

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-38 (2021. 7.)



의료기술재평가보고서2021

# 총타우단백 [정밀면역검사]

## 의료기술재평가사업 총괄

---

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

## 연구진

---

### 담당연구원

서유신 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

### 부담당연구원

박지정 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

## 주의

---

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 (국문) .....	i
<b>I. 서론 .....</b>	<b>1</b>
1. 평가배경 .....	1
1.1 평가대상 의료기술 개요 .....	1
1.2 소요장비의 식품의약품안전처 허가사항 .....	7
1.3 국내 건강보험 등재 현황 .....	8
1.4 국내 이용 현황 .....	8
1.5 국외 보험 등재 현황 .....	9
1.6 현존하는 의료기술 .....	9
1.7 가이드라인 및 기존 의료기술평가 .....	13
2. 평가목적 .....	22
<b>II. 평가 방법 .....</b>	<b>23</b>
1. 체계적 문헌고찰 .....	23
1.1. 개요 .....	23
1.2. PICOTS-SD .....	23
1.3. 문헌검색 .....	24
1.4. 문헌선정 .....	25
1.5. 비뚤림 위험 평가 .....	26
1.6. 자료추출 .....	26
1.7. 자료합성 .....	26
1.8. 사회적 가치 평가 .....	27
1.9. 권고등급 제시 .....	27
1.10. 소위원회 운영 .....	27
<b>III. 평가결과 .....</b>	<b>28</b>
1. 문헌선정 결과 .....	28
1.1. 문헌선정 개요 .....	28
1.2. 선택문헌 특성 .....	29
1.3. 비뚤림 위험 평가 결과 .....	37
2. 분석결과 .....	39
2.1 안전성 .....	39
2.2 유효성 .....	39
3. 국민참여단 온라인 설문조사 결과 .....	67

<b>IV. 결과요약 및 결론</b>	<b>68</b>
1. 평가결과 요약	68
1.1 안전성	68
1.2 유효성	69
2. 결론	70
<b>V. 참고문헌</b>	<b>71</b>
<b>VI. 부록</b>	<b>73</b>
1. 의료기술재평가위원회	73
2. 소위원회	74
3. 국민참여단	75
4. 문헌검색현황	76
5. 비독립 위험 평가 및 자료추출 양식	80
6. 최종선택문헌	84

## 표 차례

표 1.1	치매의 원인 질환	2
표 1.2	제7차 한국표준질병·사인분류에 의한 치매 진단적 분류	3
표 1.3	알츠하이머질환 치매 진단 관련 가이드라인	4
표 1.4	알츠하이머질환에서 진단 및 스크리닝 검사를 위해 수행가능한 검사	7
표 1.5	소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항(총타우단백 관련)	7
표 1.6	건강보험요양급여비용 목록 등재 현황	8
표 1.7	건강보험심사평가원 고시항목(노-13) 상세내용	8
표 1.8	알츠하이머 치매 진료 현황	9
표 1.9	미국 행위등재(CPT) 여부 및 일본 급여 현황	9
표 1.10	치매 진단방법	10
표 1.11	알츠하이머치매 진단을 위한 뇌영상검사	11
표 1.12	알츠하이머치매 진단 및 예후 예측 관련 임상연구 결과	12
표 1.13	The Alzheimer's association (2018) 가이드라인	13
표 1.14	총타우단백 검사 관련 NICE 가이드라인	14
표 1.15	관련 신의료기술평가(2017) 요약	15
표 1.16	기평가 신의료기술평가(2014) 요약	18
표 1.17	관련 체계적 문헌고찰	21
표 2.1	PICOTS-SD 세부내용	24
표 2.2	국외 전자 데이터베이스	25
표 2.3	국내 전자 데이터베이스	25
표 2.4	문헌의 선택배제 기준	26
표 2.5	의료기술재평가 권고등급	27
표 3.1	선택문헌의 특성	30
표 3.2	총타우단백 [정밀면역검사]의 안전성	39
표 3.3	알츠하이머병 치매 및 건강대조군 진단정확성	40
표 3.4	알츠하이머병 치매 및 건강대조군 진단정확성 - PET검사와 비교	45
표 3.5	알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 진단정확성	46
표 3.6	알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환 진단정확성	52
표 3.7	알츠하이머병 치매 및 혼합된 질환 진단정확성	56
표 3.8	알츠하이머병 치매 및 경도인지장애 환자 진단정확성	59
표 3.9	다운증후군 환자에서 알츠하이머병 치매 진단정확성	59
표 3.10	경도인지장애 환자 중 알츠하이머 발생 환자와 발생하지 않은 환자의 진단정확성	60
표 3.11	경도인지장애 환자 중 알츠하이머 발생 환자와 발생하지 않은 환자의 진단정확성 비교검사	61
표 3.12	경도인지장애에서 알츠하이머병 치매로의 질환 예측 정확성	64
표 3.13	진단정확성 요약표	65
표 3.14	연구대상자 유형별 검사 임계값 요약	66
표 3.15	국민참여단 온라인 설문조사 결과	67

## 그림 차례

그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌 .....	28
그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프 .....	37
그림 3.3 QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 요약 .....	38
그림 3.4 알츠하이머병 치매 및 건강대조군 진단정확성 메타분석 결과 - forest plot .....	43
그림 3.5 알츠하이머병 치매 및 건강대조군 진단정확성 메타분석 결과 - SROC, HSROC .....	43
그림 3.6 알츠하이머병 치매 및 건강대조군 비교 - 하위군 분석 및 메타회귀 분석 .....	44
그림 3.7 알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 진단정확성 메타분석 결과 - forest plot .....	50
그림 3.8 알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 진단정확성 메타분석 결과 - SROC, HSROC .....	50
그림 3.9 알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 비교 - 하위군 분석 및 메타회귀 분석 .....	51
그림 3.10 알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환 진단정확성 메타분석 결과 - forest plot .....	54
그림 3.11 알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환 진단정확성 메타분석 결과 - SROC, HSROC .....	54
그림 3.12 알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환 비교 - 하위군 분석 및 메타회귀 분석 .....	55
그림 3.13 알츠하이머병 치매 및 혼합된 질환 진단정확성 메타분석 결과 - forest plot .....	57
그림 3.14 알츠하이머병 치매 및 혼합된 질환 진단정확성 메타분석 결과 - SROC, HSROC .....	58
그림 3.15 알츠하이머병 치매 및 다른 혼합된 질환 비교 - 하위군 분석 및 메타회귀 분석 .....	58
그림 3.16 알츠하이머병 치매로 진행된 MCI와 stable MCI 진단정확성 메타분석 결과 - forest plot .....	62
그림 3.17 알츠하이머병 치매로 진행된 MCI와 stable MCI 진단정확성 메타분석 결과 - SROC, HSROC .....	63
그림 3.18 알츠하이머병 치매 및 다른 혼합 질환 비교 - 하위군 분석 및 메타회귀 분석 .....	63
그림 4.1 온라인 설문조사를 위한 설문지 .....	75

# 요약문

## 평가 배경

총타우단백 [정밀면역검사]는 알츠하이머병 치매 의심 환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위해 뇌척수액 검체를 이용하여 총타우단백을 정량적으로 측정하는 정밀면역검사법이다. 국내에서는 2014년, 아밀로이드베타, 인산화타우단백 검사와 함께 신의료기술평가로 신청되었으나 인산화타우단백 검사만이 안전성과 유효성을 인정받아, 다시 2017년에 아밀로이드베타 검사와 함께 신의료기술평가위원회에서 안전성 및 유효성 있는 기술로 인정받았고 2018년 행위비급여로 등재되어 현재까지 사용되고 있다.

해당 의료기술은 내부 모니터링을 통해 발굴된 주제로, 관련 학회의 의견을 수렴한 결과 재평가의 필요성이 있어, 2020년 제8차 의료기술재평가위원회(2020.8.14.)에서 총타우단백 검사를 재평가 대상으로 최종 심의하여 본 평가를 수행하게 되었다.

## 평가 방법

총타우단백 [정밀면역검사]에 대한 안전성 및 유효성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였고, 모든 평가범위는 “총타우단백 [정밀면역검사] 소위원회(이하, 소위원회)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 평가의 핵심질문은 “총타우단백 검사는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매의 질환 예측 및 진단하는데 있어 보조검사로서 임상적으로 안전하고 유효한가?”였으며, 안전성은 뇌척수액 채취에 따른 이상반응 또는 부작용으로 확인하고 유효성은 진단정확성, 질환 예측 정확성, 의료결과에의 영향으로 평가하였다.

문헌검색은 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 비뚤림 위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견 합의를 이루었다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 평가결과는 소위원회의 검토의견을 고려하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

## 평가 결과

체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 총타우단백 [정밀면역검사]와 관련된 총 89편의 문헌이 확인되었다. 총타우단백 검사의 안전성을 보고하고 있는 연구가 3편(3.8%) 확인되었으며, 유효성과 관련하여 진단정확도가 88편(98.8%), 질환 예측 정확도가 13편(14.6%)에서 보고되었다.

### 안전성

안전성 결과를 보고한 3편의 연구 중, 2편에서는 뇌척수액 채취와 관련된 심각한 이상반응은 보고되지 않은 것으로 제시하였으며, 1편에서는 요통 1%, 두통 0.8%, 어지럼증 0.7%, 자가혈액봉합술(blood patch)이 필요한 경우 1명으로 자가혈액봉합술이 필요한 환자를 제외하고 경미하고 일시적인 것으로 보고되었다.

### 유효성

유효성은 진단정확도, 질환예측 정확도, 의료결과에의 영향으로 분석하고자 하였으며, 이 중 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 확인되지 않았다.

총타우단백 검사의 진단정확도는 연구대상자에 따라 나누어 해당 검사의 유효성을 확인하였다.

알츠하이머병 치매 및 건강대조군을 대상으로 수행된 연구에서 총타우단백 검사의 진단정확성은 통합민감도 0.82 (95% CI 0.78-0.85), 통합특이도 0.87 (95% CI 0.83-0.90), 통합 AUC 0.91로 나타났다.

알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 환자를 대상으로 수행된 연구에서 총타우단백 검사의 진단정확성은 통합민감도 0.74 (95% CI 0.68-0.80), 통합특이도 0.76 (95% CI 0.68-0.81), 통합 AUC 0.82로 나타났다.

알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환 환자를 대상으로 수행된 연구에서 총타우단백 검사의 진단정확성은 통합민감도 0.81 (95% CI 0.76-0.85), 통합특이도 0.86 (95% CI 0.82-0.89), 통합 AUC 0.91로 나타났다.

알츠하이머병 치매 및 여러 질환이 혼합된 환자를 대상으로 수행된 연구에서 총타우단백 검사의 진단정확성은 통합민감도 0.84 (95% CI 0.82-0.87), 통합특이도 0.78 (95% CI 0.68-0.85), 통합 AUC 0.85로 나타났다.

총타우단백 검사의 질환예측 정확도는 진단예측과 예후예측으로 나누어 제시하였다.

경도인지장애 환자를 대상으로 알츠하이머병 치매로의 질환 발생 예측에 대한 총타우단백 검사의 진단정확성은 통합민감도 0.71 (95% CI 0.62-0.78), 통합특이도 0.74 (95% CI 0.62-0.84), 통합 AUC 0.78로 나타났다.

경도인지장애 환자 중 총타우단백 검사결과가 이상(양성)소견인 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 알츠하이머병 치매로 진행되는 확률(Hazard ratio, HR)이 3.0~5.4배 높은 것으로 나타났다.

## 결론 및 제언

총타우단백 [정밀면역검사] 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

총타우단백 [정밀면역검사]는 경도인지장애 환자 중 전구알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위해 뇌척수액검체를 이용하여 수행시 문헌에서 보고된 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준이 기존의 뇌척수액검사와 유사하므로 안전성은 수용가능하며, 유효성은 i) 유효한 기술로 판단된다는 의견(1인), ii) 유효한 기술로 판단되나 그 근거가 아직 제한적이라는 의견(3인), iii) 유효한 기술로 판단하기에 근거가 부족하다는 의견(2인), iv) 세 가지 검사(인산화타우단백, 총타우단백, 아밀로이드베타)를 같이 종합해서 판단할 때 유효한 검사일 가능성이 더 높다고 판단되나 이에 대한 문헌적 근거는 제한적이라는 의견(1인)으로 소위원회 위원간 이견이 있었다.

2021년 제7차 의료기술재평가위원회(2021.7.9.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가 사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 총타우단백 [정밀면역검사]에 대해 다음과 같이 심의하였다.

총타우단백 [정밀면역검사]는 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준이 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 수준으로 안전성은 수용가능한 것으로 판단하였으며, 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위한 검사로써 진단정확성은 수용가능한 수준으로 유효한 기술로 판단되나 임계값이 확립되어있지 않고 추가검사로서의 이득을 확인할 수 있는 근거가 부족하여 그 근거가 아직 제한적이라는 소위원회 의견에 동의하였다.

이에 따라 의료기술재평가위원회는 경도인지장애 환자 중 전구알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위한 검사로써 안전성은 수용가능하고 유효한 의료기술로 판단되나 그 근거가 아직 제한적이어서 총타우단백 [정밀면역검사]를 조건부 권고로 심의하였다.

## 주요어

알츠하이머병, 치매, 총타우단백, 뇌척수액, 안전성, 유효성

Alzheimer's disease, Dementia, Total Tau Protein, Cerebrospinal fluid (CSF), Safety, Effectiveness

## 1. 평가배경

‘총타우단백 [정밀면역검사]’는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 의심환자, 알츠하이머병 의심환자를 대상으로 알츠하이머병의 예측과 진단을 목적으로 사용하는 정밀면역검사법이다. 뇌척수액 검체를 원심분리한 후, 총타우단백 특이 항체를 이용하여 효소면역측정법으로 해당 분석물질을 정량적으로 측정한다. 2014년 아밀로이드베타, 인산화타우단백 검사와 함께 신의료기술평가로 신청되어 동시에 평가되었으나, 당시 연구가 더 필요한 연구단계기술(권고등급:C, 연구단계기술분류: I)로 평가된 바 있다. 그리고 2017년, 아밀로이드베타, 총타우단백 검사는 신의료기술평가로 다시 신청되어 제5차 신의료기술평가위원회에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 심의되었고, 2018년 비급여로 등재되었다.

해당 의료기술은 내부 모니터링을 통해 발굴된 주제로, 관련 학회의 의견을 수렴한 결과 재평가의 필요성이 있을 것으로 보았다. 대한신경과학회에서는 치매 환자의 증가에 따라 사용량 및 관심이 증가하고 있어 최신의 근거를 검토해 볼 필요성이 있으며, 동 기술이 침습적인 검사 방법이라 연구수행이 어렵고, 비침습적인 PET영상 검사로 대체되고는 있지만 PET검사에 비하여 상대적으로 저렴한 검사방법이라는 장점이 있어 재평가의 필요성이 있다고 보았다. 또한 대한신경정신의학회에서는 사용량이 많지 않고 신의료기술평가 당시와 비교하여 큰 차이가 없을 수 있으나 재평가의 필요성이 있다고 의견을 제시하였다. 2020년 제8차 의료기술재평가위원회(2020.8.14.)에서 총타우단백 검사를 재평가 대상으로 최종 심의하여 본 평가를 수행하게 되었다.

### 1.1 평가대상 의료기술 개요

#### 1.1.1 질환특성

치매란 후천적 뇌질환에 의한 다발성 인지장애가 일상생활의 장애를 일으키는 상태로 70여 가지에 이르는 원인 질환들에 의해 유발되는 임상증후군이다(Mayeus 등, 1993).

치매는 원인 질환의 임상경과에 따라서 진행성(퇴행성, 비가역성) 치매, 예방 가능한 치매, 치료 가능한 치매, 기타 치매로 분류되며, 이 중 전체 치매의 60-70%를 차지하는 알츠하이머 치매는 발병 후 지속적으로 진행되는 경과를 취하기 때문에 진행성(퇴행성, 비가역성) 치매로 분류된다(구본대 등, 2011). 이 중

알츠하이머병은 서서히 진행되는 인지기능 저하와 행동장애를 임상적 특징으로 하는 퇴행성 질환으로(한설희, 2009), 2011년 미국 국립노화연구소 및 알츠하이머 협회(The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association, NIA-AA)에서는 임상증상에 기반하여 임상증상 전 알츠하이머병 (preclinical Alzheimer's disease), 알츠하이머병에 의한 경도인지장애(mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease) 또는 전구단계(prodromal) 알츠하이머병, 알츠하이머병 치매(dementia due to Alzheimer's disease)로 구분하였다(McKhann 등, 2011, 재인용, 장재원 & 김상윤, 2019).

표 1.1 치매의 원인 질환

분류	원인 질환
퇴행성 뇌질환	알츠하이머 치매, 피크병, 루이소체병, 파킨슨병, 진행성핵상마비 등
뇌혈관 질환	뇌경색, 뇌출혈 등
결핍성 질환	베르니케뇌증, 비타민 B12 결핍증 등
대사성 질환	저산소증, 갑상선기능저하, 간성뇌병증, 요독증, 윌슨병, 중금속중독 등
중독성 질환	알코올중독, 일산화탄소중독, 약물중독, 중금속 중독 등
감염성 질환	신경매독, 크로이츠펠트-야콥병, 후천성면역결핍증 등
수두증	정상압수두증 등
뇌종양	뇌수막종 등
뇌외상	뇌좌상 등

출처:정경희 외(2010)

치매는 65세 이상의 노인에서 5-10%의 유병률을 보이며(Jorm, 2000), 연령의 증가에 따라 치매 발병위험도는 급속히 높아져 85세 이상의 집단에서는 65-69세 집단보다 14배 높은 것으로 보고된다(Gao 등, 1998). 2016년 전국 치매역학조사 보고서(보건복지부, 2017)에 따르면 2016년도 치매 유병률은 60세 6.86%, 65세 9.5%로 이 중 알츠하이머 치매는 74.4%를 차지하는 것으로 보고되었다.

치매 진단기준으로는 미국정신의학회(American Psychiatry Association, APA, 2013)에서 출판된 제5판 DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders)이 널리 쓰이고 있으며, 보험처리, 사인정리 등에는 세계보건기구(World health organization, WHO, 1992)의 제10판 ICD-10 (International statistical classification of diseases and related health problems)에 기반한 한국표준질병·사인분류를 사용하고 있다(구본대 등, 2011).

알츠하이머병의 진단기준은 DSM-V의 알츠하이머형 치매(dementia of the Alzheimer's type) 기준과 NINCDS-ADRDA (National institute of neurological and communicative disorders and stroke and the Alzheimer's disease and related disorders association) (McKhann 등, 1984)이 널리 사용되며, DSM-V의 알츠하이머형 치매 기준과 NINCDS-ADRDA의 유력 알츠하이머병(probable Alzheimer's disease) 기준은 양쪽 모두 진단적 민감도 평균 81%, 특이도 평균 70%으로 보고된다(Knopman 등, 2001).

경도인지장애의 진단기준은 기억상실성 경도인지장애의 진단기준(Lee 등, 2002)과 경도인지장애 국제실무그룹(International working group on mild cognitive impairment)가 제안한 2가지 기준(Winbald 등, 2004)이 쓰이고 있다. 경도인지장애는 기억력저하유무와 침범된 인지영역의 수에 따라 기억상실성(amnestic)/ 비기억상실성(non-amnestic), 단일영역(single domain)/ 복합영역(multi domain)으로 구분되며 (Roman 등, 1993), 단일영역 기억상실성 경도인지장애는 알츠하이머병으로 진행할 가능성이 있다 (Petersen 등, 2001).

그 외, 국제적 도구로는 WHO에서 제시한 국제질병분류 제10판(ICD-10)에 따른 분류 및 이를 반영한 한국표준질병·사인분류에 따른 분류기준이 있으며, 이 중 알츠하이머 치매 관련 코드는 F00(알츠하이머병에서의 치매), G30(알츠하이머병)으로 확인된다(이윤경 등, 2018).

표 1.2 제7차 한국표준질병·사인분류에 의한 치매 진단적 분류

분류	내용
F00	알츠하이머병에서의 치매(G30.)
F00.0	조기발병 알츠하이머병에서의 치매(G30.0)
F00.1	만기발병 알츠하이머병에서의 치매(G30.1)
F00.2	비정형 또는 혼합형 알츠하이머병에서의 치매(G30.8)
F00.9	상세불명의 알츠하이머병에서의 치매(G30.9)
F01	혈관성 치매
F01.0	급성 발병의 혈관성 치매
F01.1	다발 경색 치매
F01.2	피질하 혈관성 치매
F01.3	혼합형 피질 및 피질하 혈관성 치매
F01.8	상세불명의 혈관성 치매
F02	달리 분류된 기타 질환에서의 치매
F02.0	피크병에서의 치매(G31.00)
F02.1	크로이츠펠트-야콥병에서의 치매(A81.0)
F02.2	헌팅톤병에서의 치매(G10)
F02.3	파킨슨병에서의 치매(G20)
F02.4	인체면역결핍바이러스병에서의 치매(B22.0)
F02.8	달리 분류된 기타 명시된 질환에서의 치매
F03	상세불명의 치매
F10.7	잔류 및 만기-발병 정신병적 장애(알코올성치매 등)
G30	알츠하이머병
G30.0	조기발병을 수반한 알츠하이머병
G30.1	만기발병을 수반한 알츠하이머병
G30.8	기타 알츠하이머병
G30.9	상세불명의 알츠하이머병
G31	국한성 뇌위축
G31.00	행동변이전두측두치매
G31.82	루이소체치매(F02.8)

출처: 통계청(2016)

표 1.3 알츠하이머질환 치매 진단 관련 가이드라인

알츠하이머질환 치매 진단 가이드라인(NIA-AA 진단 가이드라인)
<p>■ 치매(all-cause dementia) : 핵심 임상기준 인지 또는 행동(신경정신과적) 증상들이 다음과 연관되어 나타날 때 치매로 진단한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 일 혹은 평상 활동 수행 능력에 지장을 초래함</li> <li>2. 이전 기능 및 수행 수준에 비해 저하된 것임</li> <li>3. 섬망이나 주요 정신과적 장애로 설명되지 않음</li> <li>4. 인지 장애는 다음 두 가지의 조합을 통해 발견되고 진단된다 :             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 환자 및 환자를 잘 아는 정보제공자로부터의 병력 청취,</li> <li>(2) "임상적인" 정신상태검사나 신경심리검사를 통한 객관적 인지 평가. 통상적인 병력 청취 및 임상 정신상태검사로 확실한 진단을 내릴 수 없다면 신경심리검사가 반드시 시행되어야 한다.</li> </ol> </li> <li>5. 인지 또는 행동 장애는 다음 영역들 중 최소 두 가지를 포함하여야 한다.             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 새로운 정보를 습득하고 기억해내는 능력의 손상</li> <li>b. 추론 및 복잡한 과제를 다루는 능력의 손상, 판단력 저하</li> <li>c. 시공간 능력의 손상</li> <li>d. 언어기능의 손상</li> <li>e. 행동 또는 태도의 변화</li> </ol> </li> </ol> <p>■ 유력 알츠하이머병 치매(Probable AD Dementia) : 핵심 임상 기준 환자가 다음 기준에 해당할 때 유력 알츠하이머병 치매로 진단한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 앞서 기술된 치매 진단 기준을 만족하면서 동시에 다음의 특징들을 보이고 있음             <ol style="list-style-type: none"> <li>A. 점진적 발병. 증상이 수시간이나 수일이 아니라 수개월 또는 수년에 걸쳐 점진적으로 시작 됨</li> <li>B. 보고나 관찰을 통해 확인된 명확한 인지기능 악화 병력</li> <li>C. 병력 및 진찰 상 맨 처음 나타나고 가장 두드러진 것으로 확인된 인지적 손상이 다음 두 범주 중 하나에 해당됨.                 <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 기억장애성 발현</li> <li>b. 비기억장애성 발현 :                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• 언어성 발현</li> <li>• 시공간성 발현</li> <li>• 실행기능 장애</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>D. 다음에 열거된 문제들 중 어느 것에 대한 증거가 있으면 유력 알츠하이머병 치매로 진단하지 못한다 :                 <ol style="list-style-type: none"> <li>(a) 인지 장애의 발병이나 악화와 시간적으로 연관된 뇌졸중의 병력, 다수이거나 크기가 큰 뇌경색의 존재, 혹은 심한 백질 고강도신호 병변 등으로 확인되는 상당한 수준의 뇌혈관 질환</li> <li>(b) 치매 존재 자체를 제외한 루이체 치매의 핵심 증상들</li> <li>(c) 행동 문제형 전측두엽 치매의 핵심 증상들</li> <li>(d) 의미치매 또는 비유창성 진행성 실어증의 핵심 증상들</li> <li>(e) 그 밖의 활동성 신경학적 질환이나 비신경학적 동반 질환, 혹은 인지기능에 심각한 영향을 줄 수 있는 약물 사용</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol> <p>참고 : 1984년 발표된 NINCDS-ADRDA 기준 상 "유력 알츠하이머병"에 해당하는 모든 환자는 본 NIA-AA 기준 상 "유력 알츠하이머병 치매"에 해당됨.</p> <p>→ 보다 확실한 유력 알츠하이머병 치매</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 인지 감퇴의 증거를 동반한 유력 알츠하이머병             <ul style="list-style-type: none"> <li>: 정보제공자의 정보 및 반복적인 인지기능평가(신경심리검사 또는 표준화된 정신상태검사) 상 진행성 인지감퇴의 증거가 있는 유력 알츠하이머병.</li> <li>: 여기에 해당할 경우 현재 상태가 활동성이고 진행성인 병적 과정일 가능성이 더욱 높아짐. 그러나 특이적으로 알츠하이머병의 병태생리적 과정에 해당할 가능성이 더 높아지는 것은 아님.</li> </ul> </li> <li>2. 알츠하이머병 원인 유전자 돌연변이를 동반한 유력 알츠하이머병             <ul style="list-style-type: none"> <li>: 원인적인 유전자 돌연변이(APP, PSEN1 또는 PSEN2)가 확인되는 유력 알츠하이머병.</li> <li>: 아포지단백 E ε4형 대립유전자의 존재만으로 이 범주에 해당되지는 않음.</li> <li>: 현재 상태가 알츠하이머병 병리에 기인한다는 확신이 높아짐.</li> </ul> </li> </ol> <p>■ 가능 알츠하이머병 치매(Possible AD Dementia) : 핵심 임상 기준 환자가 두 가지 경우 중 어느 하나에 해당할 때 가능 알츠하이머병 치매로 진단한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 비전형적 경과             <ul style="list-style-type: none"> <li>인지적 손상의 특징 측면에서는 유력 알츠하이머병 치매의 핵심 임상 기준을 만족하지만 인지 장애가 급작스러운 발병 양상을 보이거나 점진적 감퇴의 객관적(병력이나 인지검사 상) 증거가 불충분한 경우</li> </ul> </li> <li>2. 원인으로 흔해진 발현 양상유력 알츠하이머병 치매의 모든 핵심 임상 기준을 만족하지만             <ol style="list-style-type: none"> <li>(a) 인지 장애의 발병이나 악화와 시간적으로 연관된 뇌졸중의 병력, 다수이거나 크기가 큰 뇌경색의 존재, 혹은 심한 백질 고강도신호 병변 등으로 확인되는 상당한 수준의 뇌혈관 질환</li> <li>(b) 치매 존재 자체를 제외한 루이체 치매의 핵심 증상들</li> <li>(c) 그 밖의 활동성 신경학적 질환이나 비신경학적 동반 질환, 혹은 인지기능에 심각한 영향을 줄 수 있는 약물 사용</li> </ol> </li> </ol>

참고 : 1984년 발표된 NINCDS-ADRDA 기준 상 “가능 알츠하이머병”에 해당하는 모든 환자가 본 NIA-AA 기준 상 “가능 알츠하이머병 치매”에 해당되지는 않는다. 따라서 그런 환자는 재평가가 시행되어야 함

■ 알츠하이머병 병태생리 과정에 대한 증거를 동반한 유력 알츠하이머병 치매

주요 알츠하이머병 바이오마커는 다음 두 가지 범주로 분류된다 :

- (1) 베타 아밀로이드 단백질 축적에 대한 바이오마커  
: 낮은 CSF Aβ42, PET amyloid imaging 양성
- (2) 신경세포 퇴행(또는 손상)에 대한 바이오마커  
: 높은 CSF total & phosphorylated tau, FDG-PET 상 temporo-parietal hypometabolism, MRI 상 medial, basal, and lateral temporal lobe, and medial parietal cortex 위축

유력 알츠하이머병 핵심 임상 기준을 만족하는 사람에서 알츠하이머병 바이오마커는 현재 보이고 있는 임상 치매 증후군이 알츠하이머병 병태생리 과정에 기인한다는 확신을 높임.

그러나 현 단계에서 통상적인 진단 목적으로 알츠하이머병 바이오마커 검사를 사용하는 것은 권고되지 않음. 다만 바이오마커의 사용은 조사연구 및 임상시험, 그리고 임상가가 적절하다고 생각하고 이용 가능한 상황에서 선택적 임상 도구로서 사용될 수 있음.

■ 알츠하이머병 병태생리 과정에 대한 증거를 동반한 가능 알츠하이머병 치매

이 범주는 비 알츠하이머병 치매 임상 기준을 만족하면서 다음 두 가지 중 하나를 만족하는 경우에 해당한다 :

- (1) 알츠하이머병 바이오마커 증거가 있거나,
- (2) 알츠하이머병 신경병리 기준을 만족함.

■ 병태생리학적으로 입증된 알츠하이머병 치매

이 범주는 알츠하이머병 치매 임상 기준을 만족하면서 신경병리검사 상 널리 수용되고 있는 알츠하이머병 신경병리 기준을 만족하는 경우에 해당함.

■ 알츠하이머병에 기인될 가능성이 낮은 치매

- 1. 알츠하이머병 치매 임상 기준을 만족하지 않음
- 2. a. 유력 또는 가능 알츠하이머병 치매 임상 기준 만족 여부와 무관하게 HIV 치매, 헌팅톤병 치매, 또는 알츠하이머병과 중복되기 어려운 다른 치매와 같이 대체 진단에 대한 증거가 충분한 경우  
b. 가능 알츠하이머병 치매 임상 기준 만족 여부와 관계없이 베타 아밀로이드 단백질 바이오마커 및 신경세포 손상 바이오마커 둘 다 음성인 경우

**알츠하이머질환으로 기인된 경미한 인지손상에 대한 NIA-AA 진단 가이드라인**

■ 알츠하이머병에 의한 경도인지장애 : 핵심 임상 기준

- A. 임상 및 인지증후군으로서의 경도인지장애 기준
  - 1. 이전 기능 변화에 대한 우려(환자 본인 또는 정보제공자나 환자를 본 숙련된 임상가의 보고)
  - 2. 한가지 이상 인지영역의 장애(환자의 연령, 교육 수준에 비해 저하)
  - 3. 전반적인 일상생활기능의 독립성 유지(이전보다 복잡한 과제 수행 능력의 경미한 저하는 있을 수 있음)
  - 4. 치매는 아님(이전에 비해 인지장애로 인한 심각한 사회 또는 직업적 기능수행 장애가 없어야 함)
- B. 원인으로 알츠하이머병 병태생리과정에 부합하는 경도인지장애 기준
  - 1. 인지 저하를 설명할 수 있는 다른 전신 또는 뇌 질환이 배제되어야 함(필수).
  - 2. 인지기능의 중적 진행성 저하에 대한 증거(지지 증거)
  - 3. 알츠하이머병과 관련된 유전적 요인(APP, PS1, PS2 돌연변이 또는 아포지단백 E ε4 대립유전자)의 존재(지지 증거)

■ 알츠하이머병에 의한 경도인지장애 : 연구 기준

핵심임상기준을 만족하는 환자를 알츠하이머병 바이오마커를 활용하여 진단적 확실성 수준을 다음과 같이 구분함.

- A. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 높음  
: 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커가 둘 다 양성으로 확인됨.
- B. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 중간  
: 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커 둘 중 어느 한가지만 양성으로 확인됨.
- C. 알츠하이머병에 의한 경도인지장애-가능성 낮음  
: 베타아밀로이드 바이오마커와 신경퇴행 바이오마커가 둘 다 음성으로 확인됨.

NIA-AA, the National Institute of Aging and the Alzheimer's Association 재인용, 이동영 & 손보경 2012

### 1.1.2 총타우단백

타우단백은 미세관 관련 단백질(microtubule associated protein) 중 하나로 신경세포 축삭(neuronal axons)에 위치하며, 6개의 isoforms을 가지고 있고 352-441 amino acids 및 50-65kDa의 분자량을 가진다(Goedert 등, 1989). 타우는 신경섬유농축체(neurofibrillary tangle, NFT)의 주요 구성 성분이기도 하며, 미세관을 안정화시키는 기능(tubulin이 미세관으로 조직화되는 비율을 높이고 이미 존재하고 있는 미세관들을 안정화시킴)을 한다(한설희, 2009). 타우단백 검사와 관련해서 인산화 상태인지 여부와 상관없이 6개의 isoform 모두를 확인할 수 있는 midregion 단클론 항체에 근거한 검사로 INNOTEST로 알려진 단클론 항체를 이용한 첫번째 sandwich ELISA 검사가 나오면서, 이후 총타우(T-tau)라는 이름을 사용하게 되었다(Blennow 등, 1995). 뇌척수액에서 총타우는 신경퇴행(neurodegeneration)이나 급성 신경손상(acute neuronal damage)의 정도를 나타내는 바이오마커로서 알려져 왔다(Blennow 등, 2003). 실제로 급성 뇌손상 후 뇌척수액에서 총타우는 손상기간동안 증가된 상태로 있다가 정상으로 회복되기까지 수 주간 증가상태로 유지되는 것으로 보고되었다(Hesse 등, 2011; Zetterberg 등, 2006).

과인산화된 타우단백(hyperphosphorylated tau protein)은 정상 타우보다 약 3배 더 과인산화된 부위를 가진 것으로 확인되며, 신경의 미세관을 안정시키는 타우의 정상기능과 축삭형질흐름(axoplasmic flow) 및 신경원 연결성(neuronal connectivity)을 손상시키는 것으로 보고되었다(Blennow & Zetterberg, 2018; Iqbal 등, 2000). 뇌척수액에서 인산화된(phosphorylated) 타우단백은 타우단백의 병리학적인 특징을 반영할 수 있는 post-translational modification을 가지고 있는 것으로 알려져 있다(Blennow & Zetterberg, 2018).

알츠하이머질환 스펙트럼에서 뇌척수액에서의 총타우와 인산화타우가 수치가 높으면 더 빠른 질환 진행을 예측하는 것으로 알려져 있으며(Hansson 등, 2018; Buchhave 등, 2012; Wallin 등, 2010; Hertze 등, 2010), 아밀로이드베타(Amyloid- $\beta$ , A $\beta$ )와 총타우, 인산화타우 비율이 높은 경우 알츠하이머병으로 진전될 가능성이 증가하는 것으로 보고된다(Albert 등, 2010; Buee 등, 2000).

표 1.4 알츠하이머질환에서 진단 및 스크리닝 검사를 위해 수행가능한 검사

분류	내용	
임상적 진단	적용	MCI 또는 SCI를 가진 환자에서 임상적으로 통상적인 질병진행예측을 위해 AD와 다른 질환 진단 확인
	원칙	임상적 진단 work-up의 통합적 부분으로서 뇌척수액 검사 임상연구 등록 전에 스크리닝 기간 동안 뇌척수액 샘플 채취
	환경	SCI, MCI 또는 경미한 정도에서 중등도 치매를 가진 specialist clinic/memory clinic 환자 조기 AD 치매 또는 MCI 코호트에서 phase II와 III 연구
	검사항목	Aβ42, Aβ42/40 ratio, T-tau, P-tau, Neurogranin
	해석	○ 뇌척수액에서 Aβ42와 Aβ42/40 ratio는 임상적 질병진행이 되는 과정동안에 가장 초기에 양성으로 나오는 AD의 바이오마커임 ○ 뇌척수액에서 T-tau와 P-tau가 높게 나오는 것은 임상적으로 관련이 있는 기간(1-2년)동안에 Aβ42보다 더 나은 인지적 증상의 진행을 예측함 ○ 뇌척수액에서 neurogranin이 높게 나오는 것은 AD 환자에서 특이하게 나타나는 것이며, 다른 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disorders)의 대부분에서 변화되지 않는 것임
스크리닝	적용	SCI와 MCI를 가진 환자의 초기 평가
	원칙	brain amyloidosis와 neurodegeneration을 확인하거나 배제하기 위해 혈액검사(plasma) 수행
	환경	일차 간호 또는 일반 의료기관(nonspecialist clinic)에서 수행
	검사항목	Aβ42, Aβ42/40 ratio, NFL
	해석	혈액검사는 자세한 진단적 평가를 위해 전문클리닉에 입원하기 위한 환자를 선별하기 위해 스크리닝 검사로서 미래에 더 가치있을 수 있음

출처: Blennow & Zetterberg 2018

## 1.2 소요장비의 식품의약품안전처 허가사항

총타우단백 [정밀면역검사]에 소요되는 장비의 식품의약품안전처 허가사항은 표 1.5과 같다.

표 1.5 소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항(총타우단백 관련)

구분	내용
허가번호(허가일)	수허 13-3050호 (2013.12.05.)
품목명(모델명)	일반면역검사시약 (INNOTEST hTAU Ag)
품목코드(등급)	K02050.01(2)
사용목적	사람의 뇌척수액(CSF)에서 타우단백질(Tau protein; hTAU)을 효소면역측정법 (Solid-phase enzyme immunoassay)으로 정량하는 체외진단분석기용 시약이다.

출처: 식품의약품안전처 의료기기전자지원창구 홈페이지

### 1.3 국내 건강보험 등재 현황

총타우단백 [정밀면역검사]는 건강보험요양급여 비용 목록에 비급여로 등재되어있으며 등재 현황 및 고시항목 상세내용은 표 1.6, 표 1.7과 같다.

표 1.6 건강보험요양급여비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류
		제3부 행위 비급여 목록
		제2장 검사료
		[체액 및 천자액 검사]
노-12	BZ012	인산화타우단백 [효소면역측정법] Phosphorylated tau protein [EIA]
노-13	BZ130	<b>총타우단백[정밀면역검사] Total Tau Protein</b>
노-14	BZ140	아밀로이드베타[정밀면역검사] Amyloid Beta

출처 : 건강보험심사평가원 건강보험요양급여비용 2020년 3월판

표 1.7 건강보험심사평가원 고시항목(노-13) 상세내용

보험분류번호	노-13	보험EDI코드	BZ030	급여여부	비급여
관련근거	보건복지부고시 제2018-103호(2018.5.31.)			적용일자	2018-06-01
행위명(한글)	총타우단백 [정밀면역검사]			선별급여구분	해당없음
행위명(영문)	Total Tau Protein			예비분류코드 구분	아니오
정의 및 적응증	<사용목적> - 알츠하이머병 예측과 진단  <대상> 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 의심환자, 알츠하이머병 의심환자				
실시방법	뇌척수액 검체를 원심분리 후 총타우단백 특이 항체를 이용하여 효소면역측정법으로 해당분석물질을 정량적으로 측정함				

### 1.4 국내 이용 현황

총타우단백 [정밀면역검사]는 비급여 항목으로 국내 이용현황을 확인할 수 없었다. 보건의료빅데이터 개방시스템에서 확인된 알츠하이머병에서의 치매 및 알츠하이머병 환자 수는 2015년부터 2019년까지 꾸준히 증가하는 경향을 나타내고 있었다.

표 1.8 알츠하이머 치매 진료 현황

항목	2015	2016	2017	2018	2019
환자수 (명)					
F00*	315,967	359,705	393,774	441,456	495,117
G30†	31,252	38,916	42,427	48,929	54,275

\*알츠하이머병에서의 치매

†알츠하이머병

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템(<https://opendata.hira.or.kr>)

건강보험심사평가원의 비급여진료비정보에서 해당 검사의 진료비를 확인할 수 없었으나, 국내 일개 의료기관의 홈페이지에서 확인된 비급여 진료비는 93,000원으로 확인되었다.

### 1.5 국외 보험 등재 현황

미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT)에서는 뇌척수액을 이용한 인산화타우단백, 총타우단백 및 아밀로이드베타42 효소결합면역흡착검사(enzyme-linked immunosorbent assays, 이하 ELISA)를 이용해서 검사하는 기관이 일부 확인되었으며, 일본 검사 관련 진료보수 산정방법 내에서는 뇌척수액 검체를 이용한 타우단백 및 인산화타우단백검사가 확인되었다.

표 1.9 미국 행위등재(CPT) 여부 및 일본 급여 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	83516 Immunoassay for analyte other than infectious agent antibody or infectious agent antigen; qualitative or semiquantitative, multiple step method
		83518 qualitative or semiquantitative, single step method
		83519 quantitative, by radioimmunoassay
		<b>83520</b> quantitative, not otherwise specified
일본	진료보수 점수표	D004 Puncture fluid / collection fluid test
		12 Tau protein (CSF)
		13 Phosphorylated tau protein (CSF)

### 1.6 현존하는 의료기술

치매는 뇌조직검사를 통해 확진될 수 있으나 임상에서는 뇌조직검사를 시행하는 경우는 거의 없으며, 인지기능 평가, 인지기능 저하로 인한 일상생활의 기능저하 평가, 치매에서 흔하게 동반되는 이상행동 평가, 치매 중증도 평가, 치매 원인 확인등의 과정을 거쳐 종합적 검토를 통해 진단이 이루어지게 된다(최성혜, 2012). 치매의 확진 및 원인 질환을 찾기 위해 신체검사, 신경학적 검사, 갑상선 기능검사,

비타민 B12, 엽산, 매독 등을 포함한 혈액검사, 뇌척수액 검사, 유전자 검사, 뇌영상 검사를 수행하게 된다(정경희 등, 2010).

알츠하이머병의 뇌영상 검사의 경우 초기부터 위축을 보이는 측두엽, 두정엽뿐만 아니라 피질의 전반적 위축과 백질의 변화에 대해서 평가를 하게 되며, 환자별로 초기에 위축을 보이는 영역에 차이가 있을 수 있고, 각 영역에서의 변화가 가지는 임상적 의미가 다르기 때문에 정확한 진단 및 치료를 위해 필요하다(강동우 & 임현국, 2018).

표 1.10 치매 진단방법

구분		내용
선별검사	신경심리검사	간이신경검사(MMSE-K, MMSE-KC, K-MMSE, MMSE-DS) 신경심리검사 총집(CERAD-K)
진단검사	문진	문진
	일상생활기능저하평가	ADL, IADL 파약을 통한 인지기능저하로 인한 일상생활의 기능저하 평가
	이상행동평가	치매의 원인파악, 병의 경과 등에 대한 평가를 위한 주요한 평가항목(BEHAVED, NPI, GDS)
감별검사	중증도 평가	인지적 능력에 따른 일상생활 내에서의 각 영역에 대한 문제 파악(CDR)
	치매 확진 및 원인 규명	치매 확진 및 원인을 규명하기 위하여 뇌영상검사, 진단의학검사(혈액검사, 간기능검사, 신장기능검사, 갑상선기능검사, 전해질검사, 혈당검사, 지질검사, 혈청매독검사, AIDS 검사, 비타민검사, 소변검사, 대변검사, 가슴엑스레이, 뇌파검사, 심전도검사), 뇌척수액검사 등 실시

ADL, activity of daily living; CDR, clinical dementia rating; CERAD-K, the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease; GDS, geriatric depression scale; GDS, global deterioration scale; IADL, instrumental activity of daily living; MMSE, mini mental state examination; NPI, neuropsychiatric inventory;

출처 : 이윤경 등(2018)

표 1.11 알츠하이머치매 진단을 위한 뇌영상검사

구분	내용
MRI 영상검사를 이용한 시각기반평가	측두엽 위축 De Leon 척도, Scheltens 척도, Galton 척도, Kaneko 척도가 있으며 측두엽에 대한 평가와 더불어 주변 해부학적 영역에 대한 동반평가여부, 평가하는 뇌 영상면에 있어서 차이를 보이지만 Scheltens 척도가 임상 현장과 연구 목적으로 가장 많이 활용
	피질의 전반적 위축 Pasquier 척도, GCA 척도가 있으며 이 중 GCA 척도는 피질과 백질의 위축에 의해 이차적으로 발생하는 대뇌 고랑의 확장과 이랑 부피의 감소를 4단계로 평가
	후측 뇌 위축 Koedam 척도가 있으며 이는 두정엽 피질의 위축정도와 후측 대상과 두정-후두엽의 고랑의 너비를 그 정도에 따라 4단계로 분류하고 좌우측 반구에서 각각 평가한 뒤 더 높은 점수를 최종 평가결과로 함
	백질의 변화 Fazeka 척도는 백질 내 고강도 신호의 크기와 위치에 따라 4단계로 분류
18F-fludeoxyglucose 양전자 방출단층촬영(FDG-PET)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 대뇌 신경세포 접합부에서의 포도당 대사 능력을 평가하는 검사, 대뇌 혈류와 산소 이용률을 반영</li> <li>- 신경세포 접합부의 기능 저하로 인해 인지 기능저하가 나타나는 퇴행성 뇌 질환에 유용하게 사용</li> </ul>
아밀로이드 양전자 방출 단층촬영	11C-Pittsburgh Compound B (이하 11C-PIB) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 11C-PIB는 thioflavin T의 방사능 유사체로 뇌혈관 장벽을 즉시 통과하여 비수용성 아밀로이드섬유체인 아밀로이드베타 40과 42로 구성되어 있는 아밀로이드반(amyloid plaque)에 높은 친화도로 부착</li> <li>- 하지만 11C-PIB는 반감기가 20분 가량 밖에 되지 않기 때문에 현장에서 제작 및 투여가 가능하도록 사이클로트론을 운영하는 진료기관에서만 사용할 수 있는 제한점을 가지고 있음.</li> </ul>
	18F-flutemetamol의 시각기반 정성적 평가 전두엽, 후측 대상피질과 뺨기앞소엽, 외측 측두엽, 두정엽, 선조체의 5가지 관심영역을 평가
	18F-florbetaben 축상면영상에서 회색 스케일을 이용하여 외측 측두엽, 전두엽, 후측 대상피질과 뺨기앞소엽, 두정엽의 4가지 관심영역에서 평가

출처 : 강동우 & 임현국, 2018

표 1.12 알츠하이머치매 진단 및 예후 예측 관련 임상연구 결과

검사항목	구분	Sn	Sp	AUC	신뢰도	
MRI 검사	시각기반 내측 측두엽 위축 평가	유력알츠하이머병 환자군과 정상군 구분 <sup>1)</sup>	0.81	0.67		
	Scheltens 척도	평가자간 신뢰도 <sup>2)</sup>				0.72-0.84
		평가자내 신뢰도 <sup>2)</sup>				0.83-0.94
	Koedam 척도	검사자간 신뢰도 <sup>3)</sup>				0.65-0.84
		검사자내 신뢰도 <sup>3)</sup>				0.93-0.95
		AD치매환자군, 다른 원인으로 인한 치매환자군, 주관적인 인지저하군 중에서 AD군 감별 <sup>4)</sup>	0.58	0.95		
		사후 조직검사를 통해 AD로 확진된 군, 정상군, 전두측두 치매환자군에서 AD 환자와 정상군 감별 <sup>4)</sup>			0.74	
		AD 환자와 전두측두 치매환자 감별 <sup>4)</sup>			0.66	
		AD와 정상군 감별 <sup>5)</sup>	0.99	0.98		
		조직병리학적으로 확진된 AD 환자와 정상군 구별 <sup>6)</sup>	0.94	0.73		
	AD와 루이체 치매 구별 <sup>7)</sup>	0.90	0.80			
FDG-PET		AD와 전두측두치매를 임상적 진단보다 높은 정확도(89.6%)로 구분 <sup>8)</sup>				
		AD 환자에서 FDG 섭취정도와 간이정신상태검사 점수 변화 사이에 유의한 상관관계 <sup>9)</sup>				
		좌측 측두-두정 영역의 활성화 변화와 시공간 인지기능검사결과 변화를 함께 적용할 경우 90% 정확도로 AD 병으로의 전환을 예측 <sup>10)</sup>				
		우측 측두-두정엽, 하부 두정엽, 내측 측두엽 피질의 활성화 저하가 알츠하이머병으로의 전환을 예측 <sup>11)</sup>				
		AD병의 고위험 유전자인 APOE ε4가 양성이면서 FDG-PET의 대사저하가 동반되는 경우 AD 병으로의 조기전환을 높은 특이도(100%)로 예측 <sup>12)</sup>				
아밀로이드 PET		AD의 사후 조직병리검사를 참고표준기준 <sup>13)</sup>	0.86	0.92		
		AD병, 다른 원인에 의한 치매, 인지기능 정상군 대상으로 시각 기반 평가결과(조직병리검사 기반 평가를 참고표준기준) <sup>14)</sup>	0.98	0.89		
		AD와 다른 원인에 의한 치매를 감별진단				
		전두측두치매 <sup>15)</sup>	0.89	0.83		
		루이체 치매는 AD와 유사하여 유의하게 감별하지 못함 <sup>16)</sup>				
	아밀로이드 PET 검사결과 양성인 경도인지장애를 2년간 추적관찰시 음성인 경도인지장애 환자와 비교하여 AD 병으로 전환되는 비율이 유의하게 높음(50% vs 19%) <sup>17)</sup>					
	경도인지장애 환자를 10년간 추적관찰시 아밀로이드 침착정도는 언어성 기억의 저하정도와 유의한 연관성 보임 <sup>18)</sup>					
	아밀로이드 침착이 동반된 환자는 동반되지 않은 환자보다 더 낮은 삽화성 기억점수를 나타냄 <sup>19)</sup>					

출처: 재인용, 강동우 & 임현국 2018.

Sn, sensitivity; Sp, specificity; AUC, area under the curve

- 1) McKhann et al., 1984; 2) Cavallin et al., 2012; 3) Koedam et al., 2011; 4) Lehmann et al., 2012;
- 5) Mosconi et al., 2008; 6) Hoffman et al., 2000; 7) Minoshima et al., 2001; 8) Foster et al., 2007;
- 9) Ossenkoppele et al., 2012; 10) Arnaiz et al., 2001; 11) Chetelat et al., 2003; Anchisi et al., 2005;
- 12) Drzezga et al., 2005; 13) Curtis et al., 2015; 14) Sabri et al., 2015
- 15) Rabinovici et al., 2011; 16) Siderowf et al., 2014; 17) Jack et al., 2010; 18) Resnick et al., 2010;
- 19) Pike et al., 2011

## 1.7 국내외 임상진료지침 및 의료기술평가

### 1.7.1. 가이드라인

가장 최근에 발표된 알츠하이머협회(The Alzheimer's association, 2018)의 가이드라인에서는 인지 행동 증후군 (cognitive behavioral syndrome)이 있는 환자에서 구조적 영상검사나 FDG-PET 검사를 통해서도 병인이 불확실한 상태에서는 알츠하이머병의 병리적 소견이 있는지 평가하기 위해 뇌척수액을 이용한 Aβ42와 tau/p-tau 검사를 할 수 있는 것으로 제시하고 있었다(표 1.13). 그 외에 National institute for health and care excellence (NICE) 가이드라인에서도 진단이 불확실하면서 알츠하이머병이 의심될 때 뇌척수액을 이용하여 아밀로이드 베타, 총타우단백, 인산화타우단백 검사를 고려할 수 있는 것으로 제시하고 있었다(표 1.14).

표 1.13 The Alzheimer's association (2018) 가이드라인

제목	<b>First practice guidelines for clinical evaluation of Alzheimer's disease and other dementias for primary and specialty care</b>		
기관	The Alzheimer's Association, The Alzheimer's association international conference 2018		
연도	2018.7.22.		
내용	Section/ Category	Recommendation	Level
	Laboratory and Imaging Tests	Recommendation 12: Laboratory tests in the evaluation of cognitive-behavioral symptoms should be multi-tiered and individualized to the patient's medical risks and profile. Clinicians should obtain routine Tier 1 laboratory studies in all patients.	A
		Recommendation 13 : In a patient being evaluated for a Cognitive Behavioral Syndrome, the clinician should obtain a magnetic resonance imaging(MRI)(as a first tier approach) to aid in establishing etiology. If MRI is not available or is contraindicated, computed tomography(CT) should be obtained.	B
		Recommendation 14 : When diagnostic uncertainty remains, the clinician can obtain additional(Tier 2-4) laboratory tests guided by the patient's individual medical, neuropsychiatric, and risk profile.	A
		Recommendation 15 : In a patient with an established Cognitive Behavioral Syndrome in whom there is continued diagnostic uncertainty regarding etiology after structural imaging has been interpreted, a dementia specialist can obtain molecular imaging with FDG-PET to improve diagnostic accuracy.	B
Recommendation 16 : In a patient with an established Cognitive Behavioral Syndrome in whom there is continued diagnostic uncertainty regarding etiology after structural		C	

제목	First practice guidelines for clinical evaluation of Alzheimer's disease and other dementias for primary and specialty care	
	imaging and/or FDG-PET has been interpreted, a dementia specialist can obtain CSF according to appropriate use criteria for analysis of $a\beta 42$ amyloid and tau/p-tau profiles to evaluate for Alzheimer's disease pathology.	
	Recommendation 17 : If diagnostic uncertainty still exists after obtaining structural imaging and FDG-PET and/or CSF $a\beta$ and tau/p-tau is unavailable or uninterpretable, the dementia specialist can obtain amyloid PET scan according to the appropriate use criteria	C
	Recommendation 18 : In a patient with an established Cognitive Behavioral Syndrome and a likely autosomal dominant family history, the dementia specialist should consider whether genetic testing is warranted. A genetic counselor should be involved throughout the process.	A

출처 : The Alzheimer's association 2018

표 1.14 총타우단백 검사 관련 NICE 가이드라인

제목	Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers
기관	NICE guideline (영국)
연도	2018.6.20.
내용	<p><b>Diagnosis in specialist dementia diagnostic services</b></p> <p>1.2.9 Diagnose a dementia subtype(if possible) if initial specialist assessment(including an appropriate neurological examination and cognitive testing) confirms cognitive decline and reversible causes have been ruled out.</p> <p>1.2.10 If Alzheimer's disease is suspected, include a test of verbal episodic memory in the assessment.</p> <p>1.2.11 Consider neuropsychological testing if it is unclear:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• whether the person has cognitive impairment or</li> <li>• whether their cognitive impairment is caused by dementia or</li> <li>• what the correct subtype diagnosis is.</li> </ul> <p>1.2.12 Use validated criteria to guide clinical judgement when diagnosing dementia subtypes, such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• International consensus criteria for dementia with Lewy bodies.</li> <li>• International FTD criteria for frontotemporal dementia(progressive non-fluent aphasia and semantic dementia)</li> <li>• International Frontotemporal Dementia Consortium criteria for behavioural variant frontotemporal dementia</li> <li>• NINDS-AIREN criteria(National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association International pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) for vascular dementia</li> <li>• NIA criteria(National Institute on Aging) for Alzheimer's disease</li> <li>• Movement disorders Society criteria for Parkinson's disease dementia</li> <li>• International criteria for Creutzfeldt-Jakob disease.</li> </ul> <p>1.2.13 Offer structural imaging to rule out reversible causes of cognitive decline and to assist with subtype diagnosis, unless dementia is well established and the subtype is clear.</p>

제목	<b>Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers</b>
	<p>1.2.14 Only consider further tests(recommendations 1.2.15–28) if:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• it would help to diagnose a dementia subtype and</li> <li>• knowing more about the dementia subtype would change management.</li> </ul> <p><b>Further tests for Alzheimer's disease</b></p> <p>1.2.15 If the diagnosis is uncertain(see recommendation 1.2.14) and Alzheimer's disease is suspected, consider either:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FDG-PET(fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-CT), or perfusion SPECT(single-photon emission CT) if FDG-PET is unavailable</li> </ul> <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• examination cerebrospinal fluid for:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- either total tau or total tau and phosphorylated-tau 181 and</li> <li>- either amyloid beta 1-42 or amyloid beta 1-42 and amyloid beta 1-40.</li> </ul> </li> </ul> <p>If a diagnosis cannot be made after one of these tests, consider using the other one.</p>

출처 : NICE 2018

### 1.7.2. 기존 의료기술평가

총타우단백 [정밀면역검사]는 아밀로이드 베타 [정밀면역검사]와 함께 2014년 신의료기술평가에서 “연구단계 기술”로 판정되었다가, 2017년 제5차 신의료기술평가위원회에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 심의되었다(표 1.15).

표 1.15 관련 신의료기술평가(2017) 요약

제목	<b>베타아밀로이드 [효소면역측정법], 총타우단백[효소면역측정법]</b>	
발행기관	보건복지부, 신의료기술평가위원회	
연도	2017.7.	
평가목적	경도인지장애 환자(전구 알츠하이머병 의심) 및 알츠하이머병이 의심되는 환자를 대상으로 베타아밀로이드(Aβ42), 총타우단백(t-tau)을 검사하여 알츠하이머병을 예측하고 진단하는데 안전성 및 유효성이 있는 기술인지 평가	
평가방법	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 임상적 유용성: 교과서 및 가이드라인 검토</li> <li>• 안전성 및 유효성 : 체계적 문헌고찰</li> <li>• 문헌검색 완료일 : 2017년 2월 22일</li> </ul>	
PICO	대상환자	· 경도인지장애 환자(전구 알츠하이머병(prodromal AD) 의심) · 알츠하이머병 의심환자
	중재검사	〈베타아밀로이드 검사 [효소면역측정법]〉 · 베타아밀로이드 · 베타아밀로이드/총타우단백 · 베타아밀로이드/인산화타우단백 〈총타우단백 [효소면역측정법]〉 · 총타우단백 · 베타아밀로이드/총타우단백 · 총타우단백/인산화타우단백
	참조기준	임상진단 · 조직학적 검사 · 해부학적 검사
	비교검사	· Pib-PET, 18FDG-PET, 18Florbetapir PET (방사선 의약품을 사용한 뇌 양전자방출단층촬영)

제목	베타아밀로이드 [효소면역측정법], 총타우단백[효소면역측정법]							
의료결과		<ul style="list-style-type: none"> <li>· 인산화타우단백 검사 [효소면역측정법]</li> <li>· Electroencephalogram(EEG) · Mini mental state examination(MMSE)</li> </ul>						
	의료결과	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 안전성</li> <li>- 유효성</li> <li>· 진단정확성 · 비교검사와의 상관성/일치도</li> <li>· 예후예측 정확성(1년 이상 추적관찰 후) · 의료결과에의 영향(impact on health outcome)</li> </ul>						
선택/배제기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 선택기준               <ul style="list-style-type: none"> <li>· 경도인지장애 환자(prodromal AD 의심), 알츠하이머병 의심환자를 대상으로 한 연구</li> <li>· 베타아밀로이드, 총타우단백[효소면역측정법] 수행한 연구</li> <li>· 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구</li> <li>· 예후예측 정확도를 보고한 경우 1년 이상 추적관찰한 연구</li> <li>· 2013년 이후에 출판된 연구(2013년 기평가된 바 있고, 최근 5년의 검사에 대한 경향성 파악하는 것이 의미 있을 것이라고 논의)</li> </ul> </li> <li>• 배제기준               <ul style="list-style-type: none"> <li>· 동물실험 및 전임상시험연구, · 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구,</li> <li>· 원자가 아닌 연구, · 회색문헌, · 증례연구, 증례보고, · 체계적 문헌고찰 연구</li> </ul> </li> </ul>							
선택문헌	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 임상적 유용성: 교과서 2편, 가이드라인 2편</li> <li>• 체계적 문헌고찰 : 총 24편(코호트 연구 1편, 진단법 평가연구 23편)</li> </ul>							
평가결과	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 교과서 및 가이드라인 검토결과 : 동 검사는 치매 환자의 평가시 임상적으로 특정 질환이 의심되거나 비전형적인 임상증상을 보일 때 실시하는 것으로 권고하고 있으며, 진단적으로 알츠하이머병에 기인한 치매가 의심 될 때 보조적으로 실시하여야 한다고 보고</li> <li>• 체계적 문헌고찰 결과               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 안전성: 안전성을 보고한 문헌은 없었음. 소위원회에서는 동 기술은 환자의 뇌척수액 검체를 채취하여 체외에서 이루어지는 검사이므로 검사수행에 따른 안전성은 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 것으로 평가하였음. 단, 검사결과와 정확성(유효성)을 기하기 위하여, 국제 뇌척수액 관리 가이드라인을 참고하는 것을 권고한다는 의견을 제시하였음</li> <li>- 유효성                   <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 베타아밀로이드 [효소면역측정법]                       <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 경도인지장애(mild cognitive impairment) 환자(prodromal AD 의심)                           <table border="1" data-bbox="395 1585 1326 1753"> <thead> <tr> <th>지표</th> <th>결과</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>임상진단과의 진단정확성(1편)</td> <td>Abeta 단독시 민감도 0.85, 특이도 0.71, AUC 0.84</td> </tr> <tr> <td>예후예측 정확성(3편)</td> <td>· 알츠하이머병으로 진행 위험비(HR, 3편):2.5-3.9 · 생존분석 결과(1편) : 베타아밀로이드 결과가 낮을수록 알츠하이머병으로의 진행이 빨랐음</td> </tr> </tbody> </table> </li> </ol> </li> </ol> </li> </ul> </li> </ul>		지표	결과	임상진단과의 진단정확성(1편)	Abeta 단독시 민감도 0.85, 특이도 0.71, AUC 0.84	예후예측 정확성(3편)	· 알츠하이머병으로 진행 위험비(HR, 3편):2.5-3.9 · 생존분석 결과(1편) : 베타아밀로이드 결과가 낮을수록 알츠하이머병으로의 진행이 빨랐음
지표	결과							
임상진단과의 진단정확성(1편)	Abeta 단독시 민감도 0.85, 특이도 0.71, AUC 0.84							
예후예측 정확성(3편)	· 알츠하이머병으로 진행 위험비(HR, 3편):2.5-3.9 · 생존분석 결과(1편) : 베타아밀로이드 결과가 낮을수록 알츠하이머병으로의 진행이 빨랐음							
<p><b>[소위원회 검토결과]</b></p> <p>경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 의심환자가 알츠하이머병으로 진행을 예측하는데 베타아밀로이드 검사 결과에 따라 알츠하이머병으로 진행의 위험비가 유의하게 높고, 수치가 낮을수록 알츠하이머병으로의 진행이 빠르다는 결과가 보고되어 동 검사는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 의심환자가 알츠하이머병으로 진행하는 것을 예측하는데 유용한 검사라는 의견</p>								
<p>1.2 알츠하이머병 의심 환자</p>								

제목		베타아밀로이드 [효소면역측정법], 총타우단백[효소면역측정법]	
지표	결과		
비교검사(p-tau)와 특이도가 비교 (12편)	· 7편: 중재검사가 특이도가 높거나 유사한 수준 · 나머지 연구: 낮게 보고		
Abeta42/t-tau 또는 Abeta42/p-tau 비율이 보고된 연구(7편)	단독 Abeta42 검사보다 특이도가 높게 보고		
진단정확성(알츠하이머병 환자 vs 대조군)(9편)	· 비교검사(p-tau)와 비교(7편): 민감도와 AUC가 5편에서 중재군이 높았으며 2편에서는 유사한 수준		
Abeta42/t-tau 또는 Abeta42/p-tau 비율이 보고된 연구(8편)	단독 Abeta42 검사보다 민감도와 AUC가 높아지는 결과 보고		
비교검사와의 상관성 및 일치도 (4편)	· 기능적 영상촬영(amyloid PET)과의 일치도(2편)		
		agreement	kappa
	Abeta42	85.2-86.0%	0.70
	Abeta42, t-tau ratio	71-92.5%	0.85
	Abeta42, p-tau ratio	77.0-84.6	
<b>[소위원회 검토결과]</b>			
베타아밀로이드 검사는			
1) 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 환자의 뇌에는 알츠하이머병의 임상증상이 나타나기 전부터 베타아밀로이드가 축적되어 질병단계까지 나타나는 특성이 있고			
2) 알츠하이머병의 확진은 사후 생부검한 뇌조직을 통하여 가능한 임상현실을 감안하여 알츠하이머병을 예측하고 진단하는데 임상적 유용성이 있으며			
3) 알츠하이머병 의심환자를 대상으로 단독 또는 비율 검사의 진단정확성 및 비교검사(amyloid PET)와의 일치도가 수용가능한 수준으로 의미있는 검사라는 의견이 있었음. 다만, 동 검사가 검사환경 및 검사자에 따라 결과 차이가 있을 수 있어 각 검사실마다 명확한 임계값의 설정이 필요하고 검체 수집, 보관시에 표준 protocol을 준수하고, 검체를 검사정확도가 검증된 실험실(검사실)에서 시행하는 것을 권고한다는 의견을 제시			
2. 총타우단백 [효소면역측정법]			
2.1 경도인지장애(mild cognitive impairment) 환자(prodromal AD 의심)			
지표	결과		
임상진단과의 진단정확성(1편)	Abeta42 단독 : AUC 0.93, 민감도 0.77, 특이도 1.00		
예후예측 정확성(3편)	· 알츠하이머로 진행의 위험비(HR)(3편) : 3.9-5.4		
	· t-tau, Abeta42 ratio에 따른 위험비 : 10.8		
	· 생존분석결과(1편) : 총타우단백결과가 높을수록 알츠하이머병으로의 진행이 빨랐음		
<b>[소위원회 검토결과]</b>			
경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 의심환자가 알츠하이머병으로 진행을 예측하는데 총타우단백 검사 결과에 따라 알츠하이머병으로 진행의 위험비가 유의하게 높고 총타우단백 결과가 높을수록 알츠하이머병으로 진행이 빠르다는 결과가 보고되어 알츠하이머병을 예측하는데 유용한 검사라는 의견이었음			
2.2 알츠하이머병 의심 환자			
지표	결과		
진단정확성 (알츠하이머병 환자 vs 비알츠)	비교검사(p-tau) 와 비교(12편)	11편의 연구에서 중재검사가 특이도가 높거나 유사한 수준 1편의 연구에서는 중재검사가 낮게 보고	
	Abeta42/t-tau	5편에서 단독 t-tau 검사보다 특이도가 높은 것으로 보고	

제목	베타아밀로이드 [효소면역측정법], 총타우단백[효소면역측정법]		
	하이머병 환자)	비율 보고(7편)	
	진단정확성 (알츠하이머병 환자 vs 대조군)	비교검사(p-tau) 와 비교(7편) Abeta42/t-tau 비율이 보고(6편)	3편에서 중재검사가 민감도, AUC에서 더 높았으며 4편에서는 유사한 수준 단독 t-tau검사보다 민감도와 AUC가 높아지는 결과 보고
	<b>[소위원회 검토결과]</b> 1) 질병 스펙트럼에서 총타우단백은 인산화타우단백과 유사하며 알츠하이머병의 임상증상이 나타나기 전부터 질병단계까지 축적이 되어 질병단계까지 나타나는 특성이 있고 2) 알츠하이머병의 질환 특성상 확진 검사가 사후 부검인 임상현실을 감안하여 알츠하이머병을 예측하고 진단하는데 임상적 유용성이 있으며, 3) 알츠하이머병 의심환자를 대상으로 총타우단백 단독 및 비율검사의 진단정확성이 비교검사 p-tau와 비교시 유사하거나 우월하여 알츠하이머병 예측 및 진단이 보조검사로서 의미있는 검사라는 의견 단, 동 검사가 검사환경 및 검사자에 따라 결과 차이가 있을 수 있어 각 검사실마다 명확한 임계값의 설정이 필요하고 검체 수집, 보관시에 표준 protocol을 준수하고, 검체를 검사정확도가 검증된 실험실(검사실)에서 시행하는 권고한다는 의견을 제시		
결론	베타아밀로이드 [효소면역측정법], 총타우단백 [효소면역측정법] : 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 의심환자가 알츠하이머병으로 진행되는 것을 예측하고, 알츠하이머병 의심환자에서 진단하는데 있어 보조검사로써 유용성이 있으며, 진단정확성 및 비교검사와의 일치도가 수용가능하여 안전성 및 유효성이 있는 검사로 인정		

표 1.16 기평가 신의료기술평가(2014) 요약

제목	베타아밀로이드 [효소면역측정법], 총타우단백 [효소면역측정법], 인산화타우단백 [효소면역측정법]	
국가	한국	
발행기관	보건복지부, 신의료기술평가위원회	
연도	2014	
평가목적	경도인지장애 의심환자 및 알츠하이머 치매 의심환자를 대상으로 뇌척수액 내 베타아밀로이드(1-42), 총타우단백, 인산화타우단백(181) 농도를 효소면역측정법으로 측정하여 알츠하이머 치매를 조기진단하기 위한 검사로 안전성 및 유효성이 있는지 평가	
평가방법	체계적 문헌고찰	
PICO	대상환자	· 경도인지장애가 의심되는 환자 · 알츠하이머 치매가 의심되는 환자
	중재검사	· 베타아밀로이드 검사 · 총타우단백검사 · 인산화타우단백 검사
	참조기준	· 임상진단
	비교검사	· 조직학적 검사 · 해부학적 검사 · Pib-PET(Pittsburgh compound B Positron Emission Tomography)
	의료결과 (유효성)	· 임상적 유용성 · 예후예측 정확성 : 1년 이상 추적관찰후 · 진단정확성 · 비교검사와의 상관성 · 의료결과에의 영향

제목	베타아밀로이드 [효소면역측정법], 총타우단백 [효소면역측정법], 인산화타우단백 [효소면역측정법]
선택/배제기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 선택기준                             <ul style="list-style-type: none"> <li>· 경도인지장애, 알츠하이머 치매 의심환자를 대상으로 한 연구</li> <li>· 베타아밀로이드, 총타우단백, 인산화타우단백 검사를 수행한 연구</li> <li>· 적절한 비교검사와 비교된 연구</li> <li>· 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구</li> <li>· 예후예측 정확도를 보고한 경우 1년 이상 추적관찰된 연구</li> <li>· 적절한 검사기법을 사용한 연구</li> <li>· 2004년 이후에 출판된 연구 (*경도인지장애의 아형 및 진단 기준이 2004년에 재정립되었으므로 (Windbald et al., 2004) 2004년 이후의 연구만 선택</li> </ul> </li> <li>○ 배제기준                             <ul style="list-style-type: none"> <li>· 동물 실험 및 전임상시험연구</li> <li>· 한국어 및 영어로 출판된 연구</li> <li>· 원저가 아닌 연구</li> <li>· 논문 초록만 발표된 연구 또는 증례보고</li> </ul> </li> </ul>
선택문헌	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 선택문헌 총 18편</li> <li>- 검사항목별(베타아밀로이드, 총타우단백, 인산화타우단백)로 검사목적(기억형 및 비기억형 경도인지장애의 감별진단, 알츠하이머 및 비알츠하이머 치매의 감별진단)에 따라 구분하여 임상적 유용성 및 진단정확성을 평가</li> <li>- 문헌 검색시에는 검사기법에 제한하지 않았으나, 선택된 연구들에서 검사는 모두 '효소면역측정법'으로 수행</li> </ul>
평가결과	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 베타아밀로이드 [효소면역측정법] : 총 17편                             <ul style="list-style-type: none"> <li>i) 경도인지장애의 감별진단 (총6편)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>① 임상적 유용성   <ul style="list-style-type: none"> <li>- 기억형 및 비기억형 경도인지장애에서의 검사수치 차이 : 그룹간 통합 평균차(mean difference)는 비기억형 경도인지장애에서 유의하게 높았으나 수치상 중첩되는 부분이 많고 이질성이 높았음(12=66%)</li> </ul> </li> <li>② 1년 이상 추적관찰 시 기억형 경도인지장애로 진단받은 환자 중 18.9-40.4%가 알츠하이머 치매로 발전</li> <li>③ 기억형 경도인지장애의 진단정확성(5편) : 민감도 0.52-0.83, 특이도 0.50-0.84</li> </ul> </li> <li>ii) 치매의 감별진단(총10편)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>① 임상적 유용성 : 알츠하이머 및 비알츠하이머 치매간 통합평균차는 알츠하이머 치매에서 유의하게 높았으나 수치상 중첩되는 부분이 많고 이질성이 높았음(12=88%)</li> <li>② 알츠하이머 치매의 진단정확성(9편) : 민감도 0.71-0.91, 특이도 0.44-0.82</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>○ 총타우단백 [효소면역측정법] : 총 14편                             <ul style="list-style-type: none"> <li>i) 경도인지장애의 감별진단(총4편)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>① 임상적 유용성 : 기억형 및 비기억형 경도인지장애 그룹간 검사수치차이는 비기억형 경도인지장애에서 유의하게 낮았으나 수치상 중첩되는 부분이 많고 이질성이 높았음(12=85%)</li> <li>② 기억형 경도인지장애의 진단정확성(3편) : 민감도 0.40-0.90, 특이도 0.48-0.92</li> </ul> </li> <li>ii) 치매의 감별진단(총 9편)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>① 임상적 유용성(9편) : 알츠하이머 및 비알츠하이머 치매에서 검사수치 비교시 비알츠하이머치매에서 유의하게 낮았으나 수치상 중첩되는 부분이 많고 이질성이 높았음.</li> <li>② 알츠하이머 치매의 진단정확성 (7편) : 민감도 0.65-0.93, 특이도 0.74-0.95</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>○ 인산화타우단백 [효소면역측정법] : 총 11편                             <ul style="list-style-type: none"> <li>i) 경도인지장애의 감별진단(총 4편)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>① 임상적 유용성(2편) : 기억형 및 비기억형 경도인지장애 그룹간 통합 평균차는 비기억형 경도인지장애에서 유의하게 높았으나 이질성이 높았음(12=63%)</li> <li>② 기억형 경도인지장애의 진단 정확성(3편) : 민감도 0.51-0.87, 특이도 0.33-0.79</li> </ul> </li> <li>ii) 치매의 감별진단(8편)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>① 임상적 유용성(8편) : 알츠하이머 및 비알츠하이머 치매 그룹간 통합평균차는 비알츠하이머치매에서 유의하게 낮았으나 이질성이 높았음(12=61%)</li> <li>② 알츠하이머 치매의 진단정확성(6편) : 민감도 0.77-0.86, 특이도 0.42-0.96</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

제목	베타아밀로이드 [효소면역측정법], 총타우단백 [효소면역측정법], 인산화타우단백 [효소면역측정법]
	<p>○ 소위원회에서는 다음의 사유로 3개의 기술의 임상적 유용성이 수용가능하다는 의견 제시</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) 아직 교과서에서 가설로 소개되고 있기는 하지만, 현재 알츠하이머 치매에 표준진단방법이 없어 어려움을 겪는 임상현실을 감안하면 유용한 검사임</li> <li>ii) 평가에 선택된 연구들에서 질환자와 건강대조군의 검사수치 간에 중첩부분이 많고 그룹내 일관된 결과를 보고하지 않아 임계값의 구분이 어렵지만, 이는 검체의 채취나 보관이나 검사자 및 검사환경의 차이와 효소면역측정법의 표준화 부재가 원인으로 동일한 검사자에 의해 동일 시점에 함께 채취 후 보관된 검체에서 계산된 건강대조군의 수치를 임계값으로 설정하면 해결할 수 있음</li> <li>iii) 참조기준으로 사용한 임상진단기준이 질환을 정확하게 구분하지 못하므로 이를 통하여 계산된 진단정확성을 신뢰하기 어려움</li> <li>iv) 질환 진행속도가 비정상적으로 빠른 65세 이하 환자의 경우 치료 및 진단을 위해 뇌척수액 채취를 요하므로, 추가적인 검체 수집 없이 동 검사를 시행할 수 있음</li> </ul> <p>○ 소위원회 검토결과</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) 베타아밀로이드 [효소면역측정법] : 검사수행에 있어서 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 정도의 안전성이 있으나, 기억형 경도인지장애의 감별진단이나 알츠하이머 치매의 감별진단 목적으로 사용시 진단정확성이 낮아 아직은 연구가 더 필요한 단계의 기술로 평가(권고등급 C, 연구단계기술분류 : I)</li> <li>ii) 총타우단백 [효소면역측정법] : 검사수행에 있어서 기존의 뇌척수액검사와 유사한 정도의 안전성이 있으나, 기억형 경도인지장애의 감별진단이나 알츠하이머 치매의 감별진단 목적으로 사용시 진단정확성이 낮아 아직은 연구가 더 필요한 단계의 기술로 평가(권고등급 C, 연구단계기술분류 I)</li> <li>iii) 인산화타우단백 [효소면역측정법]은 검사수행에 있어서 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 정도의 안전성이 있으나             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 기억형 경도인지장애의 감별진단 목적으로 사용시 진단정확성이 낮아 아직은 연구가 더 필요한 단계의 기술로 평가(권고등급 C, 연구단계기술분류 I)</li> <li>- 알츠하이머 치매의 감별진단 목적으로 사용시 진단정확성이 수용가능한 수준이므로, 알츠하이머 치매에 표준진단방법이 없어 어려움을 겪는 임상현실을 고려했을 때 알츠하이머 치매의 진단에 도움을 줄 수 있는 보조적인 검사로 안전성 및 유효성이 있는 검사로 평가(권고등급 C)</li> <li>· 다만, 매 검사시, 동일한 검사실의 검사자에 의해 동일 시점에 함께 채취 후 보관된 건강대조군의 수치를 임계값으로 설정하여야 하며, 남용의 소지가 있어 주의가 요구됨</li> </ul> </li> </ul>
결론	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 베타아밀로이드 [효소면역측정법] : 연구단계기술(권고등급 C, 연구단계기술분류 I)</li> <li>○ 총타우단백 [효소면역측정법] : 연구단계기술(권고등급 C, 연구단계기술분류 I)</li> <li>○ 인산화타우단백 [효소면역측정법]</li> <li>- 기억형 경도인지장애의 감별진단 목적 : 연구단계기술(권고등급 C, 연구단계기술분류 I)</li> <li>- 알츠하이머 치매의 감별진단 목적 : 안전성 및 유효성이 있는 검사(권고등급 C)</li> </ul> <p>다만 매 검사시 동일한 검사실의 검사에 의해 동일 시점에 함께 채취 후 보관된 건강대조군의 수치를 임계값으로 설정해야함</p>

출처 : 보건복지부, 신의료기술평가위원회 2014

### 1.7.3. 체계적 문헌고찰

가장 최근에 보고된 체계적 문헌고찰에서는(Olsson 등, 2016) 16개의 바이오마커를 대상으로 알츠하이머병 환자와의 관련성을 조사하였다. 뇌척수액을 이용한 경우 알츠하이머병과 대조군, 알츠하이머병으로 인한 경미한 인지손상환자와 안정적인 경미한 인지손상환자를 잘 구별해주는 바이오마커 중에 총타우단백, 인산화타우단백, 아밀로이드 베타가 포함되어 있었다. Olsson 등(2016)의 연구결과 요약은 표 1.17과 같다.

표 1.17 관련 체계적 문헌고찰

제목	CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis																																																																									
제1저자(연도)	Olsson 등(2016)																																																																									
국가	스웨덴																																																																									
평가목적	<p>알츠하이머병과 대조군 사이를 구별할 수 있거나(Alzheimer's disease vs controls), 알츠하이머병으로 인한 경미한 인지손상 환자와 안정적인 경미한 인지손상 환자를 구별(patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease vs those with stable mild cognitive impairment) 할 수 있는지 확인을 위해 사용할 수 있는 뇌척수액과 혈액에서 검사할 수 있는 15개의 바이오마커에 대해 체계적 문헌고찰 수행</p> <p>* 15개 바이오마커                      T-tau, neurofilament light protein(NFL), neuron-specific enolase(NSE), visinin-like protein1 (VLP-A), heart fatty acid binding protein(HFABP), APP metabolism(A<math>\beta</math>42, A<math>\beta</math>40, A<math>\beta</math>38), <math>\alpha</math> and <math>\beta</math> cleaved soluble amyloid precursor protein(sAPP<math>\alpha</math> and sAPP<math>\beta</math>), tangle pathology(P-tau), blood-brain barrier function(CSF to serum albumin ratio), glial activation(YKL-40, monocyte chemotactic protein 1(MCP-1), glial fibrillary acidic protein(GFAP) in CSF and blood(serum or plasma)</p>																																																																									
검색데이터베이스	PubMed, Web of Science, 1984.7.1.-2014.6.30.																																																																									
선택문헌	총 231편(알츠하이머 환자 15,699명, 대조군 13018명 포함)																																																																									
평가결과	<p>○ 알츠하이머 병 환자 vs 대조군</p> <p>*average ratio : the ratio of the mean biomarker concentration between cohorts</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>average ratio</th> <th><math>p</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="14">CSF</td> <td>T-tau</td> <td>2.54 (95%CI 2.44, 2.64)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>P-tau</td> <td>1.88 (95%CI 1.79-1.97)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>A<math>\beta</math>42</td> <td>0.56 (95%CI 0.55-0.58)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>NFL</td> <td>2.35 (95%CI 1.90-2.91)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>NSE</td> <td>1.47 (95%CI 1.08-2.00)</td> <td>0.014</td> </tr> <tr> <td>VLP-1</td> <td>1.46 (95%CI 1.31-1.62)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>HFABP</td> <td>1.39 (95%CI 1.24-1.57)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>YKL-40</td> <td>1.28 (95%CI 1.23-1.35)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>GFAP</td> <td>1.12 (95%CI 0.58-2.15)</td> <td>0.736</td> </tr> <tr> <td>MCP-1</td> <td>1.12 (95%CI 1.06-1.18)</td> <td>0.736</td> </tr> <tr> <td>A<math>\beta</math>40</td> <td>0.94 (95%CI 0.90-0.99)</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>A<math>\beta</math>38</td> <td>0.99 (95%CI 0.88-1.12)</td> <td>0.89</td> </tr> <tr> <td>sAPP<math>\alpha</math></td> <td>1.03 (95%CI 0.93-1.14)</td> <td>0.55</td> </tr> <tr> <td>sAPP<math>\beta</math></td> <td>1.02 (95%CI 0.95-1.09)</td> <td>0.61</td> </tr> <tr> <td>CSF to serum albumin ratio</td> <td>1.10 (95%CI 1.01-1.20)</td> <td>0.035</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">plasma</td> <td>T-tau</td> <td>1.95 (95%CI 1.12-3.38)</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>A<math>\beta</math>42</td> <td>1.04 (95%CI 0.96-1.12)</td> <td>0.32</td> </tr> <tr> <td>A<math>\beta</math>40</td> <td>1.04 (95%CI 0.98-1.11)</td> <td>0.17</td> </tr> <tr> <td>NSE</td> <td>1.00 (95%CI 0.86-1.17)</td> <td>0.99</td> </tr> <tr> <td>HFABP</td> <td>1.05 (95%CI 0.83-1.33)</td> <td>0.69</td> </tr> <tr> <td>YKL-40</td> <td>1.95 (95%CI 0.99-3.84)</td> <td>0.053</td> </tr> <tr> <td>MCP-1</td> <td>1.00 (95%CI 0.89-1.13)</td> <td>0.99</td> </tr> </tbody> </table>			구분	average ratio	$p$	CSF	T-tau	2.54 (95%CI 2.44, 2.64)	<0.0001	P-tau	1.88 (95%CI 1.79-1.97)	<0.0001	A $\beta$ 42	0.56 (95%CI 0.55-0.58)	<0.0001	NFL	2.35 (95%CI 1.90-2.91)	<0.0001	NSE	1.47 (95%CI 1.08-2.00)	0.014	VLP-1	1.46 (95%CI 1.31-1.62)	<0.0001	HFABP	1.39 (95%CI 1.24-1.57)	<0.0001	YKL-40	1.28 (95%CI 1.23-1.35)	<0.0001	GFAP	1.12 (95%CI 0.58-2.15)	0.736	MCP-1	1.12 (95%CI 1.06-1.18)	0.736	A $\beta$ 40	0.94 (95%CI 0.90-0.99)	0.02	A $\beta$ 38	0.99 (95%CI 0.88-1.12)	0.89	sAPP $\alpha$	1.03 (95%CI 0.93-1.14)	0.55	sAPP $\beta$	1.02 (95%CI 0.95-1.09)	0.61	CSF to serum albumin ratio	1.10 (95%CI 1.01-1.20)	0.035	plasma	T-tau	1.95 (95%CI 1.12-3.38)	0.02	A $\beta$ 42	1.04 (95%CI 0.96-1.12)	0.32	A $\beta$ 40	1.04 (95%CI 0.98-1.11)	0.17	NSE	1.00 (95%CI 0.86-1.17)	0.99	HFABP	1.05 (95%CI 0.83-1.33)	0.69	YKL-40	1.95 (95%CI 0.99-3.84)	0.053	MCP-1	1.00 (95%CI 0.89-1.13)	0.99
구분	average ratio	$p$																																																																								
CSF	T-tau	2.54 (95%CI 2.44, 2.64)	<0.0001																																																																							
	P-tau	1.88 (95%CI 1.79-1.97)	<0.0001																																																																							
	A $\beta$ 42	0.56 (95%CI 0.55-0.58)	<0.0001																																																																							
	NFL	2.35 (95%CI 1.90-2.91)	<0.0001																																																																							
	NSE	1.47 (95%CI 1.08-2.00)	0.014																																																																							
	VLP-1	1.46 (95%CI 1.31-1.62)	<0.0001																																																																							
	HFABP	1.39 (95%CI 1.24-1.57)	<0.0001																																																																							
	YKL-40	1.28 (95%CI 1.23-1.35)	<0.0001																																																																							
	GFAP	1.12 (95%CI 0.58-2.15)	0.736																																																																							
	MCP-1	1.12 (95%CI 1.06-1.18)	0.736																																																																							
	A $\beta$ 40	0.94 (95%CI 0.90-0.99)	0.02																																																																							
	A $\beta$ 38	0.99 (95%CI 0.88-1.12)	0.89																																																																							
	sAPP $\alpha$	1.03 (95%CI 0.93-1.14)	0.55																																																																							
	sAPP $\beta$	1.02 (95%CI 0.95-1.09)	0.61																																																																							
CSF to serum albumin ratio	1.10 (95%CI 1.01-1.20)	0.035																																																																								
plasma	T-tau	1.95 (95%CI 1.12-3.38)	0.02																																																																							
	A $\beta$ 42	1.04 (95%CI 0.96-1.12)	0.32																																																																							
	A $\beta$ 40	1.04 (95%CI 0.98-1.11)	0.17																																																																							
	NSE	1.00 (95%CI 0.86-1.17)	0.99																																																																							
	HFABP	1.05 (95%CI 0.83-1.33)	0.69																																																																							
	YKL-40	1.95 (95%CI 0.99-3.84)	0.053																																																																							
	MCP-1	1.00 (95%CI 0.89-1.13)	0.99																																																																							

제목	CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis		
	○ 알츠하이머병으로 기인된 경미한 인지손상 환자 vs 안정적인 경미한 인지손상 환자		
	구분	average ratio	$p$
	CSF	T-tau	1.72 (95%CI 1.64-1.89)
		P-tau	1.76 (95%CI 1.46-2.02)
		$A\beta_{42}$	0.67 (95%CI 0.63-0.73)
		$A\beta_{40}$	0.98 (95%CI 0.90-1.07)
	plasma or serum	$A\beta_{42}$	0.81 (95%CI 0.53-1.24)
		$A\beta_{40}$	1.07 (95%CI 1.03-1.10)
		sAPP $\alpha$	1.09 (95%CI 0.96-1.25)
		sAPP $\beta$	1.06 (95%CI 0.87-1.28)
결론	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CSF를 이용한 T-tau, P-tau, <math>A\beta_{42}</math>, NFL은 알츠하이머병 환자와 대조군을 잘 구분해주는 바이오마커로 확인됨</li> <li>- CSF를 이용한 NSE, VLP-1, HFABP, YKL-40은 중등도의 차이를 보여주고 있었음.</li> <li>- 질환의 조기확인에 대한 중요성을 고려했을 때 CSF를 이용한 <math>A\beta_{42}</math>, T-tau, P-tau는 알츠하이머병으로 인한 경미한 인지손상환자와 안정적인 경미한 인지손상환자를 잘 구별해주는 것으로 확인함</li> <li>- 혈액을 이용한 바이오마커로는 혈장을 이용한 T-tau가 유일하게 알츠하이머병과 대조군을 잘 구별해주는 것으로 확인하였음</li> </ul>		

출처 : Olsson 등, 2016

## 2. 평가목적

본 평가는 예비급여 도입 항목의 의사결정을 지원하기 위하여 신의료기술평가 후 비급여로 등재된 총타우단백 [정밀면역검사]의 임상적 안전성 및 유효성에 대한 최신의 근거를 평가하고자 한다.

## 1. 체계적 문헌고찰

### 1.1. 개요

해당 의료기술재평가는 체계적 문헌고찰을 통하여 총타우단백 [정밀면역검사]에 대한 의과학적 근거를 평가하고자 하였다. 평가범위는 건강보험심사평가원에서 명시하고 있는 고시항목(노-12)에 준하여 설정하고, 소위원회의 논의를 거쳐 최종 확정하였다.

### 1.2. PICOTS-SD

최종 확정된 핵심질문 및 평가범위는 다음과 같다.

- 총타우단백 [정밀면역검사]는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매의 질환 예측 및 진단하는데 있어 보조검사로서 임상적으로 안전하고 유효한가?

표 2.1 PICOTS-SD 세부내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	- 경도인지장애 환자 중, 알츠하이머병 치매 의심 환자 - 알츠하이머병 치매 의심환자
Index test (중재검사)	총타우단백 [정밀면역검사]
Comparators (비교검사)	- MRI 검사 - 뇌파검사 - 18 FDG-PET - 18F 플로르베타벤(florbetaben) PET, PET/CT - 18F 플루트메타몰(flutemetamol) PET, PET/CT
Gold standard (참고표준검사)	- 임상진단 - 조직학적 검사
Outcomes (결과변수)	< 안전성 > 뇌척수액 채취에 따른 이상반응 또는 부작용 < 유효성 > - 진단정확성 - 질환 예측 정확성 - 의료결과에의 영향
Setting (연구환경)	제한하지 않음
Time (추적기간)	제한하지 않음
Study type (연구유형)	- 무작위배정 비교임상연구(RCT) - 비무작위 비교연구, 코호트연구, 환자-대조군 연구, 진단법평가연구
출판연도	2004년* 이후 출판된 연구로 제한

\* 경도인지장애의 아형 및 진단기준이 2004년에 재정립(Windbald et al., 2004)된 것을 고려하여 2004년 이후의 연구로 선택

### 1.3. 문헌검색

문헌검색은 국내외 주요 데이터베이스를 이용하여 포괄적으로 수행하였고, 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 4]에 제시하였다.

#### 1.3.1. 국외

국외 문헌검색은 Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 3개의 전자 데이터베이스를 사용하여 수행되었다. 검색어 Dementia, Alzheimer와 Phosphorylated tau를 기본으로 포괄적으로 검색하였다. 검색전략은 각 DB별 특성에 맞게 MeSH term, 논리연산자, 절단검색 등을 적절히 활용하여 구축하였으며 검색기간 및 언어에 제한을 두지 않았다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
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 Central Register of Controlled 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

국내 문헌 검색원	URL 주소
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>

### 1.3.3. 수기검색

전자검색원의 검색 한계를 보완하기 위하여 본 평가주제와 관련된 연구의 참고문헌 및 선행 체계적 문헌고찰의 선택문헌 목록 등을 검토하고, 본 평가에 적합한 문헌을 추가로 선정하였다.

## 1.4. 문헌선정

문헌선정은 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 문헌선정 단계에서는 제목 및 초록을 바탕으로 본 평가의 대상과 관련성이 없는 것으로 판단되는 문헌을 배제하였고, 2차 단계에서는 문헌의 전문(full-text)을 검토하여 본 평가의 선택기준에 맞는 문헌을 최종적으로 선정하였다. 의견 불일치가 있을 경우, 제 3자와 논의를 통하여 의견일치를 이루었다.

기존 신의료기술평가시, 경도인지장애의 아형 및 진단 기준이 2004년에 재정립되어 이후 연구만 선택하는 것이 적절하다는 의견을 본 평가에서도 받아들여 2004년 이전에 출판된 연구는 배제하였다.

표 2.4 문헌의 선택배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>알츠하이머병 치매 의심 환자를 대상으로 한 연구</li> <li>총타우단백 [정밀면역검사]를 수행한 연구</li> <li>적절한 의료결과를 하나 이상 보고한 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>동물연구 또는 전임상연구</li> <li>원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등)</li> <li>한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌</li> <li>회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우)</li> <li>원문 확보 불가</li> <li>중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구</li> <li>2004년 이전에 출판된 문헌</li> </ul>

### 1.5. 비뿔림 위험 평가

문헌의 비뿔림 위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견일치를 이뤘다. 진단법 평가연구는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 이용하여 문헌의 비뿔림 위험을 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 논의하여 합의하였다. 각 문헌에서 추출한 내용은 다음과 같다.

- 일반적 특성: 출판연도, 저자명, 연구설계, 연구수행국가, 연구대상자 특성, 중재검사 방법, 비교검사 방법, 참조표준, 연구비 지원 등
- 연구결과: 사전에 정한 임상적 안전성 및 효과성 관련 연구결과 값
  - 안전성: 이상반응 및 합병증
  - 유효성: 2x2 표(연구대상자 수), 진단정확도(민감도, 특이도, AUC 등), 질환 예측 정확도(HR, OR 등), 의료결과에의 영향

### 1.7. 자료합성

유효성의 주요 결과변수인 진단정확도에 대하여 양적 분석(메타분석)을 수행하였다. 자료합성은 연구대상자의 특성에 따라 건강대조군, 다른 치매(다른 원인의 치매를 일으키는 질환 포함), 치매를 제외한 다른 신경학적 질환, 혼합 질환, 경도인지장애로 구분하여 수행하였다. 한 연구에서 동일 한 대상자에 대해 여러 결과 값을 제시한 경우 가장 대표성을 지닌 것으로 판단되는 대상 환자(알츠하이머병 치매), 중재검사(ELISA), 참고표준검사(임상적 진단), 임계값을 보고한 하나의 결과 값을 분석에 포함하였다. 그 외 유효성 결과지표 및 안전성 결과는 정성적으로 기술하였다.

통계적 분석은 Stata/MP 14.2를 이용하여 수행하였다.

## 1.8. 사회적 가치 평가

의료기술재평가에 일반 국민의 의견을 반영하기 위해 동 기술의 사회적 가치 평가영역에 대해 구조화된 질문지를 이용하여 의료기술평가 국민참여단의 의견을 수렴하였다. 국민참여단의 의견을 근거로 분과위원회의 사회적 가치에 대한 검토의견을 받았으며, 이후 의료기술재평가위원회에서 최종심의를 진행하였다. 국민참여단의 의견 수렴 방법은 [부록 3]에 제시하였다.

## 1.9. 권고등급 제시

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래 표의 기준에 따라 최종 권고등급을 제시하였다.

표 2.5 의료기술재평가 권고등급

<b>권고함</b>	임상적 안전성, 효과성 근거가 충분(확실)하고, 그 외 평가 항목을 고려하였을 때 사용을 권고함
<b>조건부 권고함</b>	임상적 안전성, 효과성에 대한 근거 및 권고 평가항목을 고려하여 특정 조건(구체적 제시 필요) 또는 특정 대상(구체적 제시 필요)에서 해당 의료기술에 대한 사용을 선택적으로 권고함
<b>권고하지 않음</b>	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음
<b>불충분</b>	임상적 안전성 및 효과성에 대한 활용가능한 문헌적 근거가 불충분하여 권고 결정이 어려운 기술

## 1.10. 소위원회 운영

해당 의료기술의 소위원회는 아밀로이드베타 [정밀면역검사], 인산화타우단백 [정밀면역검사] 안전과 공동으로 운영하였다. 소위원회는 정신건강의학과 2인, 신경과 2인, 진단검사의학과 2인, 근거기반의학과 1인, 총 7인으로 구성되어 총 3회에 걸쳐 진행되었다.

### 1. 문헌선정 결과

#### 1.1. 문헌선정 개요

연구주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 2,161건이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 855건을 제외한 1,306건이 문헌선택과정에 사용되었다.

중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관 있는 문헌을 1차적으로 선별하였으며, 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 89편의 문헌을 선택하였다. 본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 그림 3.1에 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 출판연도 순으로 [부록 6]에 자세히 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 별첨에 기술하였다.

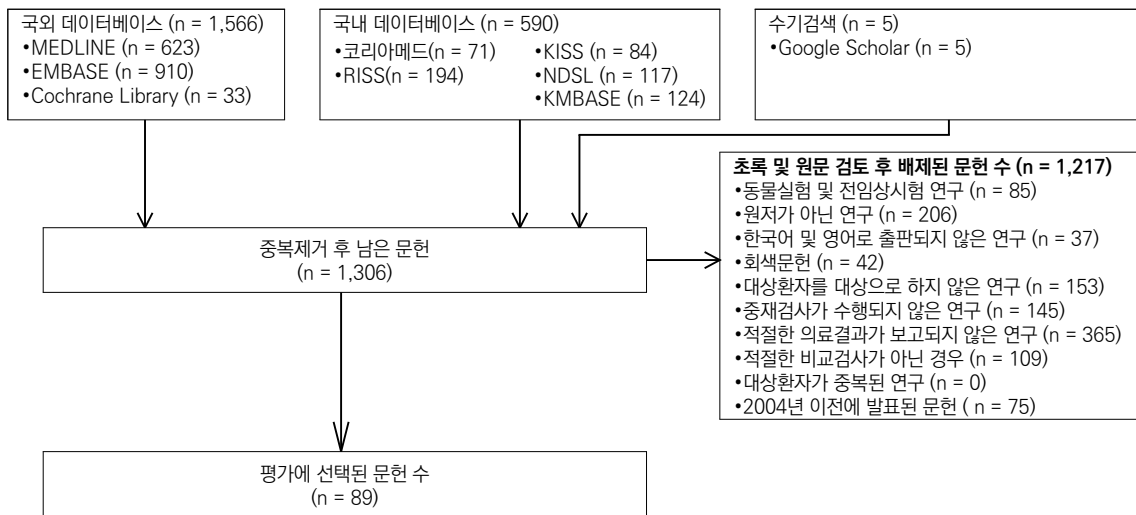


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌

## 1.2. 선택문헌 특성

총타우단백 [정밀면역검사]와 관련하여 선택된 문헌은 총 89편으로 확인되었다.

연구대상자는 알츠하이머병 치매부터와 경도인지장애, 다른 치매, 다른 신경학적 질환, 건강대조군까지 다양한 환자를 포함하고 있었다. 대부분의 연구는 진단적 환자(알츠하이머병 치매)-대조군 설계로 수행되었으나 11편의 연구는 진단적 코호트 연구로 수행되어 추적관찰 되었다.

총타우단백은 검사방법에 따라 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) 81편, Chemiluminescent Enzyme Assay (CLEIA) 4편, Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) 1편, Fluorimetric Immunoassay (FLI) 15편이 확인되었다. 참고표준기준으로는 조직병리 검사 연구가 4편 확인되었으며, 그 외에는 임상진단기준(NIA-AA 기준, NINCDS-ADRDA 기준 등)으로 알츠하이머병 치매를 진단했다.

연구결과 유형별로 총타우단백 검사의 안전성 결과를 보고하고 있는 연구가 3편 확인되었으며, 유효성과 관련하여 진단정확성을 제시한 연구가 88편, 질환 예측 정확성을 제시한 연구 13편으로 확인되었다.

선택문헌의 특성은 다음과 같다.

표 3.1 선택문헌의 특성

#	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구설계	대상질환(대상자 수)		증재검사	참조표준검사			안전성	유효성
				전체	세부		검사방법	목표질환	진단기준		
1	Agnello (2020)	이탈리아	진단적 환자대조군 연구	96	AD (48), nonAD (48)	CLEIA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성
2	Dhiman (2020)	호주	진단적 환자대조군 연구	221	AD (28), MCI (34), HC (159)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
3	Diaz-Lucena (2020)	스페인	진단적 환자대조군 연구	199	AD (35), ND (38), CJD (37), VaD (28), LBDD/PDD (27), FTDD (34)	FLI, ELISA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성
4	Jung (2020)	대한민국	진단적 코호트 연구	142	AD (62), NC (27), NPH (27), FTD (14), DLB (7), PD (5)	ELISA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성 질환예측정확성
5	Lim (2020)	대한민국	진단적 환자대조군 연구	211	ADD (49), HC (86), Pre-AD (20), Pro-AD (56)	ELISA, FLI	임상진단	AD	NIA-AA, IWG-2 workgroups	-	진단정확성
6	Oudart (2020)	프랑스	진단적 환자대조군 연구	380	AD (140), non-AD (240)	ELISA	임상진단	AD	DSM IV, NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
7	Shim (2020)	대한민국	진단적 환자대조군 연구	210	EOAD (71), LOAD (34), MCI (11), SCD (17), PD (45), HC (32)	ELISA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성
8	Teuber-Hans elmann (2020)	독일	진단적 환자대조군 연구	237	AD (98), MCI (21), HC (50), headache (21), psychiatric (28), PD (19)	ELISA	임상진단	AD, MCI	NIA-AA	-	진단정확성
9	Ye (2020)	중국	진단적 환자대조군 연구	240	AD (82), FTD (20), HD (27), MSA-C (24), SCA3 (27), ALS (36), Con (24)	ELISA	임상진단	probable AD	NINCDS/ADRDA, DSM-IV, NIA-AA	-	진단정확성
10	Bayart (2019)	벨기에	진단적 환자대조군 연구	156	AD (44), MCI (23), other dementia (36), non-dementing neurological conditions (11), Con (42)	CLEIA, ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
11	Bergau (2019)	독일	진단적 환자대조군 연구	55	AD (22), non-AD (33)	ELISA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성
12	Blennow (2019)	미국, 캐나다, 스웨덴	진단적 코호트 연구	1,050	ADNI: early MCI (277), late MCI (342) BioFINDER: SCD (191), MCI(233)	Elecsys	임상진단	AD	DSM-III-R, NINCDS-ADRDA	-	질환예측정확성

#	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구설계	대상질환(대상자 수)		증재검사	참조표준검사			안전성	유효성
				전체	세부		검사방법	목표질환	진단기준		
13	Fossati (2019)	미국	진단적 환자대조군 연구	97	AD (29), cognitively normal (68)	ELISA	임상진단	AD	DSM IV, NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
14	Garcia-Ayllon (2019)	스페인	진단적 코호트 연구	99	MCI-AD (32), MCI-LBD (24), sMCI (25), Con (18)	ELISA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성 질환예측정확성
15	Leitao (2019)	포르투갈	진단적 환자대조군 연구	120	AD (80), Con (40)	CLEIA, ELISA	임상진단	AD	DSM IV, NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
16	Paciotti (2019)	이탈리아	진단적 환자대조군 연구	80	AD (42), non-AD (38)	CLEIA, ELISA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성
17	Park (2019)	대한민국	진단적 환자대조군 연구	177	AD PET+ (31), AD PET- (3), prodromal AD (27), aMCI PET- (29), normal PET- (73), preclinical AD (14)	ELISA	임상진단	AD	NIA-AA, IWG-2	-	진단정확성
18	Fortea (2018)	스페인	진단적 환자대조군 연구	161	Asymptomatic Down (54), Pro-AD Down (18), AD Down (22), Con (67)	ELISA	임상진단	AD	DSM V	-	진단정확성
19	Paterson (2018)	영국	진단적 환자대조군 연구	275	AD (156), DLB (20), bvFTD (45), PNFA (17), SD (7), HC (30)	ELISA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성
20	Shi (2018)	미국	진단적 환자대조군 연구	367	AD (114), HC (48), MCI (63), FTD (56), LBD (42), ALS (35), PSP (9)	FLI	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
21	Chiasserini (2017)	이탈리아, 벨기에, 독일	진단적 환자대조군 연구	208	AD (48), DLB (40), OND (46), PD (54), PDD (20)	ELISA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성
22	Fialova (2017)	체코	진단적 환자대조군 연구	70	AD (20), Other dementia (13), Patients with neuroinflammation (17), Normal patient controls (20)	ELISA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성
23	Frolich (2017)	독일	진단적 코호트 연구	115	MCI-AD (28), MCI-stable (87)	ELISA	임상진단	AD dementia	NINCDS-ADRDA	심각한 부작용	진단정확성 질환예측정확성
24	Goossens (2017)	벨기에	진단적 환자대조군 연구	176	AD (45), cognitively healthy controls (20), FTLD (45), DLB (45), CJD (21)	ELISA	임상진단	AD	IWG-2	-	진단정확성

#	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구설계	대상질환(대상자 수)		증재검사	참조표준검사			안전성	유효성
				전체	세부		검사방법	목표질환	진단기준		
25	Lista (2017)	프랑스, 독일, 스웨덴	진단적 환자대조군 연구	106	AD (35), HC (21), MCI (41), FTD (9)	ELISA	임상진단	AD dementia	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
26	Mo (2017)	미국 등	진단적 환자대조군 연구	399	AD (155), HC (188), MCI (13), indeterminate (5), nonAD dementia (38)	FLI	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA, DSM-IV	-	진단정확성
27	Paraskevas (2017)	그리스	진단적 환자대조군 연구	89	AD (29), healthy controls (17), PPA (43)	ELISA	임상진단	AD	NINDS-ADRDA	-	진단정확성
28	Park (2017)	대한민국	진단적 환자대조군 연구	194	ADD (76), CON (71), OND (47)	ELISA	임상진단	AD	NINDS-ADRDA	-	진단정확성
29	Bousiges (2016)	프랑스	진단적 환자대조군 연구	166	AD-d (31), prodromal-AD (39), DLB (55), AD+DLB (26), control subjects (15)	ELISA	임상진단	demented AD (AD-d)	NIA-AA	-	진단정확성
30	Chiasserini (2016)	이탈리아	진단적 코호트 연구	202	AD (28), MCI, (77), MCI-AD (25), MCI-S (37), OND (35)	ELISA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성 질환예측정확성
31	Karch (2016)	독일	진단적 환자대조군 연구	1,748	cAD (173), rpAD (37), CJD (1,538)	ELISA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성
32	Llorens (2016)	독일	진단적 환자대조군 연구	NA	AD, rpAD, MCI, FTD, PD, LBD, control	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
33	Mazzeo (2016)	이탈리아	진단적 코호트 연구	96	AD (MCI-c) (37), MCI-nc (59)	ELISA	임상진단	conversion to AD	NINCDS-ADRDA	심각한 부작용	진단정확성 질환예측정확성
34	Vos (2016)	벨기에	진단적 환자대조군 연구	70	AD (50), HC (20)	ELISA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성
35	Wang (2016)	대한민국	진단적 환자대조군 연구	57	AD (27), normal control (30)	FLI	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성
36	Dorey (2015)	프랑스	진단적 환자대조군 연구	232	AD (131), CJD (78), control (23)	ELISA	임상진단	AD	DSM-IV-TR	-	진단정확성
37	Dumurgier (2015)	프랑스	진단적 환자대조군 연구	367	AD (160), non-AD (207)	ELISA	임상진단	AD	NINDS-ADRDA criteria	-	진단정확성
38	Forlenza (2015)	브라질	진단적 코호트 연구	184	AD (41), non-AD (34), MCI (68), Healthy controls (41)	FLI	임상진단	AD	언급없음	부작용	진단정확성 질환예측정확성
39	Jingami (2015)	일본	진단적 환자대조군 연구	93	AD (20), iNPH (55), CBS (11), SCD (7)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성

#	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구설계	대상질환(대상자 수)		증재검사	참조표준검사			안전성	유효성
				전체	세부		검사방법	목표질환	진단기준		
40	Leuzy (2015)	스웨덴	진단적 환자대조군 연구	68	AD (35), MCI (33)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
41	Llorens (2015)	독일	진단적 환자대조군 연구	NA	AD (12), sCJD (12), Con (12)	ELISA, ECLIA	임상진단	AD	ICD-10	-	진단정확성
42	Palmqvist (2015)	스웨덴, 영국, 미국	진단적 환자대조군 연구	366	BioF: MCI-AD (34), HC (122) ADNI: MCI-AD (64), HC(146)	ELISA, FLI	임상진단	AD	DSM-III-R, NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
43	Seeburger (2015)	미국	진단적 환자대조군 연구	227	AD (92), ODS (16), MCI (30), CTLs (89)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
44	Struyfs (2015)	벨기에	진단적 환자대조군 연구	217	AD (140), non-AD dementia (77)	ELISA	조직병리검사	AD	언급없음	-	진단정확성
45	Struyfs (2015)	벨기에	진단적 환자대조군 연구	198	AD (49), non-AD dementias (50), MCI (49), Controls (50)	ELISA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성
46	Wagshal (2015)	미국	진단적 환자대조군 연구	99	AD1 (37), AD2 (13), NC (26), PSP (23)	ELISA, FLI	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
47	Duits (2014)	네덜란드	진단적 환자대조군 연구	1,385	AD (631), Controls (251), other dementias (267), MCI total (236)	ELISA	임상진단	AD	NIA-AA	-	진단정확성 질환예측정확성
48	Faull (2014)	호주	진단적 환자대조군 연구	54	AD (44), non-AD (10)	ELISA, Luminex assay (② LLRRC, ③LORC)	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
49	Lehmann (2014)	프랑스	진단적 환자대조군 연구	1,691	AD (834), NAD (857)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
50	Lehmann (2014)	프랑스	진단적 환자대조군 연구	2,001	AD (1,103), NAD (898)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
51	Monge-Argiles (2014)	스페인	진단적 환자대조군 연구	58	AD (30), control (28)	ELISA, FLI	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
52	Dumurgier (2013)	프랑스	진단적 환자대조군 연구	880	AD (515), non-AD (365)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
53	Dumurgier (2013)	프랑스	진단적 환자대조군 연구	966	AD (528), non-AD (438)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성

#	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구설계	대상질환(대상자 수)		증재검사	참조표준검사			안전성	유효성
				전체	세부		검사방법	목표질환	진단기준		
54	Jongbloed (2013)	네덜란드	진단적 환자대조군 연구	154	AD (68), MCI (62), Nondemented subject (24)	FLI	임상진단	MCI, AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
55	Le Bastard (2013)	벨기에	진단적 환자대조군 연구	161	AD (51), Non-AD (15), Control (95)	ELISA, FLI	임상진단, 조직병리검사	AD, FTD	언급없음	-	진단정확성
56	Molinuevo (2013)	스페인	진단적 환자대조군 연구	342	AD (239), normal control (103)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
57	Park(박선아) (2013)	대한민국	진단적 환자대조군 연구	38	AD (17), Other dementia (9), normal control (12)	ELISA	임상진단	AD, VD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
58	Prestia (2013)	이탈리아	진단적 코호트 연구	93	ADNI: sMCI (33), pAD (24) TOMC: sMCI (28), pAD (18)	ELISA, FLI	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA, DSM-IIIIR	-	진단정확성 질환예측정확성
59	Vos (2013)	네덜란드, 독일, 스웨덴 등	진단적 코호트 연구	625	naMCI (226), aMCI (399)	ELISA	임상진단	AD	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	-	진단정확성 질환예측정확성
60	Baldeiras (2012)	포르투갈	진단적 환자대조군 연구	289	AD (170), MCI (84), neurological control (35)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA, DSM-IV-TR	-	진단정확성
61	Hall (2012)	스웨덴	진단적 환자대조군 연구	453	AD (48), PD (90), PDD (33), DLB (70), PSP (45), MSA (48), CBD (12), healthy control (107)	FLI	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
62	Irwin (2012)	미국	진단적 환자대조군 연구	75	AD (30), FTD (10)	ELISA	조직병리검사	AD	-	-	진단정확성
63	Wang (2012)	미국	진단적 환자대조군 연구	140	AD (59), MCI (34), PD (17) control (30)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
64	Johansson (2011)	스웨덴	진단적 환자대조군 연구	60	AD (32), stable MCI (13), other dementia (15), healthy control (20)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
65	Thaweepoks omboon (2011)	태국	진단적 환자대조군 연구	30	AD (14), Non-AD (16)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
66	Chiasserini (2010)	이탈리아	진단적 환자대조군 연구	98	AD(32), MCI (41), OND (16)	ELISA	임상진단	AD, MCI	NINCDS-ADRDA, Petersen criteria	-	진단정확성
67	Mulder (2010)	네덜란드	진단적 환자대조군 연구	379	AD (248), Control-with memory complaints (131)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
68	Koopman (2009)	벨기에	진단적 환자대조군 연구	149	AD (95), Non-AD dementia (50)	ELISA	조직병리검사	AD	-	-	진단정확성

#	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구설계	대상질환(대상자 수)		증재검사	참조표준검사			안전성	유효성
				전체	세부		검사방법	목표질환	진단기준		
69	Paraskevas (2009)	그리스	진단적 환자대조군 연구	200	AD (92), control (68), VD (23), Mixed (17)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
70	Shaw (2009)	미국	진단적 환자대조군 연구	108	Autopsy-Based AD (56), NC (52)	ELISA	조직병리검사	AD	-	-	진단정확성
71	Smach (2009)	튀니지	진단적 환자대조군 연구	146	AD (73), HC (38), other D (35)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA, DSM-IV	-	진단정확성
72	Verbeek (2009)	네덜란드	진단적 환자대조군 연구	147	AD (72), CAA (17), control (58)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
73	Welge (2009)	독일	진단적 환자대조군 연구	161	AD (44), DCC (30), NAD (87)	ELISA	임상진단	AD	DSM IV, NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
74	Herukka (2008)	핀란드	진단적 코호트 연구	21	MCI progressed to AD (8), stable MCI (13)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성 질환예측정확성
75	Kapaki (2008)	그리스	진단적 환자대조군 연구	203	AD (76), FTLN (34), control (93)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
76	Lewczuk (2008)	독일	진단적 환자대조군 연구	223	early AD (53), early other dementias (15), MCI of AD type (106), MCI of other dementias (49)	FLI	임상진단	AD	ICD-10, NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
77	Hu (2007)	미국	진단적 환자대조군 연구	94	AD-mild (19), AD-very mild (20), Con (55)	ELISA	임상진단	AD	언급없음	-	진단정확성
78	Kapaki (2007a)	그리스	진단적 환자대조군 연구	233	AD (76), HC (82), ARD (24), VD (17), DLB (11), FTD (23)	ELISA	임상진단	AD, ARD	NINCDS-ADRDA, DSM-IV	-	진단정확성
79	Kapaki (2007b)	그리스	진단적 환자대조군 연구	175	AD (67), iNPH (18), Con (72)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
80	Reijn (2007)	네덜란드	진단적 환자대조군 연구	150	AD (69), VaD (26), Con (55)	ELISA, FLI	임상진단	AD, VD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
81	Bibl (2006)	독일	진단적 환자대조군 연구	57	AD (18), NDC (14), DLB (25)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA, DSM-IV	-	진단정확성
82	lbach (2006)	독일	진단적 환자대조군 연구	219	AD (76), random sample (69), nonAD Dementia (48), mental disorder (26)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA, ICD-10	-	진단정확성
83	Parnetti (2006)	이탈리아	진단적 코호트 연구	55	sMCI (33), MCI-AD (11), progressive MCI (11)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성 질환예측정확성

#	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구설계	대상질환(대상자 수)		증재검사	참조표준검사			안전성	유효성
				전체	세부		검사방법	목표질환	진단기준		
84	Vanderstichele (2006)	벨기에	진단적 환자대조군 연구	214	AD (94), DLB (60), age-matched control (60)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA, DSM-IV	-	진단정확성
85	Herukka (2005)	핀란드	진단적 코호트 연구	124	MCI-AD (23), sMCI (55), Con (46)	ELISA	임상진단	AD	언급없음	-	진단정확성 질환예측정확성
86	Kapaki (2005)	그리스	진단적 환자대조군 연구	103	AD (33), Con (50), ARCD (20)	ELISA	임상진단	AD, ARCD	NINCDS-ADRDA, DSM-IV	-	진단정확성
87	Olsson (2005)	스웨덴, 벨기에	진단적 환자대조군 연구	274	AD (78), MCI-AD (15), HC (53), FTD (16), DLB (15), MSA (36), PD (46), PSP (15)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성
88	Hampel (2004)	독일	진단적 코호트 연구	155	AD (93), MCI (52), HC (10)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA, DSM-IV	-	진단정확성 질환예측정확성
89	Schoonenboom (2004)	네덜란드	진단적 환자대조군 연구	96	EAD (47), FTD (28), Con (21)	ELISA	임상진단	AD	NINCDS-ADRDA	-	진단정확성

AD, Alzheimer's disease; ADD, Alzheimer's disease dementia; ALS, Amyotrophic Lateral Sclerosis; aMCI, amnesic MCI; ARCD, alcohol related cognitive disorders; ARD, alcohol related dementia; bvFTD, behavioral-variant frontotemporal dementia; CAA, cerebral amyloid angiopathy; cAD, classic Alzheimer's disease; CBD, corticobasal degeneration; CBS, corticobasal syndrome; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; CLEIA, chemiluminescence enzyme immunoassay ; CSF, cerebrospinal fluid; CTLs, cognitive status as controls; CU, cognitively unimpaired controls ; DCC, depressive cognitive complainers; DLB, dementia with Lewy bodies; ECLIA, ElectroChemiLuminescence Immunoassay; EOAD, early-onset AD; FLD, frontal lobe degeneration; FTD, Frontotemporal Degeneration; FTDD, Frontotemporal Dementia; FTDD, Frontotemporal Dementia; HD, Huntington's disease; ICD-10, International Classification of Diseases, Tenth Revision; iNPH, idiopathic normal pressure hydrocephalus; LBD, Lewy body diseases; LBDD, Lewy body diseases dementia; LLRRC, Luminex with linear regression derived reference concentrations; LOAD, late-onset AD; LORC, Luminex with optimised reference concentrations; MCI, mild cognitive impairment; MSA, multiple system atrophy; MSA-C, multiple system atrophy with a cerebellar type; NA, not applicable; ND, Neurological controls; ND, Nondemented ; NIA-AA, National Institute on Aging-Alzheimer's Association; NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NPH, normal pressure hydrocephalus; ODS, other dementia syndrome; OND, Other neurological disease without dementia ; OND, other neurological diseases; PCAS, posterior-cortical atrophy syndrome; PD, Parkinson's disease; PDD, Parkinson's disease with dementia; PNFA, progressive non-fluent aphasia; PPA, Primary progressive aphasia; preAD, preclinical Alzheimer's disease; PSP, progressive supranuclear palsy; rpAD, rapidly progressive Alzheimer's disease; SCA3, spinocerebellar ataxia type 3; SCD, subjective cognitive decline; sCJD, sporadic CJD; SD, semantic dementia; sMCI, stable MCI; VaD, Vascular dementia; VCI, vascular cognitive impairment;

### 1.3. 비뚤림 위험 평가 결과

총타우단백 [정밀면역검사에 선택된 총 89편의 문헌에 대해 QUADAS-2 비뚤림 위험 평가를 수행하였다. 선택문헌 대부분이 진단적 환자(알츠하이머병 치매)-대조군 연구 설계였기 때문에 ‘환자선택(Patient selection)’과 관련된 비뚤림 위험 가능성이 대다수 문헌에서 높음(High)으로 평가되었고, 이에 따른 적용가능성 우려도 높음(High)으로 평가되었다. ‘중재검사(Index test)’와 관련하여 해당 검사는 정량적 검사로 참고표준 검사와 관련된 비뚤림 위험은 없을 것으로 보았고 대부분 임계치에 대해 사전에 명시되어 있어 관련 비뚤림 위험 및 적용가능성에 대한 우려가 낮음(Low)으로 나타났으나, 일부 문헌에서 임계치를 사전에 명시하지 않은 연구는 비뚤림 위험이 높음(High)으로 나타났다. ‘참고표준검사(Reference standard)’에 대해서는 잘 확립된 기준 및 병리학적 진단을 사용하고 있어 관련 비뚤림 위험 및 적용가능성에 대한 우려가 낮음(Low)으로 평가하였다.

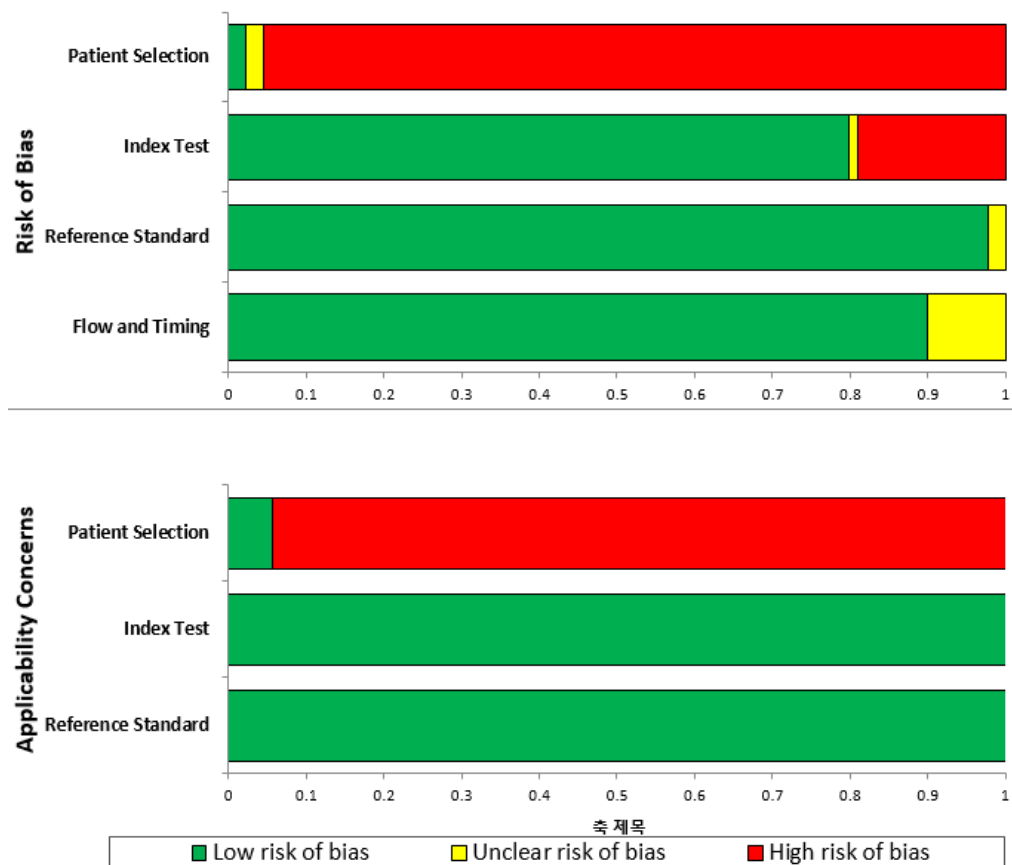


그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프

1차자	연도	Risk of Bias				Applicability Concerns			1차자	연도	Risk of Bias				Applicability Concerns		
		Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard			Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Agnello	2020	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Waghshal	2015	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Dhiman	2020	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Duits	2014	⊙	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Diaz-Lucena	2020	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Faull	2014	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Jung	2020	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Lehmann	2014	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Lim	2020	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Lehmann	2014	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Oudart	2020	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Monge-Argiles	2014	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Shim	2020	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Dumurgier	2013	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Teuber-Hänselmann	2020	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Dumurgier	2013	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Ye	2020	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Jongbloed	2013	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Bayart	2019	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Le Bastard	2013	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Bergau	2019	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Molinuevo	2013	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Blennow	2019	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	박정선	2013	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Fossati	2019	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Prestia	2013	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
García-Ayllón	2019	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Vos	2013	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Leitao	2019	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Baldeiras	2012	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Paciotti	2019	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Hall	2012	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Park	2019	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Inwin	2012	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Fortea	2018	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Wang	2012	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Paterson	2018	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Johansson	2011	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Shi	2018	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	veepoksomboon	2011	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Chiasserini	2017	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Chiasserini	2010	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Fialova	2017	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Mulder	2010	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Frolich	2017	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Koopman	2009	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Goossens	2017	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Paraskevas	2009	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Lista	2017	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Shaw	2009	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Mo	2017	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Smäch	2009	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Paraskevas	2017	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Verbeek	2009	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Park	2017	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Welge	2009	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Bousiges	2016	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Herukka	2008	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Chiasserini	2016	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Kapaki	2008	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Karch	2016	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Lewczuk	2008	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Llorens	2016	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Hu	2007	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Mazzeo	2016	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Kapaki	2007a	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Vos	2016	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Kapaki	2007b	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Wang	2016	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Reijn	2007	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Dorey	2015	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Bibl	2006	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Dumurgier	2015	⊙	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	ibach	2006	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Forlenza	2015	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Parnetti	2006	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Jingami	2015	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Vanderstichele	2006	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Levy	2015	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Herukka	2005	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Llorens	2015	⊗	⊗	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Kapaki	2005	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Palmqvist	2015	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Olsson	2005	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Seeburger	2015	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙	Hampel	2004	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙
Struyfs	2015	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙									
Struyfs	2015	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊙	⊙									

그림 3.3 QUADAS-2 비틀림 위험과 적용가능성에 대한 우려 요약

## 2. 분석결과

### 2.1. 안전성

총타우단백 [정밀면역검사]의 안전성과 관련하여 보고된 문헌은 3편(Frolich 2017; Mazzeo 2016; Forlenza 2015)이었다. 검사를 위한 뇌척수액 채취와 관련하여, 2편의 문헌에서 심각한 부작용이 나타나지 않은 것으로 보고하였다. 한 편의 문헌에서 전체 대상자의 2%에서 허리통증(1%), 두통(0.8%), 어지러움(0.7%)과 같은 경미하고 일시적인 부작용이 발생하였다고 보고하였으며, 그 중 1례에서 혈액 봉합(blood patch)을 요하는 부작용이 발생하였다고 보고하였다.

표 3.2 총타우단백 [정밀면역검사]의 안전성

제1저자 (출판연도)	대상질환(대상자 수)		중재 검사	지표	결과
	전체	세부			
Frolich (2017)	115	MCI-AD (28), MCI-stable (87)	ELISA	심각한 부작용 (serious adverse events)	심각한 부작용 보고되지 않음
Mazzeo (2016)	96	AD (MCI-c) (37), MCI-nc (59)	ELISA	심각한 부작용 (serious adverse events)	심각한 부작용 보고되지 않음
Forlenza (2015)	184	AD (41), non-AD (34), MCI (68), Healthy controls (41)	FLI	요추천자 관련 합병증 (complications)	전체의 2% - 허리 통증(1%) - 두통(0.8%) - 어지러움(0.7%) * 1례에서 혈액 봉합(blood patch)을 요하는 부작용 발생

AD, Alzheimer's disease; MCI-AD, MCI progressed to AD; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; FLI, fluorimetric immunoassay; MCI, mild cognitive impairment

### 2.2. 유효성

총타우단백 [정밀면역검사]의 유효성은 소위원회회의 논의를 통하여 연구대상자 유형에 따라 구분하여 제시하였다. 유효성 평가를 위한 지표로는 진단정확성, 질환 예측 정확성, 의료결과에의 영향이 포함되었다.

#### 2.2.1. 진단정확성

##### 2.2.1.1. 알츠하이머병 치매 및 건강대조군

알츠하이머병 치매 및 건강대조군을 대상으로 총타우단백 검사의 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 총 39편이었다. 검사의 민감도는 0.23-0.96, 특이도는 0.44-1.00로 확인되었다. 양성예측도는 0.32-1.00, 음성예측도는 0.40-0.97로 보고되었고, AUC 값은 0.654-0.994로 확인되었다(표 3.3).

표 3.3 알츠하이머병 치매 및 건강대조군 진단정확성

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
Dhiman (2020)	AD (28)	HC (159)	ELISA	308	21	38	7	121	0.74	0.76	0.35	0.94	0.870
Jung (2020)	AD (62)	NC (27)	ELISA	271.6	50	4	12	23	0.81	0.85	0.93	0.66	0.877
Lim (2020)	AD (49)	HC (86)	FLI	81.31	37	8	12	78	0.76	0.91	0.83	0.87	0.901
			ELISA	308.68	43	16	6	70	0.88	0.81	0.73	0.92	0.918
	preAD (20)	HC (86)	FLI	56.06	15	30	5	56	0.75	0.65	0.33	0.92	0.684
			ELISA	253.46	14	29	6	57	0.70	0.66	0.32	0.90	0.654
	proAD (56)	HC (86)	FLI	79	32	10	24	76	0.57	0.88	0.76	0.76	0.749
			ELISA	337.15	32	12	24	74	0.57	0.86	0.73	0.75	0.736
preAD proAD (76)	HC (86)	FLI	71.71	47	17	29	69	0.62	0.80	0.73	0.70	0.732	
ELISA		333.8	40	13	36	73	0.53	0.85	0.76	0.67	0.715		
Ye (2020)	AD (82)	HC (24)	ELISA	232.1	55	0	27	24	0.67	1.00	1.00	0.47	0.870
Bayart (2019)	AD (44)	HC (42)	CLEIA	381	38	7	6	35	0.86	0.83	0.85	0.85	0.900
Fossati (2019)	AD (29)	NC (68)	ELISA	-	23	38	6	30	0.80	0.44	0.38	0.84	0.800
			ELISA	-	21	14	8	54	0.72	0.80	0.61	0.87	
Park (2019)	proAD (27)	A(-)HC (73)	ELISA	276.2	16	19	11	54	0.59	0.74	0.46	0.83	0.657
	AD (31)	A(-)HC (73)	ELISA	343.5	23	8	8	65	0.74	0.89	0.74	0.89	0.912
Paterson (2018)	AD (156)	HC (30)	ELISA	312	133	14	23	16	0.85	0.53	0.90	0.40	0.810
Shi (2018)	AD (114)	HC (48)	FLI	Youden	88	8	26	40	0.77	0.83	0.92	0.61	0.848
Fialova (2017)	AD (20)	HC (20)	ELISA	371	13	1	7	19	0.65	0.95	0.93	0.73	0.840
Goossens (2017)	AD (45)	HC (20)	ELISA	401	38	3	7	17	0.84	0.85	0.93	0.71	0.926
Lista (2017)	ADD (35)	HC (21)	ELISA	연령대별 기준	-	-	-	-	-	-	-	-	0.819
Mo (2017)	AD (155)	HC (188)	ELISA	184	88	21	67	167	0.57	0.89	0.81	0.71	-
Paraskevas (2017)	AD (26)	HC (17)	ELISA	376	24	0	2	17	0.93	1.00	1.00	0.90	0.993
Park (2017)	ADD (76)	Con (71)	ELISA	326	64	3	12	68	0.84	0.96	0.96	0.85	0.930
Vos (2016)	AD (50)	HC (20)	ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.854

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
Wang (2016)	AD (27)	HC (30)	FLI	83.35	22	5	5	25	0.81	0.83	0.81	0.83	0.867
Forlenza (2015)	AD (41)	HC (41)	FLI	76.7	34	14	7	27	0.82	0.67	0.71	0.79	-
Palmqvist (2015)	ADNI: MCIAD (64)	HC (146)	ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.810
	BioF: MCIAD (34)	HC (122)	ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.880
Seeburger (2015)	AD (91)	Con (74)	ELISA	330	78	14	13	60	0.86	0.82	0.85	0.83	0.920
Monge- Argiles (2014)	AD (30)	HC (28)	ELISA	-	26	6	5	22	0.85	0.80	0.82	0.83	-
			FLI	-	25	6	5	22	0.83	0.80	0.82	0.81	-
Le Bastard (2013)	AD (51)	HC (95)	ELISA	422	35	6	16	89	0.69	0.94	0.86	0.85	0.868
			FLI	84	42	12	9	83	0.82	0.87	0.77	0.90	0.896
Molinuevo (2013)	AD (239)	NC (103)	ELISA	355	192	15	47	88	0.80	0.85	0.93	0.65	0.862
Park (박선아) (2013)	AD (17)	NC (12)	ELISA	320.73	14	0	3	12	0.82	1.00	1.00	0.80	0.922
Wang (2012)	AD (63)	HC (32)	ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.778
			FLI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paraskevas (2009)	AD (92)	HC (68)	ELISA	335	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Shaw (2009)	AD (56)	NC (52)	FLI	93	39	4	17	48	69.60	0.92	0.91	0.74	0.831
Smach (2009)	AD (73)	HC (38)	ELISA	355	59	4	14	34	80.80	0.90	0.94	0.71	-
Kapaki (2008)	AD (76)	HC (93)	ELISA	300	70	4	6	89	92.00	0.96	0.95	0.94	0.970
Hu (2007)	AD (39)	NC (55)	ELISA	-	14	11	25	44	36.00	0.80	0.56	0.64	0.680
Kapaki (2007a)	AD (76)	HC (82)	ELISA	340	65	9	11	73	86.00	0.89	0.88	0.87	-
Kapaki (2007b)	AD (67)	HC (72)	ELISA	300	61	3	6	69	91.00	0.96	0.95	0.92	0.960
Reijn (2007)	AD (69)	HC (55)	ELISA	349	66	7	3	48	96.00	0.88	0.91	0.95	0.960
			FLI	69	66	13	3	42	95.00	0.77	0.84	0.92	0.910
Bibl (2006)	AD (18)	NDC (14)	ELISA	431	17	1	1	13	94.00	0.93	0.95	0.92	-
Ibach (2006)	AD (76)	HC (39)	ELISA	348	67	8	9	31	88.00	0.80	0.90	0.77	0.900

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
Herukka (2005)	MCIAD (23)	HC (46)	ELISA	399	20	9	3	37	87.00	0.80	0.69	0.93	0.869
Kapaki (2005)	AD (33)	HC (50)	ELISA	300	31	2	2	48	93.90	0.96	0.94	0.96	0.985
Olsson (2005)	AD (78)	HC (53)	ELISA	436	65	9	13	44	83.00	0.83	0.88	0.77	0.873
	MCIAD (15)	HC (53)	ELISA	436	12	9	3	44	80.00	0.83	0.57	0.94	-
Hampel (2004)	AD (29)	HC (10)	ELISA	연령대별 기준	24	1	5	9	83.00	0.90	0.96	0.65	-
			ELISA	478.5	26	1	3	9	90.00	0.90	0.96	0.76	-

AD, Alzheimer's disease; preAD, preclinical AD; proAD, prodromal AD; MCI, mild cognitive impairment; MCIAD, MCI progressed to AD; HC, healthy control; NC, normal control; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; FLI, fluorimetric immunoassay; TP, true positive; FP, false positive; FN, false negative; TN, true negative; AUC, area under curve

진단정확성을 메타분석한 결과는 그림 3.4와 같다. 통합민감도는 0.82 (95% CI 0.78-0.85)이었으며  $I^2$  값은 81.38로 나타났다. 통합특이도는 0.87 (95% CI 0.83-0.90)로  $I^2$  는 85.10로 확인되었다. 통합 AUC는 0.91 (95% CI 0.88-0.93)이었으며 이에 대한 요약 ROC 곡선은 그림 3.5와 같다.

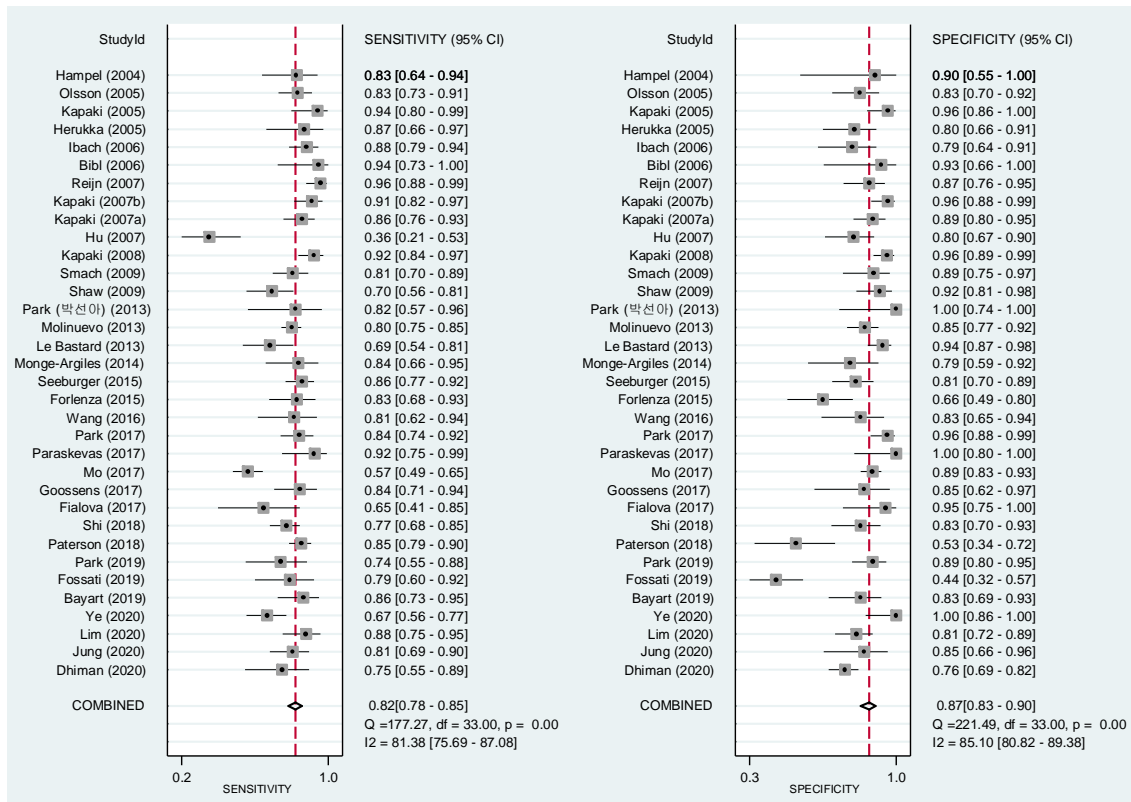


그림 3.4 알츠하이머병 치매 및 건강대조군 진단정확성 메타분석 결과 - forest plot

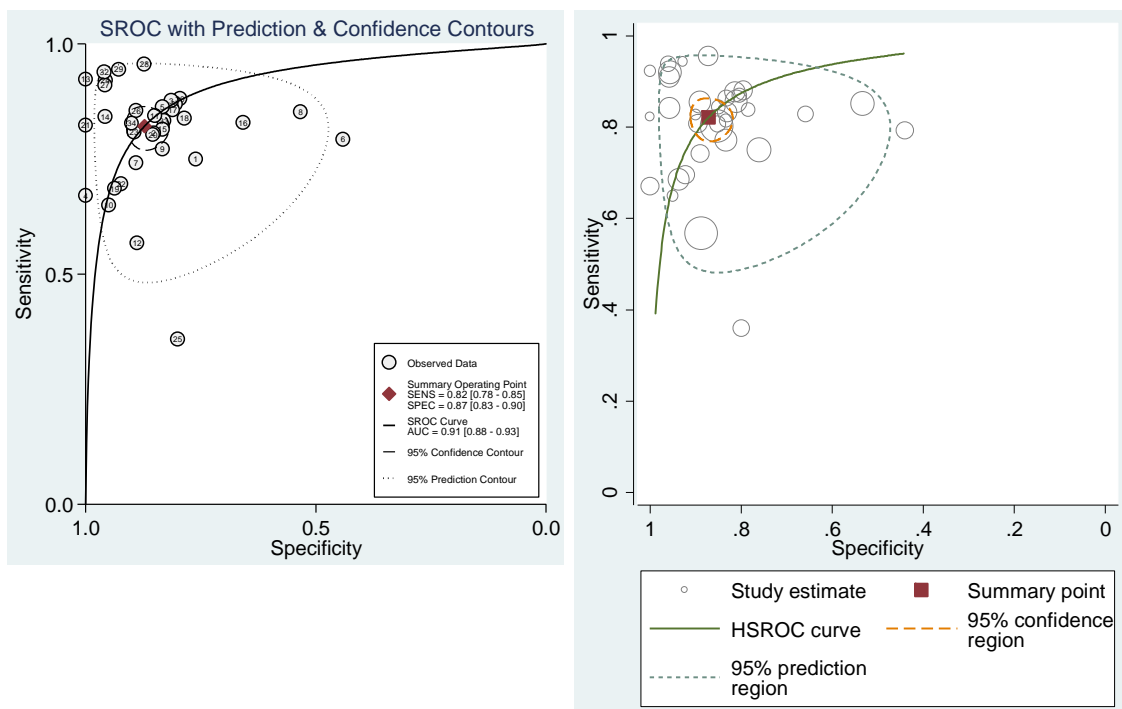


그림 3.5 알츠하이머병 치매 및 건강대조군 진단정확성 메타분석 결과 - SROC, HSROC

중재검사(ELISA), 참고표준검사(조직학적 진단) 및 임계값(400pg/mL)을 기준으로 하위군 분석을 수행한 결과는 그림 3.6과 같다. 참고표준검사를 제외한 중재검사 및 임계값 기준 하위군 분석에서는 민감도와 특이도 모두 유의하게 차이가 나는 것으로 확인되었다.

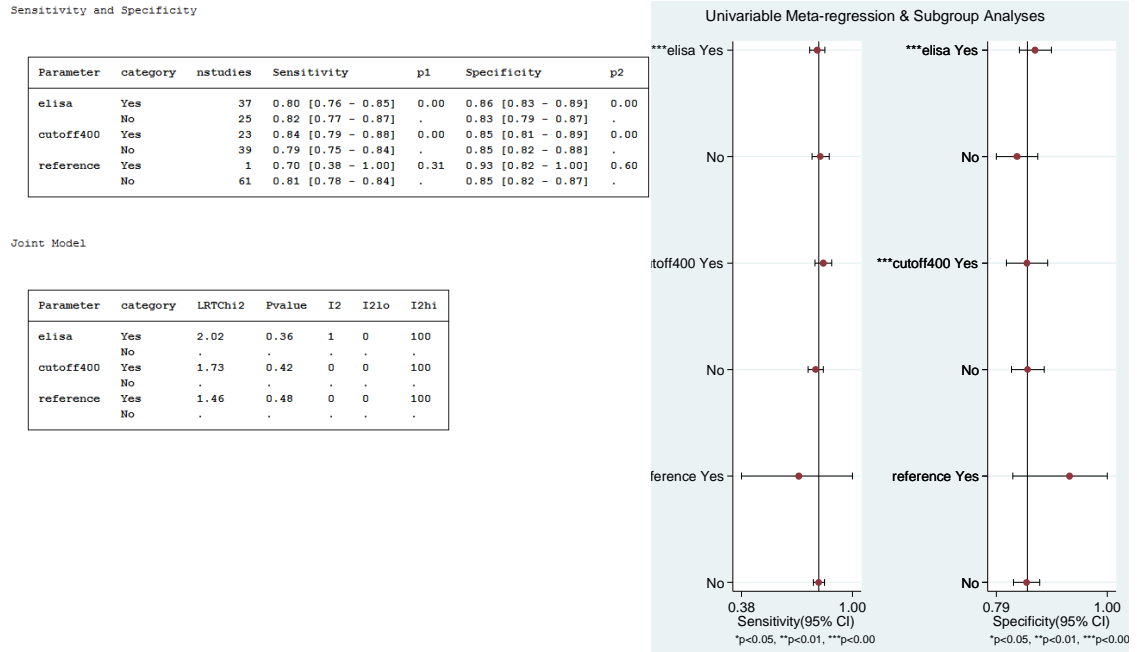


그림 3.6 알츠하이머병 치매 및 건강대조군 비교 - 하위군 분석 및 메타회귀 분석

알츠하이머병 치매 및 건강대조군에서 총타우단백 검사와 비교검사의 진단정확성을 비교한 문헌 1편 확인되었다(표 3.4). 해당 문헌은 2개의 코호트를 구분하여 진단정확성을 제시하였다. ADNI 코호트에서는 FLI 검사의 AUC는 0.810, PET검사 부위별 진단정확성은 민감도 0.89-0.91, 특이도 0.66-0.77, AUC 0.810-0.870으로 보고하여 공통으로 제시된 AUC 값을 기준으로 PET 검사의 진단 정확성이 더 높은 것으로 나타났다. BioFINDER에서는 ELISA 검사의 AUC는 0.880, PET검사 부위별 진단정확성은 민감도 0.23-0.91, 특이도 0.80-0.97, AUC 0.750-0.930으로 보고하여 부위에 따라 두 검사 간 AUC 값에 차이가 있는 것으로 확인되었다.

표 3.4 알츠하이머병 치매 및 건강대조군 진단정확성 - PET검사와 비교

코호트	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
<b>Palmqvist (2015)</b>													
ADNI 코호트	MCI-AD (64)	HC (146)	FLI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.810
	MCI-AD (64)	HC (146)	PET frontal	1.13	57	38	7	108	0.89	0.74	0.60	0.94	0.870
	MCI-AD (64)	HC (146)	PET composite	1.13	58	37	6	110	0.91	0.75	0.61	0.95	0.860
	MCI-AD (64)	HC (146)	PET parietal	1.11	58	47	6	99	0.91	0.68	0.55	0.95	0.860
	MCI-AD (64)	HC (146)	PET temporal	1.08	57	34	7	112	0.89	0.77	0.63	0.94	0.860
	MCI-AD (64)	HC (146)	PET cingulate	1.2	57	50	7	96	0.89	0.66	0.53	0.93	0.860
Bio FINDER 코호트	MCI-AD (34)	HC (122)	ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.880
	MCI-AD (34)	HC (122)	PET posterior cingulate / precuneous	1.62	30	20	4	102	0.88	0.84	0.61	0.96	0.930
	MCI-AD (34)	HC (122)	PET anterior cingulate	1.62	31	24	3	98	0.91	0.80	0.56	0.97	0.920
	MCI-AD (34)	HC (122)	PET composite	1.51	29	16	5	106	0.85	0.87	0.65	0.95	0.920
	MCI-AD (34)	HC (122)	PET prefrontal	1.48	30	17	4	105	0.88	0.86	0.64	0.96	0.910
	MCI-AD (34)	HC (122)	PET parietal	1.43	29	20	5	102	0.85	0.84	0.60	0.95	0.910
	MCI-AD (34)	HC (122)	PET lateral temporal	1.58	29	17	5	105	0.85	0.86	0.63	0.95	0.900
	MCI-AD (34)	HC (122)	PET sensorimotor	1.53	27	13	7	109	0.79	0.89	0.67	0.94	0.850
	MCI-AD (34)	HC (122)	PET occipital	1.68	19	9	15	113	0.56	0.93	0.69	0.88	0.840
MCI-AD (34)	HC (122)	PET medial temporal	1.69	8	4	26	118	0.23	0.97	0.68	0.82	0.750	

AD, Alzheimer's disease; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; FLI, fluorimetric immunoassay; HC, health control; MCI, mild cognitive impairment

2.2.1.2. 알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매

알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 환자를 대상으로 총타우단백 검사의 진단정확성을 확인한 문헌은 39편이었다. 검사의 민감도는 0-0.96, 특이도는 0.40-1.00로 확인되었다. 양성예측도는 0-1.00, 음성예측도는 0.20-1.00로 보고되었고, AUC 값은 0.592-0.965로 확인되었다.

표 3.5 알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 진단정확성

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
Jung (2020)	AD (62)	FTD (14)	ELISA	346.7	41	3	21	11	0.66	0.79	0.93	0.34	0.735
	AD (62)	DLB (7)	ELISA	221.6	52	1	10	6	0.84	0.86	0.98	0.38	0.811
	AD (62)	PD (5)	ELISA	228.3	52	0	10	5	0.84	1.00	1.00	0.34	0.894
	AD (62)	NPH (27)	ELISA	271.5	50	4	12	23	0.81	0.85	0.93	0.66	0.887
Ye (2020)	AD (82)	FTD (20)	ELISA	116	71	12	11	8	0.87	0.40	0.86	0.43	0.870
	AD (82)	HD (27)	ELISA	244.5	54	1	28	26	0.66	0.96	0.98	0.48	0.850
Garcia -Ayllon (2019)	MCI-AD (32)	MCI-LB D (24)	ELISA	450	26	2	6	22	0.81	0.92	0.93	0.79	0.950
Paterson (2018)	AD (156)	DLB (20)	ELISA	312	133	10	23	10	0.85	0.50	0.93	0.30	0.780
	AD (156)	bvFTD (45)	ELISA	312	133	16	23	29	0.85	0.64	0.89	0.55	0.830
	AD (156)	nonAD (89)	ELISA	312	133	44	23	45	0.85	0.51	0.75	0.66	0.770
Shi (2018)	AD (114)	FTD (56)	FLI	Youden	84	12	30	44	0.74	0.79	0.88	0.59	0.831
	AD (114)	LBD (42)	FLI	Youden	86	9	28	33	0.75	0.80	0.91	0.54	0.849
	AD (114)	PSP (9)	FLI	Youden	77	0	37	9	0.68	1.00	1.00	0.20	0.882
Chiasserini (2017)	AD (48)	DLB (40)	ELISA	Youden	-	-	-	-	-	-	-	-	0.850

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
Goossens (2017)	AD (45)	nonAD (107)	ELISA	412	38	38	7	69	0.84	0.64	0.50	0.91	0.734
	AD (45)	FTLD (43)	ELISA	412	38	11	7	32	0.84	0.74	0.78	0.82	0.862
	AD (45)	DLB (45)	ELISA	377	40	12	5	33	0.89	0.73	0.77	0.87	0.863
	AD (45)	CJD (19)	ELISA	1170	40	1	5	18	0.89	0.94	0.97	0.78	0.896
Bousiges (2016)	AD (31)	DLB (20)	ELISA	338	28	3	3	17	0.90	0.85	0.90	0.85	0.940
Karch (2016)	rpAD (37)	CJD (1538)	ELISA	1100	31	215	6	132 3	0.84	0.86	0.13	1.00	0.910
	AD (210)	CJD (1538)	ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.940
Dorey (2015)	Typical AD (85)	CJD (78)	ELISA	1128	78	6	7	72	0.91	0.93	0.93	0.91	0.964
Forlenza (2015)	AD (41)	nonAD (35)	FLI	76.7	32	15	9	20	0.78	0.57	0.68	0.69	-
Jingami (2015)	AD (20)	iNPH (55)	ELISA	766	15	1	5	54	0.75	0.98	0.93	0.92	0.900
Llorens (2015)	AD (12)	sCJD (12)	ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.956
			ECLIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Seeburger (2015)	AD (92)	ODS (16)	ELISA	438	67	1	25	15	0.73	0.94	0.99	0.38	-
			ELISA	330	80	4	12	12	0.87	0.75	0.95	0.50	-
Struyfs (2015a)	AD (140)	nonAD (77)	ELISA	472.35	87	28	53	49	0.62	0.64	0.76	0.48	0.592
	AD (140)	FTD (17)	ELISA	423	95	3	45	14	0.68	0.82	0.97	0.24	0.746
	AD (140)	CJD (13)	ELISA	1200	118	1	22	12	0.84	0.92	0.99	0.35	0.874
	AD (140)	VaD (18)	ELISA	467.93	87	5	53	13	0.62	0.72	0.95	0.20	0.670
Struyfs (2015b)	AD (49)	nonAD (50)	ELISA	335.5	43	18	6	32	0.88	0.64	0.71	0.84	0.819
	AD (49)	FTD (17)	ELISA	435.17	35	4	14	13	0.71	0.77	0.90	0.48	0.775
	AD (49)	VaD (16)	ELISA	313.72	44	5	5	11	0.90	0.69	0.90	0.69	0.849
	AD (49)	DLB (17)	ELISA	282.5	47	6	2	11	0.96	0.65	0.89	0.83	0.836

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC	
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off										
Wagshal (2015)	AD (37)	PSP (23)	FLI, ELISA	-										0.846
Duits (2014)	AD (631)	nonAD (267)	ELISA	375	0	99	0	168	0.00	0.63	0.00	0.00		0.790
Faull (2014)	AD (44)	nonAD (10)	ELISA	-	27	4	17	6	0.61	0.60	0.87	0.26		-
				-	20	4	24	6	0.46	0.60	0.83	0.20		-
				-	35	4	9	6	0.79	0.56	0.89	0.38		-
Lehmann (2014a)	AD (834)	nonAD (857)	ELISA	340, 343	-	-	-	-	-	-	-	-		0.878
Lehmann (2014b)	Mpt: AD (129)	Mpt: nonAD (215)	ELISA	350	95	43	34	172	0.74	0.80	0.69	0.84		-
				400	88	32	41	183	0.68	0.85	0.73	0.82		-
	Lille: AD (143)	Lille:non AD (128)	ELISA	350	104	20	39	108	0.73	0.84	0.84	0.74		-
				400	93	12	50	116	0.65	0.91	0.89	0.70		-
	Lyon: AD (226)	Lyon: nonAD (163)	ELISA	350	183	34	43	129	0.81	0.79	0.84	0.75		-
				400	170	24	57	139	0.75	0.85	0.87	0.71		-
Paris: AD (118)	Paris:no nAD (53)	ELISA	350	96	7	22	46	0.81	0.87	0.93	0.67		-	
			400	86	5	32	48	0.73	0.91	0.95	0.60		-	
Dumurgier (2013a)	Paris: AD (136)	Paris: nonAD (54)	ELISA	289	122	9	14	45	0.90	0.83	0.93	0.77		0.880
	Lille: AD (222)	Lille: nonAD (128)	ELISA	353	155	28	67	100	0.70	0.78	0.85	0.60		0.800
	Mpt: AD (157)	Mpt: nonAD (183)	ELISA	322	133	57	24	126	0.85	0.69	0.70	0.84		0.820
Dumurgier (2013b)	AD (528)	nonAD (438)	ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-		0.840
Hall (2012)	AD (48)	DLB (70)	FLI		-	-	-	-	-	-	-	-		0.850
	AD (48)	PDD (33)	FLI		-	-	-	-	-	-	-	-		0.850
Irwin (2012)	AD (30)	FTD (10)	FLI		-	-	-	-	-	-	-	-		0.941
Thaweepo ksomboon (2011)	AD (14)	nonAD (16)	ELISA	425	0	1	14	15	0.00	0.94	0.00	0.52		-
Koopman (2009)	AD (95)	nonAD (50)	ELISA	472.5	62	17	33	33	0.65	0.66	0.78	0.50		0.610
Paraskevas (2009)	AD (92)	VD (23)	ELISA	409	-	-	-	-	-	-	-	-		-

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
Smach (2009)	AD (73)	nonAD (35)	ELISA	355	59	11	14	24	0.81	0.69	0.84	0.63	-
Welge (2009)	AD (44)	nonAD (87)	ELISA	0.35	38	45	6	42	0.87	0.48	0.46	0.88	0.711
Kapaki (2008)	AD (76)	FTLD (34)	ELISA	438	61	11	15	23	0.80	0.68	0.85	0.60	0.770
Lewczuk (2008)	early AD (53)	early OD (15)	FLI	86	35	3	18	12	0.66	0.80	0.92	0.40	-
Kapaki (2007a)	AD (76)	ARD (24)	ELISA	340	65	3	11	21	0.86	0.88	0.96	0.66	-
Kapaki (2007b)	AD (67)	iNPH (18)	ELISA	294	62	4	5	14	0.93	0.78	0.94	0.74	0.840
Reijn (2007)	AD (69)	VaD (26)	ELISA	350	61	7	8	19	0.88	0.73	0.90	0.70	0.810
	AD (69)	VaD (26)	FLI	66	56	4	13	22	0.81	0.85	0.93	0.63	0.810
Bibl (2006)	AD (18)	DLB (25)	ELISA	435	17	2	1	23	0.94	0.92	0.89	0.96	-
Ibach (2006)	AD (76)	OD (48)	ELISA	400	55	14	21	34	0.72	0.71	0.80	0.62	0.740
Vanderstic hele (2006)	AD (77)	DLB (52)	ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.798
Schoonen boom (2004)	EAD (47)	FTLD (28)	ELISA	377	40	7	7	21	0.85	0.74	0.85	0.75	0.813

AD, Alzheimer's disease; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; DLB, dementia with Lewy bodies; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; FLI, fluorimetric immunoassay; FTD, Frontotemporal Degeneration; LBD, Lewy body diseases; PDD, Parkinson's disease with dementia; PSP, progressive supranuclear palsy; VaD, Vascular dementia

알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 환자를 대상으로 총타우단백 검사의 진단정확도를 메타분석한 결과는 그림 3.7과 같다. 통합민감도는 0.74 (95% CI 0.68-0.80)이었으며  $I^2$  값은 83.95로 나타났다. 통합특이도는 0.76 (95% CI 0.68-0.81)으로  $I^2$  는 86.09로 확인되었다. 통합 AUC는 0.82 (95% CI 0.78-0.85)이었으며 이에 대한 요약 ROC 곡선은 그림 3.8과 같다.

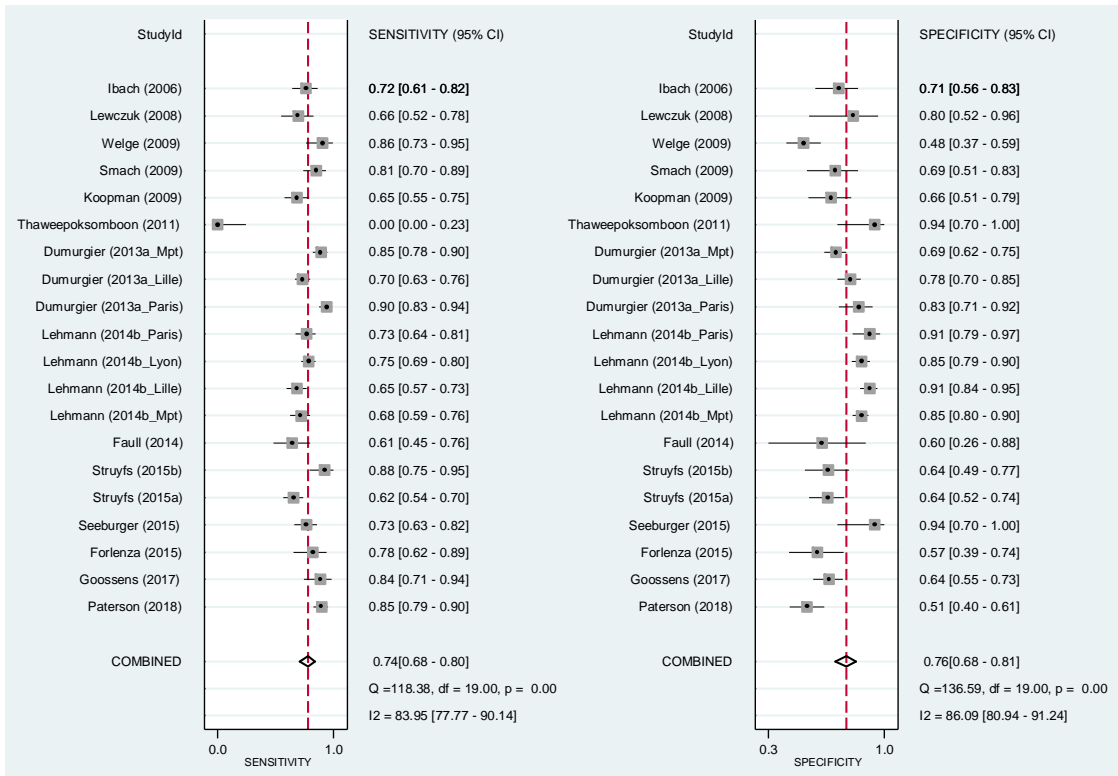


그림 3.7 알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 진단정확성 메타분석 결과 - forest plot

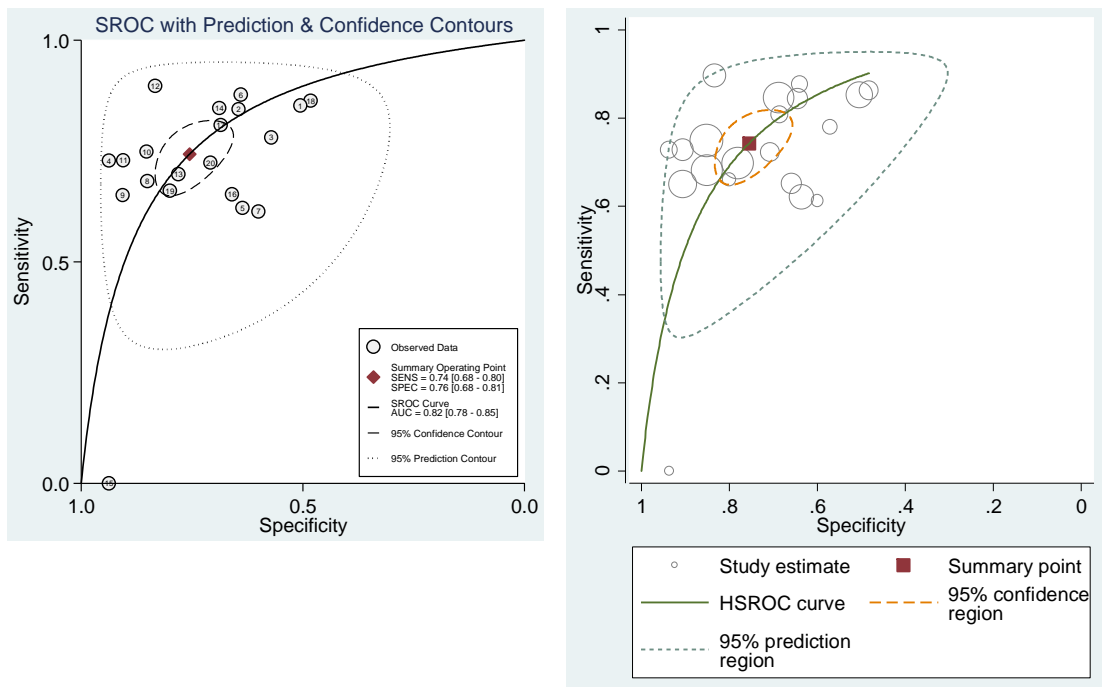


그림 3.8 알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 진단정확성 메타분석 결과 - SROC, HSROC

중재검사(ELISA), 참고표준검사(조직학적 진단) 및 임계값(400pg/mL)을 기준으로 하위군 분석을 수행한 결과, 참고표준검사를 제외한 중재검사 및 임계값 기준 하위군 분석에서는 민감도와 특이도 모두 유의하게 차이가 나는 것으로 확인되었다(그림 3.9).

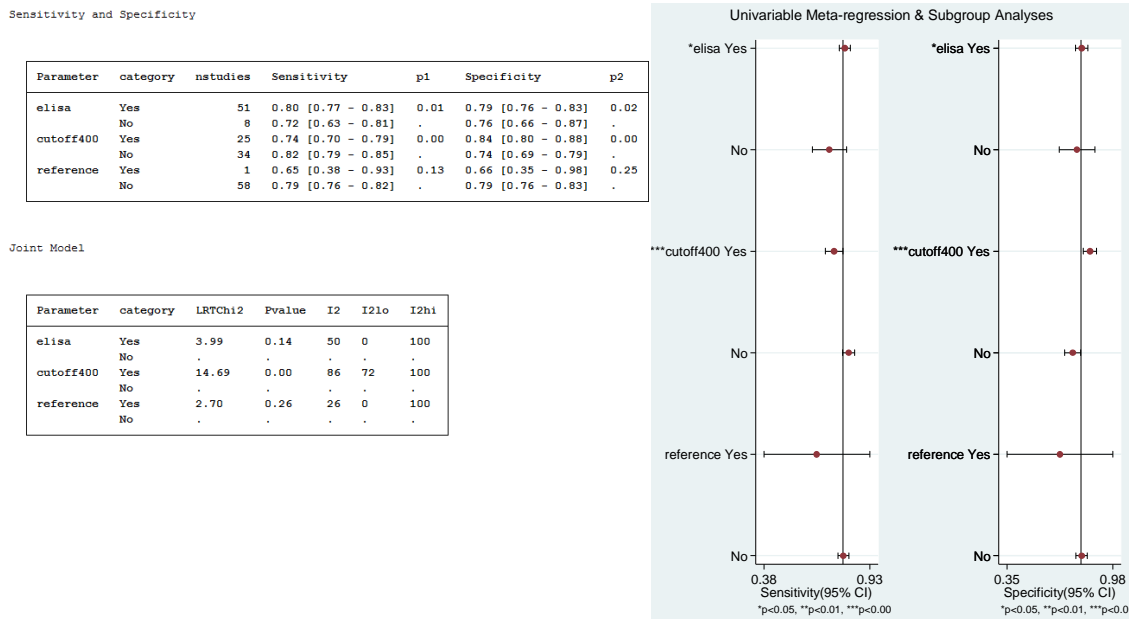


그림 3.9 알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 비교 - 하위군 분석 및 메타회귀 분석

2.2.1.3. 알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환

알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환 환자를 대상으로 총타우단백 검사의 진단정확도를 보고하고 있는 문헌은 총 20편이었다. 검사의 민감도는 0.60-0.92, 특이도는 0.40-1.00로 확인되었다. 양성예측도는 0.75-1.00, 음성예측도는 0.39-0.91로 보고되었고, AUC 값은 0.663-0.990로 확인되었다.

표 3.6 알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환 진단정확성

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
Ye (2020)	AD (82)	MSA-C (24)	ELISA	292.2	49	3	33	21	0.60	0.88	0.94	0.39	0.760
	AD (82)	SCA3 (27)	ELISA	229.7	55	1	27	26	0.67	0.96	0.98	0.49	0.870
	AD (82)	ALS (36)	ELISA	166.2	65	11	17	25	0.79	0.69	0.85	0.59	0.810
Bergau (2019)	AD (22)	Con (33)	ELISA	406	18	4	4	29	0.82	0.88	0.81	0.88	0.850
Garcia-A yllon (2019)	MCI-A D (32)	Con (18)	ELISA	450	26	0	6	18	0.81	1.00	1.00	0.75	0.990
Leitao (2019)	AD (80)	headac he (40)	CLEIA	335	73	3	7	37	0.91	0.93	0.96	0.84	0.968
Shi (2018)	AD (114)	ALS (35)	FLI	Youden	92	4	22	31	0.81	0.89	0.96	0.58	0.912
Fialova (2017)	AD (20)	inflam matory (17)	ELISA	356	13	1	7	16	0.65	0.93	0.92	0.69	0.850
Park (2017)	ADD (76)	OND (47)	ELISA	327	63	7	13	40	0.83	0.85	0.90	0.76	0.900
Chiasseri ni (2016)	AD (28)	OND (35)	ELISA	412	25	8	3	27	0.91	0.76	0.75	0.91	0.880
			ELISA	400	24	6	4	29	0.87	0.82	0.79	0.89	0.890
Llorens (2016)	AD (184)	Con (700)	ELISA	Youden	-	-	-	-	-	-	-	-	0.873
	rpAD (21)	Con (700)	ELISA	Youden	-	-	-	-	-	-	-	-	0.856
Llorens (2015)	AD (12)	Con (12)	ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.800
			ECLIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Duits (2014)	AD (631)	SMC (251)	ELISA	375	517	48	114	203	0.82	0.81	0.92	0.64	0.880
Jongbloed (2013)	AD (68)	Con (24)	ELISA	362	60	8	8	16	0.88	0.67	0.88	0.66	0.790
			FLI	98	61	9	7	15	0.90	0.63	0.87	0.69	0.750
Le Bastard (2013)	AD (51)	Con(15)	ELISA	472	33	1	18	14	0.65	0.93	0.97	0.44	0.733
			FLI	70	47	9	4	6	0.92	0.40	0.84	0.60	0.663

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
Baldeiras (2012)	AD (170)	Con (35)	ELISA	212	133	6	37	29	0.78	0.82	0.95	0.43	0.840
Chiasseri ni (2010)	AD (32)	OND (25)	ELISA	363	-	-	-	-	-	-	-	-	0.930
Mulder (2010)	AD (248)	SMC (131)	ELISA	377	-	-	-	-	-	-	-	-	0.911
Verbeek (2009)	AD (72)	CAA (17)	ELISA	-	55	4	17	13	0.77	0.76	0.93	0.43	0.800
Welge (2009)	AD (44)	DCC (25)	ELISA	0.66	40	6	4	19	0.90	0.76	0.87	0.81	0.903
Kapaki (2005)	AD (33)	ARCD (20)	ELISA	383	29	1	4	19	0.88	0.95	0.97	0.83	0.961
Olsson (2005)	AD (78)	Con (128)	ELISA	436	65	14	13	114	0.83	0.89	0.82	0.90	-

AD, Alzheimer's disease; ADD, Alzheimer's disease dementia; ALS, Amyotrophic Lateral Sclerosis; DCC, depressive cognitive complainers; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; FLI, fluorimetric immunoassay; MCI, mild cognitive impairment; MSA-C, multiple system atrophy with a cerebellar type; OND, Other neurological disease without dementia; VaD, Vascular dementia

진단정확성을 메타분석한 결과는 그림 3.10과 같다. 통합민감도는 0.81 (95% CI 0.76-0.85)이었으며  $I^2$  값은 71.13로 나타났다. 통합특이도는 0.86 (95% CI 0.82-0.89)로  $I^2$  는 34.44로 확인되었다. 통합 AUC 값은 0.91 (95% CI 0.88-0.93)이었으며 이에 대한 요약 ROC 곡선은 그림 3.11과 같다.

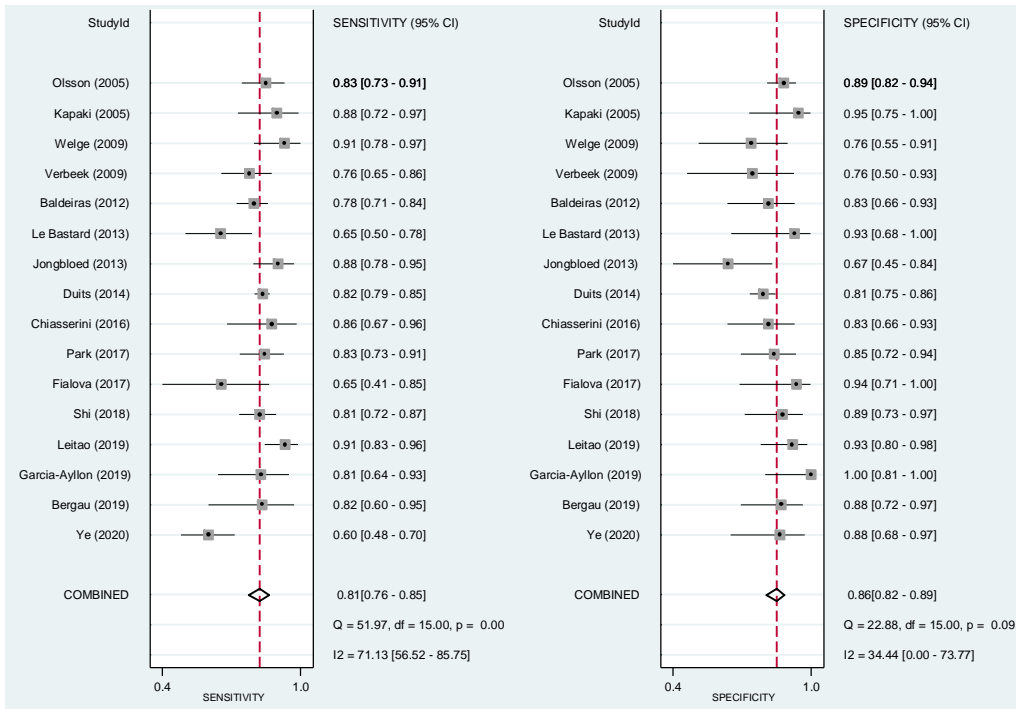


그림 3.10 알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환 진단정확성 메타분석 결과 - forest plot

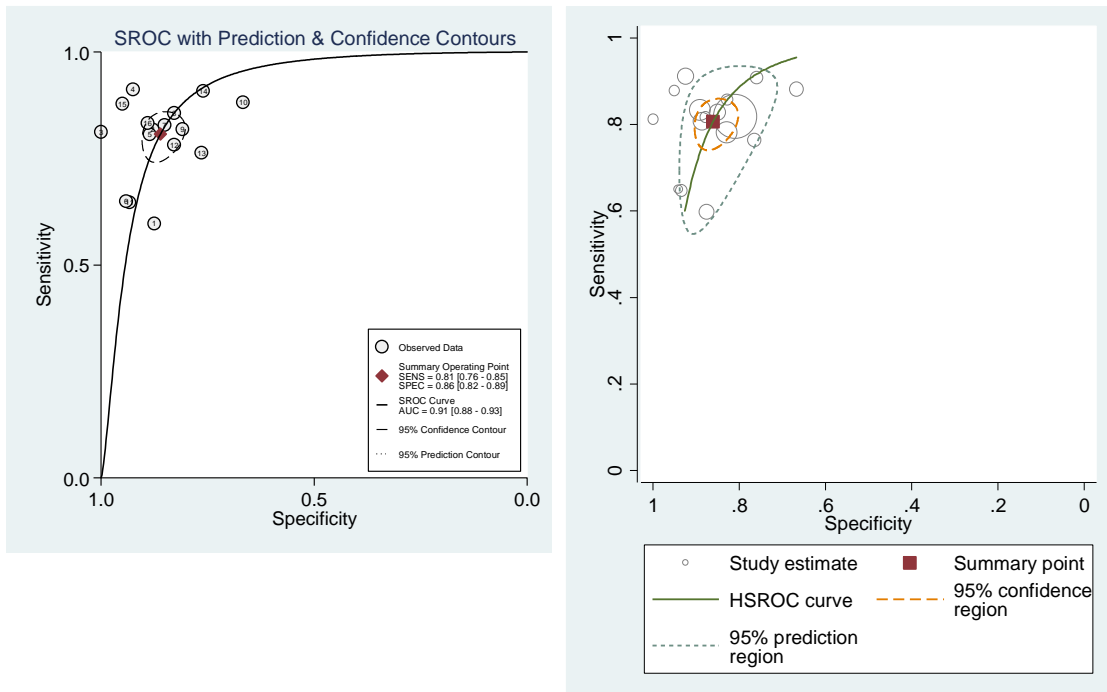


그림 3.11 알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환 진단정확성 메타분석 결과 - SROC, HSROC

중재검사(ELISA) 및 임계값(400pg/mL)을 기준으로 하위군 분석을 수행한 결과는 그림 3.12와 같다. 중재검사 기준의 경우 민감도에서만 유의한 차이를 보였고, 임계값 기준에 따른 하위군에서는 민감도와 특이도가 유의하게 차이가 나는 것으로 확인되었다.

Sensitivity and Specificity

Parameter	category	nstudies	Sensitivity	p1	Specificity	p2
elisa	Yes	17	0.79 [0.75 - 0.83]	0.00	0.86 [0.82 - 0.91]	0.23
	No	5	0.89 [0.84 - 0.94]	.	0.77 [0.65 - 0.88]	.
cutoff400	Yes	8	0.83 [0.77 - 0.90]	0.00	0.89 [0.84 - 0.94]	0.01
	No	14	0.82 [0.77 - 0.86]	.	0.81 [0.76 - 0.87]	.

Joint Model

Parameter	category	LRTChi2	Pvalue	I2	I2lo	I2hi
elisa	Yes	6.67	0.04	70	33	100
	No	.	.	.	.	.
cutoff400	Yes	5.13	0.08	61	12	100
	No	.	.	.	.	.

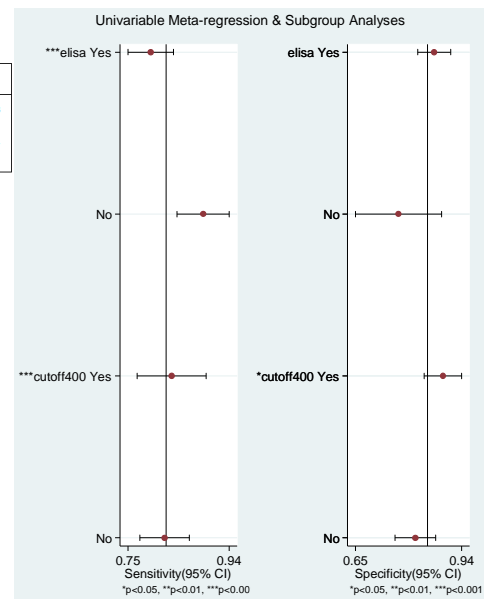


그림 3.12 알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환 비교 - 하위군 분석 및 메타회귀 분석

2.2.1.4. 알츠하이머병 치매 및 혼합된 질환

알츠하이머병 치매 및 혼합된 질환 환자를 대상으로 총타우단백 검사의 진단정확성을 확인한 문헌은 총 16편이었다. 검사의 민감도는 0.79-0.94, 특이도는 0.51-0.93로 확인되었다. 양성예측도는 0.43-0.94, 음성예측도는 0.72-0.97로 보고되었고, AUC 값은 0.633-0.940로 확인되었다.

표 3.7 알츠하이머병 치매 및 혼합된 질환 진단정확성

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
Agnello (2020)	AD (48)	nonAD (48)	CLEIA	491	-	-	-	-	-	-	-	-	0.633
Diaz-Lucena (2020)	AD (35)	ND (38)	FLI	-	28	4	7	34	0.80	0.89	0.87	0.83	0.890
			ELISA	-	32	11	4	27	0.90	0.71	0.74	0.89	0.870
Oudart (2020)	AD (140)	nonAD (240)	ELISA	355	114	66	26	174	0.81	0.73	0.63	0.87	0.822
Shim (2020)	AD (105)	PD, HC (77)	ELISA	318.9	85	7	20	70	0.81	0.91	0.92	0.78	0.908
Teuber-Han selmann (2020)	AD (98)	nonAD (118)	ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.940
Bayart (2019)	AD (44)	nonAD (89)	CLEIA	381	-	-	-	-	-	-	-	-	0.830
			ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paciotti (2019)	AD (42)	nonAD (38)	CLEIA	-	37	3	5	35	0.87	0.93	0.93	0.87	0.940
			ELISA	-	39	3	3	35	0.92	0.93	0.94	0.91	0.940
Paterson (2018)	AD (156)	others (119)	ELISA	312	133	58	23	61	0.85	0.51	0.69	0.72	0.780
Dumurgier (2015)	AD (160)	nonAD (207)	ELISA	330	134	39	26	168	0.84	0.81	0.77	0.87	0.870
Struyfs (2015b)	AD (49)	nonAD (50)	ELISA	333	43	14	6	36	0.88	0.72	0.75	0.86	0.889
Johansson (2011)	AD (32)	HC, sMCI (33)	ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.910
Welge (2009)	AD (44)	nonAD (112)	ELISA	0.41	38	52	6	60	0.87	0.54	0.43	0.91	0.755
Bibl (2006)	AD (18)	NDC, DLB (39)	ELISA	435	17	3	1	36	0.94	0.92	0.84	0.97	-
Ibach (2006)	AD (76)	nonAD (74)	ELISA	350	60	18	16	56	0.79	0.76	0.77	0.78	0.810
Vanderstich ele (2006)	AD (77)	nonAD (54)	ELISA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.908
Schoonenbo om (2004)	EAD (47)	nonAD (21)	ELISA	369	42	3	5	18	0.90	0.85	0.93	0.79	-

AD, Alzheimer's disease; CLEIA, chemiluminescence enzyme immunoassay; DLB, dementia with Lewy bodies; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; FLI, fluorimetric immunoassay; HC, healthy control

진단정확성을 메타분석한 결과는 그림 3.13과 같다. 통합민감도는 0.84 (95% CI 0.82-0.87)이었으며  $I^2$  값은 24.73로 나타났다. 통합특이도는 0.78 (95% CI 0.68-0.85)로  $I^2$  는 89.96로 확인되었다. 통합 AUC는 0.85 (95% CI 0.82-0.88)였으며 이에 대한 요약 ROC 곡선은 그림 3.14와 같다.

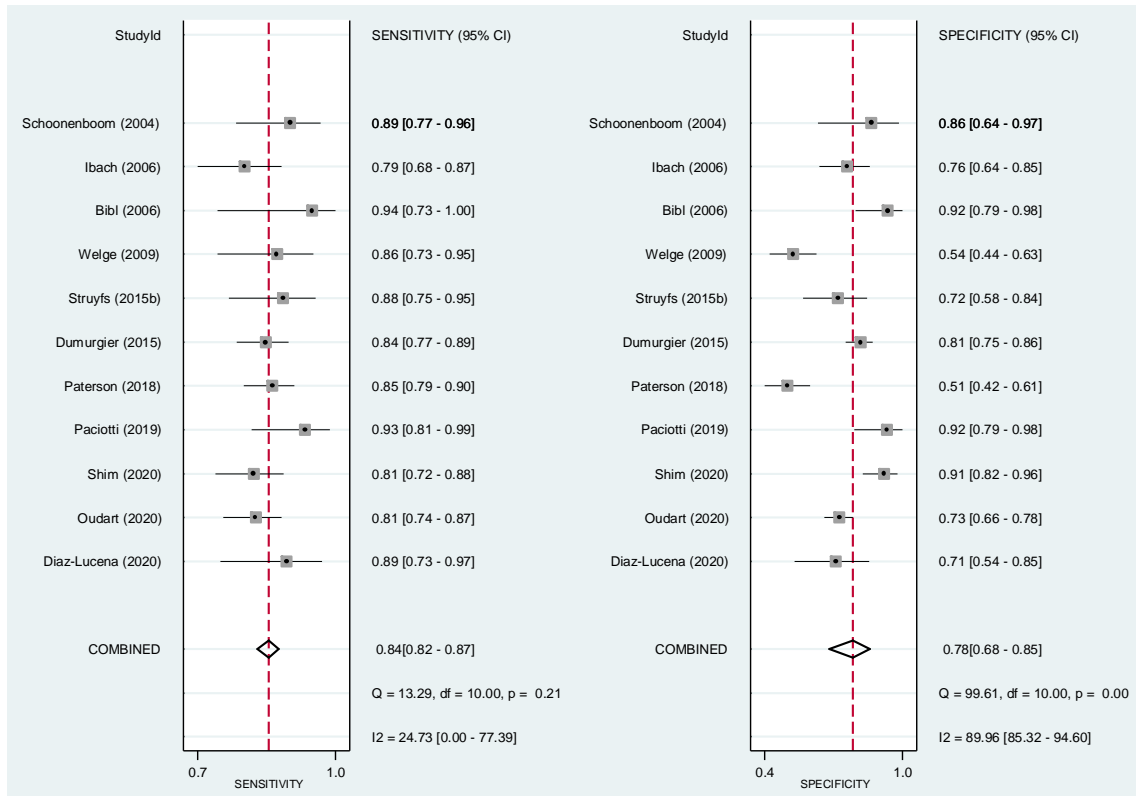


그림 3.13 알츠하이머병 치매 및 혼합된 질환 진단정확성 메타분석 결과 - forest plot

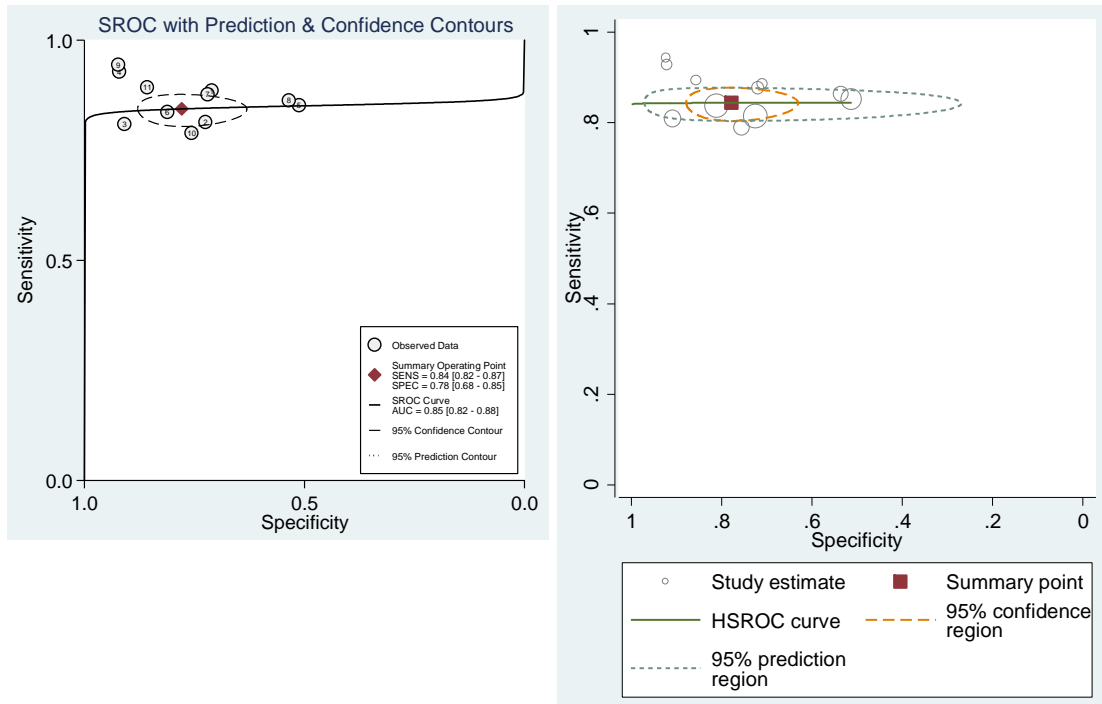


그림 3.14 알츠하이머병 치매 및 혼합된 질환 진단정확성 메타분석 결과 - SROC, HSROC

중재검사(ELISA) 및 임계값(400pg/mL)을 기준으로 하위군 분석을 수행한 결과, 중재검사 기준 하위군 분석의 민감도에서만 유의한 차이가 확인되었다(그림 3.15).

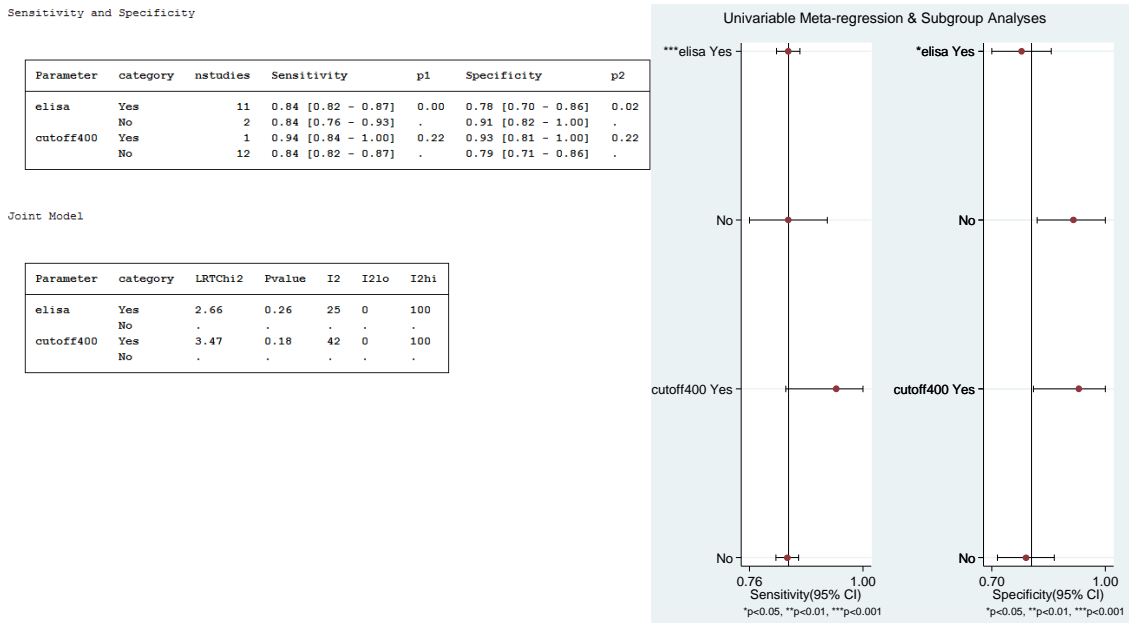


그림 3.15 알츠하이머병 치매 및 다른 혼합된 질환 비교 - 하위군 분석 및 메타회귀 분석

### 2.2.1.5. 알츠하이머병 치매 및 경도인지장애(MCI)

알츠하이머병 치매 및 경도인지장애 환자를 대상으로 총타우단백 검사의 진단정확성을 보고한 문헌은 1편이 확인되었다. 1편의 문헌에서는 민감도 0.57, 특이도 0.65, 양성예측도 0.62, 음성예측도 0.60, AUC 0.579로 보고하였다.

표 3.8 알츠하이머병 치매 및 경도인지장애 환자 진단정확성

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
Struyfs (2015b)	AD (49)	MCI (49)	ELISA	536.5	28	17	21	32	0.57	0.65	0.62	0.60	0.579

AD, Alzheimer's disease; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; MCI, mild cognitive impairment

### 2.2.1.6. 다운증후군 환자 중, 알츠하이머병 치매와 알츠하이머병 치매 증상이 없는 다운증후군 환자

다운증후군 환자에서 알츠하이머병 치매가 발생한 환자와 증상이 없는 대상자의 진단정확성을 보고한 문헌이 1편 확인되었다. 민감도 1.00, 특이도 0.87, 양성예측도 0.76, 음성예측도 1.00, AUC 0.930으로 나타났다.

표 3.9 다운증후군 환자에서 알츠하이머병 치매 진단정확성

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
Fortea (2018)	AD Down (22)	asymptomatic Down (54)	ELISA	472.5	22	7	0	47	1.00	0.87	0.76	1.00	0.930

AD, Alzheimer's disease; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay

2.2.2. 질환 예측 정확성

질환 예측 정확성은 경도인지장애 환자를 대상으로 추적관찰하여 알츠하이머병 치매 발생에 대한 진단정확성 및 위험비 등으로 제시하였다.

질환 예측 정확성을 제시한 문헌은 총 11편이었다. 검사의 민감도는 0.28-0.90, 특이도는 0.48-0.97로 확인되었다. 양성예측도는 0.38-0.96, 음성예측도는 0.57-0.91로 보고되었고, AUC 값은 0.705-0.970로 확인되었다.

MRI 검사와 비교결과를 제시한 연구는 2편이 확인되었다. 1편의 문헌에서는 포함된 코호트(ADNI, TOMC)별 결과를 제시하였고 총타우단백 검사의 민감도는 0.46-0.61, 특이도는 0.61-0.83으로 나타났고 MRI 검사의 민감도는 0.28-0.50, 특이도는 0.61-0.94로 나타났다.

표 3.10 경도인지장애 환자 중 알츠하이머 발생 환자와 발생하지 않은 환자의 진단정확성

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
Garcia-Ayllon (2019)	MCI-AD (32)	sMCI (25)	ELISA	450	26	1	6	24	0.81	0.96	0.96	0.80	0.970
Frolich (2017)	MCI-AD (28)	sMCI (87)	ELISA	1.48	17	12	11	75	0.62	0.86	0.59	0.88	0.770
Chiasserini (2016)	MCI-AD (25)	sMCI (37)	ELISA	335	22	14	4	23	0.86	0.62	0.60	0.87	0.770
			ELISA	408	17	5	8	32	0.68	0.87	0.78	0.80	0.780
Mazzeo (2016)	MCI-AD (37)	sMCI (59)	ELISA	308	23	14	14	45	0.62	0.76	0.62	0.76	0.705
Forlenza (2015)	MCI-AD (19)	sMCI (49)	FLI	76.7	15	25	4	25	0.79	0.50	0.38	0.86	-
Prestia (2013)	ADNI: pro-AD (24)	sMCI (33)	FLI	93	11	13	13	20	0.46	0.61	0.46	0.61	-
	TOMC: pro-AD (18)	sMCI (18)	ELISA	450, 500	11	3	7	15	0.61	0.83	0.78	0.68	-
Vos (2013)	naMCI-AD (20)	naMCI-s (41)	ELISA	450, 500	12	9	8	32	0.60	0.78	0.57	0.80	-
	aMCI-AD (53)	aMCI-s (77)	ELISA	450, 500	39	30	14	47	0.74	0.61	0.57	0.77	-
Herukka (2008)	MCI-AD (8)	sMCI (13)	ELISA	400	6	6	2	7	0.75	0.54	0.50	0.78	-
Parnetti (2006)	MCI-AD (11)	sMCI (33)	ELISA	300, 450, 500	5	1	6	32	0.45	0.97	0.83	0.84	-

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
Herukka (2005)	MCI-AD (23)	sMCI (55)	ELISA	399	20	26	3	29	0.87	0.53	0.43	0.91	-
	MCI-AD (23)	sMCI-4y f/u (25)	ELISA	399	20	11	3	14	0.87	0.56	0.65	0.82	-
Hampel (2004)	MCI-AD (29)	sMCI (23)	ELISA	479	26	12	3	11	0.90	0.48	0.69	0.79	

AD, Alzheimer's disease; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; FLI, fluorimetric immunoassay; sMCI, stable MCI; MCI-AD, MCI progress to AD; MCI, Mild Cognitive Impairment

표 3.11 경도인지장애 환자 중 알츠하이머 발생 환자와 발생하지 않은 환자의 진단정확성 - 비교검사

1저자 (연도)	대상자		검사법		TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	
	AD (n)	대조군 (n)	방법	cut off									
Prestia (2013)	ADNI: pro-AD (24)	sMCI (33)	FLI	93	11	13	13	20	0.46	0.61	0.46	0.61	
			MRI (Hippocampal volume, semi-automated)	-2.95	11	8	13	25	0.46	0.76	0.58	0.66	
			MRI (Hippocampal volume, automated)	-2.14	12	13	12	20	0.50	0.61	0.48	0.63	
			ELISA	450, 500	11	3	7	15	0.61	0.83	0.78	0.68	
		TOMC: pro-AD (18)	sMCI (18)	MRI (Hippocampal volume, manual)	-2.76	5	1	13	17	0.28	0.94	0.82	0.57
				MRI (Hippocampal volume, automated)	-2.14	8	5	10	13	0.44	0.73	0.62	0.57
	Herukka (2008)	MCI-AD (8)	sMCI (13)	ELISA	400	6	6	2	7	0.75	0.54	0.50	0.78
				MRI (Right hippocampal volume)	14.9, 15.3	7	4	1	9	0.88	0.69	0.63	0.90
				MRI (Left hippocampal volume)	14.9, 15.3	6	5	2	8	0.75	0.62	0.55	0.80
				MRI (Right EC volume)	14.9, 15.3	7	4	1	9	0.88	0.69	0.63	0.90
MRI (Left EC volume)				14.9, 15.3	7	4	1	9	0.88	0.69	0.63	0.90	

AD, Alzheimer's disease; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; FLI, fluorimetric immunoassay; sMCI, stable MCI; MCI, Mild Cognitive Impairment

질한 예측 정확성의 메타분석 결과는 그림 3.16과 같다. 통합민감도는 0.71 (95% CI 0.62-0.78)이었으며  $I^2$  값은 55.77로 나타났다. 통합특이도는 0.74 (95% CI 0.62-0.84)로  $I^2$  는 84.03로 확인되었다. 이에 대한 요약 ROC 곡선은 그림 3.17과 같다.

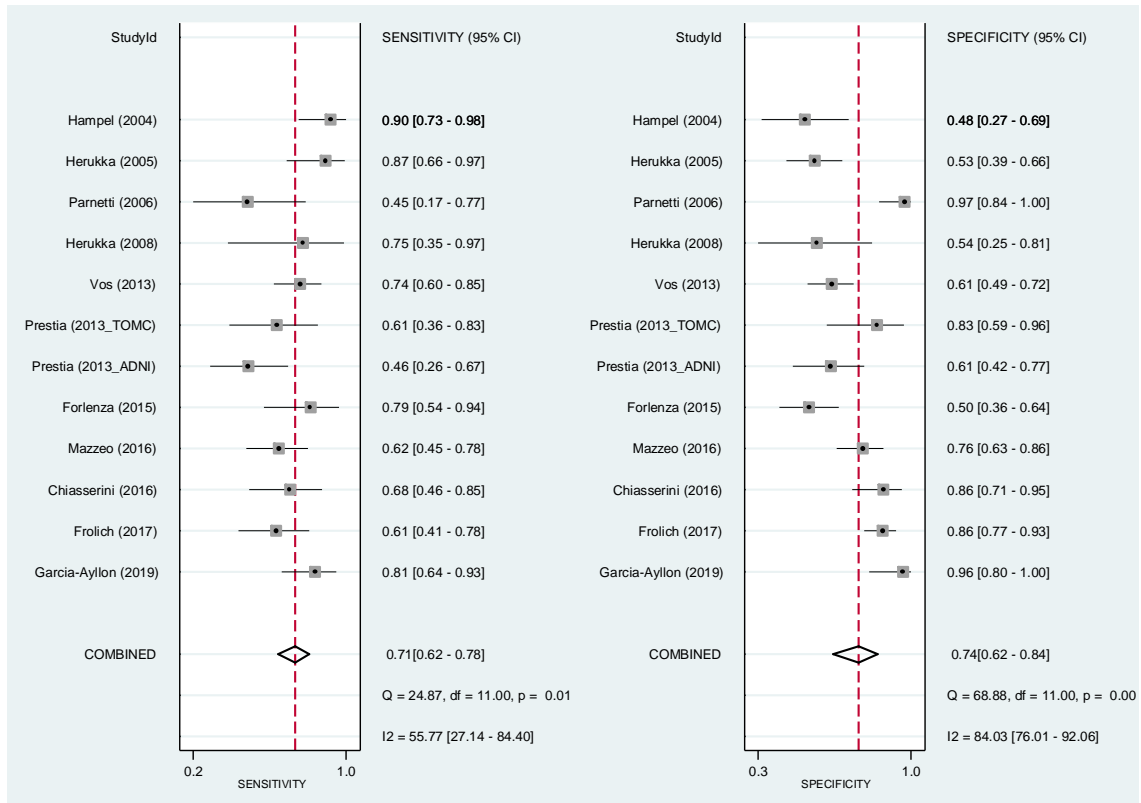


그림 3.16 알츠하이머병 치매로 진행된 MCI와 stable MCI 진단정확성 메타분석 결과 - forest plot

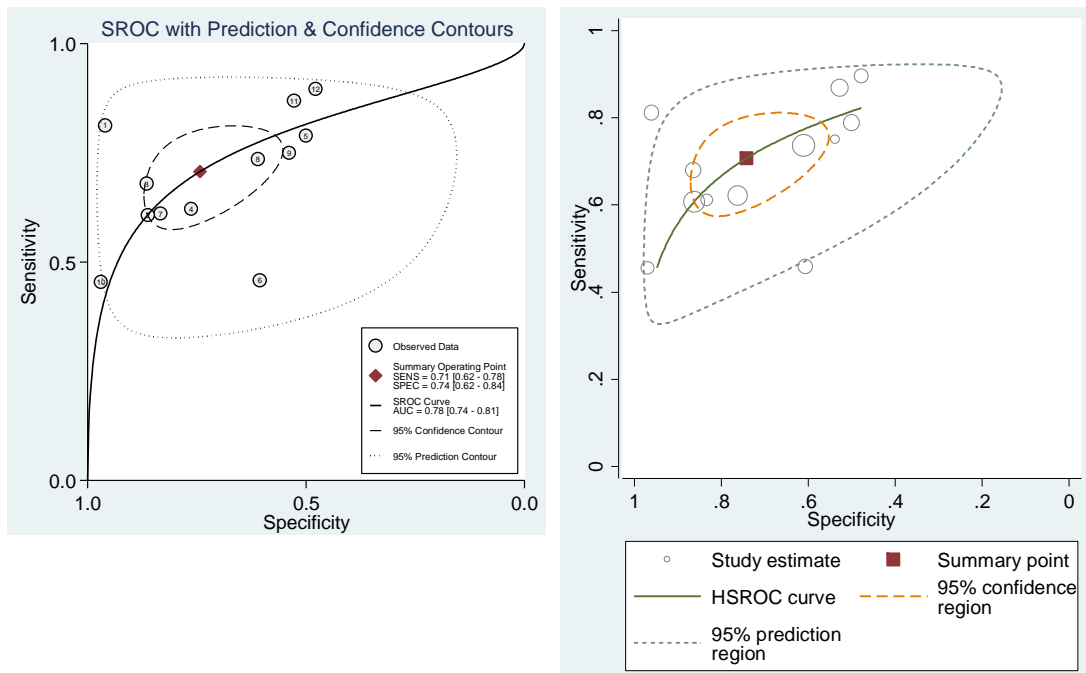


그림 3.17 알츠하이머병 치매로 진행된 MCI와 stable MCI 진단정확성 메타분석 결과 - SROC, HSROC

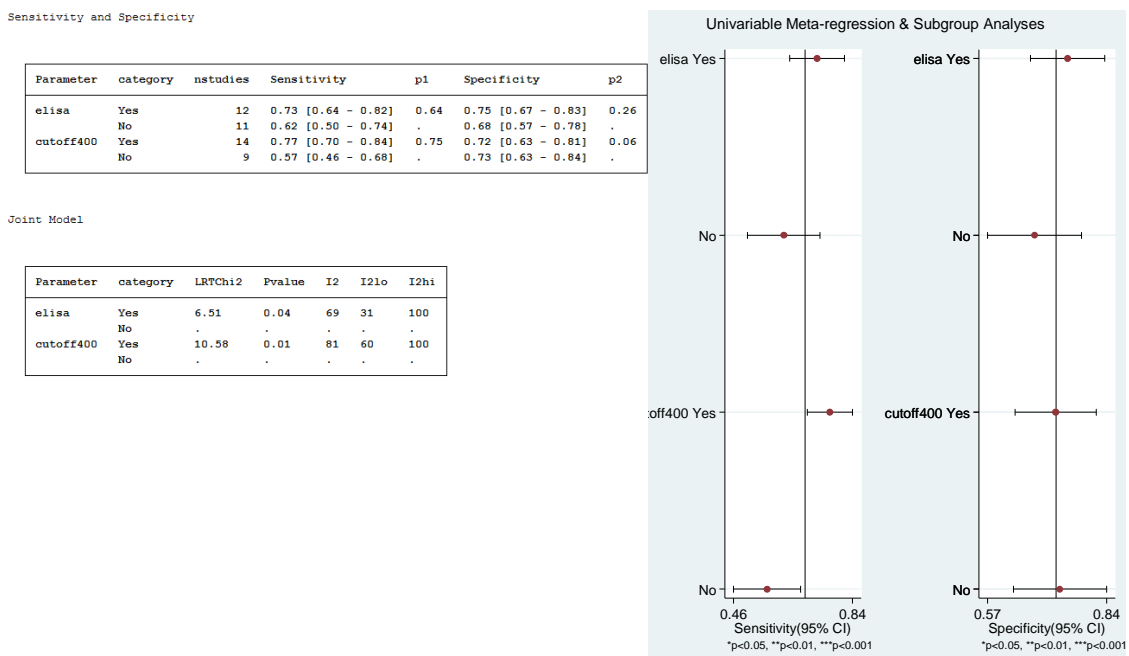


그림 3.18 알츠하이머병 치매 및 다른 혼합 질환 비교 - 하위군 분석 및 메타회귀 분석

5편의 문헌에서 경도인지장애에서 알츠하이머병 치매로 진행되는 확률(위험비)을 보고하였다. 1편의 문헌(Jung, 2020)에서 총타우단백 검사와 PET 검사의 위험비를 비교하여 제시하였고, 총타우단백 검사에서만 단변량, 다변량 분석결과 위험비가 유의하게 높은 것으로 나타났다(HR 9.965~94.3). 그 외 4편의 문헌에서는 총타우단백 검사결과가 이상(양성) 소견인 경우, 그렇지 않은 사람에 비해 알츠하이머병 치매로 진행되는 확률(Hazard ratio, HR)이 3.0-5.4배 높은 것으로 나타났다.

표 3.12 경도인지장애에서 알츠하이머병 치매로의 질환 예측 정확성

1저자 (연도)	검사법		지표	변량	결과값 (95% CI)	p값
	방법	cut off				
Jung (2020)	ELISA	271.6	HR	-	9.965 (1.219-81.456)	<b>0.032</b>
		271.6	HR	age, sex, edu	29.7 (1.4-643.3)	<b>0.031</b>
		271.6	HR	age, sex, edu, APOE	94.3 (1.4-6517.6)	<b>0.035</b>
	amyloid PET visual	-	HR	-	0.533 (0.047-6.016)	0.611
		-	HR	age, sex, edu	0.421 (0.023-7.75)	0.56
		-	HR	age, sex, edu, APOE	0.066 (0-23.15)	0.363
		-	HR	-	0.409 (0.002-98.369)	0.749
	amyloid PET SUVr	-	HR	age, sex, edu	0.045 (0-190.165)	0.467
		-	HR	age, sex, edu, APOE	0.001 (0-863.158)	0.313
	Blennow (2019)	ECLIA	300	HR	-	3.00 (1.98-4.55)
Mazzeo (2016)	ELISA	308	OR	-	5.16	-
Leuzy (2015)	ELISA	400	accuracy (logistic regression)	-	0.58	-
			age, gender, education	-	0.82	-
Duits (2014)	ELISA	375	HR	-	5.4 (2.9- 9.9)	-
			HR	biomarker, age, sex	5.3 (2.9-9.9)	-
			HR	biomarker, age, sex, MMSE	5.4 (2.9-10.0)	-
			HR	biomarker, age, sex, MMSE, APOE	5.4 (2.7-10.7)	-

ECLIA, ElectroChemiluminescence Immunoassay; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; HR, Hazard ratio; OR, Odds ratio

### 2.2.3. 의료결과에의 영향

의료결과에의 영향에 대해 보고한 문헌은 확인되지 않았다.

### 2.2.4. 평가결과 요약

총타우단백 검사의 유효성과 관련하여 진단정확성 및 질환 예측 정확성에 대한 결과를 확인할 수 있었다. 연구대상자의 특성에 따른 진단정확도 및 민감도 분석 평가결과의 요약표는 다음과 같다.

표 3.13 진단정확성 요약표

구분	결과값 수	통합민감도	I <sup>2</sup>	통합특이도	I <sup>2</sup>	SROC (AUC)	
<b>1) 알츠하이머병 치매 및 건강대조군</b>							
전체		34	0.82 (0.78, 0.85)	81.38	0.87 (0.83, 0.90)	85.10	0.91
검사방법	ELISA	37	0.80 (0.76, 0.84)	83.42	0.87 (0.83, 0.90)	85.74	0.90
	ELISA 외	11	0.80 (0.72, 0.89)	75.79	0.81 (0.76, 0.89)	70.64	0.87
임계값	400pg/mL 이상*	8	0.83 (0.77, 0.88)	30.28	0.88 (0.81, 0.91)	8.70	0.91
	나머지	40	0.79 (0.75, 0.83)	83.56	0.85 (0.81, 0.88)	84.87	0.89
<b>2) 알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매</b>							
전체		20	0.74 (0.68, 0.80)	83.95	0.76 (0.68, 0.81)	86.09	0.82
세부 질환	AD, DLB	8	0.86 (0.80, 0.91)	60.18	0.79 (0.68, 0.87)	61.14	0.90
	AD, FTD	9	0.78 (0.73, 0.83)	70.02	0.73 (0.64, 0.80)	43.39	0.82
	AD, CJD	4	0.87 (0.82-0.91)	3.43	0.87 (0.87-0.88)	58.20	0.91
	AD, VaD	4	0.82 (0.69-0.90)	91.17	0.76 (0.65-0.84)	0.00	0.77
검사방법	ELISA	51	0.80 (0.77, 0.83)	82.80	0.79 (0.75, 0.83)	83.67	0.87
	ELISA 외	8	0.72 (0.64-0.78)	69.22	0.75 (0.66-0.83)	47.03	0.80
임계값	400pg/mL 이상*	22	0.75 (0.69, 0.81)	82.56	0.84 (0.79, 0.89)	81.33	0.87
	나머지	37	0.81 (0.78, 0.84)	77.47	0.75 (0.70, 0.79)	72.88	0.85
<b>3) 알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환</b>							
전체		16	0.81 (0.76, 0.85)	71.13	0.86 (0.82, 0.89)	34.44	0.91
검사방법	ELISA	14	0.79 (0.74, 0.83)	70.03	0.86 (0.81, 0.89)	33.55	0.90
	ELISA 외	2	(메타분석 불가)				
임계값	400pg/mL 이상*	6	0.80 (0.73, 0.85)	40.56	0.89 (0.84, 0.93)	0.00	0.92
	나머지	10	0.81 (0.75, 0.87)	79.17	0.83 (0.79, 0.86)	31.61	0.86
<b>4) 알츠하이머병 치매 및 혼합된 질환</b>							
전체		11	0.84 (0.82, 0.87)	24.73	0.78 (0.68, 0.85)	89.96	0.85
검사방법	ELISA	11	전체 메타분석과 동일함				
	ELISA 외	2	(메타분석 불가)				
임계값	400pg/mL 이상*	1	(메타분석 불가)				
	나머지	12	0.84(0.85-0.86)	4.90	0.79 (0.70-0.86)	86.49	0.85
<b>5) 경도인지장애 환자 중, 알츠하이머병 치매 진행</b>							
전체		12	0.71 (0.62-0.78)	55.77	0.74 (0.62-0.84)	84.03	0.78

\* 연령별 기준을 다르게 설정한 연구 포함

AD, Alzheimer's disease; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; DLB, dementia with Lewy bodies; ELISA, Ezyme Linked ImmunoSorbent Immunoassay; FTD, Frontotemporal Degeneration; VaD, Vascular dementia

2.2.4.1. 임계값

선택된 문헌에서 보고된 총타우단백 검사의 임계값의 평균 및 범위는 다음과 같다.

표 3.14 연구대상자 유형별 검사 임계값 요약

비교그룹	검사방법	평균	범위	중앙값
AD vs 건강대조군	ELISA	354	232 - 478	348
	FLI	98	69 - 184	83
AD vs 다른치매(혼합)	ELISA	372	266 - 472	355
AD vs CJD	ELISA	1149	1100 - 1200	1149
AD vs DLB	ELISA	345	221 - 450	338
AD vs FTD	ELISA	357	116 - 438	394
AD vs VaD	ELISA	385	313 - 467	379
AD vs 다른신경학적질환	ELISA	351	166 - 472	369
AD vs 혼합	ELISA	340	266 - 435	333
AD vs MCI	ELISA	419	308 - 536	400
연령별 기준 설정한 경우	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 450(51-70y) 500(71-93y)</li> <li>■ 450(~70), 500(71~)</li> <li>■ 300(21-50), 450(51-70), 500(71~)</li> </ul>			

단위: pg/mL

### 3. 국민참여단 온라인 설문조사 결과

사회적 가치평가를 위한 국민참여단의 온라인 설문조사 결과는 다음과 같다.

질병 부담에 대한 인식과 관련하여 응답자의 90%가 알츠하이머 치매가 환자와 가족에게 가해지는 부담이 크다고 하였으며, 검사 수행과 관련된 부작용 및 효과 평가와 관련해서 응답자의 38.6%가 동 기술의 부작용 및 효과가 사회적으로 논란이 있다고 하였다. 검사 수행에 따른 비용과 관련해서는 응답자의 60%가 검사비용이 대상 질환 환자에게 수용가능하다고 하였으며, 동 기술의 안전성은 응답자의 64.3%가 안전하다고 답변하였다. 동 검사의 효과에 대해서는 응답자의 74.3%가 대상 질환 환자에게 수용가능하다고 하였으며, 응답자의 71.4%는 대체가능한 기술과 함께 선택지 중 하나로 포함되는 것이 적절하다고 하였다. 동 기술의 오남용과 관련하여 응답자의 48.6%가 동 기술이 오용 혹은 남용의 소지가 있을 수 있다고 답변하였으며, 의료접근성과 관련하여 응답자의 35.7%가 동 기술이 지역이나 의료기관의 유형 등에 상관없이 해당질환 환자가 쉽게 검사받을 수 있을 것으로 답변하였다. 사회적 보장 필요성과 관련하여 응답자의 68.6%가 동 기술이 급여 등 사회적 보장이 필요한 기술이라고 생각하였으며, 응답자의 65.7%는 동 검사가 필요한 대상 질환자가 사회적 취약계층에서 발생위험이 높다고 생각하였다. 종합적으로 응답자의 44.3%가 대부분의 해당 질환 환자가 동 검사받기를 원할 것이라고 생각한다고 답변하였다.

표 3.15 국민참여단 온라인 설문조사 결과

평가 항목	단위: 명 (%)		
	그렇지 않다	보통	그렇다
1. 해당 질병이 환자와 가족에게 부담(책임이나 의무)이 큰가?	1 (1.4)	6 (8.6)	63 (90.0)
2. 해당 의료기술의 부작용 및 효과가 사회적으로 논란이 있는가?	14 (20.0)	29 (41.4)	27 (38.6)
3. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료 기술의 비용은 대상 질환 환자에게 수용가능 한가?*	8 (11.4)	17 (24.3)	42 (60)
4. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 안전성은 대상 질환 환자에게 수용 가능한가?	4 (5.7)	21 (30.0)	45 (64.3)
5. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 효과는 대상 질환 환자에게 수용 가능한가?	3 (4.3)	15 (21.4)	52 (74.3)
6. 해당 의료기술이 대체가능한 기술과 함께 선택지 중 하나로 포함되는 것이 적절하다고 생각 하는가?	5 (7.1)	15 (21.4)	50 (71.4)
7. 해당 의료기술은 오용 혹은 남용의 소지가 있을 것이라고 생각하는가?	18 (25.7)	18 (25.7)	34 (48.6)
8. 해당 의료기술은 지역이나 의료기관의 유형 등에 상관없이 해당 질환 환자가 쉽게 받을 수 있을 것이라고 생각하는가?	32 (45.7)	13 (18.6)	25 (35.7)
9. 해당 의료기술은 급여 등 사회적 보장이 필요한 기술이라고 생각하는가?	6 (8.6)	16 (22.9)	48 (68.6)
10. 해당 질환은 희귀질환자, 장애인, 영유아, 75~80세 후기고령자와 같은 사회적 취약계층 에서 발생위험이 높다고 생각하는가?	12 (17.1)	12 (17.1)	46 (65.7)
11. 대부분의 환자는 해당 의료기술로 치료 혹은 검사 받기를 원할 것이라고 생각하는가?	5 (7.1)	34 (48.6)	31 (44.3)

\* 3명은 평가불가로 답변함

## 1. 평가결과 요약

총타우단백 [정밀면역검사]는 알츠하이머병 치매 의심 환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위해 뇌척수액 검체를 이용하여 총타우단백을 정량적으로 측정하는 정밀면역검사법이다. 국내에서는 2014년, 아밀로이드베타, 인산화타우단백 검사와 함께 신의료기술평가로 신청되었으나 인산화타우단백 검사만이 안전성과 유효성을 인정받아, 다시 2017년에 아밀로이드베타 검사와 함께 신의료기술평가위원회에서 안전성 및 유효성 있는 기술로 인정받았고 2018년 행위비급여로 등재되어 현재까지 사용되고 있다.

해당 의료기술은 내부 모니터링을 통해 발굴된 주제로, 관련 학회의 의견을 수렴한 결과 재평가의 필요성이 있을 것으로 보았고, 2020년 제8차 의료기술재평가위원회(2020.8.14.)에서 총타우단백 검사를 재평가 대상으로 최종 심의하여 본 평가를 수행하게 되었다. 본 평가는 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매의 질환 예측과 진단을 위한 검사로써 임상적으로 안전하고 유효한지 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 총타우단백 [정밀면역검사]와 관련된 총 89편의 문헌이 확인되었다. 총타우단백 검사의 안전성을 보고하고 있는 연구가 3편(3.8%) 확인되었으며, 유효성과 관련하여 진단정확도가 88편(98.8%), 질환 예측 정확도가 13편(14.6%)에서 보고되었다.

### 1.1 안전성

안전성 결과를 보고한 3편의 연구 중, 2편에서는 뇌척수액 채취와 관련된 심각한 이상반응은 보고되지 않은 것으로 제시하였으며, 1편에서는 요통 1%, 두통 0.8%, 어지럼증 0.7%, 자가혈액봉합술(blood patch)이 필요한 경우 1명으로 자가혈액봉합술이 필요한 환자를 제외하고 경미하고 일시적인 것으로 보고되었다.

이에 소위원회에서는 Blenno 등(1993)에서 노인 인구에서 치매 진단 목적으로 뇌척수액 검사를 수행할 때 두통이 가장 흔한 부작용으로 노인 인구집단에서 2% 정도 관찰되며 간단한 약물로 쉽게 치료한 것으로 보고한 연구결과를 참고하였을 때, 본 평가에서 확인된 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준은 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 수준으로 안전성은 수용가능한 것으로 판단하였다.

## 1.2 유효성

유효성은 진단정확도, 질환 예측 정확도, 의료결과에의 영향으로 분석하고자 하였으며, 이 중 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 확인되지 않았다.

### 1.2.1. 진단정확성

총타우단백 검사의 진단정확도는 연구대상자에 따라 나누어 해당 검사의 유효성을 확인하였다.

알츠하이머병 치매 및 건강대조군을 대상으로 수행된 연구에서 총타우단백 검사의 진단정확성은 통합민감도 0.82 (95% CI 0.78-0.85), 통합특이도 0.87 (95% CI 0.83-0.90), 통합 AUC 0.91로 나타났다.

알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매 환자를 대상으로 수행된 연구에서 총타우단백 검사의 진단정확성은 통합민감도 0.74 (95% CI 0.68-0.80), 통합특이도 (95% CI 0.68-0.81), 통합 AUC 0.82로 나타났다.

알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환 환자를 대상으로 수행된 연구에서 총타우단백 검사의 진단정확성은 통합민감도 0.81 (95% CI 0.76-0.85), 통합특이도 0.86 (95% CI 0.82-0.89), 통합 AUC 0.91로 나타났다.

알츠하이머병 치매 및 여러 질환이 혼합된 환자를 대상으로 수행된 연구에서 총타우단백 검사의 진단정확성은 통합민감도 0.84 (95% CI 0.82-0.87), 통합특이도 0.78 (95% CI 0.68-0.85), 통합 AUC 0.85로 나타났다.

### 1.2.2. 질환 예측 정확성

경도인지장애 환자를 대상으로 알츠하이머병 치매로의 질환 발생 예측에 대한 총타우단백 검사의 진단정확성은 통합민감도 0.71 (95% CI 0.62-0.78), 통합특이도 0.74 (95% CI 0.62-0.84), 통합 AUC 0.78로 나타났다.

경도인지장애 환자 중 총타우단백 검사결과가 이상(양성)소견인 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 알츠하이머형 치매로 진행되는 확률(Hazard ratio, HR)이 3.0~5.4배 높은 것으로 나타났다.

## 2. 결론

총타우단백 [정밀면역검사] 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다.

총타우단백 [정밀면역검사]는 경도인지장애 환자 중 전구알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위해 뇌척수액검체를 이용하여 수행시 문헌에서 보고된 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준이 기존의 뇌척수액검사와 유사하므로 안전성은 수용가능하며, 유효성은 i) 유효한 기술로 판단된다는 의견(1인), ii) 유효한 기술로 판단되나 그 근거가 아직 제한적이라는 의견(3인), iii) 유효한 기술로 판단하기에 근거가 부족하다는 의견(2인), iv) 세 가지 검사(인산화타우단백, 총타우단백, 아밀로이드베타)를 같이 종합해서 판단할 때 유효한 검사일 가능성이 더 높다고 판단되나 이에 대한 문헌적 근거는 제한적이라는 의견(1인)으로 소위원회 위원간 이견이 있었다.

2021년 제7차 의료기술재평가위원회(2021.7.9.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가 사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “총타우단백 [정밀면역검사]”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

총타우단백 [정밀면역검사]는 뇌척수액 채취 관련 이상반응 수준이 기존의 뇌척수액 검사와 유사한 수준으로 안전성은 수용가능한 것으로 판단하였으며, 경도인지장애 환자 중 전구 알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위한 검사로써 진단정확성은 수용가능한 수준으로 유효한 기술로 판단되나 임계값이 확립되어있지 않고 추가검사로서의 이득을 확인할 수 있는 근거가 부족하여 그 근거가 아직 제한적이라는 소위원회 의견에 동의하였다.

이에 따라 의료기술재평가위원회는 경도인지장애 환자 중 전구알츠하이머병 치매 의심환자, 알츠하이머병 치매 의심환자를 대상으로 알츠하이머병 치매 예측과 진단을 위한 검사로써 안전성은 수용가능하고 유효한 의료기술로 판단되나 그 근거가 아직 제한적이어서 총타우단백 [정밀면역검사]를 조건부 권고로 심의하였다.



1. 강동우 & 임현국. 알츠하이머병 환자의 뇌 영상 검사의 최신 지견과 임상 적용 방법. J Korean Neuropsychiatr Assoc. 2018;57(1):12-22.
2. 건강보험요양급여 비용 2020년 3월판, 건강보험심사평가원.
3. 구본대, 김신겸, 이준영, 박기형, 신준현, 김광기 등. 한국형 치매임상진료지침 소개. J Korean Med Assoc 2011;54(8): 861-875.
4. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
5. 김운성, 이현정. 패혈증의 치료. Journal of the Korean Medical Association, 2013;56(9): 819-826.
6. 김재열. 패혈증. 대한결핵 및 호흡기학회지 2007;63:13-16.
7. 김재열. 패혈증과 패혈증 쇼크의 제 3 차 국제적 합의에 따른 정의(패혈증-3). 근거와 가치, 2016;2:111-118.
8. 보건의료빅데이터개방시스템(<https://opendata.hira.or.kr>)
9. 이동영 & 손보경. 새로운 알츠하이머병 임상진단기준 : NIA-AA 진단가이드라인을 중심으로. Journal of Korean geriatric psychiatry 2012;16:7-12.
10. 이윤경, 정영철, 유재연, 임정미, 정경희, 김세진 등. 치매 관련 통계 생산 및 관리 체계화 방안. 정책보고서 2018-44. 보건복지부, 한국보건사회연구원. 2018.
11. 이영주. 중환자 관리-중증 패혈증 환자 생존을 위한 치료 지침-. 대한외과학회지 2006;71: 1-11.
12. 장지영, 심홍진, 이재길 패혈증의 정의와 병태생리. Journal of Acute Care Surgery, 2013;3(1):1-5.
13. 정경희, 손창균, 이윤경, 선우덕, 이은진, 김찬우, 이태화. 치매질환자 등급판정 도구개발 연구. 국민건강보험공단. 2010.
14. 최성혜. 치매의 임상적 진단. Journal of Korean Diabetes 2012;13(3):133-139.
15. 한설희. 알츠하이머병의 새로운 약물치료. J Korean Med Assoc 2009;52(11):1059-1068.
16. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC. et al., Mild cognitive impairment(MCI) due to Alzheimers disease workgroup. Curr Med Chem Immun Endoc Metab Agents 2010;3:371-383.
17. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. Critical Care Medicine 2001; 29:109-116.
18. APA, 권준수 역. 정신질환의 진단 및 통계 편람 제5판(Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition, DSM-V). 학지사.
19. Arnalich F, Hernanz A, Jiménez M, López J, Tato E, Vázquez JJ, Montiel C. Relationship between circulating levels of calcitonin gene-related peptide, nitric oxide metabolites and hemodynamic changes in human septic shock. Regulatory Peptides 1996;65:115-121.
20. Blennow K, Wallin A, Hager O. Low frequency of post-lumbar puncture headache in demented patients. Acta Neurol Scand. 1993;88:221-223.

21. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2003;2(10):605-613.
22. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med.* 2018;284(6):643-663.
23. Chang, T., Tu, Y. K., Lee, C. T., Chao, A., Huang, C. H., Wang, M. J., & Yeh, Y. C. Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis. *Critical care medicine.* 2017;45(8):e858.
24. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, Malcangi V, Petrini F, Volta G, Bobbio Pallavicini FM, Rottoli F, Giunta F, Ronco C. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2009; 301:2445-2452.
25. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, Lentini P, Nalesso F, Ueno T, Ranieri VM, Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Critical Care* 2007; 11:R47.
26. Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *EMBO J.* 1989;8(2):393-399.
27. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N et al., Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
28. Lee DY, Lee JH, Ju YS, Lee KU, Kim KW, Jhoo JH et al., The prevalence of dementia in older people in an urban population of Korea: the Seoul study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1233-1239.
29. Mayeux R, Ottman R, Tang MX, Noboa-Bauza L, Marder K, Gurland B, Stern Y. Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly person and their first-degree relatives. *Ann Neurol* 1993;33:494-501.
30. National institute for health and care excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline. 2018.
31. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M et al., CSF and Blood Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Neurol.* 2016 Jun;15(7):673-684.
32. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV et al., Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
33. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH et al., Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
34. The Alzheimer's association. First practice guidelines for clinical evaluation of a Alzheimer's disease and other dementias for primary and specialty care. From the Alzheimer's association international conference 2018.

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 총타우단백 [정밀면역검사]의 안전성 및 유효성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

### 1.1 2020년 제8차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 8월 14일
- 회의내용: 평가계획서 및 소위원회 구성(안) 심의

### 1.2 2021년 제7차 의료기술재평가위원회

#### 1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2021년 6월 25일~2021년 7월 1일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

#### 1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 7월 9일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

## 2. 소위원회

인산화타우단백 [정밀면역검사], 총타우단백 [정밀면역검사], 아밀로이드베타 [정밀면역검사] 소위원회는 신경과 2인, 정신건강의학과 2인, 진단검사의학과 2인, 근거기반의학 1인, 총 7인의 전문의로 구성하였다. 소위원회 구성 및 활동 현황은 다음과 같다.

### 1.3 제1차 소위원회

- 회의일시: 2020년 9월 28일
- 회의내용: 평가배경 소개 및 평가범위 논의

### 1.4 제2차 소위원회

- 회의일시: 2020년 11월 9일
- 회의내용: 문헌선택결과 보고 및 자료분석 방향 논의

### 1.5 제3차 소위원회

- 회의일시: 2021년 2월 1일
- 회의내용: 결과 검토 및 결론(권고안) 논의

### 3. 국민참여단

사회가치평가에 참여한 국민참여단은 일반 국민 및 환자참여그룹으로 구성되었으며, 이 중 환자참여그룹은 한국 선천성 심장병 환우회, 한국건선협회, 한국백혈병환우회, 한국 1형당뇨병 환우회, 한국희귀난치성 질환연합회, 류마티스 환우회, 소비자과 함께, 소비자 시민모임, 한국소비자연맹이 포함되었다.

사회가치평가는 동 기술에 대한 소개 및 평가결과에 대한 내용을 간략하게 정리하여 만든 동영상을 활용하여 국민참여단을 대상으로 2021년 6월 7일~13일까지 SNS를 이용한 온라인 설문조사를 통해 의견을 수렴하였으며 총 96명 중 70명(72.9%)가 응답을 완료하였다.

온라인 설문조사에 사용한 설문지는 다음과 같다.

#### [1] 뇌척수액검사가 알츠하이머형 치매를 진단, 예측하는데 도움이 되는지 평가하는 연구

연구 제목: 알츠하이머형 치매 진단을 위한 뇌척수액 검사

평가 항목	전혀 그렇지 않다	그렇지 않은 편이다	보통이다	그런 편이다	매우 그렇다	평가 불가
1. 해당 질병이 환자와 가족에게 부담(책임이나 의무)이 큰가?	1	2	3	4	5	
2. 해당 의료기술의 부작용 및 효과가 사회적으로 논란이 있는가?	1	2	3	4	5	
3. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료 기술의 비용은 대상 질환 환자에게 수용가능한가?	1	2	3	4	5	9
4. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 안전성은 대상 질환 환자에게 수용가능한가?	1	2	3	4	5	
5. (대체 가능한 기술과 비교하였을 때) 해당 의료기술의 효과는 대상 질환 환자에게 수용가능한가?	1	2	3	4	5	
6. 해당 의료기술이 대체가능한 기술과 함께 선택지 중 하나로 포함되는 것이 적절하다고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
7. 해당 의료기술은 오용 혹은 남용의 소지가 있을 것이라고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
8. 해당 의료기술은 지역이나 의료기관의 유형 등에 상관없이 해당 질환 환자가 쉽게 받을 수 있을 것이라고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
9. 해당 의료기술은 급여 등 사회적 보장이 필요한 기술이라고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
10. 해당 질환은 희귀질환자, 장애인, 영유아, 75~80세 후기고령자와 같은 사회적 취약계층에서 발생위험이 높다고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
11. 대부분의 환자는 해당 의료기술로 치료 혹은 검사 받기를 원할 것이라고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
12. 의료기술재평가 사업은 해당 질병을 이해하고 적절한 의료기술을 선택하는데 도움을 준다고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
13. 동영상을 통해 제공된 정보가 질환(치매)과 관련 검사법을 이해하는데 도움을 준다고 생각하는가?	1	2	3	4	5	
14. 본 설문을 위한 전반적 과정 중 의견이나 건의사항이 있으면 자유롭게 기술해주세요.						

그림 4.1 온라인 설문조사를 위한 설문지

## 4. 문헌검색현황

### 4.1 국외 데이터베이스

#### 4.1.1 Ovid MEDLINE(R) ALL (1946 to October 01,2020)

(검색일: 2020. 10. 05.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Dementia/ or dementia.mp.	212,842
	2	exp Alzheimer Disease/ or alzheimer.mp.	105,856
	3	exp cognitive dysfunction/ or cognitive impairment*.mp.	73,718
대상자 종합	4	or/1-3	451182
중재	5	exp tau Proteins/ or tau.mp.	46,318
	6	exp Cerebrospinal Fluid/ or cerebrospinal fluid.mp.	120,096
	7	csf.mp.	101,625
	8	((lumbar or spinal) and puncture).mp.	14,020
	9	or/6-8	182,843
	10	exp Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/ or elisa.mp.	253,626
	11	exp Immunoassay/ or immunoassay*.mp.	522,709
	12	(innotest or biosource or alzbio).mp	168
중재 종합	13	or/10-12	620,145
	14	5 AND 9	4,420
	15	13 AND 14	771
대상자 & 중재	16	4 AND 15	623

## 4.1.2 Ovid-Embase (1974 to 2020 October)

(검색일: 2020. 10. 05.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Dementia/ or dementia.mp.	392,700
	2	exp Alzheimer Disease/ or alzheimer.mp.	211,306
	3	exp cognitive defect/ or cognitive impairment*.mp.	512,127
대상자 종합	4	or/1-3	533,776
중재검사	5	exp tau Proteins/ or tau.mp,	65,207
	6	exp Cerebrospinal Fluid/ or cerebrospinal fluid.mp	195,405
	7	csf.mp.	154,921
	8	((lumbar or spinal) and puncture).mp.	31,811
	9	or/6-8	276,033
	10	exp enzyme linked immunosorbent assay/ or elisa.mp.	428,299
	11	exp immunoassay/ or immunoassay*.mp.	596,667
	12	(innotest or biosource or alzbio).mp.	898
중재 종합	13	or/10-12	647,796
	14	5 AND 9 AND 13	1,856
대상자 & 중재	15	4 AND 14	1,613
회색문헌 제외	16	conference.pt	4,645,912
	17	16 not 17	910

4.1.3 CENTRAL

(검색일: 2020. 09. 29.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	5,877
	2	dementia	22,826
	3	MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees	3,366
	4	alzheimer	12,181
	5	MeSH descriptor: [Cognitive Dysfunction] explode all trees	1,424
	6	cognitive impairment*	13,969
대상자 종합	7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	35,319
중재	8	MeSH descriptor: [tau Proteins] explode all trees	80
	9	total tau or t-tau or tau protein*	1,935
	10	#8 or #9	1,935
	11	MeSH descriptor: [Cerebrospinal Fluid] explode all trees	138
	12	cerebrospinal fluid or csf	9,950
	13	(lumbar or spinal) and puncture	1,956
	14	#11 or #12 or #13	11,348
	15	MeSH descriptor: [Enzyme-Linked Immunosorbent Assay] explode all trees	2,447
	16	enzyme linked Immunosorbent Assay or elisa	12,729
	17	MeSH descriptor: [Immunoassay] explode all trees	4,559
	18	immunoassay*	3,512
	19	innotest or biosource or alzbio	82
	20	#15 or #16 or #17 or #18 or #19	17,476
	대상자 & 중재	21	#7 and #10 and #14 and #20

## 4.2 국내데이터 베이스(연도제한: 2009~2019)

(검색일: 2020. 09. 29.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	tau AND (alzheimer or cognitive)	71	advanced search
	소계			
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	1	tau and alzheimer	121	국내발표논문
	2	타우 단백질	3	
	소계			
한국학술정보 (KISS)	1	tau and alzheimer	64	전체 통합 검색
	2	타우 단백질	20	
	소계			
학술연구정보서비스 (RISS)	1	tau and alzheimer	188	상세검색 이용 국내학술지
	2	타우 단백질	6	
	소계			
국가과학기술정보센터 (NDSL)	1	tau and alzheimer	116	국내논문
	2	타우 단백질	1	
	소계			

## 5. 비뿔림 위험 평가 및 자료추출 양식

### 5.1 비뿔림 위험 평가 양식

#### QUADAS-2

<b>연번(Ref ID):</b>	
<b>1저자(출판연도):</b>	
<b>평가기준</b>	<b>평가결과</b>
<b>영역 1: 환자선택</b>	
<b>비뿔림 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 비뿔림이 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>비뿔림 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 비뿔림이 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

영역 3: 참고표준 검사	
<b>비뚤림 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

## 5.2 자료추출 양식

### 진단검사평가

연번(Ref ID)			
1저자(출판연도)			
연구특성	- 연구수행국가*: - 연구설계: - 연구목적:		
	- 연구대상자		
	(대상자 정의)	총 대상자 수	비고
		세부 정의(대상자 수)	※ 코호트 이름 등
연구방법	- 중재검사		
	검사방법	기기명	임계값
	- 비교검사		
	검사방법	기기명	임계값
	- 참고표준		
	검사방법	목표질환	진단기준
연구결과 -안전성	제1저자(출판연도)	변수명 기재 (예, 유효선량)	연구결과

연번(Ref ID)

1저자(출판연도)

- 진단정확도

연구결과  
-유효성

제1저자 (출판연도)	검사		연구대상자				2×2표				진단정확도 결과								
	검사명	임계값	환자군		대조군		TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	검사 정확도	AUC	ROC
			정의	N	정의	N	N	N	N	N	%	%	%	%	%	%	%		
1) 알츠하이머병 치매 및 건강대조군																			
2) 알츠하이머병 치매 및 다른 원인의 치매																			
3) 알츠하이머병 치매 및 다른 신경학적 질환																			
4) 알츠하이머병 치매 및 혼합된 질환																			

- 질환 예측 정확도

제1저자 (출판연도)	검사		연구대상자				2×2표				진단정확도 결과							질환 예측 정확도		
	검사명	임계값	환자군		대조군		TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	검사 정확도		AUC	ROC
			정의	N	정의	N	N	N	N	N	%	%	%	%	%	%				

- 의료결과에의 영향

제1저자(출판연도)	변수명 기재 (예, 유효선량)	연구결과

결론

비고

- Funding source 또는 COI:

- 참고사항 등:

\* 제 1저자 기준

## 6. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	저널명
1	Agnello (2020)	Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers measured by chemiluminescent enzyme immunoassay for Alzheimer disease diagnosis	Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation
2	Dhiman (2020)	Cerebrospinal fluid neurofilament light concentration predicts brain atrophy and cognition in Alzheimer's disease	Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring
3	Diaz-Lucena (2020)	A new tetra-plex fluorimetric assay for the quantification of cerebrospinal fluid beta-amyloid42, total-tau, phospho-tau and alpha-synuclein in the differential diagnosis of neurodegenerative dementia	Journal of Neurology
4	Jung (2020)	Comparison of Diagnostic Performances between Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Amyloid PET in a Clinical Setting	Journal of Alzheimer's Disease
5	Lim (2020)	Comparison of Two Analytical Platforms in Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Classification of Alzheimer's Disease Spectrum with Amyloid PET Imaging	Journal of Alzheimer's Disease
6	Oudart (2020)	Incremental Value of CSF Biomarkers in Clinically Diagnosed AD and Non-AD Dementia	Frontiers in Neurology
7	Shim (2020)	CSF total tau/alpha-synuclein ratio improved the diagnostic performance for Alzheimer's disease as an indicator of tau phosphorylation	Alzheimer's Research and Therapy
8	Teuber-Hanselmann (2020)	CSF and blood kallikrein-8: A promising early biomarker for Alzheimer's disease	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry
9	Ye (2020)	The discriminative capacity of CSF beta-amyloid 42 and Tau in neurodegenerative diseases in the Chinese population	Journal of the Neurological Sciences
10	Bayart (2019)	Analytical and clinical performances of the automated Lumipulse cerebrospinal fluid Abeta 42 and T-Tau assays for Alzheimer's disease diagnosis	Journal of Neurology
11	Bergau (2019)	Reduction of glycolysis intermediate concentrations in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients	Frontiers in Neuroscience
12	Blennow (2019)	Predicting clinical decline and conversion to Alzheimer's disease or dementia using novel Elecsys Abeta(1-42), pTau and tTau CSF immunoassays	Scientific reports
13	Fossati (2019)	Plasma tau complements CSF tau and P-tau in the diagnosis of Alzheimer's disease	Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring
14	Garcia-Ayllon (2019)	Measurement of CSF alpha-synuclein improves early differential diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease	Journal of Neurochemistry

연번	1저자	제목	저널명
15	Leitao (2019)	Clinical validation of the Lumipulse G cerebrospinal fluid assays for routine diagnosis of Alzheimer's disease	Alzheimer's Research and Therapy
16	Paciotti (2019)	Diagnostic performance of a fully automated chemiluminescent enzyme immunoassay for Alzheimer's disease diagnosis	Clinica Chimica Acta
17	Park (2019)	Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Prodromal Alzheimer's Disease in Amnesic Mild Cognitive Impairment	Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra
18	Fortea (2018)	Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study	The Lancet Neurology
19	Paterson (2018)	Cerebrospinal fluid in the differential diagnosis of Alzheimer's disease: Clinical utility of an extended panel of biomarkers in a specialist cognitive clinic	Alzheimer's Research and Therapy
20	Shi (2018)	Cerebrospinal fluid alpha-synuclein contributes to the differential diagnosis of Alzheimer's disease	Alzheimer's and Dementia
21	Chiasserini (2017)	Differential role of CSF fatty acid binding protein 3, alpha-synuclein, and Alzheimer's disease core biomarkers in Lewy body disorders and Alzheimer's dementia	Alzheimer's Research and Therapy
22	Fialova (2017)	Neurofilaments and tau proteins in cerebrospinal fluid and serum in dementias and neuroinflammation	Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia
23	Frolich (2017)	Incremental value of biomarker combinations to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia	Alzheimer's Research and Therapy
24	Goossens (2017)	No added diagnostic value of non-phosphorylated tau fraction (p-tau <sub>rel</sub> ) in CSF as a biomarker for differential dementia diagnosis	Alzheimer's Research and Therapy
25	Lista (2017)	Cerebrospinal Fluid Neurogranin as a Biomarker of Neurodegenerative Diseases: A Cross-Sectional Study	Journal of Alzheimer's Disease
26	Mo (2017)	A multinational study distinguishing Alzheimer's and healthy patients using cerebrospinal fluid tau/Abeta42 cutoff with concordance to amyloid positron emission tomography imaging	Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring
27	Paraskevas (2017)	Cerebrospinal Fluid Biomarkers as a Diagnostic Tool of the Underlying Pathology of Primary Progressive Aphasia	Journal of Alzheimer's Disease
28	Park (2017)	Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer Disease in South Korea	Alzheimer Disease and Associated Disorders
29	Bousiges (2016)	Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Biomarkers (Phospho-Tau181, total-Tau, Abeta42, and Abeta40) in Prodromal Stage of Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies	Journal of Alzheimer's Disease
30	Chiasserini (2016)	Performance evaluation of an automated ELISA system for Alzheimer's disease detection in clinical routine	Journal of Alzheimer's Disease

연번	1저자	제목	저널명
31	Karch (2016)	Stratification by Genetic and Demographic Characteristics Improves Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Rapidly Progressive Dementia	Journal of Alzheimer's Disease
32	Llorens (2016)	Comparative analysis of cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of neurodegenerative dementia	Alzheimer's and Dementia
33	Mazzeo (2016)	Combining Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Neuropsychological Assessment: A Simple and Cost-Effective Algorithm to Predict the Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Dementia	Journal of Alzheimer's Disease
34	Vos (2016)	The Cerebrospinal Fluid Neurogranin/BACE1 Ratio is a Potential Correlate of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease	Journal of Alzheimer's Disease
35	Wang (2016)	Analysis of Cerebrospinal Fluid and [11C]PIB PET Biomarkers for Alzheimer's Disease with Updated Protocols	Journal of Alzheimer's Disease
36	Dorey (2015)	Association of cerebrospinal fluid prion protein levels and the distinction between Alzheimer disease and Creutzfeldt-Jakob disease	JAMA Neurology
37	Dumurgier (2015)	Cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$ 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study	Alzheimer's research & therapy
38	Forlenza (2015)	Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia	Alzheimers Dement (Amst)
39	Jingami (2015)	Idiopathic normal pressure hydrocephalus has a different cerebrospinal fluid biomarker profile from alzheimer's disease	Journal of Alzheimer's Disease
40	Leuzy (2015)	Concordance and diagnostic accuracy of [11C]PIB PET and cerebrospinal fluid biomarkers in a sample of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease	Journal of Alzheimer's Disease
41	Llorens (2015)	Quantification of CSF biomarkers using an electrochemiluminescence-based detection system in the differential diagnosis of AD and sCJD	Journal of Neurology
42	Palmqvist (2015)	Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease	Neurology
43	Seeburger (2015)	Cerebrospinal fluid biomarkers distinguish postmortem-confirmed Alzheimer's disease from other dementias and healthy controls in the OPTIMA cohort	Journal of Alzheimer's Disease
44	Struyfs (2015a)	Cerebrospinal fluid P-tau181P: Biomarker for improved differential dementia diagnosis	Frontiers in Neurology
45	Struyfs (2015b)	Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Amyloid-beta Isoforms for Early and Differential Dementia Diagnosis	Journal of Alzheimer's Disease
46	Wagshal (2015)	Divergent CSF tau alterations in two common tauopathies: Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry

연번	1저자	제목	저널명
47	Duits (2014)	The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean?	Alzheimer's & Dementia
48	Faull (2014)	Comparison of two methods for the analysis of CSF Abeta and tau in the diagnosis of Alzheimer's disease	American Journal of Neurodegenerative Diseases
49	Lehmann (2014a)	Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis	Alzheimer's & Dementia
50	Lehmann (2014b)	A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles	Alzheimers Res Ther
51	Monge-Argiles (2014)	Comparison of two analytical platforms for CSF biomarkers of Alzheimer's disease	BioMed Research International
52	Dumurgier (2013a)	Exacerbated CSF abnormalities in younger patients with Alzheimer's disease	Neurobiology of Disease
53	Dumurgier (2013b)	Intersite variability of CSF Alzheimer's disease biomarkers in clinical setting	Alzheimer's and Dementia
54	Jongbloed (2013)	Discriminatory and predictive capabilities of enzyme-linked immunosorbent assay and multiplex platforms in a longitudinal Alzheimer's disease study	Alzheimer's and Dementia
55	Le Bastard (2013)	Comparison of two analytical platforms for the clinical qualification of Alzheimer's disease biomarkers in pathologically-confirmed dementia	Journal of Alzheimer's Disease
56	Molinuevo (2013)	The AD-CSF-index discriminates alzheimer's disease patients from healthy controls: A validation study	Journal of Alzheimer's Disease
57	Park 박선아 (2013)	알츠하이머병 뇌척수액 생물표지자 다기관 연구를 위한 예비연구	Dementia and Neurocognitive Disorders
58	Prestia (2013)	Diagnostic accuracy of markers for prodromal Alzheimer's disease in independent clinical series	Alzheimer's and Dementia
59	Vos (2013)	Prediction of Alzheimer disease in subjects with amnesic and nonamnesic MCI	Neurology
60	Baldeiras (2012)	CSF biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease in a routine clinical setting - The first Portuguese study	Sinapse
61	Hall (2012)	Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders	Archives of Neurology
62	Irwin (2012)	Comparison of cerebrospinal fluid levels of tau and Abeta 1-42 in Alzheimer disease and frontotemporal degeneration using 2 analytical platforms	Archives of Neurology
63	Wang (2012)	Comparison of xMAP and ELISA assays for detecting cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease	Journal of Alzheimer's Disease
64	Johansson (2011)	Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: diagnostic performance in a homogeneous mono-center population	Journal of Alzheimer's Disease

연번	1저자	제목	저널명
65	Thaweeponsomboon (2011)	Assessment of cerebrospinal fluid (CSF) beta-amyloid (1-42), phosphorylated tau (p-tau-181) and total Tau protein in patients with Alzheimer's disease (AD) and other dementia at Siriraj Hospital, Thailand	Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet
66	Chiasserini (2010)	CSF levels of heart fatty acid binding protein are altered during early phases of Alzheimer's disease	Journal of Alzheimer's Disease
67	Mulder (2010)	Amyloid-beta(1-42), total tau, and phosphorylated tau as cerebrospinal fluid biomarkers for the diagnosis of Alzheimer disease	Clinical Chemistry
68	Koopman (2009)	Improved discrimination of autopsy-confirmed Alzheimer's disease (AD) from non-AD dementias using CSF P-tau181P	Neurochemistry International
69	Paraskevas (2009)	CSF biomarker profile and diagnostic value in vascular dementia	European Journal of Neurology
70	Shaw (2009)	Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects	Annals of Neurology
71	Smach (2009)	Evaluation of cerebrospinal Fluid Tau/Beta-Amyloid(42) ratio as diagnostic markers for alzheimer disease	European Neurology
72	Verbeek (2009)	Cerebrospinal fluid amyloid beta(40) is decreased in cerebral amyloid angiopathy	Annals of Neurology
73	Welge (2009)	Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease	Journal of Neural Transmission
74	Herukka (2008)	CSF Abeta42, tau and phosphorylated tau correlate with medial temporal lobe atrophy	Journal of Alzheimer's Disease
75	Kapaki (2008)	Diagnostic value of CSF biomarker profile in frontotemporal lobar degeneration	Alzheimer Disease and Associated Disorders
76	Lewczuk (2008)	Multiplexed quantification of dementia biomarkers in the CSF of patients with early dementias and MCI: A multicenter study	Neurobiology of Aging
77	Hu (2007)	Identification and validation of novel CSF biomarkers for early stages of Alzheimer's disease	Proteomics - Clinical Applications
78	Kapaki (2007a)	Neurochemical profile of elderly alcoholic patients with cognitive decline compared with patients with other dementias	International Journal on Disability and Human Development
79	Kapaki (2007b)	Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau181 and beta-amyloid 1-42 in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A discrimination from Alzheimer's disease	European Journal of Neurology
80	Reijn (2007)	Diagnostic accuracy of ELISA and xMAP technology for analysis of amyloid beta(42) and tau proteins	Clinical Chemistry
81	Bibl (2006)	CSF diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies	Journal of Neural Transmission
82	Ibach (2006)	Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid in Alzheimer patients, disease controls and an age-matched random sample	Neurobiology of Aging

연번	1저자	제목	저널명
83	Parnetti (2006)	Diagnosing prodromal Alzheimer's disease: role of CSF biochemical markers	Mechanisms of Ageing & Development
84	Vanderstichele (2006)	Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU(181P) assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies	Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
85	Herukka (2005)	CSF Abeta42 and tau or phosphorylated tau and prediction of progressive mild cognitive impairment	Neurology
86	Kapaki (2005)	The diagnostic value of tau protein, beta-amyloid (1-42) and their ratio for the discrimination of alcohol-related cognitive disorders from Alzheimer's disease in the early stages	International Journal of Geriatric Psychiatry
87	Olsson (2005)	Simultaneous measurement of beta-amyloid(1-42), total Tau, and phosphorylated Tau (Thr181) in cerebrospinal fluid by the xMAP technology	Clinical Chemistry
88	Hempel (2004)	Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment	Molecular Psychiatry
89	Schoonenboom (2004)	Amyloid beta(1-42) and phosphorylated tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease	Neurology

**발행일** 2021. 11. 30.

**발행인** 한 광 협

**발행처** 한국보건의료연구원

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

---

ISBN : 978-89-6834-825-9