																																																																																																																														
1	cTn, myo, CK-MB	899	32 (25-40)	83 (80-86)	8	cTn alone	1136	31 (24-39)	89 (87-91)																																																																																																																										
2	ECG alone	571	40 (33-49)	80 (76-84)	9	ECG alone	519	46 (37-55)	85 (81-88)																																																																																																																										
3	rMPI alone	363	71 (51-85)	97 (95-99)	10	rMPI alone	322	59 (41-75)	84 (79-88)																																																																																																																										
4	IMA alone	1612	80 (75-85)	91 (88-93)	11	IMA alone	1209	75 (68-81)	89 (86-92)																																																																																																																										
2	ECG, cTn	571	48 (40-56)	82 (79-86)	9	ECG, cTn	519	58 (48-67)	87 (84-91)																																																																																																																										
5	IMA, cTn, myo, CK-MB	200	96 (80-100)	92 (64-100)	12	IMA cTn	126	85 (65-96)	91 (79-98)																																																																																																																										
3	IMA, ECG, cTn, rMPI	363	100 (89-100)	100 (96-100)	10	IMA, ECG, cTn, rMPI	322	97 (86-100)	99 (93-100)																																																																																																																										
2	IMA, ECG, cTn	571	94 (90-97)	93 (88-97)	9	IMA, ECG, cTn	519	89 (82-94)	91 (84-95)																																																																																																																										
6	IMA, cTn in ECG- pop	491	100 (88-100)	100 (98-100)	6	IMA, cTn in ECG- pop	491	74 (49-91)	97 (94-99)																																																																																																																										
7	IMA, ECG, cTn	1062	N/A	97 (95-99)	13	IMA, ECG, cTn	1010	N/A	95 (91-97)																																																																																																																										
	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결론: 응급실로 내원한 ACS 의심 환자에서 심전도, 트로포닌 검사, IMA 검사에서 모두 음성으로 확인된 경우, 배제하는 전략은 높은 민감도, 음성예측도를 나타냄. 																																																																																																																																		
Dekker (2010) - 체계적 문헌고찰	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구국가: 네덜란드 ■ 연구목적: ACS 의심 환자에서 조기 진단을 위한 표지자에 대한 평가 ■ 연구방법 <ul style="list-style-type: none"> - 검색 전략: MEDLINE, EMBASE 검색 시행 - 문헌 배제기준: 예후 예측 연구, ACS 및 MI 이외 임상 영역에 초점을 맞춘 연구는 배제함. 또한, 트로포닌 검사의 경우, ACS 증상 발현 후 6시간 이내에 상승하지 않아 평가에서 제외함 - 질 평가: 구체적인 언급 없음 ■ 연구결과 <ul style="list-style-type: none"> - 양성예측도 및 음성예측도 																																																																																																																																		

연구		내용		
검사	전체 문헌 수	PPV, NPV 결과 보고 문헌 수	양성예측도	음성예측도
CK-MB	33	18	7.7-100%	50-99%
myoglobin	30	22	5.3-100%	51.4-100%
H-FABP	21	17	44.4-100%	50-100%
IMA	9	8	16.8-74.0%	59.0-97.0%
PAPPA-A	3	NR	-	-
GPBB	3	1	94.0%	78.0%
MRP 8/14	1	NR	-	-

■ 결론: IMA, H-FABP 검사는 ACS 조기 진단에 사용하기에 유망한 표지자로 판단됨

Lin (2012)

- 체계적 문헌고찰

- 연구국가: 캐나다
- 연구목적: 응급실에 흉통 또는 심근허혈의 증상으로 내원한 환자에서 ACS 조기 진단을 위한 새로운 표지자에 대한 평가
- 연구방법
 - 검색 전략: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Cochrane Database Systematic Reviews, American College of Physicians Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment, and National Health Service Economic Evaluation Database for studies 검색 시행 (2004.1.1.~2010.12.13.)
 - 문헌 선택 및 배제 기준:
 - 선택기준: 인간 대상 연구, 동료 심사된 문헌, ACS, AMI, ACS 의심 증상이 있는 환자를 대상으로 한 연구, 영어로 된 문헌
 - 배제기준: 전문가 의견, 예측 관련 연구, 일반적인 표지자(예를 들면, 트로포닌, CK, CK-MB, myoglobin 단독 검사)만을 평가한 연구, 리뷰 등 원자가 아닌 연구
 - 질 평가: 수행하지 않음
- 연구결과
 - 전체 58편의 연구가 선택되었으며, 이 중 IMA 관련 연구는 총 14편 확인됨
 - 7편의 연구에서 ACS 진단 시 IMA 단독 사용 또는 AMI 진단 시 TnT 검사에 병용하여 사용하는 것을 지지하지 않음(근거수준 1인 연구 1편, 근거수준 4인 연구 6편)
 - 다른 7편의 연구에서는 응급실로 내원한 ACS 환자 진단에 있어 IMA 검사 사용을 지지함
 - 체계적 문헌고찰(근거수준 2) 1편에서 IMA 검사의 높은 음성예측도를 확인함(Dekker et al., 2010)
 - 1편의 연구(근거수준 3)에서 ROC curve 분석을 통해 cut-off 값은 확인하였으며, 높은 민감도를 보임
 - 5편의 연구(근거수준 4)에서 IMA 검사와 TnT 검사의 병용 사용, TnT 및 ECG와의 병용 사용, TnI, CK-MB, myoglobin과의 병용 사용을 지지함
- 결론: 심근 허혈이 의심되는 환자에서 새로운 표지자 검사를 일상적으로 시행하는 것을 권고하기에는 관련 근거가 부족하나, 몇몇 검사들은 트로포닌 검사와 병용하여 ACS 진단의 민감도를 높이기 위한 검사로 잠재력이 있음

연구	내용																								
Goodacre (2013) - 의료기술 평가보고서	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구국가: 영국 ■ 연구기관: NIHR Health Technology Assessment Programme / NHS R&D HTA Programme ■ 연구목적: <ul style="list-style-type: none"> - MI 환자에서 조기 표지자 검사들의 진단정확성 평가 - 트로포닌 검사 결과 음성인 환자에서 MACE 예측을 위한 표지자 검사의 예측 정확성 평가 - ACS 의심 환자에서 CTCA와 ECG 검사의 CAD 진단의 정확성 평가 - ACS 의심 환자에서 CTCA와 ECG 검사의 MACE 예측 정확성 평가 ■ 연구방법 <ul style="list-style-type: none"> - 검색 전략: MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Web of Science, CENTRAL, CDSR, DARE, Health Technology Assessment database (검색연도 제한: 1995~2010.11.) - 질 평가: QUADAS tool 사용 ■ 연구결과 <ul style="list-style-type: none"> - IMA 검사 관련 문헌은 4편 확인됨 - 진단정확성 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">구분</th> <th style="text-align: left;">민감도</th> <th style="text-align: left;">특이도</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Troponin I</td> <td>77% (29-96%)</td> <td>93% (46-100%)</td> </tr> <tr> <td>Troponin T</td> <td>80% (33-97%)</td> <td>91% (53-99%)</td> </tr> <tr> <td>H-FABP (정량)</td> <td>81% (50-95%)</td> <td>80% (26-98%)</td> </tr> <tr> <td>H-FABP (정성)</td> <td>68% (11-97%)</td> <td>92% (20-100%)</td> </tr> <tr> <td>IMA</td> <td>77% (19-98%)</td> <td>39% (2-95%)</td> </tr> <tr> <td>Myoglobin</td> <td>62% (35-83%)</td> <td>83% (35-98%)</td> </tr> <tr> <td>CTCA</td> <td>94% (61-99%)</td> <td>87% (16-100%)</td> </tr> </tbody> </table>	구분	민감도	특이도	Troponin I	77% (29-96%)	93% (46-100%)	Troponin T	80% (33-97%)	91% (53-99%)	H-FABP (정량)	81% (50-95%)	80% (26-98%)	H-FABP (정성)	68% (11-97%)	92% (20-100%)	IMA	77% (19-98%)	39% (2-95%)	Myoglobin	62% (35-83%)	83% (35-98%)	CTCA	94% (61-99%)	87% (16-100%)
구분	민감도	특이도																							
Troponin I	77% (29-96%)	93% (46-100%)																							
Troponin T	80% (33-97%)	91% (53-99%)																							
H-FABP (정량)	81% (50-95%)	80% (26-98%)																							
H-FABP (정성)	68% (11-97%)	92% (20-100%)																							
IMA	77% (19-98%)	39% (2-95%)																							
Myoglobin	62% (35-83%)	83% (35-98%)																							
CTCA	94% (61-99%)	87% (16-100%)																							

ACS, acute coronary syndrome; CAD, coronary artery disease; CDSR, Cochrane Database of Systematic Reviews; CENTRAL, Cochrane Central Database of Controlled Trials; CTCA, CT coronary angiography; DARE, NHS Database of Abstracts of Reviews of Effects; ECG, electrocardiographic testing; GPBB, glycogen phosphorylase isoenzyme BB; H-FABP, heart-type fatty acid binding protein; IMA, Ischemia modified albumin; MACE, major adverse cardiac events; MI, myocardial infarction; MRP 8/14, myeloid-related protein 8/14; PAPPA-A, pregnancy-associated plasma protein A; QUADAS, Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies; Tnl, Troponin I; TnT, Troponin T

5. 연구 목적

본 연구에서는 허혈성 심장질환 의심 환자에서 사용되는 허혈성 변형 알부민(Ischemia Modified Albumin, 이하 IMA) 검사의 임상적 안전성 및 유효성을 평가하고자 한다.

연구 목적에 따른 체계적 문헌고찰의 핵심질문은 다음과 같다.

첫째, 허혈성 심장질환의 진단을 목적으로 사용되는 허혈성 변형 알부민 검사는 임상적으로 안전한가?

둘째, 허혈성 심장질환의 진단을 목적으로 사용되는 허혈성 변형 알부민 검사는 임상적으로 효과적인가?

1. 체계적 문헌고찰

1.1. PICO

허혈성 변형 알부민 검사의 안전성 및 유효성 평가와 관련하여, 건강보험급여비용목록상 비급여(노-246)로 등재되어 있는 내용과 동일하게 행위를 정의하기로 하였다. 따라서 허혈성 심장질환(특히, 급성 관상동맥증후군)의 진단을 목적으로 하는 허혈성 변형 알부민 검사로 한정하여 평가하기로 하였다.

표 9. PICO 개요

대상환자 (patients)	허혈성 심장질환(급성 관상동맥증후군) 의심 환자
중재검사 (index test)	허혈성 변형 알부민 검사 : 단독으로 검사하는 경우 또는 다른 검사와 병용하는 경우
비교검사 (comparator test)	- 트로포닌 I/ T - 마이오글로빈 - CK-MB
참고표준 (reference standard)	최종 진단

의료결과 (outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> - 안전성 - 유효성 <ul style="list-style-type: none"> ◦ 진단정확도 <ul style="list-style-type: none"> • 민감도(sensitivity) • 특이도(specificity) • 양성예측도(positive predictive value) • 음성예측도(negative predictive value) • 양성우도비(positive likelihood ratio) • 음성우도비(negative likelihood ratio) • 검사정확도(accuracy of index test) • 진단교차비(diagnostic odds ratio) • 수신자 동작특성 곡선하 면적(Area Under the receiver operating characteristic Curve, AUC) ◦ 비교검사와의 상관성 ◦ 의료결과에의 영향 	<p>표. 진단정확성 비교 2x2표</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">참고표준검사</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th rowspan="2">중재 검사</th> <th>T+</th> <td>a (TP)</td> <td>b (FP)</td> </tr> <tr> <th>T-</th> <td>c (FN)</td> <td>d (TN)</td> </tr> </tbody> </table> <p>주: TP : 진양성(True Positive) FP : 가양성(False Positive) FN : 가음성(False Negative) TN : 진음성(True Negative)</p>			참고표준검사		D+	D-	중재 검사	T+	a (TP)	b (FP)	T-	c (FN)	d (TN)
					참고표준검사										
D+			D-												
중재 검사	T+	a (TP)	b (FP)												
	T-	c (FN)	d (TN)												

1.2. 문헌검색 및 전략

가. 국외

국외 문헌 검색은 Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 3개의 전자 데이터베이스를 사용하여 수행되었다. 검색어는 Ischemia Modified Albumin, Albumin cobalt binding과 Acute Coronary Syndrome을 기본으로 포괄적으로 검색하였다. 검색전략은 각 DB별 특성에 맞게 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하여 구축하였으며 검색기간 및 언어에 제한을 두지 않았다.

Ovid MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid Embase	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Library database	http://www.thecochraneLibrary.com

나. 국내

국내 문헌 검색은 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스검색(KMBASE), 한국학술정보(KISS), 한국교육학술정보원(RISS), 한국과학기술정보연구원(NDL) 5개의 전자데이터베이스를 사용하여 각 데이터베이스별 특성을 고려하여 수행하였다.

KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
NDSL	http://scholar.ndsl.kr/

1.3. 문헌선정 및 분류

가. 선택기준

- 허혈성 심장질환(급성 관상동맥증후군) 의심 환자를 대상으로 한 연구
- 허혈성 변형 알부민 검사가 시행된 연구
- 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구

나. 배제기준

- 동물 실험 및 전임상시험 연구
- 원저가 아닌 연구(non-systematic reviews, editorial, comment, opinion pieces, guideline, notes, etc.)
- 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구
- 회색문헌
- 증례연구 및 증례보고

1.4. 자료추출

자료추출은 최종 선택된 문헌을 대상으로 사전에 확정한 자료추출 서식을 활용하여 두 명 이상의 검토자가 각각 독립적으로 자료를 추출하고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다.

자료추출한 내용은 다음과 같다.

- 연구특성: 저자, 출판연도, 연구국가, 연구설계, 연구비 지원
- 연구대상: 대상자 정의, 대상자 수, 증상발현 시간
- 연구방법: 중재검사(임계값, 기기명), 단독병용 여부, 목표질환, 비교검사, 참고표준
- 연구결과: 진단정확성, 비교검사와의 상관성, 의료결과에의 영향

1.5. 문헌의 비뚤림 위험 평가

선택된 문헌의 비뚤림 위험은 진단법 평가도구 QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2)에 기반하여 평가하였다(Whiting et al., 2011).

1.6. 자료분석

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하고, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

메타분석 시, 이질성(heterogeneity) 검정은 우선 시각적으로 forest plot을 확인하였으며, I^2 통계량을 기준으로 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량을 기준으로, 0-25%는 이질성이 나타나지 않은 것으로, 25.1-50%는 낮은 수준, 50.1-75%는 중등도 수준, 75.1-100%는 높은 것으로 해석하였다.

통계 분석은 MetaDiSc 1.4와 RevMan 5.3을 사용하여 수행하였다.

가. 하위군 분석 및 민감도 분석

기본분석 이외에 IMA 검사의 임계값 및 증상발현시간에 따른 민감도 분석을 추가적으로 수행하였다.

2. 전문가 자문회의

체계적 문헌고찰의 프로토콜 및 연구결과 등에 대한 임상적 자문을 구하기 위해 대한심장학회, 대한응급의학회, 대한진단검사의학회의 추천을 받아 총 5인의 자문위원회를 구성하였고, 총 3회에 걸쳐 자문회의를 수행하였다.

- (1차) 2018년 6월 4일(월) 17시~, 자문위원 5인 참석
- (2차) 2018년 10월 23일(화) 18시~, 자문위원 2인 참석
- (3차) 2018년 12월 18일(화) 17시~, 자문위원 3인 참석

III

연구결과

1. 문헌선정결과

1.1. 문헌선정 흐름도

국내외 데이터베이스를 통해 총 1,680편(국외 1,580편, 국내 100편)이 검색되었고 중복된 문헌을 제거한 후 1,016편이 남았다. 이를 대상으로 일차적으로 제목 및 초록 검토를 통해 113편을 선별하였고, 최종 원문 검토를 통해 총 25편(국외문헌 20편, 국내문헌 5편)의 문헌이 선정되었다.

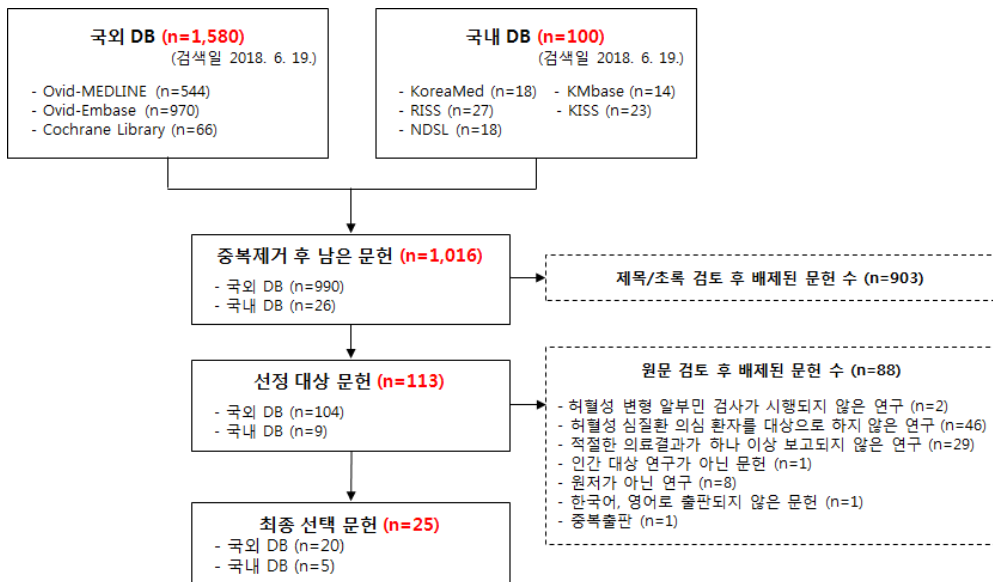


그림 1. 문헌선정 흐름도

1.2. 선택문헌의 일반적 특성

출판연도별로 2010년 5편, 2005년 4편, 2008년 3편으로 많았으며, 2010년 이전에 출판된 문헌이 20편, 2011년 이후 출판된 문헌이 5편이었다. 연구수행국가에 따라 대한민국이 7편으로 가장 많았으며, 미국 및 영국이 각 4편, 중국 3편 순으로 나타났다.

IMA의 목표질환에 따라 급성 관상동맥증후군이 21편, 급성 심근경색(acute myocardial infarction, AMI) 3편, 불안정 협심증(unstable angina, UA)이 1편이었다.

IMA의 진단정확도와 함께 비교검사의 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 14편이었고, IMA 병용검사의 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 10편이었다.

표 10. 선택문헌의 기초특성표

#	1저자 (출판연도)	연구 국가	연구대상자		중재검사			참조표준	비교검사		
			정의	환자 수	단독/병용	검사방법 및 키트	목표질환		기준값(cutoff)	검사방법 및 키트	기준값(cutoff)
1	Güven (2016)	터키	급성 의심	심근허혈 증상	136	단독/병용	ACB test	STEMI 0.443)ABSU NSTEMI-UA 0.455)ABSU	검사결과에 따른 임상적 진단	TnI	> 0.06ng/ml
2	Bhaktavatsala (2014)	인도	급성 의심	심근허혈 증상	89	단독	ACB Test (Roche Cobas MIRA PLUS instrument)	ACS (UA and MI)	최종 진단 (심장전문의)	-	-
3	Kountana (2013)	그리스	급성	흉통	33	단독	ELISA, ACB assay	UA	검사결과에 따른 임상적 진단	-	-
4	Sokhanvar (2012)	이란	급성	흉통	226	단독/병용	automated ACB assay (Miura-Italy Co)	ACS	최종 진단 (심장전문의)	CTnT	≥ 0.05ng/ml
5	Bhardwaj (2011)	미국	ACS 의심 증상		318	단독	ACB test	ACS	표준지침에 따른 진단 (ACC/AHA 2007)	cTnT hsTnI	0.03ng/mL 6.28pg/mL
6	Charpentier (2010)	프랑스	ACS 의심 증상		677	단독	ACB test (Inverness Medical, Diagnostics Partner, Princeton, NJ)	ACS	임상의 진단	Troponin I	> 0.1 µg/L
7	Hjortshøj (2010)	덴마크	흉통 및 의심	ACS 증상	107	단독	ACB test (Inverness Medical Innovations Inc, Stirling, UK)	AMI	표준지침에 따른 진단 (ESC/ACCF/AHA/ WHF TF 2007)	CKMB mass Myoglobin	여성:>4.0µg/L 남성:>7.0µg/L 여성:>51µg/L 남성:>72µg/L
8	Kim (2010)	대한 민국	급성	흉통	367	단독	ACB test (Ischemia Technologies, Inc. Denver, Colo., USA)	acute myocardial ischemia	검사결과에 따른 임상적 진단	-	-
9	Lin (2010)	호주	ACS 의심 증상		248	단독	ACB test (Inverness Medical Professional Diagnostics, Princeton, New Jersey, USA)	ACS	퇴원시 진단	-	-
10	Pan (2010)	중국	흉통		169	단독/병용	ACB test	ACS	퇴원시 진단 (ACC/AHA 2007)	cTnI	≥ 0.06ng/ml

허혈성 변형 알부민 검사의 안전성 및 유효성 평가

#	1저자 (출판연도)	연구 국가	연구대상자			중재검사			참조표준	비교검사	
			정의	환자 수	단독/병용	검사방법 및 키트	목표질환	기준값(cutoff)		검사방법 및 키트	기준값(cutoff)
11	Liyan (2009)	중국	홍통	108	단독	ACB test	ACS	< 71.0U/ml	퇴원시 진단	-	-
12	Lee (2008)	대한 민국	급성 홍통	149	단독	ACB 검사 (ischemia Technologies, Inc., Denver, USA)	ACS	85U/ml, 88U/ml	검사결과에 따른 임상의 진단	-	-
13	Liyan (2008)	중국	홍통	113	단독	ACB test	ACS	< 70.0U/ml	퇴원시 진단	-	-
14	Talwalkar (2008)	미국	홍통	89	단독	ACB kit (Ischemia Technologies, Denver, CO)	ACS	≥ 117U/ml	퇴원시 진단	TnT	> 0.03ng/ml
15	Cho (2007)	대한 민국	허혈성 심장질환이 의심되는 증상	396	단독/병용	ACB test (Ischemia Technologies Inc., Denver, USA)	ACS	≥ 95.5U/ml, ≥ 85U/ml	검사결과에 따른 임상적 진단	심근효소 (creatin kinase, CK-MB, Troponin T)	언급없음
16	Lee (2007)	대한 민국	ACS 의심 증상	413	단독/병용	ACB test reagents by Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)	ACS	85U/ml, 83.4U/ml	검사결과에 따른 임상의 진단	심근효소 (myoglobin, CK-MB, troponin T)	언급없음
17	Collinson (2006)	영국	구분되지 않은 홍통	538	단독/병용	ACB assay (Ischemia Technologies, Inc, Denver, Colorado, USA)	AMI	> 85kU/l	검사결과에 따른 임상의 진단 (ESC/ACC criteria)	cTn	≥ 0.03µg/l
18	Keating (2006)	영국	허혈성 홍통	277	단독/병용	ACB	(ACS)	≥ 86	delayed Tnl (증상발현 8시간 이후)	Tnl	≥ 0.06µg/l

#	1저자 (출판연도)	연구 국가	연구대상자			중재검사			참조표준	비교검사	
			정의	환자 수	단독/병용	검사방법 및 키트	목표질환	기준값(cutoff)		검사방법 및 키트	기준값(cutoff)
19	Lee (2006)	대한 민국	ACS 의심 증상	209	단독/병용	ACB 검사 (Ischemia Technologies Inc., Denver, USA)	ACS	85.1U/mL, 83.3U/mL	검사결과에 따른 임상의 진단	Triple cardiac markers (myoglobin, CK-MB, Troponin T)	언급없음
20	Abadie (2005)	미국	흉통	200	단독	ACB assay (Denver, CO)	ACS (converters)	> 97U/ml, > 96U/ml	initial troponin(-), but subsequent troponin(+)	-	-
21	Anwaruddin (2005)	미국	급성 심근허혈 의심 증상	193	단독	ACB test (Ischcmia Technologies, Denver, CO)	myocardial ischcmia (AMI, UA)	> 80U/ml, > 85U/ml, > 90U/ml, > 95U/ml, > 100U/ml	검사결과에 따른 임상적 진단	-	-
22	Kang (2005)	대한 민국	ACS 의심 증상	87	단독	ACB test (Ischemia Technologies Inc., Denver, USA)	ACS	110 U/mL, 115 U/mL	검사결과에 따른 임상의 진단	cTnl CKMB	0.05ng/mL 5.0ng/mL
23	kim (2005)	대한 민국	급성 흉통	142	단독	ACB 검사법	ACS	98.5 U/mL 85 U/mL	검사결과에 따른 임상적 진단	-	-
24	Roy (2004)	영국	ACS 의심 증상	131	단독/병용	ACB test (Ischemia Technologies, Denver, CO, USA)	ACS	> 93.5U/ml, > 85U/ml	최종 진단 (심장전문의)	Cardiac troponin T (cTnT)	> 0.05 ng/ml
25	Sinha (2004)	영국	급성 흉통	208	단독/병용	ACB Test (Roche Cobas MIRA PLUS instrument)	ACS	> 85U/ml	퇴원시 진단	cTnT	> 0.05 ng/ml

ABSU, absorbance units; ACB, albumin cobalt binding; ACS, acute coronary syndrome; AMI, acute myocardial infarction; CK-MB, creatine kinase MB Isoenzyme; cTnT, cardiac troponin T; cTn, combination of cardiac troponin; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; NSTEMI, non-ST elevation myocardial infarction; STEMI, ST elevation myocardial infarction; Tnl, Troponin I; TnT, Troponin T; UA, Unstable angina

2. 안전성 결과

허혈성 변형 알부민 검사는 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로 검체 채취 등의 과정으로 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으므로 검사수행에 따른 안전성 문제는 낮을 것으로 보았다.

선택된 문헌에서 검사의 위해와 관련된 결과를 보고한 문헌은 없었다.

3. 유효성 결과

3.1. 전체 문헌의 IMA 진단정확도

선택된 전체 25편의 문헌을 대상으로 IMA 진단정확도를 확인하였다. 대부분의 연구는 1개 연구에서 임계값별로 여러개의 IMA 진단정확도 값을 보고하고 있었는데, 가장 일반적으로 사용되고 있는 임계값 85 U/ml를 중심으로 각 문헌당 1개의 진단정확도 값을 사용하여 메타분석을 수행하였다. AUC 결과만 보고하고 있는 1개 문헌(Lin 등, 2010)을 제외한 총 24편을 대상으로 IMA 검사의 진단정확도를 확인하였다.

표 11. 선택문헌의 진단정확도 대표값

1저자	출판 연도	목표질환	IMA 임계값	진단정확도							
				Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	검사 정확도	진단 교차비
Güven	2016	AMI	>0.443 ABSU	0.61	0.88	0.86	0.65	4.90	0.44	0.730	11.053
Bhaktha-vatsala	2014	ACS	80 u/ml	0.88	0.88	0.95	0.72	7.02	0.14	0.876	49.875
Kountana	2013	UA	≥31.95 IU/mL	0.40	0.29	0.09	0.73	0.56	2.10	0.303	0.267
Sokhanvar	2012	ACS	≥85 u/ml	0.54	0.87	0.82	0.63	4.10	0.53	0.695	7.766
Bhardwaj	2011	ACS	≥85 U	0.92	0.08	0.20	0.81	1.00	0.98	0.245	1.019
Charpentier	2010	ACS	>85 U/mL	0.69	0.36	0.29	0.76	1.08	0.86	0.451	1.262
Hjortshøj	2010	AMI	>88.2 U/mL	0.86	0.53	0.47	0.88	1.82	0.27	0.636	6.706
Kim	2010	acute myocardial ischemia	>98.5 U/ml	0.52	0.45	0.54	0.42	0.94	1.07	0.488	0.878
Pan	2010	ACS	70.4mg/L	0.79	0.66	0.78	0.68	2.31	0.31	0.740	7.379
Liyan	2009	ACS	<71 U/ml	0.89	0.81	0.94	0.70	4.63	0.14	0.870	34.067
Lee	2008	ACS	85 U/m	0.94	0.25	0.25	0.94	1.25	0.25	0.396	4.943
Liyan	2008	ACS	<70 U/ml	0.94	0.83	0.96	0.79	5.43	0.07	0.920	80.750
Talwalkar	2008	ACS	≥117 U/ml	0.52	0.79	0.46	0.83	2.46	0.61	0.719	4.052
Cho	2007	ACS	≥85 U/ml	0.88	0.30	0.34	0.86	1.26	0.40	0.470	3.134
Lee	2007	ACS	85 U/ml	0.93	0.36	0.40	0.92	1.44	0.20	0.535	7.359
Collinson	2006	AMI	>85 kU/l	0.49	0.35	0.05	0.90	0.75	1.45	0.362	0.518
Keating	2006	(ACS)	≥86	0.83	0.14	0.15	0.82	0.96	1.22	0.242	0.788
Lee	2006	ACS	85.1 u/mL	0.93	0.35	0.27	0.95	1.44	0.20	0.469	7.102
Abadie	2005	ACS (converters)	>96 U/ml	0.98	0.46	0.40	0.99	1.83	0.04	0.600	44.759
Anwaruddin	2005	ACS	>85 U/m	0.92	0.23	0.15	0.95	1.20	0.34	0.321	3.477
Kang	2005	ACS	110 U/mL	0.93	0.58	0.50	0.95	2.22	0.13	0.690	17.500
Kim	2005	ACS	85 units /mL	0.93	0.35	0.65	0.79	1.43	0.21	0.676	6.783
Roy	2004	ACS	>85 U/ml	0.91	0.49	0.63	0.85	1.79	0.19	0.695	9.382
Sinha	2004	ACS	>85 U/ml	0.82	0.45	0.72	0.59	1.50	0.40	0.683	3.715

ACS, Acute Coronary Syndrome; AMI, Acute Myocardial Infarction; IMA, Ischemia Modified Albumin; LR+, Positive likelihood ratio; LR-, Negative likelihood ratio; NPV, Negative predictive value; PPV, Positive predictive value; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity; UA, Unstable Angina

1) 민감도

IMA 검사의 통합민감도는 0.78 (95% CI 0.76, 0.80)이었으나, 이질성이 매우 높게 나타났다($I^2=91.5\%$). 민감도의 범위는 0.40~0.98이었다.

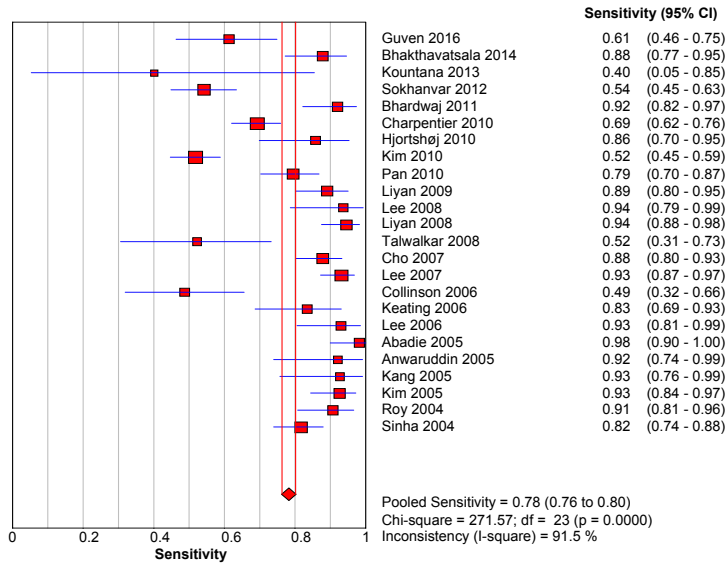


그림 2. [전체] IMA 검사의 통합민감도

2) 특이도

IMA 검사의 통합특이도는 0.37 (95% CI 0.36, 0.39)이었으나, 이질성이 매우 높게 나타났다($I^2=95.7\%$). 특이도의 범위는 0.08~0.88이었다.

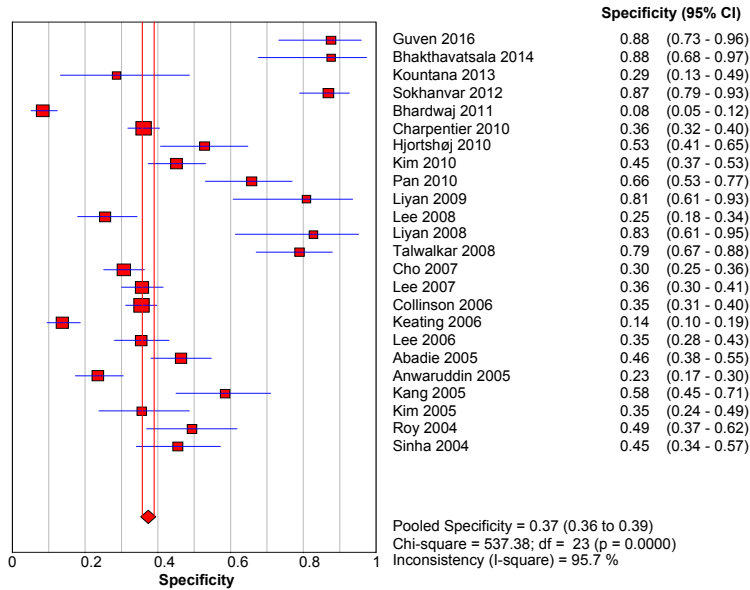


그림 3. [전체] IMA 검사의 통합특이도

3) SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

IMA 검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(Area Under the receiver operating characteristic Curve, AUC)은 0.7594였다.

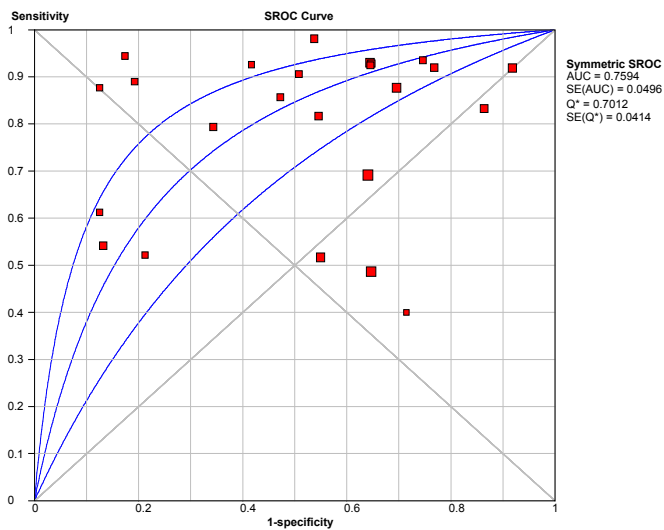


그림 4. [전체] IMA 검사의 SROC 곡선

3.2. 목표질환별 IMA 진단정확도

각 문헌에서 명시하고 있는 IMA 검사의 목표질환에 따라 나누어 분석하였다.

가. 목표질환: 급성 심근경색(AMI)

IMA의 목표질환을 급성 심근경색으로 명시한 연구는 총 3편으로, 해당 문헌을 대상으로 IMA 검사의 진단정확도를 확인하였다.

1) 민감도

급성 심근경색 진단을 위한 IMA 검사의 통합민감도는 0.64 (95% CI 0.55, 0.73) 였으나, 이질성이 높게 나타났다($I^2=83.4\%$). 민감도의 범위는 0.49~0.86이었다.

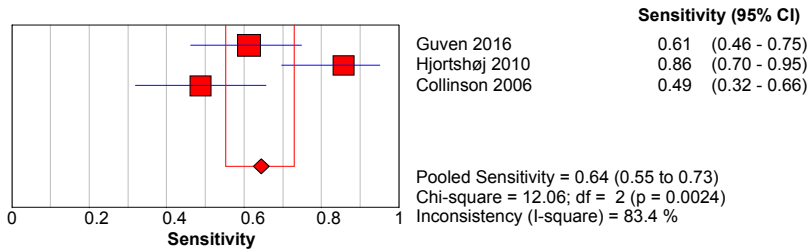


그림 5. [AMI] IMA 검사의 통합민감도

2) 특이도

급성 심근경색 진단을 위한 IMA 검사의 통합특이도는 0.41 (95% CI 0.37, 0.45) 이었으나, 이질성이 매우 높게 나타났다($I^2=95.9\%$). 특이도의 범위는 0.35~0.88이었다.

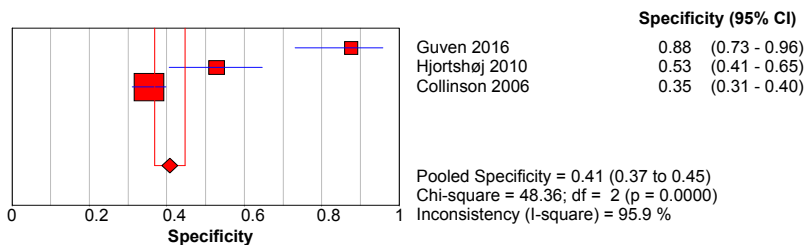


그림 6. [AMI] IMA 검사의 통합특이도

3) SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

급성 심근경색 진단을 위한 IMA 검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(Area Under the receiver operating characteristic Curve, AUC)은 0.7014였다.

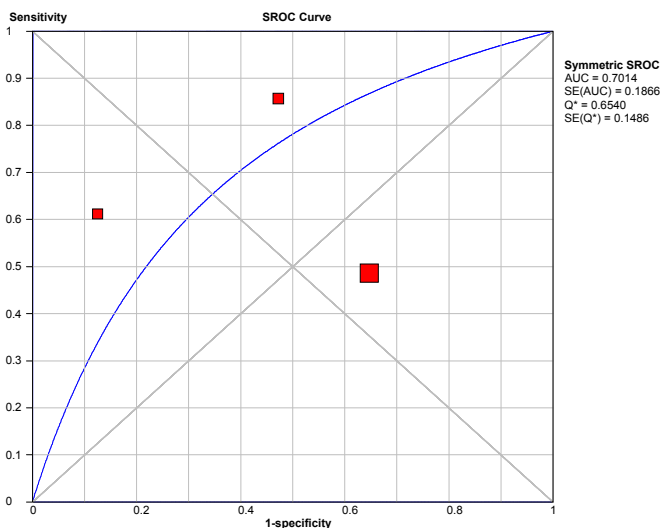


그림 7. [AMI] IMA 검사의 SROC 곡선

나. 목표질환: 급성 관상동맥증후군(ACS)

대부분의 연구는 IMA의 목표질환을 급성 관상동맥증후군으로 폭 넓게 포함하여 수행되었으며, 급성 관상동맥증후군의 진단을 위한 IMA 검사의 진단정확도를 확인한 문헌은 총 20편이었다.

1) 민감도

급성 관상동맥증후군의 진단을 위한 IMA 검사의 통합민감도는 0.79 (95% CI 0.77, 0.81) 였으나, 이질성이 매우 높게 나타났다($I^2=92.2\%$). 민감도의 범위는 0.52~0.98이었다.

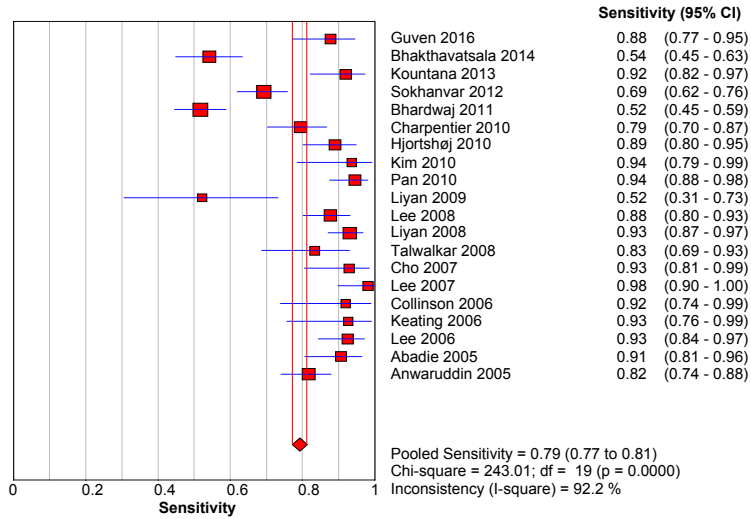


그림 8. [ACS] IMA 검사의 통합민감도

2) 특이도

급성 관상동맥증후군의 진단을 위한 IMA 검사의 통합특이도는 0.37 (95% CI 0.35, 0.38)이었으나, 이질성이 매우 높게 나타났다($I^2=96.1\%$). 특이도의 범위는 0.08~0.88이었다.

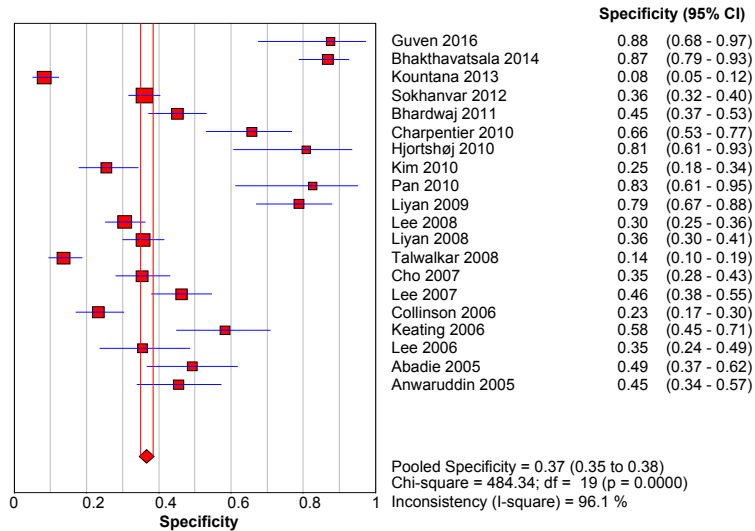


그림 9. [ACS] IMA 검사의 통합특이도

3) SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

급성 관상동맥증후군의 진단을 위한 IMA 검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(Area Under the receiver operating characteristic Curve, AUC)은 0.7973였다.

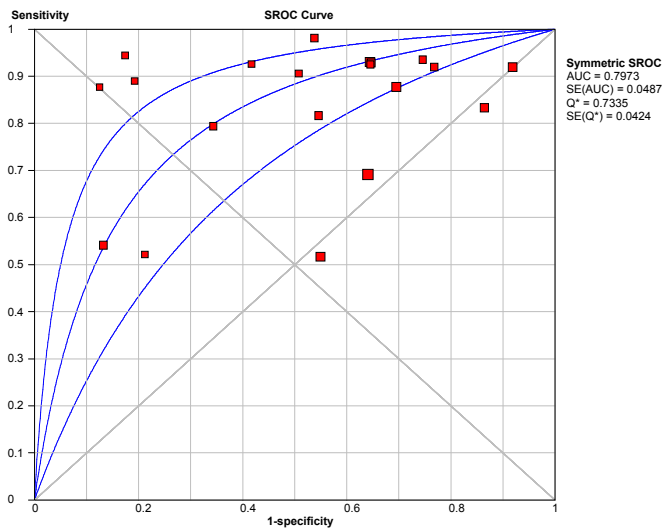


그림 10. [ACS] IMA 검사의 SROC 곡선

3.3. 민감도 분석

민감도 분석은 목표질환을 급성 관상동맥증후군으로 명시하고 있는 20편의 문헌을 대상으로 ①IMA검사의 임계값과 ②증상발현시간의 세부 기준에 따라 수행하였다.

가. IMA 임계값별 진단정확도

개별 연구들은 다양한 임계값에 따른 여러개의 진단정확도 값을 보고하고 있었는데 임계값은 문헌에서 다빈도로 보고하고 있는 수치에 따라 크게 4개의 범주로 분류하여 분석하였다.

■ IMA 임계값: 약 70 U/ml

IMA 검사의 임계값을 약 70 U/ml로 하여 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 총 3편이 포함되었으며, 각 문헌에서 명시하고 있는 IMA 임계값은 다음과 같다.

표 12. [임계값 70 U/ml] 선택문헌 및 임계값

1저자(출판연도)	IMA 임계값
Pan 2010	70.4 mg/L
Liyanyan 2009	<71.0 U/ml
Liyanyan 2008	<70.0 U/ml

1) 민감도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 임계값 약 70 U/ml에서 IMA 검사의 통합민감도는 0.87 (95% CI 0.83, 0.91)이었으나, 이질성이 높게 나타났다($I^2=80.5\%$). 민감도의 범위는 0.79~0.94였다.

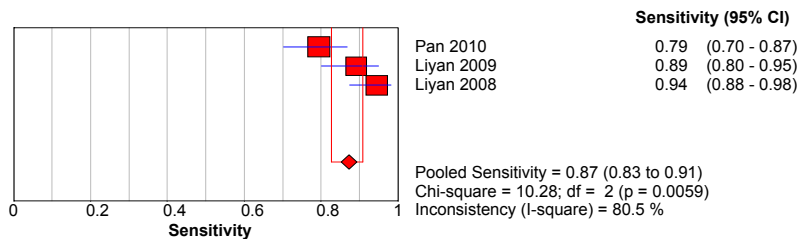


그림 11. [임계값 70 U/ml] IMA 검사의 통합민감도

2) 특이도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 임계값 약 70 U/ml에서 IMA 검사의 통합특이도는 0.72 (95% CI 0.63, 0.80)였으나, 이질성이 낮은 것으로 나타났다($I^2=46.7\%$). 특이도의 범위는 0.66~0.83이었다.

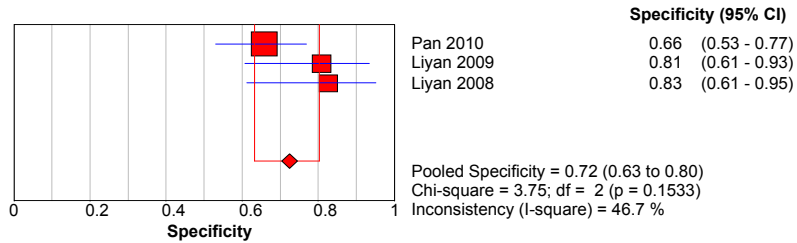


그림 12. [임계값 70 U/ml] IMA 검사의 통합특이도

3) SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 임계값 약 70 U/ml에서 IMA 검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(Area Under the receiver operating characteristic Curve, AUC)은 0.6458이었다.

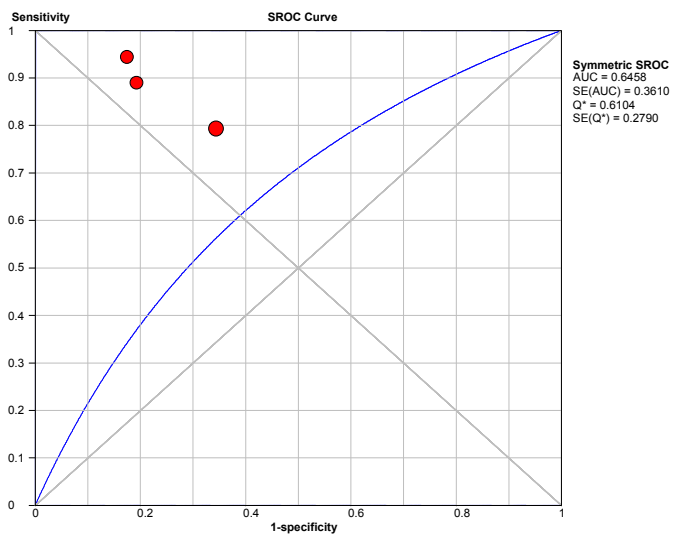


그림 13. [임계값 70 U/ml] IMA 검사의 SROC 곡선

■ IMA 임계값: 약 85 U/ml

IMA 검사의 임계값을 약 85 U/ml로 하여 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 총 10편이 포함되었으며, 각 문헌에서 명시하고 있는 IMA 임계값은 다음과 같다.

표 13. [임계값 85 U/ml] 선택문헌 및 임계값

1저자(출판연도)	IMA 임계값
Bhardwaj 2011	≥85 U
Charpentier 2010	>85 U/mL
Lee 2008	85 U/m
Lee 2007	85 U/ml
Keating 2006	≥86
Lee 2006	85.1 U/mL
Anwaruddin 2005	>85 U/m
Kim 2005	85 units/mL
Roy 2004	>85 U/ml
Sinha 2004	>85 U/ml

1) 민감도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 임계값 약 85 U/ml에서 IMA 검사의 통합민감도는 0.85 (95% CI 0.82, 0.87)였으나, 이질성이 높게 나타났다($I^2=83.0\%$). 민감도의 범위는 0.69~0.94였다.

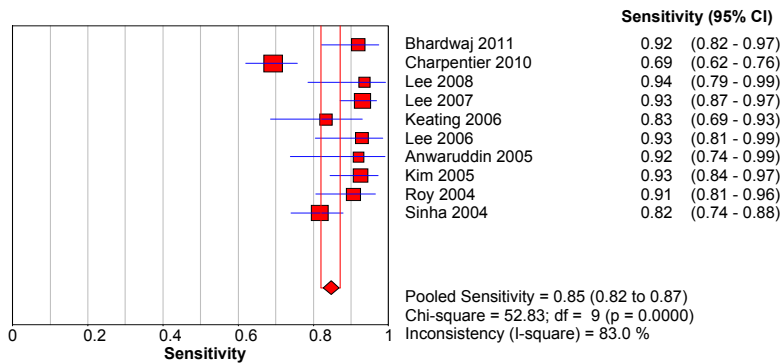


그림 14. [임계값 85 U/ml] IMA 검사의 통합민감도

2) 특이도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 임계값 약 85 U/ml에서 IMA 검사의 통합특이도는 0.29 (95% CI 0.26, 0.31)였으나, 이질성이 매우 높게 나타났다 ($I^2=93.8\%$). 특이도의 범위는 0.08~0.49였다.

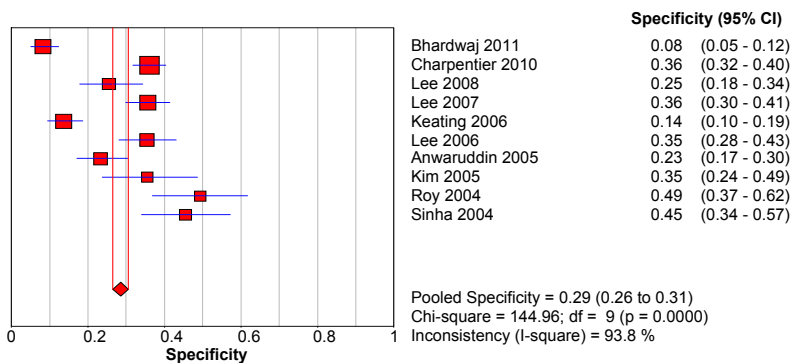


그림 15. [임계값 85 U/ml] IMA 검사의 통합특이도

3) SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 임계값 약 85 U/ml에서 IMA 검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(Area Under the receiver operating characteristic Curve, AUC)은 0.7355였다.

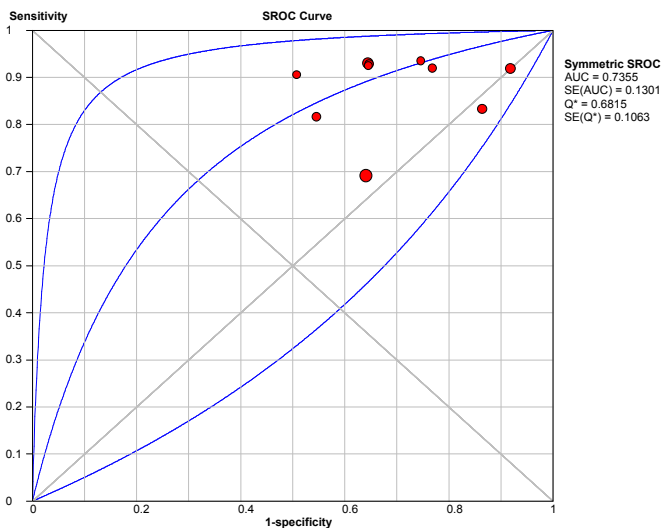


그림 16. [임계값 85 U/ml] IMA 검사의 SROC 곡선

■ IMA 임계값: 약 95 U/ml

IMA 검사의 임계값을 약 95 U/ml로 하여 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 총 6편이 포함되었으며, 각 문헌에서 명시하고 있는 IMA 임계값은 다음과 같다.

표 14. [임계값 95 U/ml] 선택문헌 및 임계값

1저자(출판연도)	IMA 임계값
Kim 2010	>98.5 U/ml
Cho 2007	≥95.5 U/ml
Abadie 2005	>96 U/ml
Anwaruddin 2005	>95 U/ml
Kim 2005	98.5 units/mL
Roy 2004	>93.5 U/ml

1) 민감도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 임계값 약 95 U/ml에서 IMA 검사의 통합민감도는 0.66 (95% CI 0.62, 0.70)이었으나, 이질성이 매우 높게 나타났다 ($I^2=91.9\%$). 민감도의 범위는 0.52~0.98이었다.

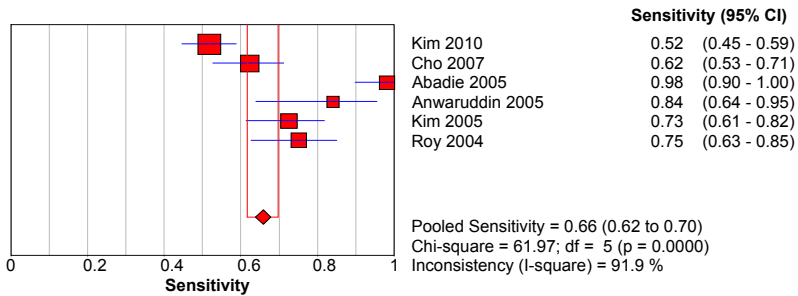


그림 17. [임계값 95 U/ml] IMA 검사의 통합민감도

2) 특이도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 임계값 약 95 U/ml에서 IMA 검사의 통합특이도는 0.57 (95% CI 0.54, 0.60)이었으나, 이질성이 높게 나타났다($I^2=86.0\%$). 특이도의 범위는 0.45~0.75였다.

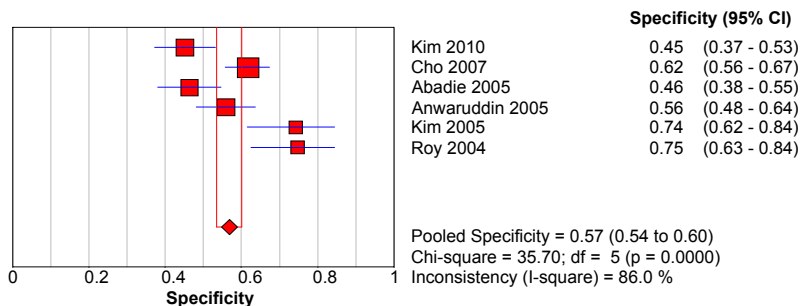


그림 18. [임계값 95 U/ml] IMA 검사의 통합특이도

3) SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 임계값 약 95 U/ml에서 IMA 검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(Area Under the receiver operating characteristic Curve, AUC)은 0.6912였다.

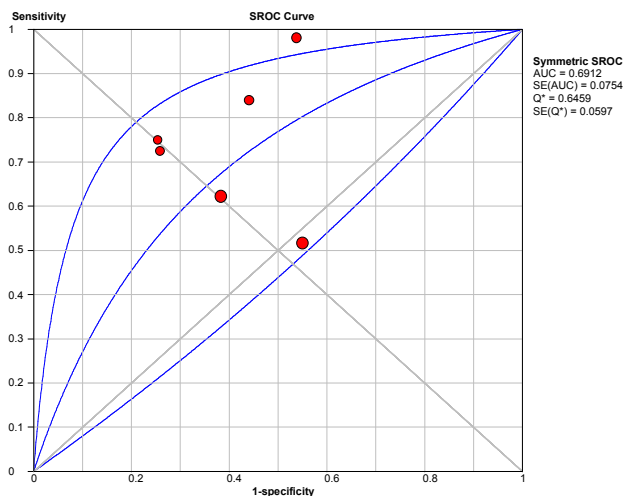


그림 19. [임계값 95 U/ml] IMA 검사의 SROC 곡선

■ IMA 임계값: 100 U/ml 이상~

IMA 검사의 임계값을 100 U/ml 이상으로 하여 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 총 3편이 포함되었으며, 각 문헌에서 명시하고 있는 IMA 임계값은 다음과 같다.

표 15. [임계값 100 U/ml~] 선택문헌 및 임계값

1저자(출판연도)	IMA 임계값
Talwalkar 2008	≥117 U/ml
Anwaruddin 2005	>100 U/ml
Kang 2005	115 U/mL

1) 민감도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 임계값 약 100 U/ml 이상에서 IMA 검사의 통합민감도는 0.68 (95% CI 0.56, 0.79)이었으나, 이질성이 높게 나타났다($I^2=76.9\%$). 민감도의 범위는 0.52~0.90이었다.

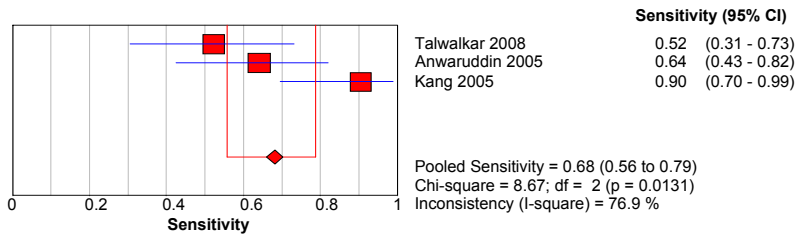


그림 20. [임계값 100 U/ml~] IMA 검사의 통합민감도

2) 특이도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 임계값 약 100 U/ml 이상에서 IMA 검사의 통합특이도는 0.70 (95% CI 0.65, 0.76)이었으나, 이질성이 중등도로 나타났다 ($I^2=51.2\%$). 특이도의 범위는 0.66~0.79였다.

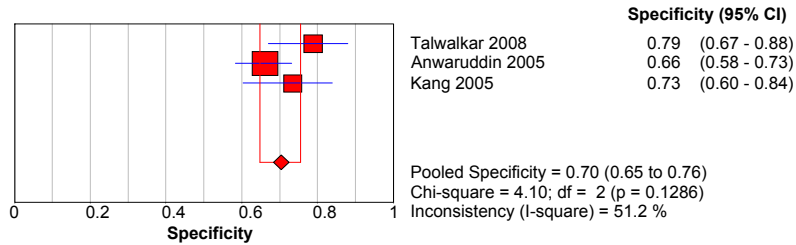


그림 21. [임계값 100 U/ml~] IMA 검사의 통합특이도

3) SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 임계값 약 100 U/ml 이상에서 IMA 검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(Area Under the receiver operating characteristic Curve, AUC)은 0.7846이었다.

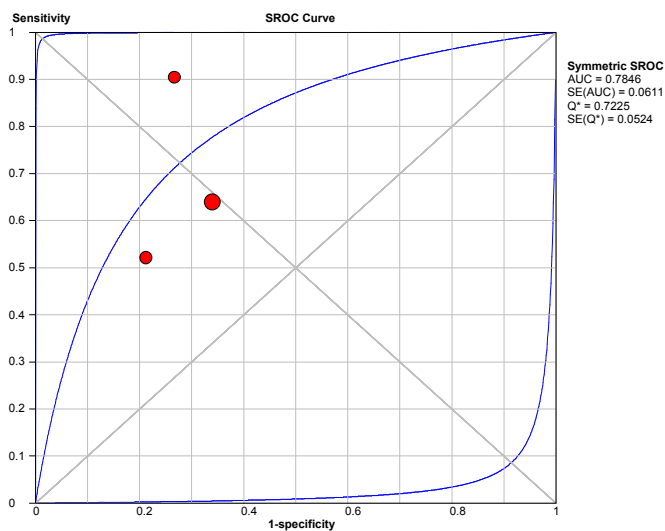


그림 22. [임계값 100 U/ml~] IMA 검사의 SROC 곡선

나. 증상발현시간별 진단정확도

일부 연구들은 연구대상자 선정배제 기준에서 증상발현시간에 대한 기준을 보고하고 있었으며, 각 문헌에서 보고하고 있는 증상발현시간을 3시간 단위로 분류하여 분석하였다.

■ 증상발현시간: 3시간 이내

문헌의 선정배제 기준에서 증상발현 3시간 이내 응급실에 도착한 연구대상자만을 포함하여 수행한 문헌은 총 3편이 포함되었으며 증상발현시간은 다음과 같다.

표 16. [증상발현 ~3시간] 선택문헌 및 증상발현시간

1저자(출판연도)	증상발현시간
Sokhanvar 2012	증상발현 3시간 이내 응급실 도착
Lee 2008	증상발현 3시간 이내 응급실 도착
Sinha 2004	증상발현 3시간 이내 응급실 도착

1) 민감도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 증상발현 3시간 이내 응급실에 도착한 연구대상자에서 IMA 검사의 통합민감도는 0.71 (95% CI 0.66, 0.76)이었으나, 이질성이 매우 높게 나타났다($I^2=94.0\%$). 민감도의 범위는 0.54~0.94였다.

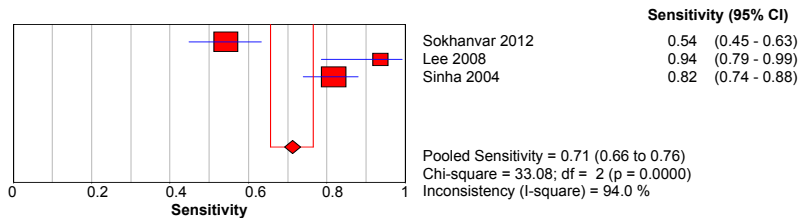


그림 23. [증상발현 ~3시간] IMA 검사의 통합민감도

2) 특이도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 증상발현 3시간 이내 응급실에 도착한 연구대상자에서 IMA 검사의 통합특이도는 0.52 (95% CI 0.46, 0.58)였으나, 이질성이 매우 높게 나타났다($I^2=97.9\%$). 특이도의 범위는 0.25~0.87이었다.

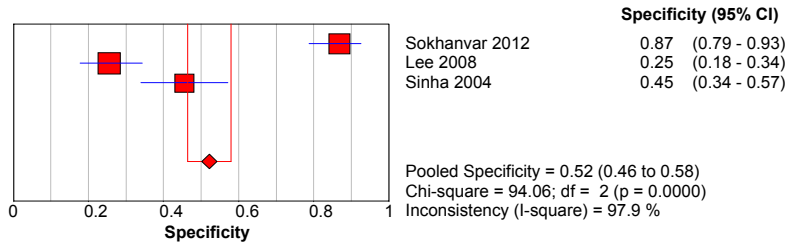


그림 24. [증상발현 ~3시간] IMA 검사의 통합특이도

3) SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 증상발현 3시간 이내 응급실에 도착한 연구대상자에서 IMA 검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(Area Under the receiver operating characteristic Curve, AUC)은 0.7608이었다.

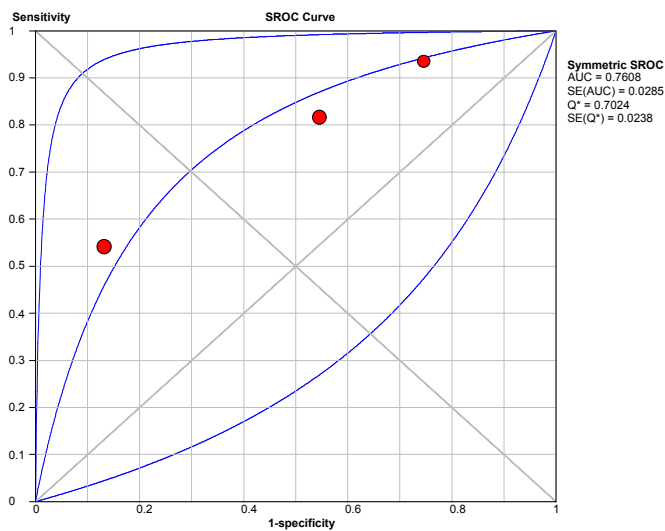


그림 25. [증상발현 ~3시간] IMA 검사의 SROC 곡선

■ **증상발현시간: 3~6시간 이내**

문헌의 선정배제 기준에서 증상발현 3~6시간 이내 응급실에 도착한 연구대상자만을 포함하여 수행한 문헌은 1편으로 증상발현시간은 다음과 같다.

표 17. [증상발현 3~6시간] 선택문헌 및 증상발현시간

1저자(출판연도)	증상발현시간
Kim 2010	증상발현 6시간 이내 ED 도착

1) **민감도**

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 증상발현 3~6시간 이내 응급실에 도착한 연구대상자에서 IMA 검사의 민감도는 0.52 (95% CI 0.45, 0.59)였다.

2) **특이도**

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 증상발현 3~6시간 이내 응급실에 도착한 연구대상자에서 IMA 검사의 특이도는 0.45 (95% CI 0.37, 0.53)였다.

■ 증상발현시간: 6시간 초과~

문헌의 선정배제 기준에서 증상발현 6시간을 초과하여 응급실에 도착한 연구대상자만을 포함하여 수행한 문헌은 총 4편이 포함되었으며 증상발현시간은 다음과 같다.

표 18. [증상발현 6시간~] 선택문헌 및 증상발현시간

1저자(출판연도)	증상발현시간
Charpentier 2010	증상발현 12시간 이내 응급실 도착
Pan 2010	증상발현 24시간 이내 응급실 도착
Liyan 2009	증상발현 12시간 이내 응급실 도착
Liyan 2008	증상발현 12시간 이내 응급실 도착

1) 민감도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로, 증상발현 6시간을 초과하여 응급실에 도착한 연구대상자에서 IMA 검사의 통합민감도는 0.80 (95% CI 0.76, 0.84)이었으나, 이질성이 매우 높게 나타났다($I^2=90.7%$). 민감도의 범위는 0.69~0.94였다.

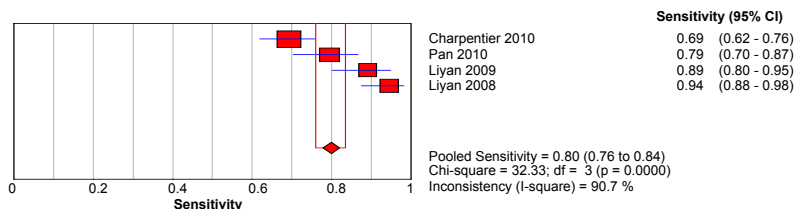


그림 26. [증상발현 6시간~] IMA 검사의 통합민감도

2) 특이도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로, 증상발현 6시간을 초과하여 응급실에 도착한 연구대상자에서 IMA 검사의 통합특이도는 0.43 (95% CI 0.39, 0.47)이었으나, 이질성이 매우 높게 나타났다($I^2=94.5\%$). 민감도의 범위는 0.36~0.83이었다.

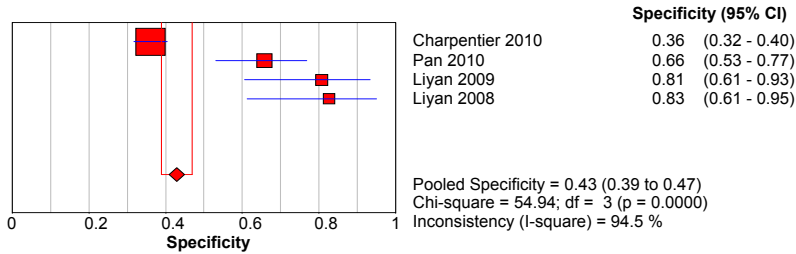


그림 27. [증상발현 6시간~] IMA 검사의 통합특이도

3) SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로, 증상발현 6시간을 초과하여 응급실에 도착한 연구대상자에서 IMA 검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(Area Under the receiver operating characteristic Curve, AUC)은 0.9384였다.

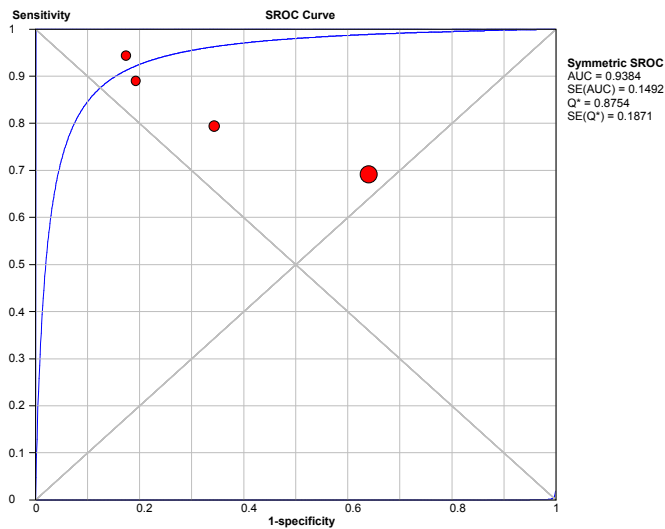


그림 28. [증상발현 6시간~] IMA 검사의 SROC 곡선

3.4. IMA 병용검사의 진단정확도

목표질환을 급성 관상동맥증후군으로 명시하고 있는 20편의 문헌을 대상으로, IMA 병용검사의 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 총 8편이었다. 각 문헌에서 명시하고 있는 비교검사 및 IMA 병용검사의 세부내용은 다음과 같으며 1편(Roy 등, 2004)은 비교검사의 진단정확도를 보고하고 있지 않았다.

표 19. [병용검사] 선택문헌 및 비교, 병용검사

1저자(출판연도)	비교검사	IMA 병용검사
Sokhanvar 2012	CTnT	IMA & CTnT
Pan 2010	cTnl	IMA + cTnl
Cho 2007	심근효소(creatine kinase, CK-MB, Troponin T)	IMA + 심근효소(creatine kinase, CK-MB, Troponin T)
Lee 2007	(myoglobin, CK-MB and troponin T)	IMA & (myoglobin, CK-MB and troponin T)
Keating 2006	Tnl	IMA + Tnl
Lee 2006	Triple cardiac markers (myoglobin, CK-MB, Troponin T)	IMA & Triple cardiac markers (myoglobin, CK-MB, Troponin T)
Roy 2004	없음	IMA(85) & cTnT
Sinha 2004	cTnT	IMA & cTnT

1) 민감도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 IMA 병용검사의 통합민감도는 0.82 (95% CI 0.79, 0.84)였으나 이질성이 매우 높게 나타났다($I^2=94.1\%$). 민감도의 범위는 0.48~0.98이었다. 참고로 동일한 연구에서 비교검사의 통합민감도는 0.44 (95% CI 0.41, 0.48)였다.

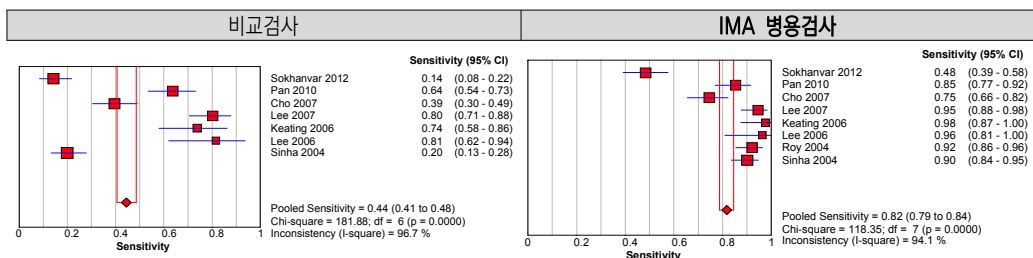


그림 29. [병용검사] IMA 병용검사와 비교검사의 통합민감도

2) 특이도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로, IMA 병용검사의 통합특이도는 0.47 (95% CI 0.44, 0.49)이었으나, 이질성이 매우 높게 나타났다($I^2=96.5\%$). 특이도의 범위는 0.14~0.85였다. 참고로 동일한 연구에서 비교검사의 통합특이도는 0.82 (95% CI 0.80, 0.84)였다.

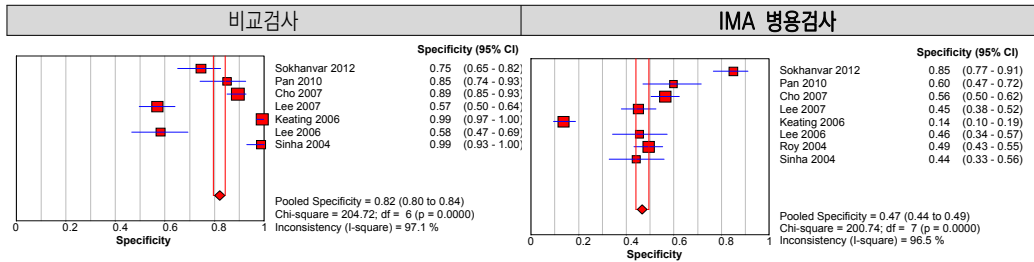


그림 30. [병용검사] IMA 병용검사와 비교검사의 통합특이도

3) SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로, IMA 병용검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(Area Under the receiver operating characteristic Curve, AUC)은 0.7633이었다.

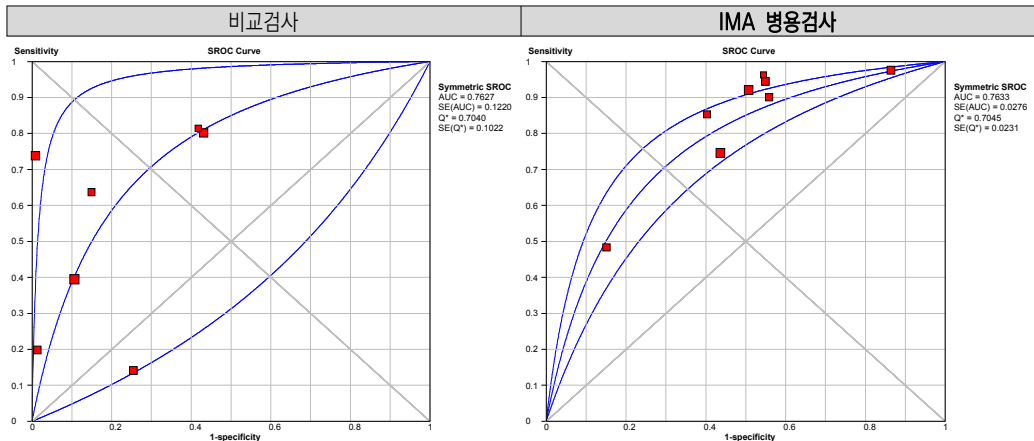


그림 31. [병용검사] IMA 병용검사와 비교검사의 SROC 곡선

3.5. IMA와 비교검사의 진단정확도

목표질환을 급성 관상동맥증후군으로 명시하고 있는 20편의 문헌 중, IMA 검사의 진단정확도와 함께 비교검사의 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 총 11편이었다.

가. IMA와 비교검사(전체)의 진단정확도 비교

비교검사의 진단정확도를 보고하고 있는 문헌 전체를 대상으로 두 검사의 진단정확도를 비교하였다. 비교검사에는 다음과 같은 다양한 방법들이 포함되어 있었다.

표 20. [비교검사(전체)] 선택문헌 및 비교검사

1저자(출판연도)	비교검사	임계값
Sokhanvar 2012	CTnT	≥0.05 ng/ml
Bhardwaj 2011	cTnT	0.03 ng/mL
Charpentier 2010	Tnl	>0.1 µg/L
Pan 2010	cTnl	≥0.06 ng/ml
Talwalkar 2008	TnT	>0.03 ng/ml
Cho 2007	심근효소(creatine kinase, CK-MB, TnT)	-
Lee 2007	(myoglobin, CK-MB, TnT)	-
Keating 2006	Tnl	≥0.06 µg/l
Lee 2006	Triple cardiac markers (myoglobin, CK-MB, TnT)	-
Kang 2005	cTnl	0.05 ng/mL
Sinha 2004	cTnT	>0.05 ng/ml

1) 민감도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 IMA와 비교검사(전체)의 진단정확도를 함께 보고하고 있는 연구에서 IMA 검사의 통합민감도는 0.79 (95% CI 0.76, 0.81)였고, 비교검사(전체)의 통합민감도는 0.40 (95% CI 0.37, 0.43)이었다.

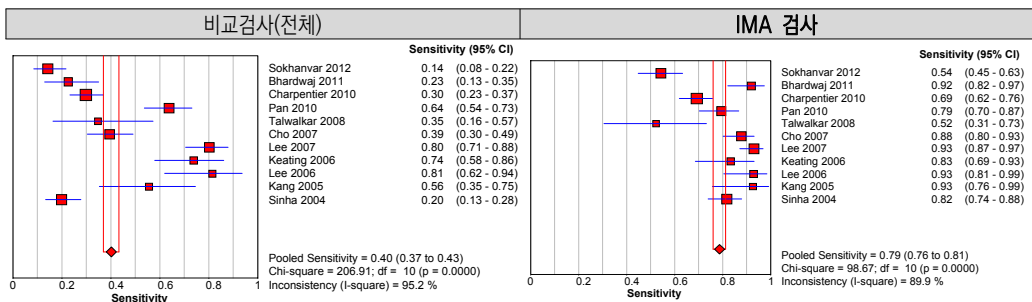


그림 32. [비교검사] IMA 검사와 비교검사(전체)의 통합민감도

2) 특이도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로, IMA와 비교검사(전체)의 진단정확도를 함께 보고하고 있는 연구에서 IMA 검사의 통합특이도는 0.35 (95% CI 0.33, 0.37)였고, 비교검사(전체)의 통합특이도는 0.89 (95% CI 0.87, 0.90)였다.

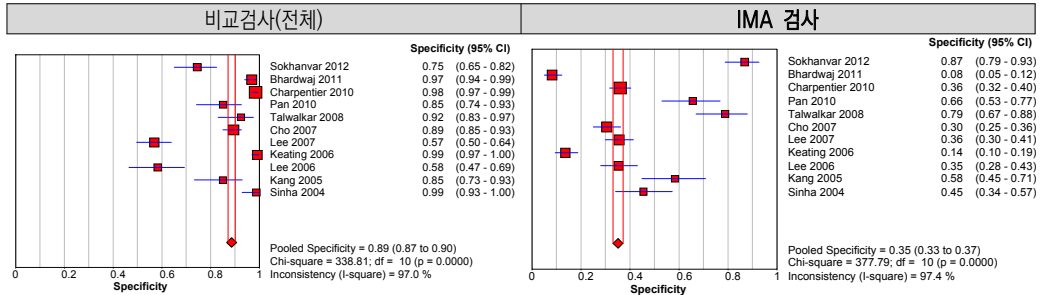


그림 33. [비교검사] IMA 검사와 비교검사(전체)의 통합특이도

3) SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 IMA와 비교검사(전체)의 진단정확도를 함께 보고하고 있는 연구에서 IMA 검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(Area Under the receiver operating characteristic Curve, AUC)은 0.7489였고, 비교검사(전체)의 AUC는 0.7550이었다.

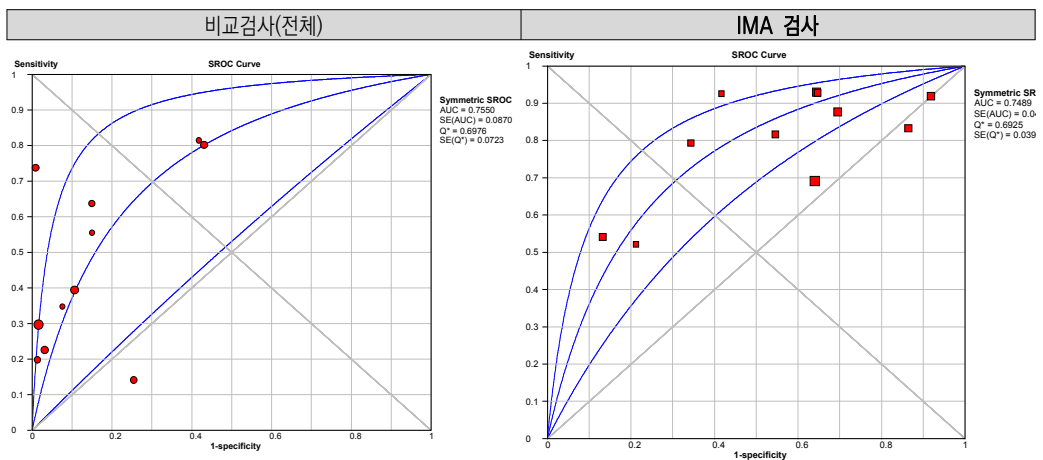


그림 34. [비교검사] IMA 검사와 비교검사(전체)의 SROC 곡선

나. IMA와 비교검사(트로포닌)의 진단정확도 비교

비교검사의 진단정확도를 보고하고 있는 문헌 중 IMA 검사와 트로포닌 검사의 진단정확도를 비교하고 있는 문헌 총 8편이었다. 비교검사로는 트로포닌 I, 트로포닌 T를 모두 포함하였다.

1) 민감도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로, IMA와 트로포닌 검사의 진단정확도를 함께 보고하고 있는 연구에서 IMA 검사의 통합민감도는 0.74 (95% CI 0.70, 0.77)였고, 트로포닌 검사의 통합민감도는 0.33 (95% CI 0.30, 0.37)이었다.

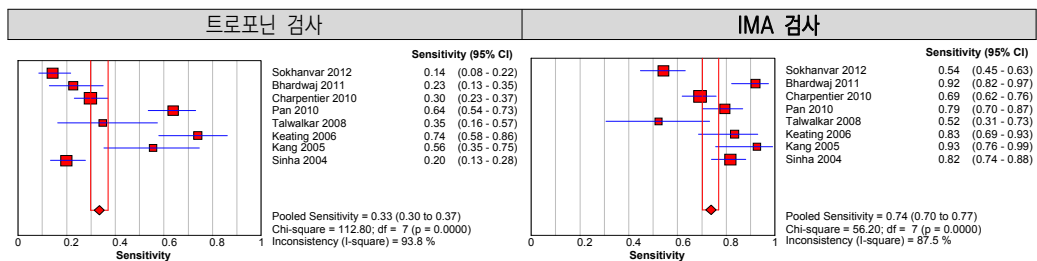


그림 35. [비교검사] IMA 검사와 트로포닌 검사의 통합민감도

2) 특이도

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 IMA와 트로포닌 검사의 진단정확도를 함께 보고하고 있는 연구에서 IMA 검사의 통합특이도는 0.36 (95% CI 0.33, 0.39)이었고, 트로포닌 검사의 통합특이도는 0.95 (95% CI 0.94, 0.96)였다.

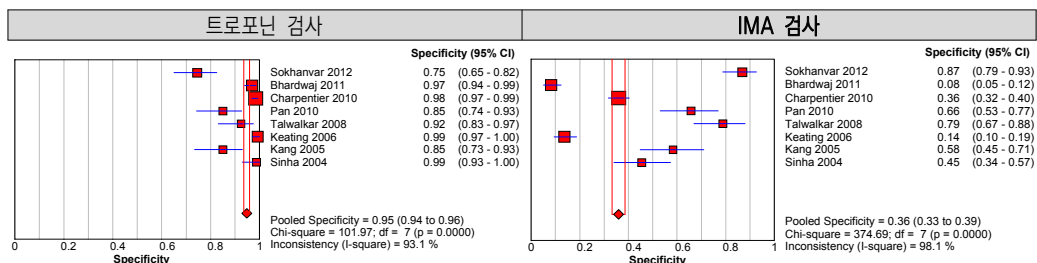


그림 36. [비교검사] IMA 검사와 트로포닌 검사의 통합특이도

3) SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로, IMA와 트로포닌 검사의 진단정확도를 함께 보고하고 있는 연구에서 IMA 검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(Area Under the receiver operating characteristic Curve, AUC)은 0.7357이었고, 트로포닌 검사의 AUC는 0.6935였다.

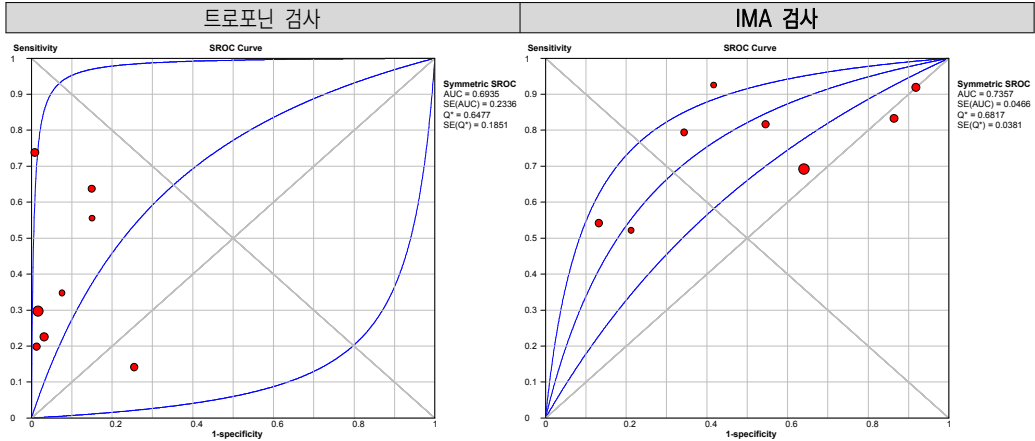


그림 37. [비교검사] IMA 검사와 트로포닌 검사의 SROC 곡선

3.6. 연구결과 요약표

1) IMA 검사의 진단정확도

표 21. IMA 검사의 진단정확도 결과요약표

구분	포함 문헌수	통합민감도		통합특이도		통합 양성우도비		통합 음성우도비		AUC
		추정치 (95% CI)	범위	추정치 (95% CI)	범위	추정치 (95% CI)	범위	추정치 (95% CI)	범위	
전체	24	0.78 (0.76, 0.80)	0.40~0.98	0.37 (0.36, 0.39)	0.08~0.88	1.53 (1.34, 1.75)	0.56~7.02	0.38 (0.28, 0.53)	0.04~2.10	0.7594
목표질환별										
AMI	3	0.64 (0.55, 0.73)	0.49~0.86	0.41 (0.37, 0.45)	0.35~0.88	1.74 (0.75, 4.00)	0.75~4.90	0.58 (0.21, 1.61)	0.27~1.45	0.7014
ACS	20	0.79 (0.77, 0.81)	0.52~0.98	0.37 (0.35, 0.38)	0.08~0.88	1.55 (1.34, 1.78)	0.94~7.02	0.33 (0.23, 0.46)	0.04~1.22	0.7973
(ACS) IMA 임계값별										
약 70 U/ml	3	0.87 (0.83, 0.91)	0.79~0.94	0.72 (0.63, 0.80)	0.66~0.83	3.53 (1.86, 6.68)	2.31~5.43	0.15 (0.06, 0.36)	0.07~0.31	0.6458
약 85 U/ml	10	0.85 (0.82, 0.87)	0.69~0.94	0.29 (0.26, 0.31)	0.08~0.49	1.27 (1.12, 1.43)	0.96~1.79	0.40 (0.24, 0.66)	0.19~1.22	0.7355
약 95 U/ml	6	0.66 (0.62, 0.70)	0.52~0.98	0.57 (0.54, 0.60)	0.45~0.75	1.81 (1.34~2.46)	0.94~2.96	0.43 (0.25, 0.74)	0.04~1.07	0.6912
100 U/ml 이상	3	0.68 (0.56, 0.79)	0.52~0.90	0.70 (0.65, 0.76)	0.66~0.79	2.47 (1.69, 3.60)	1.89~3.39	0.45 (0.24, 0.86)	0.13~0.61	0.7846
(ACS) 증상발현시간별										
3시간 이내	3	0.71 (0.66, 0.76)	0.54~0.92	0.52 (0.46, 0.58)	0.25~0.87	1.88 (1.03, 3.43)	1.25~4.10	0.48 (0.37, 0.62)	0.25~0.53	0.7608
3~6시간 이내	1	0.52 (0.45, 0.59)	-	0.45 (0.37~0.53)	-	0.94 (0.78, 1.14)	-	1.07 (0.86, 1.34)	-	-
6시간 초과	4	0.80 (0.76, 0.84)	0.69~0.94	0.43 (0.39, 0.47)	0.36~0.83	2.62 (1.14, 6.03)	1.08~5.43	0.24 (0.08, 0.67)	0.07~0.86	0.9384
(ACS) IMA 병용검사										
IMA 병용검사	8	0.82 (0.79, 0.84)	0.48~0.98	0.47 (0.44, 0.49)	0.14~0.85	1.77 (1.36, 2.30)	1.61~3.20	0.25 (0.14, 0.43)	0.08~0.61	0.7633
비교검사	7	0.44 (0.41, 0.48)	0.14~0.81	0.82 (0.80, 0.84)	0.57~0.99	3.30 (1.75, 6.22)	0.56~86.73	0.54 (0.37, 0.77)	0.26~1.15	0.7627

2) IMA 검사와 비교검사의 진단정확도 비교

표 22. IMA 검사와 비교검사의 진단정확도 비교 결과요약표

구분	포함 문헌수	통합민감도		통합특이도		통합 양성우도비		통합 음성우도비		AUC
		추정치 (95% CI)	범위	추정치 (95% CI)	범위	추정치 (95% CI)	범위	추정치 (95% CI)	범위	
IMA	11	0.79 (0.76, 0.81)	0.52~0.93	0.35 (0.33, 0.37)	0.08~0.87	1.49 (1.25, 1.76)	0.96~4.10	0.47 (0.34, 0.64)	0.13~1.22	0.7489
비교검사(전체)		0.40 (0.37, 0.43)	0.14~0.81	0.89 (0.87, 0.90)	0.57~0.99	4.48 (2.51, 7.98)	0.56~86.73	0.61 (0.50, 0.75)	0.26~1.15	0.7550
IMA	8	0.74 (0.70, 0.77)	0.52~0.93	0.36 (0.33, 0.39)	0.08~0.87	1.62 (1.22, 2.14)	0.96~4.10	0.56 (0.40, 0.77)	0.13~1.22	0.7357
트로포닌(Tnl, TnT)		0.33 (0.30, 0.37)	0.14~0.74	0.95 (0.94, 0.96)	0.75~0.99	6.59 (2.33, 18.60)	0.56~86.73	0.67 (0.54, 0.82)	0.26~1.15	0.6935

4. 선택문헌의 비뚤림 위험 평가 결과

선택된 모든 문헌은 진단법 평가도구 QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2)에 기반하여 비뚤림 위험을 평가하였다.

환자군 선택(Patient Selection) 영역에 있어 25편 중 15편(60%) 문헌의 비뚤림 위험이 '낮음(Low)'으로 나타났고, 나머지 10편(40%)은 '불확실(Unclear)'로 평가되었다. 증재검사(Index Test) 영역에서는 비뚤림 위험이 '높음(High)'이 14편(56%), '불확실' 7편(28%), '낮음' 4편(16%) 순으로 나타나 해당 비뚤림 위험이 다소 높은 것으로 나타났으나, 참고표준검사(Reference Standard) 영역에서는 '불확실' 8편(32%), '낮음' 17편(68%)으로 나타났다. 연구진행과 시점(Flow and Timing)에 대해서는 대부분의 문헌에서는 '불확실' 19편(76%), '높음'이 6편(24%)으로 나타나 문헌에서 해당 내용을 제대로 보고하고 있지 않는 것으로 나타났다.

적용가능성 평가(Applicability concerns)의 경우, 환자군 선택, 증재검사 및 참고표준 검사에 있어 국가, 인종, 임상현장 등에 따라 큰 차이가 없을 것으로 판단하고 모든 항목에 대하여 적용가능성의 우려를 '낮음'으로 평가하였다.

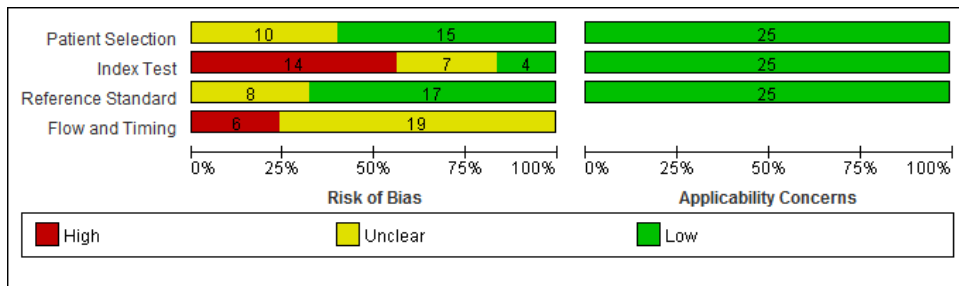


그림 38. QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Abadie 2005	?	-	+	-	+	+	+
Anwaruddin 2005	+	-	+	-	+	+	+
Bhakthavatsala 2014	?	+	+	?	+	+	+
Bhardwaj 2011	?	?	?	?	+	+	+
Charpentier 2010	+	+	+	?	+	+	+
Cho 2007	+	-	+	?	+	+	+
Collinson 2006	?	-	?	?	+	+	+
Guyen 2016	?	-	?	?	+	+	+
Hjortshoj 2010	?	?	?	?	+	+	+
Kang 2005	+	-	+	?	+	+	+
Keating 2006	+	-	+	-	+	+	+
Kim 2005	+	-	+	?	+	+	+
Kim 2010	+	-	+	?	+	+	+
Kountana 2013	?	-	?	?	+	+	+
Lee 2006	+	?	+	?	+	+	+
Lee 2007	+	?	+	?	+	+	+
Lee 2008	?	?	?	?	+	+	+
Lin 2010	+	+	+	?	+	+	+
Liyan 2008	+	-	+	-	+	+	+
Liyan 2009	+	-	+	?	+	+	+
Pan 2010	+	-	?	?	+	+	+
Roy 2004	?	-	+	?	+	+	+
Sinha 2004	+	?	+	-	+	+	+
Sokhanvar 2012	?	+	+	-	+	+	+
Talwalkar 2008	+	?	?	?	+	+	+

High
 Unclear
 Low

그림 39. QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 요약

IV

요약 및 결론

1. 연구결과 요약

허혈성 심장질환의 진단을 위한 IMA 검사의 안전성과 유효성을 평가하기 위해 수행된 체계적 문헌고찰 결과, 최종 25편의 국내외 문헌이 선택되었다.

전체 문헌에서 확인된 IMA 검사의 통합민감도는 0.78 (95% CI 0.76, 0.80), 통합특이도 0.37 (95% CI 0.36, 0.39)로 나타나 민감도는 높지만 특이도가 낮은 검사법으로 확인되었다. 목표질환에 따라, 급성 심근경색증 진단에 대한 IMA 검사의 진단정확도는 통합민감도가 0.64 (95% CI 0.55, 0.73), 통합특이도 0.41 (95% CI 0.37, 0.45) 이었으며, 급성 관상동맥증후군 진단에 대한 통합민감도는 0.79 (95% CI 0.77, 0.81), 통합특이도 0.37 (95% CI 0.35, 0.38)이었다. 급성 심근경색의 진단시 특이도가 다소 높은 것으로 나타났으나 해당 문헌은 3편으로 제한적이었으므로 이를 일반화하여 설명하기는 어려울 것으로 보았다.

IMA 검사의 임계값별로 진단정확도를 확인한 결과, 임계값이 70 U/ml, 85 U/ml, 95 U/ml, 100 U/ml 이상으로 높아질수록 통합민감도가 각 0.87, 0.85, 0.66, 0.68로 낮아지는 경향을 보였으나, 통합특이도는 특별한 경향성 없이 변이가 높게 나타났다(각 0.72, 0.29, 0.57, 0.70). 특히, 가장 일반적으로 사용하고 있는 임계값 85 U/ml에서 통합민감도가 0.85 (95% CI 0.82, 0.87), 통합특이도 0.29 (95% CI 0.26, 0.31)로 나타나 민감도는 높지만 특이도가 매우 낮은 검사임을 다시 한 번 확인할 수 있었다.

IMA 병용검사의 진단정확도는 통합민감도가 0.82 (95% CI 0.79, 0.84), 통합특이도 0.47 (95% CI 0.44, 0.49)로 IMA 단독요법과 비교해 크게 개선된 결과는 아닌 것으로 확인되었다.

IMA 검사와 비교검사의 진단정확도를 함께 보고하고 있는 연구를 대상으로 두 검사의 진단정확도를 비교한 결과, IMA 검사의 통합민감도는 0.79 (95% CI 0.76, 0.81),

통합특이도가 0.35 (95% CI 0.33, 0.37)였으며, 비교검사의 통합민감도는 0.40 (95% CI 0.37, 0.43), 통합특이도 0.89 (95% CI 0.87, 0.90)로 나타나, 민감도는 IMA 검사가 높고 특이도는 비교검사가 높은 것으로 나타났다. 비교검사를 트로포닌(Troponin I 또는 T)으로 제한하여 분석한 결과 역시, IMA 검사의 통합민감도 0.74 (95% CI 0.70, 0.77), 통합특이도 0.36 (95% CI 0.33, 0.39), 트로포닌 검사의 통합민감도 0.33 (95% CI 0.30, 0.37), 통합특이도 0.95 (95% CI 0.94, 0.96)로 유사하게 나타났다. 그러나 해당 결과는 급성 관상동맥증후군을 목표질환으로 하고 있는 연구에 한하여 두 검사의 진단정확도를 비교한 결과로, 심근 괴사에 특이적인 트로포닌 검사를 해당 질환으로 진단하는 것으로 비교한 것은 부적절한 비교가 될 수 있다는 의견이 제시되었다. 이에 따라 비교검사인 트로포닌의 진단정확도가 과소 추정되었을 것으로 보인다.

2. 연구의 제한점

허혈성 변형 알부민(ischemia modified albumin, IMA)은 활성 산소(reactive oxygen radicals)에 의해 변형된 알부민을 일컫는 생체표지자로서, 흉통이나 급성 관상동맥증후군 외에도 다른 질환(뇌졸중, 폐색전증, 장간막 허혈 등)의 진단 및 예후를 확인하기 위해 사용되고 있다. 본 연구에서는 현재 국내의 비급여 항목에 등재되어 있는 행위정의 및 적응증으로 제한하여 IMA 검사의 임상적 안전성 및 유효성을 평가하기로 하였다. 따라서 해당 연구결과는 허혈성 심장질환의 진단에 국한된 연구결과로 다른 적응증(질환)에서의 안전성 및 유효성을 확인하기 위해서는 별도의 연구가 수행되어야 할 것이다.

본 연구에 포함된 연구들의 비뚤림 위험 평가결과에 따르면 연구수행과 관련된 사항들에 대해 제대로 보고하지 않거나 비뚤림 위험이 다소 높은 것으로 나타났으며, 대부분의 메타분석 결과에서 I^2 통계량이 매우 높게 나타나 개별 연구 간 이질성이 존재하는 것으로 확인되었다. 그러나 민감도 분석 등을 통해 이질성의 원인을 확인하기는 어려웠다.

3. 결론 및 제언

허혈성 변형 알부민(IMA)은 적용기전 상 허혈성 심장질환(급성 관상동맥증후군 등)에 비-특이적인 지표로, 특히 체내 알부민 농도에 영향을 많이 받는 것으로 알려져 있다. 따라서 IMA에 영향을 미치는 다른 요소들이 보정되지 않은 검사의 진단정확도는 변이가 높을 수밖에 없다.

반면에 트로포닌은 심근 손상시 혈액에 방출되는 심장-특이적인 단백질로 허혈성 심장 질환에서 그 진단적 가치를 인정받아 이미 국외 가이드라인에서는 허혈성 심장질환의 진단 목적으로 트로포닌(Troponin) 검사법이 reference standard biomarker로 간주되고 있다²⁾.

본 연구에서 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, IMA 검사는 급성 관상동맥증후군 의심 환자를 대상으로 급성 관상동맥증후군의 진단을 목적으로 사용시 검사수행에 따른 안전성에는 문제가 없으나 임상적 유용성이 제한적인 의로기술로 확인되었다. 진단정확성 측면에서 단독검사로서 결과가 일관되지 않고 특이도가 매우 낮아 진단을 목적으로 사용하기에는 부적절한 것으로 보았으며, 병용검사로서 기존의 단독검사보다 향상된 결과를 보였다고 보기 어려운 만큼 유효성을 확인하기에 어려웠다.

임상 자문단은 IMA 검사가 허혈성 심장질환의 상태를 확인할 수는 있지만 특이도가 매우 낮아 허혈성 심장질환의 진단을 목적으로 수행하기에는 부족할 것으로 보았다. 특히나 허혈성 심장질환 진단에 대한 reference standard가 확립되어 있는 상황에서 이를 대체하기에 적절한 검사법은 아닌 것으로 보았다. 그러므로 현재 등록되어 있는 비급여 항목의 고시 삭제까지도 가능할 것으로 판단된다는 전문가 의견이 제시되었다.

2) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-2567.



참고문헌

- 강소영, 서진태, 이우인, 2005. 급성 관상동맥증후군에서 Ischemia Modified Albumin의 임상적 유용성. 대한진단검사의학회지 25 (5), 206-311.
- 김장영, 윤정환, 정일형, 왕희성, 최훈, 정현숙, 김현, 유병수, 이승환, 어영, 황성오, 최경훈, 2005. 심전도와 심근 효소가 정상인 급성 관동맥 증후군에서 Ischemia Modified Albumin 측정의 진단적 의의. Korean Circulation Journal 35 (12), 928-933.
- 장은철, 전희경, 김성훈, 신동일, 정혜빈, 신정아, 신우승, 장기욱, 김영식, 이해경, 최경호, 윤호중, 정육성, 김재형, 홍순조, 승기배, 2006. 흉통으로 응급실로 내원한 환자에서 조기에 관상동맥 질환을 진단 할 수 있는 새로운 허혈 표지자로서의 Ischemia Modified Albumin의 유용성. 대한내과학회지 71 (6).
- 전두수, 2017. 급성 관상동맥증후군의 진단과 치료. 대한의사협회지 60 (7), 568-576.
- Abadie, J.M., Blassingame, C.L., Bankson, D.D., 2005. Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome. Ann Clin Lab Sci 35 (1), 66-72.
- Christenson, R.H., Duh, S.H., Sanhai, W.R., Wu, A.H., Holtman, V., Painter, P., Branham, E., Apple, F.S., Murakami, M., Morris, D.L., 2001. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. Clin Chem 47 (3), 464-470.
- Dekker, M.S., Mosterd, A., van 't Hof, A.W., Hoes, A.W., 2010. Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome: systematic review and critical appraisal. Heart 96 (13), 1001-1010.
- Goodacre, S., Thokala, P., Carroll, C., Stevens, J.W., Leaviss, J., Al Khalaf, M., Collinson, P., Morris, F., Evans, P., Wang, J., 2013. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome. Health Technol Assess 17 (1), v-vi, 1-188.
- Hjortshoj, S., Kristensen, S.R., Ravkilde, J., 2010. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome. American Journal of Emergency Medicine 28 (2), 170-176.

- Keating, L., Benger, J.R., Beetham, R., Bateman, S., Veysey, S., Kendall, J., Pullinger, R., 2006. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J* 23 (10), 764-768.
- Kim JH, Lee EH, Lee TJ, Sohn AR. Economic burden of acute coronary syndrome in South Korea: a national survey. *Cardiovascular Disorders* 2013, 13:55.
- Lin, S., Yokoyama, H., Rac, V.E., Brooks, S.C., 2012. Novel biomarkers in diagnosing cardiac ischemia in the emergency department: a systematic review. *Resuscitation* 83 (6), 684-691.
- Peacock, F., Morris, D.L., Anwaruddin, S., Christenson, R.H., Collinson, P.O., Goodacre, S.W., Januzzi, J.L., Jesse, R.L., Kaski, J.C., Kontos, M.C., Lefevre, G., Mutrie, D., Sinha, M.K., Uettwiller-Geiger, D., Pollack, C.V., 2006. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 152 (2), 253-262.
- Sinha, M.K., Roy, D., Gaze, D.C., Collinson, P.O., Kaski, J.C., 2004. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 21 (1), 29-34.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-2567.
- Whiting, P.F., Rutjes, A.W., Westwood, M.E., Mallett, S., Deeks, J.J., Reitsma, J.B., Leeflang, M.M., Sterne, J.A., Bossuyt, P.M., 2011. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 155 (8), 529-536.
- Wu, A.H., 2003. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *MLO Med Lab Obs* 35 (6), 36-38, 40.

VI

부록

1. 문헌 검색 전략

1.1. 국외

1) Ovid-MEDLINE(검색일: 2018년 6월 19일)

Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R) (1946 to June 13, 2018)

구분	연번	검색어	검색 결과
Index test	1	Ischemi* modified albumin.mp.	518
	2	Albumin cobalt binding.mp.	82
	3	IMA.mp.	2,963
	4	exp Acute Coronary Syndrome/	12,659
	5	3 AND 4	24
	6	1 OR 2 OR 5	544
최종			544

2) Ovid-EMBASE(검색일: 2018년 6월 19일)

Embase (1980 to 2018 June 15)

구분	연번	검색어	검색 결과
Index test	1	Ischemi* modified albumin.mp.	930
	2	Albumin cobalt binding.mp.	132
	3	IMA.mp.	4,436
	4	exp Acute Coronary Syndrome/	48,728
	5	3 AND 4	93
	6	1 OR 2 OR 5	970
최종			970

3) Cochrane Library(검색일: 2018년 5월 11일)

CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)

구분	연번	검색어	검색 결과
Index	1	Ischemi* modified albumin	109
test	2	Albumin cobalt binding	16
	3	IMA	727
	4	MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees	1,701
	5	#3 and #4	0
	6	#1 OR #2 OR #5	116
종합		Cochrane Review (47); Other review (3); Trials (66); Methods Studies (0); Technology Assessments (0); Economic Evaluations (0); Cochrane Groups (0)	Trials (66)
최종			66

1.2. 국내

1) KoreaMed(검색일: 2018년 6월 19일)

데이터베이스	연번	검색어	검색 결과
KoreaMed	1	Ischemia modified albumin	13
	2	Ischemic modified albumin	5
	3	Albumin cobalt binding	0
최종			18

2) 한국의학논문데이터베이스(KMBASE)(검색일: 2018년 6월 19일)

데이터베이스	연번	검색어	검색 결과
KMBASE	1	Ischemia modified albumin	12
고급검색 활용	2	Ischemic modified albumin	1
(필드: 전체)	3	Albumin cobalt binding	0
국내발표논문 해당	4	허혈성 변형 알부민	1
최종			14

3) 한국학술정보(KISS) (검색일: 2018년 6월 19일)

데이터베이스	연번	검색어	검색 결과
KISS	1	Ischemia modified albumin	18
상세 검색 활용	2	Ischemic modified albumin	3
의약학분야 제한	3	Albumin cobalt binding	1
	4	허혈성 변형 알부민	1
최종			23

4) 한국교육학술정보원(RISS)(검색일: 2018년 6월 19일)

데이터베이스	연번	검색어	검색 결과
RISS	1	Ischemia modified albumin	19
	2	Ischemic modified albumin	5
국내학술지논문	3	Albumin cobalt binding	2
	4	허혈성 변형 알부민	1
최종			27

5) 한국과학기술정보연구원(NDSL)(검색일: 2018년 6월 19일)

데이터베이스	연번	검색어	검색 결과
NDSL	1	Ischemia modified albumin	14
	2	Ischemic modified albumin	4
국내논문	3	Albumin cobalt binding	0
	4	허혈성 변형 알부민	0
최종			18

2. 최종 선택문헌 목록

번호	1저자	연도	제목	저널
1	Guyen	2016	Diagnostic utility of ischemic modified albumin in young adult patients with acute coronary syndrome	J Clin Anal Med 2016;7(5): 690-4.
2	Bhakthavatsala	2014	Role of "Ischemia Modified Albumin" (IMA) in acute coronary syndromes	Indian Heart J. 2014 Nov-Dec; 66(6):656-62.
3	Kountana	2013	Comparison of the diagnostic accuracy of ischemia-modified albumin and echocardiography in patients with acute chest pain	Exp Clin Cardiol. 2013 Spring; 18(2):98-100.
4	Sokhanvar	2012	Ischemia-modified albumin (IMA) in differential diagnosis of transient myocardial ischemia from non ischemic chest pain	Bratisl Lek Listy. 2012;113(10):612-5.
5	Bhardwaj	2011	A multicenter comparison of established and emerging cardiac biomarkers for the diagnostic evaluation of chest pain in the emergency department	Am Heart J. 2011 Aug; 162(2):276-282.
6	Charpentier	2010	Clinical assessment of ischemia-modified albumin and heart fatty acid-binding protein in the early diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome in the emergency department	Acad Emerg Med. 2010 Jan; 17(1):27-35.
7	Hjortshøj	2010	Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome	Am J Emerg Med. 2010 Feb; 28(2):170-6.
8	Kim	2010	Ischemia-modified albumin: is it a reliable diagnostic and prognostic marker for myocardial ischemia in real clinical practice?	Cardiology. 2010;116(2):123-9.
9	Lin	2010	Ischaemia modified albumin cannot be used for rapid exclusion of acute coronary syndrome	Emerg Med J. 2010 Sep; 27(9):668-71.
10	Pan	2010	Ischemia-modified albumin measured with ultra-filtration assay in early diagnosis of acute coronary syndrome	World J Emerg Med. 2010;1(1):37-40.
11	Liyan	2009	Prognostic value of combination of heart-type fatty acid-binding protein and ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values	J Clin Lab Anal. 2009;23(1):14-8.
12	Lee	2008	급성 관상동맥증후군 배제진단법으로 Ischemia Modified Albumin를 포함한 삼중예측법 (triple prediction test)의 유용성	대한응급의학회지: 제 19 권 제 1 호 2008.
13	Liyan	2008	Assay of ischemia-modified albumin and C-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes	J Clin Lab Anal. 2008;22(1):45-9.
14	Talwalkar	2008	Ischemia modified albumin, a marker of acute ischemic events: a pilot study	Ann Clin Lab Sci. 2008 Spring; 38(2):132-7.

번호	1저자	연도	제목	저널
15	Cho	2007	응급실에 내원한 급성 관상동맥 증후군 환자에서 Ischemia Modified Albumins과 Albumin-adjusted Ischemia Modified Albumin의 임상적 가치	대한응급의학회지: 제 18 권 제 5 호 2007.
16	Lee	2007	Application of albumin-adjusted ischemia modified albumin index as an early screening marker for acute coronary syndrome	Clin Chim Acta. 2007 Sep; 384(1-2):24-7.
17	Collinson	2006	Utility of admission cardiac troponin and "Ischemia Modified Albumin" measurements for rapid evaluation and rule out of suspected acute myocardial infarction in the emergency department	Emerg Med J. 2006 Apr; 23(4):256-61.
18	Keating	2006	The PRIMA Study: Presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department	Emerg Med J 2006;23:764-768.
19	Lee	2006	Application of Albumin-adjusted Ischemia Modified Albumin In dexas an Early Screening Marker for Acute Coronary Syndrome (국문제목: 급성 관상동맥증후군 조기 선별 검사로서 알부민 보정 IMA 지표의 적용)	임상검사와 정도관리: 2006 : 28 : 177-182.
20	Abadie	2005	Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome	Ann Clin Lab Sci. 2005 Winter; 35(1):66-72.
21	Anwaruddin	2005	Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting	Am J Clin Pathol. 2005 Jan;123(1):140-5.
22	Kang	2005	급성 관상동맥증후군에서 Ischemia Modified Albumin의 임상적 유용성	대한진단검사의학회지: 2005; 25: 306-11.
23	Kim	2005	심전도와 심근 효소가 정상인 급성 관동맥 증후군에서 Ischemia Modified Albumin 측정의 진단적 의의	Korean Circulation J 2005; 35: 928-933.
24	Roy	2004	Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T	Int J Cardiol. 2004 Nov; 97(2):297-301.
25	Sinha	2004	Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes	Emerg Med J. 2004 Jan; 21(1):29-34.

3. 배제문헌 목록

문헌배제사유

1. 허혈성 변형 알부민 검사가 시행되지 않은 연구
2. 허혈성 심장질환 의심 환자를 대상으로 하지 않은 연구
3. 적절한 의료결과가 하나 이상 보고되지 않은 연구
4. 인간 대상 연구가 아닌 문헌
5. 원저가 아닌 연구
6. 한국어, 영어로 출판되지 않은 문헌
7. 회색문헌
8. 증례연구 및 증례보고
9. 중복출판

번호	1저자	연도	제목	배제사유
1	Cournot	2018	Circulating Concentrations of Redox Biomarkers Do Not Improve the Prediction of Adverse Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	3
2	Demirtas	2018	Ischemic Modified Albumin Predicts Critical Coronary Artery Disease in Unstable Angina Pectoris and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction	2
3	Kocaoglu	2018	The Collocation of Ischemia-Modified Albumin and Blood Gas Parameters in the PICU Setting	2
4	Mishra	2018	Utility of Ischemia Modified Albumin as an Early Marker for Diagnosis of Acute Coronary Syndrome	2
5	Mojibi	2018	The clinical evaluation role of ischaemia modified albumin in diagnosis of acute coronary syndrome: Unstable angina to myocardial infarction	2
6	Pipikos	2018	Stronger correlation with myocardial ischemia of high-sensitivity troponin T than other biomarkers	3
7	Nepal	2017	Ischemic modified albumin (IMA) as a novel marker for ischemic heart disease and surrogate marker for other high oxidative-ischemic conditions	3
8	Thielmann	2017	Heart-Type Fatty Acid Binding Protein and Ischemia-Modified Albumin for Detection of Myocardial Infarction After Coronary Artery Bypass Graft Surgery	2
9	Turan	2017	Association between the plasma levels of IMA and coronary atherosclerotic plaque burden and ischemic burden in early phase of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes	3
10	Wahab	2017	Ischemia modified albumin (IMA) in acute coronary syndrome (ACS) and left bundle branch block (LBBB). Does it make the difference?	2
11	Yagmur	2017	New postmortem diagnostic biomarker for myocardial infarction: ischemia modified albumin	2

번호	1저자	연도	제목	배제사유
12	Akgol	2016	Smoking is not associated with increased ischemia-modified albumin levels in acute coronary syndrome	3
13	Bakula	2016	Kinetics of Ischemia-Modified Albumin Following Exercise-Induced Myocardial Ischemia	2
14	El-Sayed	2016	Evaluation of the role of serum Ischemia-Modified Albumin as a marker in diagnosis of acute coronary syndrome in hemodialysis patients	3
15	Kumar	2016	Study on conventional and novel cardiac biomarkers in acute myocardial infarction	2
16	Kumar	2016	Study on the profile of serum cardiac biomarkers in ischemic heart disease (IHD)	2
17	Baydin	2015	Ischemia-modified albumin is not better than creatine kinase-MB and cardiac troponin I in predicting a cardiac injury in nontraumatic subarachnoid hemorrhage	2
18	Bayir	2015	Pregnancy-associated plasma protein A and procalcitonin as markers of myocardial injury in patients with acute coronary syndrome	3
19	Erenler	2015	Role of ischemia-modified albumin in clinical practice	5
20	Hazini	2015	Investigation of ischemia modified albumin, oxidant and antioxidant markers in acute myocardial infarction	3
21	Mehta	2015	A synergistic role of ischemia modified albumin and high-sensitivity troponin T in the early diagnosis of acute coronary syndrome	2
22	Fan	2014	Growth differentiation factor 15, ischemia modified albumin and pregnancy-associated plasma protein A in patients with coronary artery disease	2
23	Gurumurthy	2014	Estimation of Ischemia Modified Albumin (IMA) Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome	2
24	Jiang	2014	Ruling out myocardial ischemia using ischemia-modified albumin: A systemic review and meta-analysis	5
25	Ertekin	2013	Diagnostic value of ischemia-modified albumin in acute coronary syndrome and acute ischemic stroke	2
26	Goodacre	2013	Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome	5
27	Mowafy	2013	The role of IMA in ruling out ischemia in patients presenting with chest pain, and its relation with the extent of coronary artery disease	2
28	Panjwani	2013	Role of IMA in acute chest pain in relation with troponin-I and total lipids for early diagnosis of MI in acute coronary syndrome (ACS)	3
29	Patil	2013	The clinical assessment of ischaemia modified albumin and troponin I in the early diagnosis of the acute coronary syndrome	2
30	Sygitowicz	2013	Ischaemia modified albumin in patients with acute coronary syndrome and negative cardiac troponin I	2

번호	1저자	연도	제목	배제사유
31	Behera	2012	Diagnostic efficacy of ischemia modified albumin and its correlation with lipid profile, oxidative stress in acute myocardial infarct patients on admission	2
32	Dong	2012	Detection of perioperative myocardial infarction with ischemia-modified albumin	2
33	Kanko	2012	Ischemia-modified albumin use as a prognostic factor in coronary bypass surgery	3
34	Kavsak	2012	Biomarkers for predicting serious cardiac outcomes at 72 hours in patients presenting early after chest pain onset with symptoms of acute coronary syndromes	3
35	Lin	2012	Novel biomarkers in diagnosing cardiac ischemia in the emergency department: a systematic review	5
36	Oh	2012	Insignificant role of the N-terminal cobalt-binding site of albumin in the assessment of acute coronary syndrome: discrepancy between the albumin cobalt-binding assay and N-terminal-targeted immunoassay	3
37	Tousoulis	2012	Assessment of acute coronary syndromes: Focus on novel biomarkers	5
38	Zhong	2012	Ischemia-modified albumin in stable coronary atherosclerotic heart disease: clinical diagnosis and risk stratification	3
39	Aggarwal	2011	Ischemia modified albumin in patients of cardiac and non-cardiac chest pain	3
40	Chek	2011	Role of ischemia-modified albumin in estimating the extent and scope of cardiac ischemia in patients with ST elevation myocardial infarction	3
41	da	2011	Assessment of the nickel-albumin binding assay for diagnosis of acute coronary syndrome	3
42	Dawie	2011	Diagnosis of ischemic heart disease using CK-MB, troponin-I and ischemia modified albumin	2
43	Maneewong	2011	Combinatorial Determination of Ischemia Modified Albumin and Protein Carbonyl in the Diagnosis of NonST-Elevation Myocardial Infarction	2
44	Shen	2011	Assessment of ischemia-modified albumin levels for emergency room diagnosis of acute coronary syndrome	2
45	Yu	2011	Evaluation on ischemia modified albumin in the early diagnosis of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes	6
46	Hjortshoj	2010	Determinants of the release pattern of ischaemia-modified albumin in acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI	3
47	Karahan	2010	Ischemia-modified albumin reduction after coronary bypass surgery is associated with the cardioprotective efficacy of cold-blood cardioplegia enriched with N-acetylcysteine: a preliminary study	2
48	Lee	2010	Change in ischemia-modified albumin and its clinical significance during exercise stress testing	2

번호	1저자	연도	제목	배제사유
49	Takhshid	2010	Early diagnosis of acute coronary syndrome with sensitive troponin I and ischemia modified albumin	2
50	Van	2010	Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study	3
51	Wudkowska	2010	Ischemia-modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris	3
52	Demir	2009	Ischaemia-modified albumin elevation after percutaneous coronary intervention reflects albumin concentration rather than ischaemia	2
53	Dominguez-Rodriguez	2009	Does ischemia-modified albumin add prognostic value to the Thrombolysis In Myocardial Infarction risk score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty?	2
54	Dominguez-Rodriguez	2009	Role of ischemia modified albumin to ST-segment resolution after mechanical reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction	2
55	Kazanis	2009	Ischemia modified albumin, high-sensitivity c-reactive protein and natriuretic peptide in patients with coronary atherosclerosis	1
56	Manini	2009	Derivation and validation of a sensitive IMA cutpoint to predict cardiac events in patients with chest pain	3
57	Mastella	2009	Evaluation of ischemia-modified albumin in myocardial infarction and prostatic diseases	1
58	Sbarouni	2009	Increased ischaemia modified albumin following coronary artery bypass grafting	2
59	Bali	2008	Prognostic value of ischaemia-modified albumin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes	2
60	Cingozbay	2008	Diagnostic value of Ischaemia-modified albumin for predicting myocardial ischaemia during myocardial perfusion scintigraphy	2
61	Consuegra-Sanchez	2008	Ischemia-modified albumin predicts short-term outcome and 1-year mortality in patients attending the emergency department for acute ischemic chest pain	3
62	Kim	2008	Ischemia-modified albumin (IMA) is not useful for detecting myocardial ischemia during symptom-limited exercise stress tests	3
63	Kumar	2008	Ischemia modified albumin: A potent marker in acute myocardial infarction in normolipidaemic	2
64	Kumar	2008	Oxidative stress, endogenous antioxidant and ischemia-modified albumin in normolipidemic acute myocardial infarction patients	2
65	Sbarouni	2008	Ischemia modified albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use?	5

번호	1저자	연도	제목	배제사유
66	김준홍	2008	Original Articles : Ischemia-modified albumin (IMA) is not useful for detecting myocardial ischemia during symptom-Limited exercise stress tests	3
67	김준홍	2008	운동 중 발생한 심근 허혈을 진단하기 위한 혈청 IMA 의 유용성에 관한 연구	2
68	Aparci	2007	Prognostic significance of ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndrome	3
69	Cho	2007	Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm	2
70	Kalay	2007	Use of ischemia-modified albumin in diagnosis of coronary artery disease	2
71	Mothes	2007	Evidence that the principal Coll-binding site in human serum albumin is not at the N-terminus: implication on the albumin cobalt binding test for detecting myocardial ischemia	4
72	Talwalkar	2007	Relationship between troponin T and ischemia-modified albumin in patients with chest pain	9
73	Chawla	2006	Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome	2
74	Dusek	2006	Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention	3
75	Gaze	2006	Ischemia-modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations	3
76	Maguire	2006	Evaluation of the albumin cobalt binding (ACB) assay for measurement of ischaemia-modified albumin (IMA) on the Beckman Coulter LX-20	3
77	Peacock	2006	Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department	5
78	김민정	2006	일과성 심근 허혈에 민감한 조기 표지자로서 Ischemic Modified Albumin의 역할	2
79	장은철	2006	흉통으로 응급실로 내원한 환자에서 조기에 관상동맥 질환을 진단 할 수 있는 새로운 허혈 표지자로서의 Ischemia Modified Albumin의 유용성	3
80	Lippi	2005	High-workload endurance training may increase serum ischemia-modified albumin concentrations	2
81	Worster	2005	Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome	3
82	Roy	2004	Effect of radiofrequency catheter ablation on the biochemical marker ischemia modified albumin	2
83	Bhagavan	2003	Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction	2
84	Hainaut	2003	The emerging roles of BNP and accelerated cardiac protocols in emergency laboratory medicine	5

번호	1저자	연도	제목	배제사유
85	Sinha	2003	Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention	2
86	Bar-Or	2001	Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I	2
87	Christenson	2001	Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study	2
88	Wu	2001	Analysis of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction	2



발행일 2019. 5. 31.

발행인 이영성

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-543-2

