

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-47 (2024. 3.)



의료기술재평가보고서 2024

알츠하이머병에서 아포지단백E 검사

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

김윤정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업팀 팀장

연구진

담당연구원

심정임 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

부담당연구원

박지호 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-23-001)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
알기 쉬운 의료기술재평가	i

I. 서론 1

1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황	3
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	4
1.4 체계적 문헌고찰 현황	9
2. 평가목적	10

II. 평가방법 11

1. 체계적 문헌고찰	11
1.1 개요	11
1.2 핵심질문	11
1.3 문헌검색	12
1.4 문헌선정	12
1.5 비뚤림위험 평가	13
1.6 자료추출	13
1.7 자료합성	13
2. 권고등급 결정	14

III. 평가결과 15

1. 문헌선정 개요	15
2. 안전성 및 효과성	16
2.1 선택문헌특성	16
2.2 비뚤림위험 평가	18
2.3 안전성 평가결과	19
2.4 효과성 평가결과	19
3. 경제성 평가	20

IV. 결과요약 및 결론 21

1. 평가결과 요약	21
1.1 안전성	21
1.2 효과성	21
1.3 경제성	21

2. 결론	21
-------------	----

V. 참고문헌	23
----------------------	-----------

VI. 부록	24
---------------------	-----------

1. 의료기술재평가위원회	24
2. 소위원회	25
3. 문헌검색현황	26
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	30
5. 최종선택문헌	32

표 차례

표 1.1 아포지단백E의 기능 및 임상적 의의	2
표 1.2 아포지단백E 검사방법	2
표 1.3 국내 식품의약품안전처 허가사항	3
표 1.4 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	4
표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세-아포지단백E 검사	4
표 1.6 상대가치 점수 및 수가정보	4
표 1.7 알츠하이머병으로 인한 주요 및 경도 신경인지장애 DSM-V 진단기준	5
표 1.8 알츠하이머병의 NINCDS-ADRDA 진단기준	6
표 1.9 알츠하이머병의 IWG-1 진단기준	7
표 1.10 알츠하이머병의 IWG-2 진단기준 일부 발췌	7
표 1.11 알츠하이머병의 NIA-AA 진단기준 일부 발췌	8
표 1.12 알츠하이머병에서의 치매(F00) 및 알츠하이머병(G30) 국내 환자 현황	8
표 1.13 알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 검사(D263005)	9
표 1.14 알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 검사(D263005)-요양기관종별	9
표 1.15 국내 생체표지자 검사 종류	9
표 1.16 체계적 문헌고찰 요약	10
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용	11
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	12
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	12
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	13
표 2.5 권고등급 체계 및 정의	14
표 3.1 선택문헌 특성	17
표 3.2 질병과의 연관성	19
표 3.3 예측정확도	20
표 3.4 질병 예후예측	20

그림 차례

그림 3.1 문헌선정흐름도	15
그림 3.2 QUIPS를 적용한 비뚤림위험 그래프	18
그림 3.3 QUIPS를 적용한 비뚤림위험에 대한 평가 결과 요약	18

요약문(국문)

평가배경

‘아포지단백E(Apolipoprotein E, APOE) 검사’는 고지혈증 및 알츠하이머형 치매 등을 진단하기 위해 수행되는 검사로 신의료기술평가제도 도입 전에 등재되었다.

현재 뇌척수액과 혈청을 이용한 아포지단백E 검사는 알츠하이머형 치매를 진단하는데 일관된 결과를 보여주지 못하여 생물표지자로서 적절성 여부에 대한 논의가 있다. 본 기술은 의료기술재평가사업의 내부 모니터링으로 발굴되었으며, 전문적·심층적 검토를 통해 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고자 2023년 제6차 의료기술재평가위원회(2023.6.2.)에서 의료기술재평가 안전으로 선정되었다. 따라서 본 평가의 목적은 아포지단백E 검사의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

평가방법

아포지단백E 검사에 대한 안전성 및 효과성, 경제성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “아포지단백E 검사에 대한 안전성 및 효과성 평가 통합소위원회(소위원회)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회는 신경과 2인, 정신건강의학과 1인, 진단검사의학과 2인, 근거기반의학 1인 총 6명으로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 ‘아포지단백E 검사는 인지장애가 있거나 알츠하이머병 의심 환자에서 알츠하이머병 진단보조 및 예후검사로 안전하고 효과적인가?’ 이었고, 안전성은 검사로 인한 부작용 지표로, 효과성은 진단 측면에서 진단정확도 및 질병과의 연관성, 예후 측면에서 질병 예후예측 및 예측정확도 지표로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 3개 데이터베이스에서 검색하여 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 문헌을 선별하고 선택하였다. 문헌의 비편향성 위험 평가는 Quality In Prognostic factor Studies (QUIPS)를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견합의를 이루었다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료분석은 정량적 분석(quantitative analysis)이 불가능하여 정성적(qualitative review) 분석을 적용하였다. 본 평가는 소위원회의 결론을 검토하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

평가결과

아포지단백E 검사의 체계적 문헌고찰 결과, 선택문헌은 총 4편(환자-대조군 연구 1편, 환자-코호트 연구 1편, 코호트 연구 2편)으로 이를 토대로 안전성 및 효과성을 평가하였다. 대상 환자수는 환자-대조군 연구 961명, 코호트 연구 총 1,117명이었고, 건강대조군과 치매환자를 비교하였거나 경도인지장애 및 주관적 인지감소자를 추적관찰한 연구를 포함하였다. 비뚤림위험 수준은 연구의 탈락에 대한 항목이 비뚤림위험 ‘중등도’ 또는 ‘높음’이었으나 그 외 항목에서는 전반적으로 비뚤림위험 ‘낮음’으로 평가하였다.

안전성

아포지단백E 검사의 검사관련 부작용 및 위해 등을 보고한 문헌은 없었다.

효과성

아포지단백E 검사의 효과성은 진단정확도를 보고한 문헌은 없었으며 질병과의 연관성, 질병 예후예측, 예측정확도에 대해 평가하였다.

아포지단백E 검사의 효과성을 평가하기 위해 알츠하이머병과의 연관성을 보고한 연구는 1편이었고, 알츠하이머병 환자와 건강대조군 사이 아포지단백E 농도는 유의한 차이가 없었다.

알츠하이머병에 대한 예측정확도를 보고한 문헌은 1편으로 추적관찰기간 6년 이내 알츠하이머병 예측정확도는 인지장애가 없는 군 및 경도인지장애 환자 모두 곡선하면적(area under the curve, AUC) 0.68로 보고하였다. 알츠하이머형 치매에 대한 예측위험비를 보고한 문헌은 총 2편으로 인지감소가 있거나 치매환자와 인지장애군, 인지장애가 없는 군을 모두 포함하여 추적관찰하였으며, 아포지단백E 농도 증가에 따른 알츠하이머병 예측위험비는 유의한 차이가 없었다.

경제성

아포지단백E 검사관련 경제성을 보고한 문헌은 없었다.

결론 및 제언

소위원회에서는 아포지단백E 검사의 안전성은 체외검사로 환자에게 직접적으로 위해를 가하지 않아 안전한 기술로 평가하였다. 효과성 측면에서는 혈청 아포지단백E 농도와 알츠하이머병과의 연관성, 치매 예측위험비 및 예측정확도 등에서 유의한 차이가 없었다. 이에 인지장애가 있거나 알츠하이머병이 의심되는 환자에서 아포지단백E 검사를 진단보조 및 예측검사로 사용하기에 문헌적 근거는 불충분하였으며 임상현장에서 아포지단백E 검사를 거의 사용하지 않는 검사라는 의견을 제시하였다.

2024년 제3차 의료기술재평가위원회(2024.03.08.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술 재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “알츠하이머병에서의 아포지단백E 검사”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 알츠하이머병 진단보조 및 예측검사로 거의 사용하지 않고, 임상적 효용성이 낮아 인지장애가 있거나 알츠하이머병 의심 환자를 대상으로 아포지단백E 검사를 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.

주요어

알츠하이머병, 인지장애, 아포지단백E 검사, 예후인자

Alzheimer's disease, Cognitive impairment, Apolipoprotein E, Prognostic factor

알기 쉬운 의료기술재평가

알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 검사가 효과적이고 안전한가요?

질문 및 의료기술

알츠하이머병은 나이가 들에 따라 발병하는 가장 흔한 퇴행성 뇌질환으로 대부분 노년에서 발생한다. 우리나라에서 알츠하이머형 치매 유병률은 65세 이상 기준으로 2016년 약 7%로 보고 있다. 알츠하이머형 치매를 진단하기 위해 기억장애 및 여러 영역의 인지장애, 일상생활 장애 정도를 검사하고 있다.

“아포지단백E 검사”는 알츠하이머병을 진단하는데 사용하는 검사법 중 하나로 환자의 혈액 검체로부터 아포지단백질을 분리하여 농도를 측정하는 검사법이다. 현재 건강보험에서 **급여로 사용**하고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

아포지단백E 검사가 효과적이고 안전한지를 평가하기 위해 4편의 문헌을 검토하였다. 아포지단백E 검사와 관련된 부작용을 보고한 문헌은 없었으나 체외에서 이뤄지기 때문에 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않아 안전한 검사로 평가하였다. 인지감소가 있거나 알츠하이머병 의심 환자에서 아포지단백E 검사는 알츠하이머병을 진단하거나 예측하는데 효과적이지 않았다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 인지감소가 있거나 알츠하이머병 의심 환자에서 아포지단백E 검사는 안전한 검사이지만, 국내에서 알츠하이머병을 예측하거나 진단보조 검사로 거의 사용하지 않으며 효과가 없는 기술로 결론내리고, “권고하지 않음”으로 결정하였다.

1. 평가배경

‘아포지단백E(Apolipoprotein E, APOE) 검사’는 고지혈증 및 알츠하이머형 치매 등을 진단하기 위해 수행되는 기술로 신의료기술평가제도 도입 전에 등재되었다. 현재 뇌척수액과 혈청의 아포지단백E 검사는 알츠하이머형 치매를 진단하는데 일관된 결과를 보여주지 못하여 생물표지자로서의 적절성 여부에 대한 논의가 있다. 본 기술은 의료기술재평가사업의 내부 모니터링으로 발굴되었으며, 전문적·심층적 검토를 통해 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고자 2023년 제6차 의료기술재평가위원회(2023.6.2.)에서 의료기술재평가 안전으로 선정되었다. 따라서 본 평가의 목적은 아포지단백E 검사의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 아포지단백E 검사(대한진단검사의학회, 2021)

아포지단백E(apolipoprotein E, APOE) 검사는 지질과 결합하여 지단백의 구조를 유지하는 필수적인 성분인 아포지단백을 측정하는 검사이다. 지단백(Lipoprotein)은 다양한 크기와 성분을 갖는 구형 입자로 소수성인 내부에는 콜레스테롤 에스테르와 중성지방이 분포하고 수용성인 표면층에는 아포지단백, 인지질, 유리 콜레스테롤이 존재하며 각각의 지단백은 비중의 구간에 의해 정의되는 이질적인 분획으로서 혈장의 초원심분리(ultra centrifugation)를 통해 분리가 가능하다. 일반 검사실에서 정량적 측정법으로 단백질에 의해 차단되는 빛의 양으로 측정물질을 계측하는 혼탁측정법과 빛이 산란되는 정도로 측정물질을 계측하는 비탁측정법이 있으며 면역비탁측정법(immuno-nephelometric assay), 면역혼탁측정법(immuno-turbidimetric assay) 등의 방법을 사용한다.

식후에는 혈장에 킬로미크론이 존재하게 되어 혈장 중성지방의 농도가 심하게 증가하기 때문에 이상적으로는 12시간 공복 후 채혈하며, 일상검사에서는 9시간 이상의 공복으로 충분하다. 보통 앉은 자세에서 약 5분 이상 안정화한 상태에서 채혈하고, 검체는 혈장과 혈청 모두 가능하나 장기보관시 혈장이 권장되며 항응고제로는 ethylene-diamine-tetraacetic acid (EDTA)를 사용한다.

1.1.2 아포지질단백질E(대한치매학회, 2021)

아포지질단백질E는 지질결합단백질(lipid binding protein)로 콜레스테롤과 결합하여 이동에 중요한 역할을 하며 지질을 이동시키기 위해 먼저 자신이 지질화되어야 하는데 지질화 정도에 따라 아포지질단백질의 기능을 예측할 수 있다. 아포지질단백질은 주로 중추신경계에 존재하는 수초(myeline)와 신경세포막의 발달 및 손상 후에 유지 보수를 위한 콜레스테롤을 적절히 조절해 주는 역할을 한다. 그 유전자인 *APOE* ε4는 후기 알츠하이머병 발생에 주요 위험인자로 알려지면서 알츠하이머병 연구의 관심대상이 되었다. 그러나 뇌척수액과 혈청(serum)에서 아포지질단백질E 농도는 알츠하이머병 치매와의 연관성에 대한 일관된 결과를 보여주지 못하여 생물표지자로 사용하기에 모호한 실정이다.

아포지질단백질E의 112, 158 위치에는 시스테인(APOE2와 E3 경우) 대신 아르기닌이 위치하며, 이에 따라 삼차구조가 바뀌어 지질결합 능력과 선택성 등 단백질 기능이 상당히 바뀐다. *APOE* ε4 유전자형은 가장 흔하면서 강력한 알츠하이머병 위험유전자 변이로 APOE4아형은 APOE2와 E3아형에 비해 알츠하이머병 발병을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

표 1.1 아포지단백E의 기능 및 임상적 의의

주요생성장기	관련지단백	기능 및 임상적 의의
간	Chylomicron remnants, IDL, HDL	Chylomicron remnants, IDL clearance, 세 개의 isoforms: apoE2, apoE3, apoE4 apoE3: 정상 apoE2 homozygote: 제3형 고지혈증 apoE4 homozygote: 알츠하이머 질환

출처: 대한치매학회, 2021

IDL, intermediate density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein

1.1.3 적응증 및 시술방법

아포지단백E 검사는 고지단백혈증, 관상동맥질환, 알츠하이머병 진단에 사용한다. 고시항목 상세에 제시된 검사방법은 다음 <표 1.2>와 같다.

표 1.2 아포지단백E 검사방법

검사방법
1. 의사는 정도관리 방법과 검사 방법을 결정하고 검사지침서를 작성한다. 2. Immunonephelometry법 또는 immunoturbidimetry법 1) 수도관의 main valve를 열고, Mini-clear의 전원을 켜다. 2) HITACHI 747의 전원을 켜다. 3) Maintenance를 시행한다. ① Cursor를 7.SYSTEM PARAMETER로 옮겨 [Enter]를 누른다. ② HOST COMMUNICATION이[YES]인지 확인한다. ③ Barcode READER가[YES]인지 확인한다. ④ Cursor를 1.MECHANISM CONDITIONING으로 옮겨 [Enter]를 누른다. ⑤ REAGENT PRIME에서 RINSE & PRIME을 10회 시행한다. 4) 시약을 조제한다. 5) 장비에 시약을 잘 장착후 Calibrator를 사용하여 Calibration한다.

검사방법

- 6) 2가지 level의 control material을 이용하여 정도관리를 시행한다.
※ 아래와 같은 경우는 Recalibration을 시행한다.
* Calibration data에 alarm이 발생한 경우, 정도관리 물질이 허용 범위를 벗어나는 경우, 시약을 교체한 경우(시약 prime을 충분히 시행한다.), Major maintenance나 service call을 받은 후
 - 7) 정확한결과가 나오면 검체 확인 후 sample cup에 분주하여 검사를 실행한다.
※ 주의 관찰사항
* 검체에 fibrin이 있는지 살피고, fibrin이 있는 경우에는 applicator를 이용하여 제거한다.
* 검체의 양은 적당한지 살핀다. (최소 500uL 이상)
* Barcode의 이상유무를 살핀다.(Barcode의 구김, 손상, 높이, 인쇄상태 등)
 - 8) 장비에서 결과가 출력되면 참고치 및 이상결과치 검체상태 등을 확인한다.
 - 9) 결과를 비교한다. (delta check포함)
 - 10) 결과값이 이상결과치(Panic Value , Delta check)가 나올시는 의무기록 검토, 이전검사결과와 연관검사결과를 확인하여 재검 또는 확인검사 시행여부를 결정한다.
 - 11) 전산에 결과를 입력하고 필요에 따라 이차검사 및 follow-up 검사의뢰를 요청하는 comment를 추가한다.
 - 12) 입력된 결과를 확인한다(입력 결과 확인시 제대로 입력 여부를 확인하고 결과지에 참고치등이 잘 찍혀 나오는지의 여부를 확인한다.)
 - 13) 검사가 종료되면 기기를 세척하고 장비를 점검한 후 장비점검 노트에 기록한다.정확도와 정밀도 평가를 위한 QC chart를 작성한다.
3. 의사는 측정된 결과가 환자의 상태와 합당한가를 규정된 정도관리 범주에 의거하여 판단하여 보고하며, 결과의 확인을 위한 이차 검사, 환자의 추적관찰을 위한 follow-up 검사 등을 의뢰의사에게 요청한다.

1.1.4 현황

해당 기술에 대한 식품의약품안전처의 허가사항으로는 ‘의료용 분리방식 임상화학 자동분석장치’, ‘기타임상화학검사시약’, ‘일반면역검사시약’ 등이 확인되었다.

표 1.3 국내 식품의약품안전처 허가사항

품목분류명	분류번호(등급)	사용목적
의료용 분리방식 임상화학 자동분석장치	J01020.01	생화학분석기로서 검사에 사용되며 시료가 개별 용기에서 반응하도록 구성되었으며, 원심 방식이 아닌 자동 또는 반자동 분석 장치
기타임상화학검사시약 II	J20020.02	사람의 혈청 또는 혈장에서 아포지방단백질E(apolipoprotein E)를 비탁법으로 정량하는 체외진단분석기용 시약
일반면역검사시약	K02050.01	본 제품은 사람의 혈청 또는 혈장에서 아포지방단백질E (apolipoprotein E, Apo E)를 UV측정법으로 정량하는 체외 진단분석기용 시약

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

현재 아포지단백E 검사는 등재급여로 적용되고 있으며 이와 관련한 현행 수가 및 기준은 다음과 같다.

표 1.4 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2024년 1월판)

분류번호	코드	분류
		제2부 행위급여목록·상대가치점수 및 산정지침
		제2장 검사료
		[일반화학검사]
		〈지질〉
누-263	D2630	아포지단백[정밀면역검사] Apolipoprotein 89.82
	D2631	주 : 핵의학적 방법으로 검사한 경우에는 60.88점을 산정한다.

표 1.5 건강보험심사평가원 고시항목 상세-아포지단백E 검사

보험분류번호	누263	보험EDI코드	D2630	급여여부	급여
행위명(한글)	아포지단백E			직접비용작성유형	
행위명(영문)	Apolipoprotein E			세분화행위	
정의 및 적응증	〈적응증〉 1. 고지단백혈증 2. 관상동맥질환 3. Evaluation of Senile Dementia, Alzheimer disease				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

표 1.6 상대가치 점수 및 추가정보

코드	분류번호	명칭/산정명칭	상대가치수	의원단가	병원단가
D263005	누263	아포지단백[정밀면역검사]_아포지단백E/	89.82	8,410	7,290

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

아포지단백E 검사의 미국 행위분류코드 및 일본 진료보수 산정방법 고시에서 확인되지 않았다.

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 알츠하이머병의 개요

알츠하이머병은 나이가 들에 따라 발병이 급증하는 가장 흔한 퇴행성뇌질환이자 가장 흔한 치매의 원인 질환으로 발병 원인으로는 유전과 환경 요인의 상호작용에 의해 결정된다고 알려져 있다. 알츠하이머병은 대부분 노년기에 발병하나 65세 이하에서 생기는 경우를 초로기 알츠하이머병으로 부르며, 전체 알츠하이머병의 약 10% 정도이다(대한치매학회, 2021).

1.3.2 알츠하이머병의 역학

전 세계 치매 유병자수는 2019년 5천7백만 명에서 2050년 1억 5천2백만 명으로 추정하고 있으며 치매 유병률은 남성보다는 여성에서 높고, 85세가 될 때까지 연령이 5세 증가할 때마다 치매 유병률이 2배씩 증가할 것으로 추정하고 있다(GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators, 2022). 2023년 미국

인구센서스 자료를 근거로 알츠하이머형 치매의 유병률은 65세 이상에서 9명 중 1명(10.8%)으로 연령별로 65~74세 유병률은 5%, 75~84세 13.1%, 85세 이상 33.3%로 연령에 따라 증가하며, 현재 이용가능한 2011년 미국 인구자료에서 알츠하이머형 치매의 평균 발생률은 65~74세 0.4% (1,000명 당 4명), 75~84세 3.2%, 85세 이상 7.6%이었다(2023 the Alzheimer's Association, 2023). 우리나라의 Nationwide Survey on Dementia Epidemiology of Korea (NaSDEK) 자료를 통해 65세 이상 치매 유병률은 2016년 9.95%, 알츠하이머형 치매는 7.07%이었고, 2050년 추정 유병률은 16.09%로 보고 있다(Shin 등, 2022). 대부분 알츠하이머형 치매는 65세 이후 발병하여 '후기 발병(late-onset) 알츠하이머병'이라고 불리며, 다른 일반적인 만성질환과 마찬가지로 하나의 원인이 아닌 다양한 위험요인에 의해 발생한다고 본다. 주요 위험요인은 노화, 유전적 요인 및 가족력이며, 이 외에도 인지감소와 치매 위험을 낮추는데 기여하는 수정가능한 위험인자로 심혈관 질환 유무와 흡연, 신체활동, 식이 등과 같은 건강행동, 교육 및 사회적 활동 상태 등이 알려져 있다(2023 the Alzheimer's Association, 2023).

1.3.3 알츠하이머병의 진단(대한치매학회, 2021)

알츠하이머병을 임상적으로 진단하기 위해 기억장애를 포함한 여러 영역의 인지장애를 병력청취와 신경인지기능검사로 확인하고 이로 인한 일상생활 장애를 확인해야 한다. 여러가지 알츠하이머병 진단기준이 개발되어 왔는데, 임상에서 가장 널리 사용되는 진단기준으로는 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition (DSM-IV), National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)이 있다. DSM-V 진단기준은 DSM-IV에 비해 많은 변화를 보였는데 치매라는 용어 대신 인지저하 정도에 따라 주요 신경인지장애와 경도 신경인지장애로 인지장애를 분류하며, 알츠하이머병에 의한 주요 또는 경도 신경인지장애 진단기준은 추정(probable) 및 가능(possible) 알츠하이머병으로 나누고 있다.

표 1.7 알츠하이머병으로 인한 주요 및 경도 신경인지장애 DSM-V 진단기준

알츠하이머병으로 인한 주요 또는 경도 신경인지장애
A. 주요 또는 경도 신경인지장애의 기준을 충족한다. B. 한 개 이상의 인지 영역에서 손상이 서서히 시작하고 점진적으로 진행된다. (주요 신경인지장애에서는 적어도 2개 영역에서 손상이 있어야 한다.) C. 진단기준이 다음과 같이 추정 또는 가능 알츠하이머병 둘 중 하나를 충족한다. 주요 신경인지장애에서: 추정(probable) 알츠하이머병은 다음 둘 중 어느 하나라도 있는 경우에 진단한다. 그렇지 않으면 가능(possible)알츠하이머병으로 진단한다. 1. 가족력이나 유전자검사서 알츠하이머병의 원인이 되는 유전적 돌연변이의 증거 2. 다음 3개가 모두 존재함: a. 기억과 학습 그리고 적어도 한 개의 다른 인지 영역에서 저하의 명백한 증거(자세한 과거력이나 연속적 신경심리 검사에 근거하여) b. 인지기능이 장기간의 안정기 없이 꾸준히 진행하고, 점진적으로 저하 c. 혼합성 병인의 증거가 없음(즉, 인지저하의 원인이 될 만한 다른 신경퇴행성, 뇌혈관질환 또는 다른 신경학적 정신, 전신질환이나 상태가 없음) 경도 신경인지장애에서: 추정(probable) 알츠하이머병은 유전자 검사나 가족력에서 알츠하이머병의 원인이 되는 유전적 돌연변이의 증거가 있다면 진단한다. 가능(possible) 알츠하이머병은 유전자 검사 또는 가족력에서 알츠하이머병의 원인이 되는 유전적 돌연변이의 증거가

알츠하이머병으로 인한 주요 또는 경도 신경인지장애

없고, 다음의 3개가 모두 존재한다면 진단한다.

1. 기억 및 학습 저하의 명백한 증거
2. 인지기능이 장기간 안정기 없이 꾸준히 진행하고, 점진적으로 저하
3. 혼합성 병인의 증거가 없음(즉, 인지저하의 원인이 될 만한 다른 신경퇴행성, 뇌혈관질환 또는 다른 신경학적 정신, 전신질환이나 상태가 없음)

D. 장애는 뇌혈관질환, 다른 신경퇴행성 질환, 물질의 효과, 또는 다른 정신, 신경학적, 전신질환으로 더 잘 설명되지 않는다.

출처: 대한치매학회, 2021

DSM-V, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder fifth edition

표 1.8 알츠하이머병의 NINCDS-ADRDA 진단기준

Probable AD

- 정신상태검사와 신경학적 진찰에 의해 치매로 진단된 경우
- 신경심리검사에 의해 치매로 확인된 경우
- 두 가지 이상의 인지기능영역에서 장애가 있는 경우
- 기억을 비롯한 인지기능장애가 점진적으로 진행된 경우
- 의식장애가 동반되지 않는 경우
- 발병 연령이 40-49세인 경우
- 기억과 인지기능장애가 전신질환이나 기타 뇌질환으로 설명할 수 없는 경우

Possible AD

- 비전형적인 발생, 임상발현, 임상경과를 보이는 치매로 다른 원인이 없는 경우
- 치매를 유발할 수 있는 전신질환이나 다른 뇌병변이 있으나 환자의 치매 원인으로 고려되지 않을 경우
- 다른 원인없이 한 개의 인지기능영역이 점진적으로 악화될 때

Definite AD

- Probable AD
- 알츠하이머병의 조직병리학적 소견 확인

Unlikely AD

- 갑자기 발생한 경우
- 국소신경학적 증상이 있는 경우(반신마비, 감각장애, 시야장애, 초기에 나타나는 균형장애)
- 발병 초기에 발작 또는 보행장애가 있는 경우

출처: 대한치매학회, 2021

NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer disease and Related Disorders Association; AD, Alzheimer disease

알츠하이머병의 진단과정은 병력 청취를 비롯하여 신경학적 진찰로 정신상태 검사와 신체/신경학적 검사를 포함한다. 가장 많이 사용되는 인지검사로 간이정신상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE)가 있다. 진단의학검사의 일차목적은 신경학적 진찰과 마찬가지로 치매를 유발할 수 있는 다른 원인을 배제하는 것으로 일반혈액검사, 생화학 검사, 갑상선 기능검사, 혈청 비타민 B12 농도, 자기공명영상법, 컴퓨터단층촬영 등은 모든 환자에게 시행하도록 권장하고 있다.

최근 알츠하이머병의 진단기준에 있어 DSM이나 NINCDS-ADRDA와 같은 임상진단기준은 알츠하이머병 조기 진단 및 치료를 목적으로 사용하기에 민감도가 떨어지는 문제가 있는데, International Working Group (IWG)에서는 알츠하이머병의 특징적인 임상경과, 뇌영상, 뇌척수액과 같은 생물표지자를 포함한 진단기준을 제시하여 연구목적으로 이용하고 있다. 생물표지자의 중요성이 계속 강조되면서 미국 국립노화연구소(National Institute of Aging, NIA)와 알츠하이머협회(Alzheimer Association, AA)가 공동으로 2011년 NIA-AA 알츠하이머병 진단기준을 발표하였으며 임상증상 전 알츠하이머병, 알츠하이머병에 의한 경도인지장애, 알츠하이머병 치매로 구분하여 각각에 대한 진단 가이드라인을 제시하였고, 생물표지자로 베타아밀로이드 축적과 신경퇴행의 두 가지 범주로 구분하여 연구목적으로 활용하도록 권고하고 있다.

표 1.9 알츠하이머병의 IWG-1 진단기준

알츠하이머병의 추정 진단기준: A를 만족하고 부가적인 특징 B, C, D, E 중 하나 이상 있을 때
핵심 진단기준
A. 초기에 의미있는 삽화기억상실이 아래와 같은 특징을 동반 1. 환자나 정보 제공자의 판단에 의거하여 6개월 이상 점진적으로 감퇴하는 기억력 장애가 있음 2. 객관적인 검사를 통해 삽화기억상실 동반: 회상결핍이 신호인자나 효과적인 부호화 후에도 개선되거나 정상화되지 않음
부가적인 특징
B. 내측두엽 위축 해마, 내후각피질, 편도의 용적 감소: 뇌 자기공명영상을 이용하여 관심영역 용적측정술을 적용한 정량적 방법 또는 시 각척도를 이용한 정성적인 방법
C. 비정상적인 뇌척수액 생체지표 베타아밀로이드($A\beta_{1-42}$) 감소 및 총타우 또는 인산화타우단백 증가, 또는 세 가지 특징이 모두 동반. 향후 확증된 생물 표지자를 이용하여 진단
D. 양전자방출단층촬영을 이용한 기능신경영상검사서 특징적 소견 양측 측두두정엽에 포도당 대사 저하 피츠버스화합물 또는 FDDNP와 같은 리간드를 이용한 검사에서 특징적인 소견
E. 가족 내에 보통염색체우성 유전변이(autosomal mutation) 확인
출처: 대한치매학회, 2021 IWG, International Working Group

표 1.10 알츠하이머병의 IWG-2 진단기준 일부 발췌

전형적 알츠하이머병 진단기준(항상 A+B)
A. 특정 임상 표현형 (중 략)
B. 알츠하이머병리에 대한 생체내 증거(다음 중 하나) - $A\beta_{1-42}$ 감소 및 총타우 또는 인산화 타우 증가 - 아밀로이드PET에서 방사성동위원소 섭취 증가 - 보통염색체우성유전 알츠하이머병 관련 유전자(<i>PSEN1</i> , <i>PSEN2</i> , <i>APP</i>) 돌연변이
비전형 알츠하이머병 진단기준(항상 A+B)
A. 특정 임상 표현형(다음 중 한 가지) (중 략)
B. 알츠하이머병리에 대한 생체내 증거(다음 중 하나) - $A\beta_{1-42}$ 감소 및 총타우 또는 인산화 타우 증가 - 아밀로이드PET에서 방사성동위원소 섭취 증가 - 보통염색체우성유전 알츠하이머병 관련 유전자(<i>PSEN1</i> , <i>PSEN2</i> , <i>APP</i>) 돌연변이
임상전단계 알츠하이머병 진단기준
알츠하이머병 위험이 있는 무증상 환자(A+B)
A. 특정 임상 표현형은 없음(두 가지 모두 필요) - 해마 유형 건망형증후군이 없음 - 비전형알츠하이머병의 어떠한 임상표현형도 아닐 것
B. 알츠하이머병리에 대한 생체내 증거(다음 중 하나) - $A\beta_{1-42}$ 감소 및 총타우 또는 인산화 타우 증가 - 아밀로이드PET에서 방사성동위원소 섭취 증가
알츠하이머병 위험이 있는 증상전단계 환자(A+B)
A. 특정 임상 표현형은 없음(두 가지 모두 필요) - 해마 유형 건망형증후군이 없음 - 비전형알츠하이머병의 어떠한 임상표현형도 아닐 것
B. 보통염색체우성유전 알츠하이머병 관련 유전자(<i>PSEN1</i> , <i>PSEN2</i> , <i>APP</i>)의 입증된 돌연변이 소견 혹은 21번 염색체 세염 색체 소견(다운증후군)
출처: 대한치매학회, 2021 IWG, International Working Group; PET, Positron Emission Tomography

표 1.11 알츠하이머병의 NIA-AA 진단기준 일부 발췌

추정알츠하이머치매: 핵심 임상기준	
A. 환자가 다음 기준에 해당할 때 추정알츠하이머치매로 진단한다. (중략)	
B. 보다 확실한 추정알츠하이머 치매	
1. 인지 감퇴의 증거를 동반한 추정알츠하이머치매	추정알츠하이머치매의 핵심 임상기준을 만족하는 환자 중에서 인지 감퇴의 증거가 확인될 경우, 현재 상태가 활동성이 고 진행되는 양상의 병리 과정에 의할 가능성을 높임. 그러나 이것이 꼭 알츠하이머 병리에 특징적인 양상이라는 의미 는 아님. 인지 감퇴의 증거는 정보제공자로부터 얻은 병력 및 공식적인 신경심리검사나 표준화된 인지상태평가로부터 점진적인 인지기능저하가 확인되었다는 의미임
2. 알츠하이머병 원인 유전자돌연변이를 동반한 추정알츠하이머치매	추정알츠하이머치매의 핵심 임상기준을 만족하는 환자 중에서 알츠하이머병의 원인 유전자 돌연변이(<i>APP</i> , <i>PSEN1</i> , <i>PSEN2</i>)가 확인된 경우에는 현 상태가 알츠하이머병 병리에 의할 가능성이 높아짐을 시사함. 그러나 아포지질단백질 $\epsilon 4$ 대립유전자의 존재만으로는 이 범주에 해당되지 않음
알츠하이머병 병태생리 과정에 대한 증거를 동반한 추정알츠하이머치매	
A. 주요 알츠하이머병 생물표지자는 다음 두가지 범주로 분류된다.	
1. 베타아밀로이드단백질 침착에 대한 생물표지자	- 낮은 뇌척수액 $A\beta_{42}$, 아밀로이드PET영상 양성
2. 신경세포 퇴행 혹은 손상에 대한 생물표지자	- 뇌척수액의 높은 총타우 및 인산화타우 수치, FDG-PET에서 측두전두엽 대사 저하, MRI영상에서 내측, 기저, 외측 측두엽 및 내측 두정엽의 불균형적 위축(비록 총타우에 비해 인산화타우가 알츠하이머병에 좀 더 특이적인 지표이기 는 하나, 이 연구에서는 총타우와 인산화타우의 가치를 동등하게 여기는 것으로 한다)

출처: 대한치매학회, 2021

NIA-AA, National Institute of Aging-Alzheimer Association, FDG-PET, fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography; MRI, magnetic resonance imaging

1.3.4 국내 이용현황

국내 알츠하이머병에서의 치매(F00) 및 알츠하이머병(G30) 환자 현황은 2022년 기준 약 65만명, 요양급여
비용 총액은 약 1.9조원이었다.

표 1.12 알츠하이머병에서의 치매(F00) 및 알츠하이머병(G30) 국내 환자 현황

	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년
알츠하이머병에서의 치매(F00, G30.-+)					
환자수(명)	441,456	495,117	522,502	559,244	589,201
청구건수(건)	2,824,326	3,188,239	3,411,144	3,632,228	3,807,810
요양급여비용총액(천원)	1,630,353,881	1,737,515,289	1,915,795,961	1,938,157,130	1,881,967,458
알츠하이머병(G30)					
환자수(명)	48,929	54,275	57,106	62,216	63,619
청구건수(건)	201,916	226,288	238,869	258,904	265,955
요양급여비용총액(천원)	50,225,558	61,276,887	70,720,221	79,658,675	80,280,808

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템

아포지단백E 검사는 2018년부터 아포지단백[정밀면역검사](D2630)로 검사코드가 변경되어 세부코드를
활용하여 알츠하이머병 환자에서의 사용량을 파악하고자 국민보험공단 통계관리부에 자료를 요청하여
확인하였다. 알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 검사는 2022년 246건의 사용량을 확인하였다.

표 1.13 알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 검사(D263005)

	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년
환자수(명)	129	162	149	149	246
총사용량(건)	129	162	149	152	246
진료금액(천원)	1,060	1,273	1,119	1,167	1,945

출처: 국민보험공단 통계관리부 제공(통계관리부-1669, 2023.7.14.)

아포지단백E 검사의 요양기관 종별 분포를 살펴보면, 2022년 기준 아포지단백E 검사는 종합병원급 이상 58.5%, 병원급 41.5%로 확인되었다.

표 1.14 알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 검사(D263005)-요양기관종별

연도	상급종합병원			종합병원			병원급			의원급		
	환자수	총사용량	(%)*	환자수	총사용량	(%)*	환자수	총사용량	(%)*	환자수	총사용량	(%)*
2018	2	2	(1.6)	44	44	(34.1)	83	83	(64.3)	-	-	-
2019	8	8	(4.9)	99	99	(61.1)	55	55	(34.0)	-	-	-
2020	3	3	(2.0)	92	92	(61.7)	54	54	(36.2)	-	-	-
2021	1	1	(0.7)	106	109	(71.1)	40	40	(26.8)	2	2	(1.3)
2022	3	3	(1.2)	141	141	(57.3)	102	102	(41.5)	-	-	-

출처: 국민보험공단 통계관리부 제공(통계관리부-1669, 2023.7.14.)

*환자수 기준으로 연도별 요양기관종별에 따른 백분율을 산출함

1.3.5 현존하는 의료기술

현재 알츠하이머병 진단을 위해 뇌척수액 검체를 이용한 생체표지자 검사는 비급여로 <표 1.15>와 같다.

표 1.15 국내 생체표지자 검사 종류

기술명	인산화타우단백 [효소면역측정법]	총타우단백[정밀면역검사]	아밀로이드 베타 [정밀면역검사]
보험분류번호	노-12	노-13	노-14
보험EDI코드	BZ012	BZ130	BZ140
급여여부	비급여	비급여	비급여
비고	뇌척수액 검체	뇌척수액 검체	뇌척수액 검체

1.4 체계적 문헌고찰 현황

현재까지 출판된 체계적 문헌고찰 문헌을 찾기 위하여 PubMed 및 구글에서 관련 문헌을 수기 검색하였다.

Talwar 등(2016)은 뇌척수액의 아포지단백E 농도는 알츠하이머 환자군에서 낮게 나타나는 경향이 있었으며, 표본수가 좀더 큰 하위그룹 분석에서 유의성이 있어 알츠하이머병 예측인자로서의 잠재적 가능성이 있다고 보았다.

Wang 등(2014)은 알츠하이머형 치매 환자에서 혈중 아포지단백E 농도는 낮게 나타나 알츠하이머병의 중요한 위험인자일 수 있으며 아포지단백E 농도 측정을 위한 표준화된 분석법을 토대로 추가적인 근거가 필요하다고 제시하였다.

표 1.16 체계적 문헌고찰 요약

제1저자 (연도)	국가	제목	선택문헌 (검색일)	결론
Talwar (2016)	인도	Meta-analysis of apolipoprotein E levels in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease	관찰연구 24개 (2006년 4월)	본 연구에서 뇌척수액 APOE 농도는 알츠하이머 환자군에서 낮게 나타나는 경향이 있고, 표본수가 좀 더 큰 하위그룹 분석에서 유의성이 있어 알츠하이머 예측인자로서의 잠재적 가능성을 제시하고 있음
Wang (2014)	중국	Meta-Analysis of Peripheral Blood Apolipoprotein E Levels in Alzheimer's Disease	환자-대조군 8개 (2013년 7월)	본 연구에서 알츠하이머형 치매 환자에서 낮은 수준의 혈중 APOE 농도를 보여 APOE가 알츠하이머형 치매의 중요한 위험인자였음. APOE측정을 위한 표준화된 분석법을 통한 추가 근거가 필요함

PubMed 및 구글 수기검색 결과, 검색일. 2023.5.16.

2. 평가목적

알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 검사의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

알츠하이머병 환자에서 아포지단백E 검사의 안전성 및 효과성을 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 체계적 문헌고찰의 핵심질문 및 방법은 평가목적에 고려하여 “아포지단백E 검사에 대한 안전성 및 효과성 평가 통합소위원회(소위원회)”의 논의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- 아포지단백E 검사는 인지장애가 있거나 알츠하이머병 의심 환자에서 알츠하이머병 진단보조 및 예후검사로 안전하고 효과적인가?

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분		세부내용
Patients (대상 환자)		인지장애 및 알츠하이머병 의심 환자
Intervention (중재검사)		아포지단백E 검사
Comparators (비교검사)		없음
Reference Standard (참고표준검사)		임상 판단
Outcomes (결과변수)	안전성	- 검사로 인한 부작용
	효과성	- 진단 측면 • 진단정확도 • 질병과의 연관성 - 예후 측면 • 질병 예후예측 • 예측정확도
	경제성	- 비용 절감 - 비용-효과
Time (추적기간)		제한하지 않음
Setting (세팅)		제한하지 않음
Study designs (연구유형)		비교연구 이상
연도 제한		제한하지 않음

1.3 문헌검색

문헌 검색에 사용한 검색어는 PICOTS-SD를 작성 후 제1, 2차 소위원회 논의를 거쳐 확정하였다(표 2.1).

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials를 이용하여 체계적 문헌고찰시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH 용어, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://ovidsp.tx.ovid.com

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.3).

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medric.or.kr/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/

1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

출판 연도는 제한하지 않았고, 출판 언어는 영어 및 한국어를 대상으로 하였다.

1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제

과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
• 인지장애 또는 알츠하이머병 의심 환자를 대상으로 한 연구 • 아포지단백E 검사를 수행한 연구 • 적절한 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구	• 실험실이나 동물 실험 연구(in vitro or animal studies) • 원저(original article)가 아닌 연구(reviews, editorial, letter and opinion pieces etc) • 증례보고 • 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우) • 한글 또는 영어 외 출판된 연구 • 중복 출판된 문헌, 원문 확보 불가

1.5 비뚤림위험 평가

비뚤림위험 평가는 연구설계 및 분석방법에서 예후요인의 효과추정치에 대한 결함 정도를 평가하고자 Quality In Prognostic factor Studies (QUIPS)를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하였다(김수영 등, 2022; Grooten 등, 2019). 비뚤림위험에 대한 전반적인 평가는 6개 영역(연구 대상자, 탈락, 예후요인 측정, 건강결과 측정, 다른 예후요인에 대한 보정, 통계방법과 보고)의 신호질문에 대한 응답을 바탕으로 ‘높음’, ‘낮음’, ‘중등도’로 평가한다. Agbor 등(2019)에서 제안한 방법을 토대로 각 영역 내 신호질문들의 비뚤림위험 ‘낮음’이 2/3 초과이면 해당 영역의 비뚤림위험은 ‘낮음’, 1/3 초과~2/3 이하이면 ‘중등도’, 1/3 이하이면 ‘높음’으로 평가하였다. QUIPS 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 두 검토자가 의견합일을 이루어 완성하도록 하였다. 검토과정에서 의견 불일치가 있을 경우 회의를 통해 논의하여 합의하였다.

자료추출양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정되었다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 중재검사, 안전성 결과, 효과성 결과 등이 포함되었다(부록 4).

1.7 자료합성

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

진단정확도 연구는 두 가지 의료결과 척도(민감도/특이도, 양성예측도/음성예측도, 양성우도비/음성우도비) 등을 동시에 보고한 경우 메타분석을 수행하나 진단 검사의 메타분석이 불가능한 경우, 예를 들어 환자

수를 보고하지 않거나 불확실한 경우에는 문헌에서 보고한 민감도, 특이도, 곡선하면적(area under the curve, AUC) 등을 기술하고 질적 검토를 하였다.

예후연구는 다양한 추정치(오즈비 및 위험비 등)를 제시한 경우 추정치를 나누어 메타분석을 수행하나, 문헌 수가 적으면서 추정치가 다른 경우, 표준오차를 알 수 없는 경우, 다양한 임계점 등을 제시한 경우에는 문헌에서 보고한 추정치를 기술하고 질적 검토를 하였다.

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래와 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

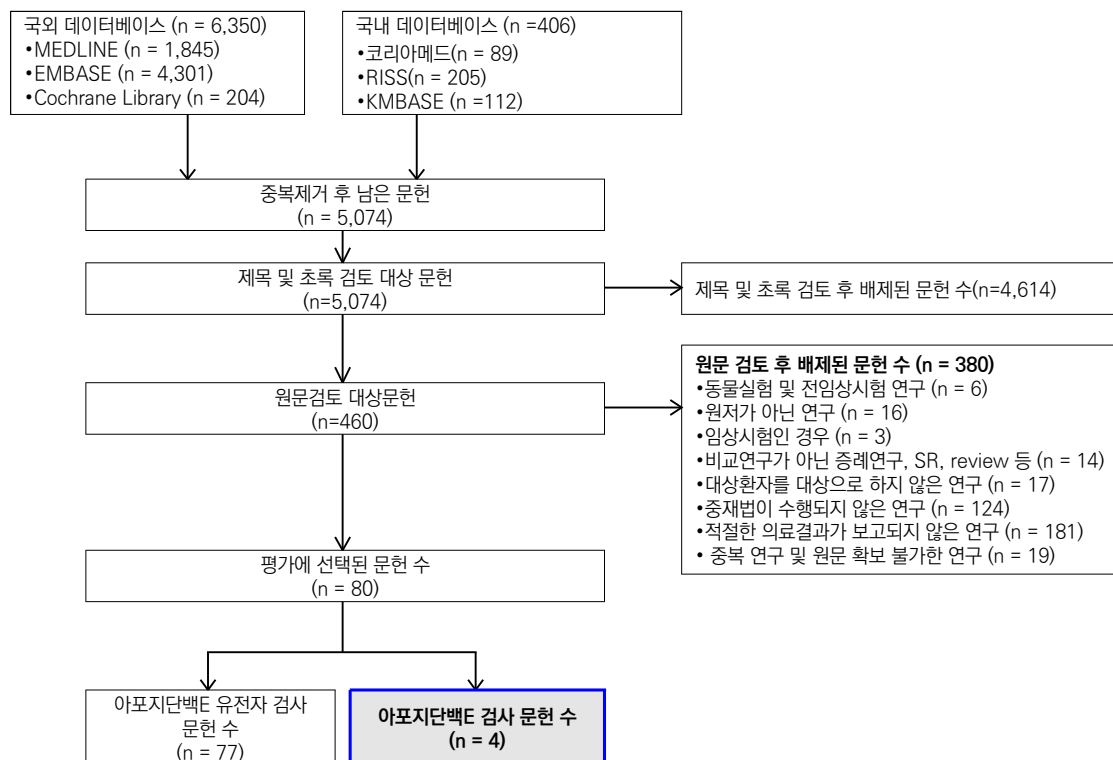
표 2.5 권고등급 체계 및 정의

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

1. 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 6,756건이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 1,682건을 제외한 5,074건을 문헌선택과정에 사용하였다.

제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관있는 460건의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 이에 대해 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 최종적으로 4편을 선정하였다(국내 0, 국외 4). 본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 출판연도 순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 [별첨 2]에 기술하였다.



*1편의 문헌(Doecke 등, 2012)은 유전자 검사결과와 혈청검사 모두 제시

그림 3.1 문헌선정흐름도

2. 안전성 및 효과성

2.1 선택문헌특성

최종 선택문헌은 코호트 연구 2편, 코호트내 환자-대조군 연구 1편, 환자-코호트 연구 1편이었다. 교신저자의 국가를 기준으로 연구수행 국가를 살펴보면, 유럽인 네덜란드, 스웨덴, 미국, 호주 각각 1편이었고, 출판연도는 2012년부터 각각 1편이었다.

문헌들의 대상자 수는 229~1,351명 범위였고, 모두 혈청 아포지단백E 농도를 측정하기 위해 면역측정법을 사용하였다.

검사수행에 따른 부작용을 보고한 문헌은 없었으며, 대상자의 평균연령 분포는 67~78세, 성별 분포는 여성의 비율이 42~59%의 분포를 보였다. 효과성 지표 중 질병과의 연관성을 제시한 연구 1편, 예측정확도 연구 1편, 질병 예후예측 2편이었다.

알츠하이머형 치매 진단은 다양한 신경학적 검사와 함께 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA), National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA), the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) 도구로 치매 진단을 정의하였다.

표 3.1 선택문헌 특성

제1저자 (연도)	국가	연구설계	추적관찰기간	연구대상자	대상자수	성별 (여성%)	평균연령	측정방법	효과성	진단기준
Doecke (2012)	호주	환자-대조군*	NA	AD, 건강대조군	961	58.5%	-	면역분석법	질병과의 연관성	NINCDS-ADRDA
van Harten (2017)	네덜란드	코호트	2.3년 (1.3)	SCD, MCI	223	42%	67.1(8.2)	면역분석법	질병 예후예측	NINCDS-ADRDA, NIA-AA
Koch (2020)	미국	환자-코호트	중위수 5.9년 (범위: 3.7-6.5)	치매, 정상 인지군 또는 MCI	1,351	47.3%	78(76-81)	면역분석법	질병 예후예측	DSM-IV, NINCDS-ADRDA
Palmqvist (2023)	스웨덴	코호트	6년 이내	인지장애가 없는 군, SCD 또는 MCI	693	53.2%	71.9(5.6)~ 73.0(5.3)	면역분석법	예측정확도	DSM-V, NIA-AA

*코호트(Australian Imaging Biomarker and Lifestyle study, AIBL)로부터 대상표본 추출

AD, Alzheimer's disease; SCD, subjective cognitive decline; MCI, mild cognitive impairment; NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NIA-AA, National Institute on Aging-Alzheimer's Association; DSM, the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; NA, not applicable; -, not reported

2.2 비뚤림위험 평가

최종 선택문헌 4편 중에서 예측정확도와 질병 예후예측을 보고한 3편에 대해 QUIPS 도구를 이용하여 비뚤림위험 평가를 수행하였다.

‘연구대상자(Study participation)’ 영역은 3편 모두 연구대상자의 특징 및 선택/배제 기준을 제시하여 비뚤림위험 ‘낮음’으로 평가하였고, ‘연구의 탈락(Study attrition)’ 영역은 정보가 없어 중도탈락한 참가자의 특징, 어떤 정보로 추적관찰이 실패했는지에 대한 이유, 추적탈락에 따른 참가자 특성 등을 보고하지 않아 비뚤림위험 ‘중등도’로 평가하였다. ‘예후요인 측정(Prognostic factor)’ 영역은 임계값 정보가 없고, 눈가림을 하지 않았거나 누락된 예후요인 자료에 대한 기술이 없는 경우 비뚤림위험 ‘중등도’로 평가하였다. ‘결과측정(Outcome measurement)’ 영역은 결과변수 정의에 대해 임상적 진단을 보고하여 비뚤림위험 ‘낮음’으로 평가하였고, ‘교란변수(Study confounding)’ 및 ‘통계분석과 보고(Statistical analysis and reporting summary)’ 영역은 분석모형, 보정변수 등에 대해 언급이 있으면 비뚤림위험 ‘낮음’으로 평가하였다.

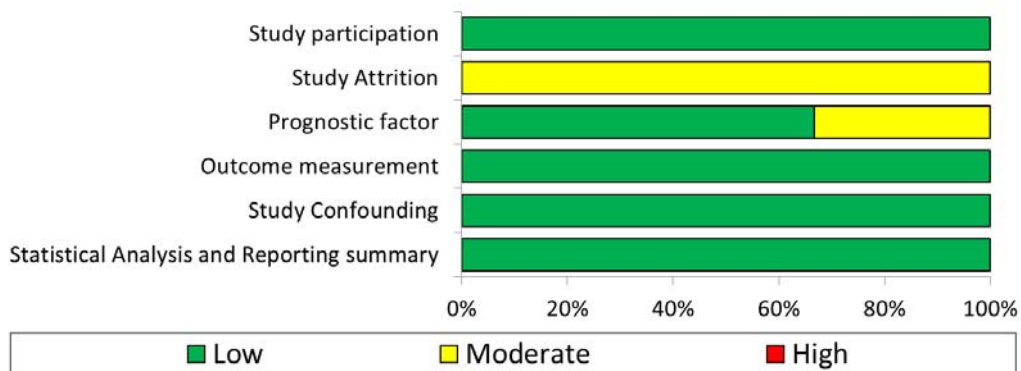


그림 3.2 QUIPS를 적용한 비뚤림위험 그래프

	Risk of Bias					
	Study participation	Study attrition	Prognostic factor	Outcome measurement	Study Confounding	Statistical Analysis and Reporting summary
van Harten (2017)	✓	⚠	✓	✓	✓	✓
Koch (2020)	✓	⚠	⚠	✓	✓	✓
Palmqvist (2023)	✓	⚠	✓	✓	✓	✓

✓ 낮음
⚠ 중등도
✗ 높음

그림 3.3 QUIPS를 적용한 비뚤림위험에 대한 평가 결과 요약

2.3 안전성 평가결과

아포지단백E 검사의 안전성은 검사관련 위해를 보고한 연구는 없었다.

2.4 효과성 평가결과

아포지단백E 검사의 효과성은 진단 측면에서 진단정확도와 질병과의 연관성, 예후 측면에서 예측정확도 및 질병의 예후예측에 대해 평가하였다.

2.4.1 진단정확도

혈청 아포지단백E 검사와 알츠하이머형 치매 사이의 진단정확도를 보고한 연구는 없었다.

2.4.2 질병과의 연관성

혈청 아포지단백E 검사와 알츠하이머형 치매 사이의 연관성을 보고한 문헌은 1편이었다.

연구대상자 총 961명 중에서 알츠하이머병 환자군은 207명이었고, 건강대조군은 754명이었다. 두 군 사이의 아포지단백E 농도 차이는 일반화 선형모형을 통해 추정된 결과, 알츠하이머병 환자에서 추정값은 낮게 나타나는 경향이 있으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 참고로 이 연구에서는 아포지단백E 이외에 26종의 생체표지자와 비교하였으며, 다중 비교의 오류를 보정하기 위해 Bonferroni 검정으로 통계적 유의수준은 0.03%에서 판단하였다.

표 3.2 질병과의 연관성

제1저자(연도)	국가	대상자수(명)		모형	추정값	p-value
		AD	건강대조군			
Doecke (2012)	호주	207	754	GLM(β)	0.97*	0.042**

AD, Alzheimer's disease; GLM, generalized linear model

*adjusted for age, sex, *APOE* genotype

**Using the Bonferroni multiple adjustment approach, the value for P value comparison was 0.0003 (0.05/174).

2.4.3 예측정확도

예측정확도를 보고한 문헌은 1편이었다. 추적관찰기간 6년 이내 알츠하이머병 예측정확도는 인지장애가 없는 군에서 AUC 0.68, 경도인지장애 환자에서 AUC 0.68로 보고하였다. 이 연구에서는 베타아밀로이드 ($A\beta_{42}/A\beta_{40}$), 타우(P-tau217 N-terminal) 등의 생체표지자와 비교하였을 때, 예측정확도는 유의한 차이가 없었다.

표 3.3 예측정확도

제1저자(연도)	국가	대상자	추적관찰 기간	전체	발생자수 (%)	진단정확도 AUC
Palmqvist (2023)	스웨덴	인지장애가 없는 군	6년 이내	342	29(8.5)	0.68 [0.59, 0.77]
		MCI		194	99(51.0)	0.68 [0.61, 0.75]

AUC, area under curve; MCI, mild cognitive impairment

2.4.4 질병 예후예측

알츠하이머형 치매에 대한 예측위험비를 보고한 문헌은 총 2편이었다.

van Harten 등(2017)의 연구는 주관적 인지감소가 있거나 경도인지장애가 있는 자를 대상으로 평균 2.3년 추적관찰하였으며, 각각 치매발생률은 12.6%, 40.8%로 아포지단백E 농도 증가에 따른 알츠하이머병 예측위험비의 유의한 차이는 없었다. Koch 등(2020)의 연구는 치매환자와 정상인지군 및 경도인지장애 환자군을 대상으로 중위수 5.9년 추적관찰하였으며, 치매발생률은 34.3%이었고, 아포지단백E 농도 증가에 따른 알츠하이머병의 예측위험비는 유의한 차이가 없었다. 두 연구 모두 1 SD 단위당 위험비를 제시하였으나, 1 SD에 대한 농도를 제시하지 않아 메타분석을 수행하지 않았다.

표 3.4 질병 예후예측

제1저자 (연도)	국가	ApoE농도	전체	발생자수 (%)	결과형태		
		mean/ [median]			단위	추정값 (95% CI)	
van Harten (2017)	네덜란드	[28.6] mg/L	207*	26(12.6)	HR [†]	1 SD [§] increase	1.00 (0.6–1.6)
		[27.8] mg/L	223**	91(40.8)	HR [†]	1 SD [§] increase	1.00 (0.8–1.2)
Koch (2020)	미국	4.4 mg/dL	1,351	464(34.3)	HR [‡]	1 SD increase	0.88 (0.77–1.00)

ApoE, apolipoprotein E; HR, hazard ratio; SD, standard deviation; CI, confidence interval

*주관적 인지감소 대상자; **경도인지장애 대상자; † adjusted for age, sex, baseline MMSE (Mini-Mental State Examination) and baseline diagnosis; ‡ adjusted for age, sex, race/ethnicity, clinic site, fasting status, education, weekly number of alcoholic drinks, smoking status, body mass index, lipid-lowering medication use, history of cardiovascular disease, history of diabetes, Center for Epidemiologic Studies Depression scale score, treatment assignment, and APOE ε4 carrier status; § log -transformed

3. 경제성 평가

아포지단백E 검사의 경제성은 경제성 관련 지표를 보고한 연구는 없었다.

IV

결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

아포지단백E 검사의 체계적 문헌고찰 결과, 평가에 활용된 문헌은 총 4편(환자-대조군 연구 1편, 환자-코호트 연구 1편, 코호트 연구 2편)으로 아포지단백E 검사의 안전성 및 효과성의 결과를 정리하면 다음과 같다.

1.1 안전성

아포지단백E 검사관련 부작용 및 위해 등을 보고한 문헌은 없었다.

1.2 효과성

아포지단백E 검사의 효과성은 진단정확도를 보고한 문헌은 없었으며 질병과의 연관성, 질병 예후예측, 예측정확도에 대해 평가하였다.

아포지단백E 검사의 효과성을 평가하기 위해 알츠하이머병과의 연관성을 보고한 연구는 1편이었고, 알츠하이머병 환자와 건강대조군 사이 아포지단백E 농도는 유의한 차이가 없었다.

알츠하이머병에 대한 예측정확도를 보고한 문헌은 1편으로 추적관찰기간 6년 이내 알츠하이머병 예측정확도는 인지장애가 없는 군에서 AUC 0.68, 경도인지장애 환자에서 AUC 0.68로 보고하였다. 알츠하이머병에 대한 예측위험비를 보고한 문헌은 총 2편으로 인지감소가 있거나 치매환자와 인지장애군, 인지장애가 없는 군을 모두 포함하여 추적관찰하였으며, 아포지단백E 농도 증가에 따른 알츠하이머병의 예측위험비는 유의한 차이가 없다고 보고하였다.

1.3 경제성

아포지단백E 검사의 경제성을 보고한 문헌은 없었다.

2. 결론

소위원회에서는 아포지단백E 검사의 안전성은 체외검사로 환자에게 직접적으로 위해를 가하지 않아 안전한 기술로 평가하였다. 효과성 측면에서는 혈청 아포지단백E 농도와 알츠하이머병과의 연관성, 치매 예측위험비 및 예측정확도 등에서 유의한 차이가 없었다. 이에 인지장애가 있거나 알츠하이머병이 의심되는 환자

에서 아포지단백E 검사를 진단보조 및 예측검사로 사용하기에 문헌적 근거는 불충분하였으며 임상현장에서 아포지단백E 검사를 거의 사용하지 않는 검사라는 의견을 제시하였다.

2024년 제3차 의료기술재평가위원회(2024.03.08.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술 재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “알츠하이머병에서의 아포지단백E 검사”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 알츠하이머병 진단보조 및 예측검사로 거의 사용하지 않고, 임상적 효용성이 낮아 인지장애가 있거나 알츠하이머병 의심 환자를 대상으로 아포지단백E 검사를 ‘권고하지 않음’으로 심의하였다.



1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2024년 1월판.
2. 건강보험심사평가원 홈페이지 <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>
3. 국민건강보험공단 통계관리부-1669, 2023.7.14.
4. 김수영, 최미영, 김현정, 이유경, 박동아, 유수연, 이현정, 등. 임상진료지침 실무를 위한 핸드북 Version 2.0. 한국보건의료연구원, 대한의학회. 2022.
5. 대한진단검사의학회. 진단검사의학 제6판. 범문에듀케이션. 2021.
6. 대한치매학회. 치매 임상적 접근. 제3판. 대한의학. 2021.
7. 보건의료빅데이터개방시스템 홈페이지 <https://opendata.hira.or.kr/home.do>
8. 2023 the Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2023;19(4):1598-1695. doi: 10.1002/alz.13016.
9. Agbor VN, Aminde LN, Tianyi F-L, Mbanga CM, Petnga S-JN, Ditah C, Noubiap JJ. Atrial fibrillation among adults with heart failure in sub-Saharan Africa-prevalence, incidence and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2019;9(2):e022320. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022320.
10. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
11. Grooten WJA, Tseli E, Äng BO, Boersma K, Stålnacke B-M, Gerdle B, Enthoven P. Elaborating on the assessment of the risk of bias in prognostic studies in pain rehabilitation using QUIPS-aspects of interrater agreement. *Diagn. Progn. Res.* 2019;3:5. doi: 10.1186/s41512-019-0050-0.
12. Shin Joon-Ho . Dementia Epidemiology Fact Sheet 2022. *Ann Rehabil Med.* 2022;46(2):53-59. doi: 10.5535/arm.22027.
13. Talwar P, Sinha J, Grover S, Agarwal R, Kushwaha S, Srivastava MVP, Kukreti R. Meta-analysis of apolipoprotein E levels in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 2016;360:179-87. doi: 10.1016/j.jns.2015.12.004.
14. Wang C, Yu J-T, Wang H-F, Jiang T, Tan C-C, Meng X-F, Soares HD, Tan L. Meta-analysis of peripheral blood apolipoprotein E levels in Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2014;9(2):e89041. doi: 10.1371/journal.pone.0089041.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 아포지단백E 유전자 검사/아포지단백E 검사의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2023년 제6차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 6월 2일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2024년 제3차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2024년 2월 23일~2024년 2월 28일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 3월 8일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

아포지단백E 유전자 검사/아포지단백E 검사의 소위원회는 의료기술재평가자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 6인(신경과, 정신건강의학과, 진단검사의학과, 근거기반의학)으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 7월 25일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 9월 25일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 11월 27일
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 및 근거수준 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to July 11, 2023

(검색일: 2023. 07. 31.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	cognitive impairment.mp. or exp Cognitive Dysfunction/	95,621
	2	exp Cognition Disorders/	116,266
	3	exp Dementia/ or exp Alzheimer Disease/ or alzheimer.mp.	215,519
	4	cognitive defect.mp.	102
대상자 종합	5	or/1-4	324,924
중재	6	apolipoprotein* E.mp. or exp Apolipoproteins E/	29,249
	7	exp Apolipoprotein E4/ or apoe.mp.	26,790
	8	6 or 7	35,880
	9	serum.mp. or exp Serum/	1,263,944
	10	plasma.mp. or exp Plasma/	1,034,601
	11	exp Genetic Testing/ or exp Genetic Counseling/ or genetic test*.mp.	86,864
	12	or/9-11	2,265,673
중재 종합	13	8 and 12	10,469
대상자 & 중재	14	5 and 13	1,845

3.1.2 Ovid-Embase

검색기간: 1974년~현재

(검색일: 2023. 07. 31.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	Cognition Disorders.mp. or exp cognitive defect/	608,989
	2	cognitive impairment.mp.	133,841
	3	Cognitive Dysfunction.mp.	29,958
	4	alzheimer.mp. or exp Alzheimer disease/	255,594
	5	exp dementia/ or Dementia.mp.	475,992
대상자 종합	6	or/1-5	657,771
중재검사	7	apolipoprotein* E.mp. or exp Apolipoproteins E/	49,676
	8	exp Apolipoprotein E4/ or apoe.mp.	42,022
	9	7 or 8	59,272
	10	serum.mp. or exp Serum/	1,628,639
	11	plasma.mp. or exp Plasma/	1,396,136
	12	exp genetic analysis/ or exp genetic screening/ or genetic test*.mp.	499,717
	13	exp genetic counseling/	39,447
	14	or/10-13	3,340,671
중재 종합	15	9 and 14	17,477
대상자 & 중재	16	6 and 15	4,301

3.1.3 EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials

검색기간: ~2023년6월

(검색일: 2023. 07. 31.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	Cognitive Dysfunction.mp. or exp Cognitive Dysfunction/	5,272
	2	Cognition Disorders.mp. or exp Cognition Disorders/	7,269
	3	cognitive impairment.mp.	11,389
	4	cognitive defect.mp.	5,629
	5	exp Alzheimer Disease/ or alzheimer.mp.	8,643
	6	Dementia.mp. or exp Dementia/	19,333
대상자 종합	7	or/1-6	35,054
중재	8	exp Apolipoproteins E/ or exp Apolipoprotein E4/ or apolipoprotein* E.mp.	870
	9	apoe.mp.	949
	10	8 or 9	1,367
	11	exp Serum/ or Serum.mp.	119,875
	12	Plasma.mp. or exp Plasma/	112,996
	13	genetic test*.mp. or exp Genetic Testing/ or exp Genetic Counseling/	1,857
	14	or/11-13	218,717
중재종합	15	10 and 14	523
대상자 & 중재	16	7 and 15	204

3.2 국내데이터 베이스

(검색일: 2023. 07. 31.)

데이터베이스	연번	검색어	검색 문헌수	비고
KoreaMed	1	((("cognitive dystunction"[ALL]) OR ("cognitive impairment"[ALL]) OR ("cognitive disorder"[ALL]) OR ("cognitive defect"[ALL]) OR ("dementia"[ALL]) OR ("alzheimer"[ALL])) and (("Apolipoprotein E"[ALL]) OR ("apoe"[ALL])))	89	advanced search
	소계		89	
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	1	([ALL=cognitive] AND [ALL=apoe])	43	검색필드의 전체를 이용
	2	([ALL=dementia] AND [ALL=apoe])	43	
	3	([ALL=인지] AND [ALL=아포지단백])	9	
	4	([ALL=치매] AND [ALL=아포지단백])	12	
	5	([ALL=알츠하이머] AND [ALL=아포지단백])	5	
	소계		112	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	전체 : cognitive <AND> 전체 : apoe	93	상세검색 이용 국내학술지
	2	전체 : dementia <AND> 전체 : apoe	65	
	3	전체 : 인지 <AND> 전체 : 아포지단백	15	
	4	전체 : 치매 <AND> 전체 : 아포지단백	15	
	5	전체 : 알츠하이머 <AND> 전체 : 아포지단백	17	
	소계		205	

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가(QUIPS)

연번(Ref ID):		
1저자(출판연도):		
영역	신호질문	평가결과
1 연구대상자	(a) 연구에 적절한 자가 적절하게 참여함 (b) 대상 모집단 또는 관심 모집단에 대한 설명이 있음 (c) 기저상태연구 표본에 대한 설명이 있음 (d) 표본 추출과 모집에 대한 적절한 설명 있음 (e) 모집 기간 및 장소에 대한 적절한 설명이 있음 (f) 포함 및 제외 기준에 대한 적절한 설명 있음	☐ 낮음 ☐ 중등도 ☐ 높음
2 연구의 탈락	(a) 연구대상자에 대한 적절한 응답률 (b) 중도 탈락한 참가자에 대한 정보 수집 시도에 대한 설명 있음 (c) 추적 관찰 실패 이유 제공함 (d) 추적 관찰 실패 참가자에 대한 적절한 설명 있음 (e) 연구 완료 참가자와 그렇지 않은 참가자 사이에 중요한 차이가 없음	☐ 낮음 ☐ 중등도 ☐ 높음
3 예후인자 측정	(a) 예후요인에 대한 명확한 정의 또는 설명이 제공됨 (b) 예후요인 측정방법이 적절하게 유효하고 신뢰할 수 있음 (c) 연속 변수가 보고되거나 적절한 임계점이 사용됨 (d) 예후요인 측정 방법 및 설정이 모든 연구대상자에 대해 동일함 (e) 연구 표본의 적절한 비율이 예후요인에 대해 완전한 데이터를 가지고 있음 (f) 누락된 예후요인 데이터에 적절한 대체방법이 사용됨	☐ 낮음 ☐ 중등도 ☐ 높음
4 결과 측정	(a) 결과에 대한 명확한 정의가 제공됨 (b) 사용된 결과 측정 방법이 적절하게 유효하고 신뢰할 수 있음 (c) 결과 측정 방법 및 설정이 모든 연구대상자에게 동일함	☐ 낮음 ☐ 중등도 ☐ 높음
5 다른예후인자 보정	(a) 다른 주요 예후요인이 모두 측정됨 (b) 측정된 주요 예후요인에 대한 명확한 정의가 제공됨 (c) 주요 예후요인 측정이 모두 적절하게 유효하고 신뢰할 수 있음 (d) 예후요인 측정 방법 및 세팅이 모든 연구대상자에서 동일함 (e) 다중 대체와 같은 예후요인의 결측값을 처리하기 위해 적절한 방법이 사용됨 (f) 중요한 예후요인이 연구 설계에 설명됨 (g) 중요한 예후요인이 분석에서 설명됨	☐ 낮음 ☐ 중등도 ☐ 높음
6 통계 분석과 보고	(a) 분석 전략의 적절성을 평가하기 위한 충분한 데이터 제시 (b) 모델 구축 전략이 적절하고 개념 틀 또는 모델을 기반으로 함 (c) 선택한 통계 모델이 연구 설계에 적합함 (d) 결과에 대한 선택적 보고가 없음	☐ 낮음 ☐ 중등도 ☐ 높음

4.2 자료추출 양식

연번(Ref ID)				
1저자(출판연도)				
연구특성	- 연구수행국가* - 연구설계			
연구방법	- 연구대상자 - 대대상자 수, 성별, 연령분포 - 검사법 (중재) 측정방법			
연구결과-안전성	검사로 인한 위해			
연구결과-효과성	- 효과성 - 질병과의 연관성: 오즈비, 위험비 등 - 예후 예측: 위험비, 누적발생률 - 진단정확도 및 예측정확도: 민감도, 특이도, 예측도 등			
		Sn*(%)	Sp*(%)	Accuracy*(%)
	중재검사	-	-	-
		-	-	-
*가능한 결과값을 추출함				
결론				
비고	참고사항 등			

* 제 1저자 기준

5. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Doecke JDL	Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease.	Archives of Neurology. 2012;69(10):1318-25.
2	van Harten ACJ	CSF ApoE predicts clinical progression in nondemented APOEepsilon4 carriers.	Neurobiology of Aging. 2017;57:186-94.
3	Koch MD	Association of Apolipoprotein E in Lipoprotein Subspecies With Risk of Dementia.	JAMA Network Open. 2020;3:e209250.
4	Palmqvist SS	An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease.	Alzheimer's & Dementia. 2023;19:1204-15.

발행일 2024. 7. 31.

발행인 이 재 태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-93872-71-0